

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

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

Utgitt: 6/2017 9. utgave

Bestillingsnummer: IS-2634

ISBN-nr. 978-82-8081-498-2

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

Tlf.: 810 20 050  
Faks: 24 16 30 01  
[www.helsedirektoratet.no](http://www.helsedirektoratet.no)

Nettadresse: <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer>

Forfattere: Norsk Bryst Cancer Gruppe (NBCG), hvor arbeidsutvalget (AU) i NBCG har hatt hovedansvaret. Følgende personer sitter i AU:  
Professor Bjørn Naume, Avdeling for kreftbehandling, Oslo universitetssykehus (leder)  
Overlege Turid Aas, Avdeling for Bryst- og endokrinkirurgi, Haukeland universitetssykehus (sekretær)  
Professor Steinar Lundgren, Kreftavdelingen, St. Olavs Hospital  
Seksjonsoverlege Ellen Schlichting, Seksjon for bryst og endokrin kirurgi, Oslo universitetssykehus  
Overlege Hans Petter Eikesdal, Avdeling for kreftbehandling og medisinsk fysikk, Haukeland universitetssykehus

Tidligere utgaver: 2007: IS-1524  
2013: IS-2063  
2014: IS-2169  
2014: IS-2201  
2014: IS-2232  
2014: IS-2265  
2015: IS-2316  
2016: IS-2440

## Forord

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

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

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

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

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

Disse nasjonale retningslinjene for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft er publisert 12. juni 2017.



Bjørn Guldvog  
Helsedirektør

# Innhold

<b>Nytt i denne utgave av handlingsprogrammet.....</b>	<b>8</b>
<b>1 Epidemiologi .....</b>	<b>10</b>
1.1 Forekomst av brystkreft.....	10
1.2 Overlevelse.....	11
<b>2 Mammografiscreening og oppfølging av kvinner med økt risiko for brystkreft .....</b>	<b>13</b>
2.1 Mammografiscreening (50-69 år).....	13
2.2 Kvinner hvor det etter genetisk utredning er påvist arvelig økt risiko for brystkreft.....	13
2.3 Kvinner operert for brystkreft/DCIS.....	14
2.4 Kvinner som har fått påvist epitelhyperplasier med atypi eller LCIS.....	15
2.5 Kvinner behandlet med kappefelt (eller andre strålebehandlingsopplegg nær brystene) for Morbus Hodgkin.....	15
2.6 Screening for brystkreft hos kvinner som sakl gjennomgå benign brystkirurgi.....	15
<b>3 Forløpstider.....</b>	<b>16</b>
3.1 Om pakkeforløp for kreft.....	16
3.2 Forløpstider for brystkreft.....	17
3.3 Tilleggsanbefalinger vedrørende pasientforløp for brystkreftpasienter.....	17
<b>4 Diagnostisering og utredning .....</b>	<b>19</b>
4.1 Utredning av pasienter med mulig brystkreft.....	19
4.2 Aktuell utredning .....	19
4.2.1 Anamnese.....	19
4.2.2 Klinisk undersøkelse av mammae.....	20
4.2.3 Henvisningen.....	20
4.2.4 Klinisk Mammografi .....	20
4.2.5 Ultralydundersøkelse.....	21
4.2.6 Trippel-diagnostikk.....	21
4.2.7 Magnetresonanstomografi (MR).....	22
4.2.8 Tomosyntese: Digital bryst tomosyntese (DBT).....	23
4.2.9 Kontrastmammografi.....	23
4.2.10 Invasiv diagnostikk.....	24
4.2.11 Diagnostisk åpen biopsi/merkebiopsi.....	26
4.3 Andre undersøkelser.....	26
4.3.1 Positron-emisjons-tomografi (PET).....	26
4.4 Premaligne forandringer i brystet.....	27
4.4.1 Sylindercellelesjoner og Flat epitelial atypi (FEA).....	28
4.4.3 Lobulær neoplasi – ALH og LCIS.....	29
4.4.4 Ductalt carcinoma in situ (DCIS) .....	30
4.5 Utredning og diagnostikk ved påvist invasiv brystkreft.....	31
4.5.1 Utredning av operabel brystkreftsykdom .....	31
4.5.2 Utredning av inoperabel brystkreftsykdom .....	32
4.5.3 Patologidiagnostikk av betydning for behandlingsvalg ved invasiv brystkreft.....	32
4.6 Stadielinndeling .....	39

4.7	TNM-klassifikasjon.....	40
<b>5</b>	<b>Kirurgisk behandling av lokalisert sykdom/Kurativ behandling.....</b>	<b>44</b>
5.1	Innledning.....	44
5.2	Kirurgisk taktikk og teknikk.....	44
5.2.1	Diagnostisk biopsi.....	45
5.2.2	Reseksjon som del av brystbevarende kirurgi (evidensnivå A).....	45
<b>5.2.3</b>	<b>Ablatio/ mastektomi.....</b>	<b>48</b>
5.2.4	Vaktpostlymfeknutebiopsi (SNB) (evidensnivå A).....	49
5.2.5	Aksilledisseksjon (AD).....	51
5.3	Operasjonspreparater.....	52
5.4	Store T2 tumores hvor det utføres preoperativ systemisk behandling.....	52
5.5	Lokalavansert brystkreft.....	53
5.6	Aksillemetastase(r) (fra mammacancer) uten påvist primærtumor i bryst.....	55
5.7	Kirurgisk behandling av DCIS.....	55
5.8	Kirurgisk behandling av LCIS.....	56
5.9	Behandling av papillomer (105-108).....	56
5.10	Brystkreft hos elder.....	57
5.11	Brystkreft hos menn.....	57
5.12	Brystkreft hos gravide.....	58
5.13	Avansert (metastaserende) brystkreft.....	58
5.14	Risikoreduserende mastectomi.....	58
5.15	Rekonstruksjoner.....	59
5.15.1	Vurdering av rekonstruksjonsmetoder.....	59
5.15.2	Indikasjon: Hvilke kvinner bør få et slikt tilbud?.....	60
5.15.3	Pasientinformasjon.....	61
5.15.4	Komplikasjoner.....	61
5.15.5	Lipofilling.....	61
5.15.6	Hva kreves av kompetanse for å utføre rekonstruktiv kirurgi?.....	62
5.15.7	Oppfølging/kontroller.....	63
<b>6</b>	<b>Strålebehandling ved lokalisert sykdom.....</b>	<b>64</b>
6.1	Oversikt over indikasjoner og behandlingsopplegg ved postoperativ strålebehandling ved infiltrerende cancer.....	68
6.1.1	Etter brystbevarende operasjon.....	68
6.1.2	Etter mastektomi.....	69
6.1.3	Ved stor primærtumor (T3)/lokalavansert sykdom.....	69
6.1.4	Ved massivt ikke frie reseksjonsflater etter mastektomi.....	70
6.1.5	Samtidig kjemoterapi?.....	70
<b>6.1.6</b>	<b>Strålebehandling og brystproteser.....</b>	<b>70</b>
6.1.7	Strålebehandling og VAP (veneport).....	71
6.1.8	Strålebehandling og pacemaker.....	71
6.1.9	Samtidig adjuvant endokrin behandling.....	71
6.2	DCIS.....	71
6.3	Partiell brystbestråling.....	72
6.4	Integrert boost.....	72
6.5	Definisjon av målvolum i henhold til ICRU.....	72
6.6	Oversikt over volumdefinisjonene.....	74
6.7	Anbefalte målvolum og doser for postoperativ bestråling ved cancer mammae.....	75
6.7.1	GTV.....	75
6.7.2	CTV.....	75
6.7.3	CTV mamma CTVp_breast.....	75
6.7.4	CTV boost.....	76
6.7.5	CTV parasternal (CTVn_IMN).....	76
6.7.6	CTV aksille (CTVn_L1-L3).....	76

6.7.7	CTV supraclavikulærområdet (CTVn_L4).....	77
6.7.8	CTV brystvegg (CTVp_thoracic wall).....	77
6.7.9	ITV.....	78
6.7.10	PTV.....	78
6.8	<b>Risikoorganer.....</b>	<b>78</b>
6.8.1	Hjerte.....	78
6.8.2	Lunge.....	79
6.8.3	Medulla.....	79
6.8.4	Kontralateral mamma.....	79
6.8.5	Plexus brachialist.....	80
<b>7</b>	<b>Adjuvant systemisk behandling.....</b>	<b>81</b>
7.1	<i>Pasienter med følgende tumorkarakteristika er kandidater for adjuvant systemisk behandling.....</i>	<i>82</i>
7.2	<i>Adjuvant hormonbehandling.....</i>	<i>82</i>
7.2.1	Anbefalt behandling ved hormonreseptor positiv sykdom.....	85
7.3	<i>Ikke-hormonell behandling.....</i>	<i>90</i>
7.3.1	Kjemoterapi.....	90
7.3.2	Trastuzumab.....	94
7.3.3	Bruk av bisfosfonat.....	95
7.4	<i>Oversikt over anbefalt behandling.....</i>	<i>96</i>
7.5	<i>Alternative behandlingsregimer.....</i>	<i>97</i>
7.5.1	Spesielle instruksjoner ved ikke-hormonell behandling.....	98
7.5.2	Bivirkninger – overvåking og håndtering av disse.....	99
7.5.3	Spesielle forhold ved adjuvant behandling av HER2 positive pasienter hvor det er indikasjon for trastuzumab.....	100
<b>8</b>	<b>Behandling av lokalavansert brystkreft.....</b>	<b>102</b>
8.1	<i>Status for neoadjuvant kjemoterapi ved stadium III - oppsummering.....</i>	<i>102</i>
8.2	<i>Retningslinjer for behandling av lokalavanserte.....</i>	<i>103</i>
<b>9</b>	<b>Fertilitetsbevarende tilbud ved brystkreft.....</b>	<b>106</b>
9.1	<i>Hensikt og omfang.....</i>	<i>106</i>
9.2	<i>Ansvar.....</i>	<i>106</i>
9.3	<i>Bakgrunn og fremgangsmåte.....</i>	<i>106</i>
9.4	<i>Risiko for bedsatt fertilitet ved brystkreft.....</i>	<i>106</i>
9.5	<i>Pasientinformasjon.....</i>	<i>107</i>
9.6	<i>Regelverk.....</i>	<i>107</i>
9.7	<i>Behandlingsalternativer for å forebygge tap av fertilitet.....</i>	<i>107</i>
9.8	<i>Vurderingskriterier.....</i>	<i>109</i>
9.9	<i>Henvissningsinformasjon.....</i>	<i>109</i>
9.10	<i>Anbefalinger.....</i>	<i>110</i>
<b>10</b>	<b>Brystkreft under graviditet.....</b>	<b>111</b>
10.1	<i>Utredning.....</i>	<i>111</i>
10.2	<i>Behandling.....</i>	<i>111</i>
<b>11</b>	<b>Brystkreft hos menn.....</b>	<b>114</b>
11.1	<i>Forekomst.....</i>	<i>114</i>
11.2	<i>Biologi.....</i>	<i>114</i>
11.3	<i>Utredning.....</i>	<i>114</i>
11.4	<i>Behandling.....</i>	<i>114</i>
<b>12</b>	<b>Oppfølging og etterkontroll etter avsluttet kurativ behandling.....</b>	<b>116</b>
12.1	<i>Etterkontroll.....</i>	<i>116</i>
12.2	<i>Første postoperative kontroll (2-4 uker etter primæroperasjon).....</i>	<i>116</i>
12.3	<i>Videre etterkontroller.....</i>	<i>117</i>

12.4	<i>Kontrollhyppighet og innhold</i> .....	117
<b>13</b>	<b>Behandling av lokoregionale residiv</b> .....	<b>121</b>
<b>14</b>	<b>Behandling av metastaserende sykdom / Livsforlengende og palliativ behandling</b> <b>126</b>	
14.1	<i>Kirurgi ved avansert (metastaserende) brystkreft</i> .....	126
14.2	<i>Strålebehandling</i> .....	126
14.3	<i>Medikamentell endokrin behandling</i> .....	127
14.4	<i>Medikamentell cytostatisk behandling av metastatisk brystkreft</i> .....	130
14.4.1	Behandlingsanbefalinger: HER2 negative pasienter .....	132
14.4.2	Behandlingsanbefalinger HER2-positiv pasienter .....	135
14.5	<i>Skjelettmetastaser og bruk av benresorpsjonshemmer</i> .....	139
<b>15</b>	<b>Sjeldne svulster</b> .....	<b>142</b>
15.1	<i>Sarkomatoide karsinomer (metaplastisk karsinom)</i> .....	142
15.2	<i>Phyllodes tumor (tidligere kalt cystosarcoma phyllodes)</i> .....	142
15.3	<i>Sarkomer</i> .....	143
<b>16</b>	<b>Tiltak ved østrogenmangelsymptomer etter brystkreft</b> .....	<b>144</b>
16.1	<i>Behandlingsmuligheter</i> .....	144
16.1.1	Hormontilskudd.....	144
16.1.2	Ikke-hormonelle alternativ .....	146
16.1.3	Anbefaling ved hetetokter .....	147
16.1.4	Anbefaling ved atrofisk vaginitt .....	147
16.1.5	Hormonspiral.....	147
<b>17</b>	<b>Fysioterapi til brystkreftopererte kvinner</b> .....	<b>149</b>
17.1	<i>Forekomst av behandlingsrelaterte plager etter brystkreft</i> .....	149
17.2	<i>Fysioterapi til brystkreftopererte</i> .....	149
17.3	<i>Tverrfaglig informasjonsskriv til brystkreftopererte pasienter</i> .....	150
<b>18</b>	<b>Genetisk utredning for personer som har fått påvist brystkreft</b> .....	<b>152</b>
18.1	<i>Bakgrunn</i> .....	152
18.2	<i>Kriterier for genetisk utredning</i> .....	152
18.2.1	Mistanke om arvelig bryst- og eggstokkreft.....	152
18.2.2	Henvi sning til genetisk veiledning .....	153
18.2.3	Sjeldne arvelige krefttilstander .....	153
18.3	<i>Praktisk gjennomføring av genetisk utredning</i> .....	153
18.3.1	Gentesting.....	153
18.3.2	Henvi sning til genetisk veiledning .....	153
18.4	<i>Oppfølging og risikoregulerende tiltak</i> .....	154
18.4.1	Regelmessig kontroller av bryst.....	154
18.4.2	Risikoreduserende mastektomi .....	154
<b>19</b>	<b>Metode</b> .....	<b>156</b>
19.1	<i>Hva er nasjonale retningslinjer?</i> .....	156
19.2	<i>Kunnskapsbasert prosess</i> .....	156
19.3	<i>Gradering av kunnskapsgrunnlaget</i> .....	157
19.4	<i>Bakgrunn og arbeidsprosess</i> .....	158
19.4.1	Habilitet.....	165
19.4.2	Ressursmessige konsekvenser .....	165
19.4.3	Oppdatering av retningslinjene.....	165
<b>20</b>	<b>Vedlegg 1</b> .....	<b>167</b>
<b>21</b>	<b>Referanser</b> .....	<b>169</b>

# Nytt i denne utgave av handlingsprogrammet

## Nytt i niende utgave av handlingsprogrammet:

### Patologi

- I kapittelet om diagnostikk er patologidelen revidert.

### Brystkreft hos menn

- Det foreligger et nytt kapittel om brystkreft hos menn.

### Kirurgi

- **Det er vedtatt nye prosedyrer for klipsmerking av tumorseng ved BCT** og i tumor før neoadjuvant systemisk behandling BCT.
- **Lipofilling og registrering av slik behandling:** Det er utarbeidet nye retningslinjer og krav om registrering av lipofilling i NBCR.
- **Presisering vedrørende bilateral ca mamma:** Preoperativ behandling for stor tumor på den ene siden, cT1-2 cN0 på kontralateral side: Ved kirurgi kan SN diagnostikk gjøres og tolkes i tråd med Z0011 studien på kontralateral side.
- **Når cT2 ved operasjon viser seg å være pT3:** Disse pasientene bør ha systemisk behandling som lokalavansert brystkreft, men hvor all behandling gis adjuvant. Ved primæroperasjon uten preoperativ behandling for cT2 tumor og hvor det postoperativt ble påvist pT3 og mikrometastaser til SN, kan AD utelates.
- **Vanskelige lokoregionale residiv** med spørsmål om kirurgisk behandling: pasientene bør henvises til regionalt senter for multidisiplinær vurdering.

### Strålebehandling

- Ut i fra foreliggende dokumentasjon inkludert betydningen av tumor og lymfeknutestadium, og også oversikt over sannsynlig drenering av lymfe til parasternale lymfeknuter, anbefales bestråling av parasternalområdet ved følgende situasjoner:
  - Ved påvist metastase til axille og samtidig medialt eller sentralt lokalisert tumor med høy residivrisiko (for eksempel stor tumor, utbredte axillære lymfeknutemetastaser eller ugunstige tumorbiologiske karakteristika)
  - Positiv sentinel node i mamma internagebetet.



- En del pasienter med T3 tumores blir av og til operert primært (ikke erkjent før operasjonen). I så fall gjelder de retningslinjer for postoperativ strålebehandling som ved lokalavansert brystkreft.
- Det er vedtatt endringer i kirurgi/ståleterapiretningslinjer knyttet til Boostbestråling.

### **Medikamentell systemisk behandling**

- Variabiliteten gjør at eksakte cut-off for Ki67 som utgangspunkt for valg av adjuvant behandling, forlates. Adjuvant behandlingsskjema er derfor endret. Genprofiltester (Oncotype Dx/Mammaprint/Prosigna) har god dokumentasjon for å gi prognostisk informasjon ut over tradisjonelle histopatologiske analyser. Testene er nyttige som verktøy for å skille risikoprofil hos HER+ HER2-pasienter; LumA versus LumB, som har betydning for behandlingsvalg. Som følge av dette er det vedtatt å inkludere bruk av slike tester.

### **Metastatisk sykdom**

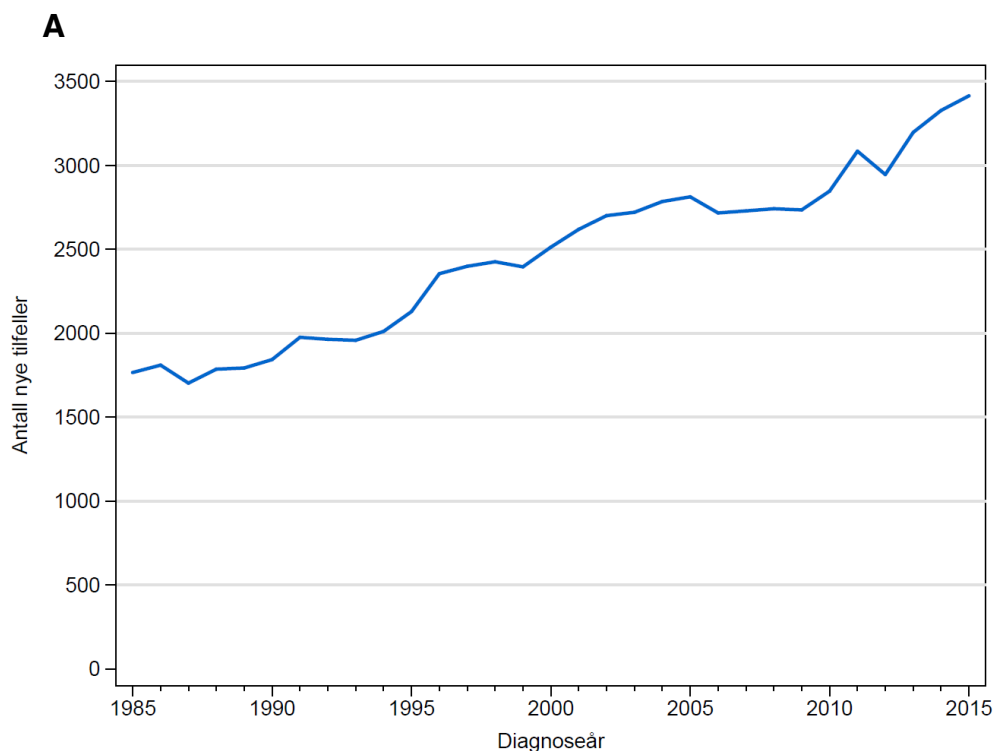
- Det poengteres at for pasienter med hormonsensitiv metastatisk brystkreft er endokrin behandling «drug of choice» selv ved viscerale metastaser, med noen få unntak.
- Palbociclib i kombinasjon med AI er inkludert i retningslinjene for endokrin behandling hos undergrupper i første linje, på linje med andre behandlingsvalg. Palbociclib i kombinasjon med fulvestrant er på samme måte inkludert i retningslinjene som behandlingsvalg i andre linje.
- Konferer nytt behandlingsalgoritme for full oversikt (se under fanen behandlingsskjemaer)

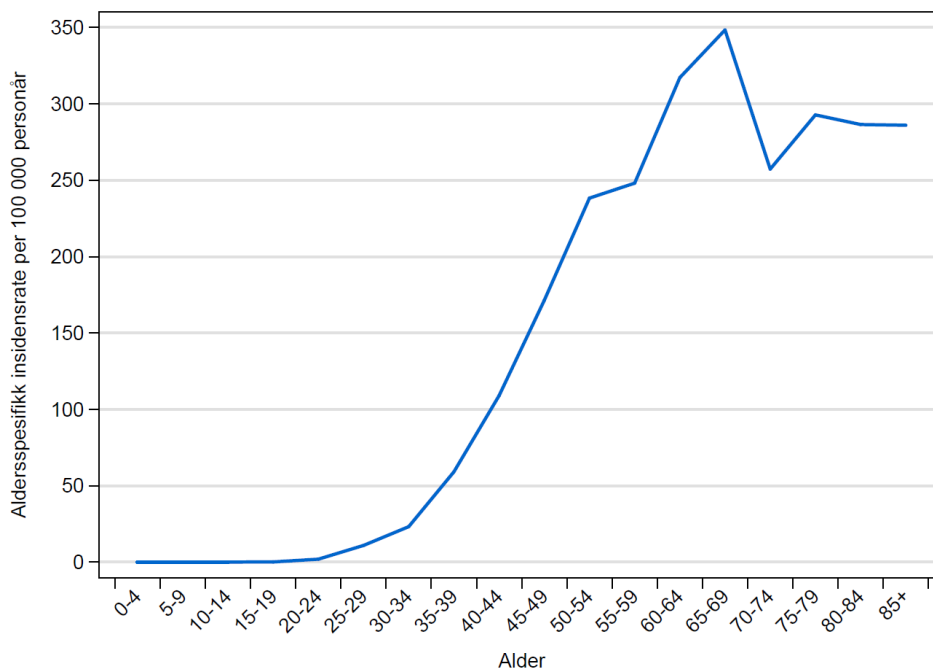
# 1 Epidemiologi

## 1.1 Forekomst av brystkreft

Brystkreft er den klart hyppigste kreftformen hos kvinner, og utgjør 22 % av alle krefttilfeller hos kvinner. Den kumulative risiko for å utvikle brystkreft fram til 75 års alder er 8.5 %. I 2015 fikk 3415 kvinner og 24 menn brystkreft i Norge. Til sammenligning rammet sykdommen 1235 kvinner i 1970. Den aldersstandardisert insidens har økt fra 60.6 per 100 000 i perioden 1956-1960 til 123.3 i 2011-2015. Brystkreft rammer først og fremst kvinner over 50 år. Kun 5.1 % av nye tilfeller inntraff hos kvinner under 40 år i årene 2009-2015. Brystkreft utgjør 34 % av all kreft hos kvinner i alderen 25-49 år. I perioden 2011-2015 hadde Oslo den høyeste aldersjusterte forekomst av brystkreft og Finnmark den laveste (henholdsvis 147.3 og 104.3 per 100 000 personår).

*Figur 1. Antall nye tilfeller per år 1988 – 2015 (A) og aldersjustert insidensrate etter alder ved diagnose 2009 - 2015 (B) (etter tall fra Kreftregisteret)*



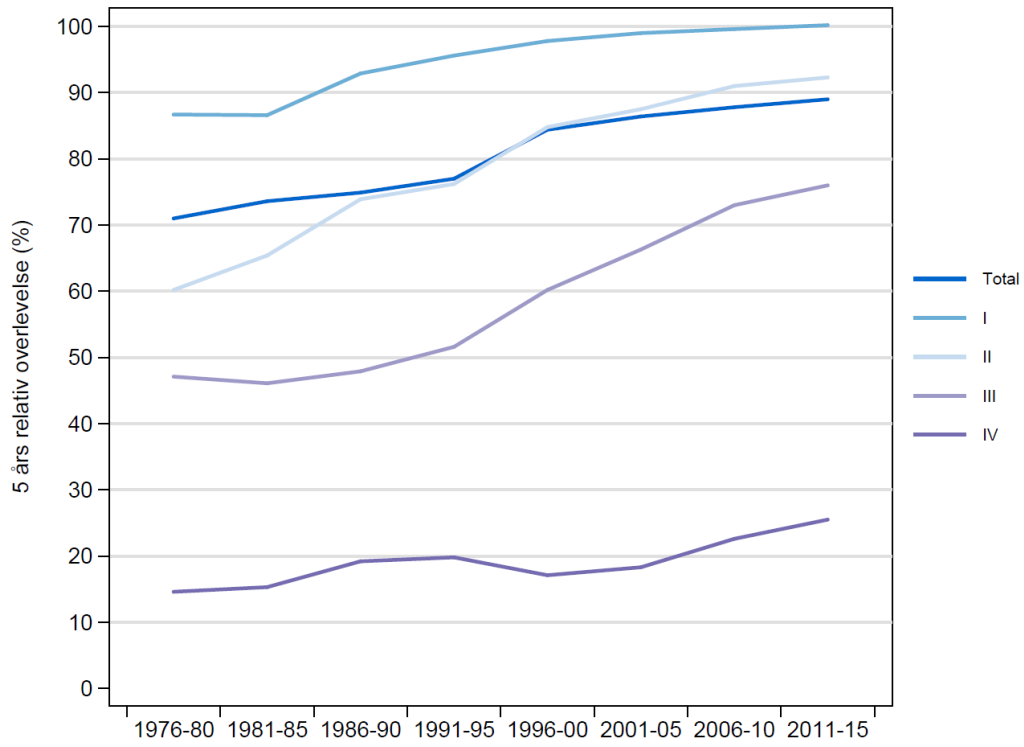
**B**

## 1.2 Overlevelse

I 2014 døde 663 kvinner og 6 menn av brystkreft (1). Brystkreft er den viktigste årsak til tapte leveår hos kvinner opp til 65 år og rangerer således foran både hjerte/kar sykdommer og ulykker. Ved utgangen av 2015 hadde 44182 kvinner diagnosen brystkreft i Norge. Prognosen ved brystkreft er sterkt avhengig av stadium, som igjen kan påvirkes av tidlig diagnostikk. Resultater fra det norske mammografiscreeningprogrammet viser at de som møtte til screening hadde en 43 % lavere brystkreftdødelighet enn de som ikke møtte (2).

For årene 2011-2015 var fem års relativ overlevelse 100% ved stadium I (svulststørrelse  $\leq 2$  cm uten spredning til lymfeknuter) mot 25.5 % hvis det forelå fjernspredning på diagnostetidspunktet. Det er kjent at brystkreftpasienter har en klar overdødelighet i mer enn 20 år etter at diagnosen er stillet. Ett år etter operasjon er 97,8 % i live. Etter 15 år er 76.1 % i live. Man ser ennå ikke hele effekten på overlevelse av av adjuvant bruk av aromatasehemmere til postmenopausale, trastuzumab til HER2 positive eller bruken av taxaner.

*Figur 2. 5-års relativ overlevelse for brystkreft (ICD-10: C50) etter stadium og oppfølgingsperiode (1976-2015). Kilde: Cancer in Norway 2015 (1).*



## 2 Mammografiscreening og oppfølging av kvinner med økt risiko for brystkreft

### 2.1 Mammografiscreening (50-69 år)

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

Det foreligger resultater fra flere undersøkelser i Skandinavia, Europa for øvrig og USA som viser en klar reduksjon av brystkreftdødeligheten som følge av systematisk screening (2-10) (Evidensnivå A). Det norske Mammografiprogrammet (MP), som ble landsdekkende fra februar 2004, tilbyr alle norske kvinner i alderen 50-69 år 2-plans mammografi av hvert bryst hvert 2. år. Dette er et kvalitetssikret program som legger til grunn de europeiske retningslinjer for screening. Forskningsrådet publiserte i 2015 en uavhengig vurdering av resultater fra Mammografiprogrammet. Evalueringen konkluderer med at Mammografiprogrammet tilnærmet oppfyller målet om 30% redusert dødelighet av brystkreft blant de som blir invitert og anbefaler at programmet fortsetter (11).

#### Anbefalinger

- **Alle norske kvinner i alderen 50-69 år bør gjennomgå 2-plans mammografi av hvert bryst hvert 2. år.**
- **Det er per i dag ingen offentlig anbefaling om mammografiscreening utenfor denne aldersgruppen.**
- **Mammografi hvert 2. år slik innført i det norske Mammografiprogrammet, anses å være tiltsrekkelig**
- **Kvinner med innlagt (silikon-)proteser skal også inngå i Mammografiprogrammet selv om diagnostikken er mindre sikker i disse tilfeller.**
- **Ultralyd inngår ikke som del av Mammografiprogrammet, selv ikke hos kvinner med innsatt brystprotese**

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

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

Ved mistanke om arvelig risiko for brystkreft skal en kvinne henvises til vurdering hos klinisk genetiker før et eventuelt screeningopplegg blir iverksatt.

Dette er viktig både for å sikre seg at det virkelig foreligger en økt risiko, og for at kvinnen får en korrekt oppfølging avhengig av risikonivå

Ved påvist høypenetrant genfeil skal kvinnen gis tilbud om årlig MR av bryst. Undersøkelsene bør starte ved 25 års alder ved *BRCA1*- og *BRCA2*-genfeil, og fra 20 års alder ved *TP53*- og *PTEN*-genfeil. Siden sensitiviteten ved MR ved DCIS er lav bør det i tillegg til MR tas et skråbilde (MLO) av hvert bryst (ikke ved *TP53*-genfeil).

- MR-kontrollene bør tilbys rutinemessig fram til 75 års alder, dersom det ikke gjøres risikoreduserende mastektomi, deretter gjøres en radiologisk vurdering av hvilke kontroller som skal tilbys videre fram til 80 års alder:
  - Tetthet BIRADS I: Ingen MR screening, men årlig mammografi
  - Tetthet BIRADS 2-4: MR screening som beskrevet over
  - Kvinner over 80 år: Ingen MR.

For kvinner med forhøyet risiko for brystkreft ut fra familiehistorie (uten påvist genfeil): årlig mammografi fra 30-60 års alder (med lav terskel for supplerende ultralyd). Ved 60 år kan de overføres til screening via Mammografiprogrammet hvert annet år.

### 2.3 Kvinner operert for brystkreft/DCIS

Det anbefales at det både etter brystbevarende kirurgi (BCT) og etter mastectomi (ablatio) bør gjøres årlig mammografi i tillegg til den kliniske undersøkelsen i 10 år. Ved alder over 50 år, kan Mammografiprogrammet ha ansvar for mammografiundersøkelsen hvert annet år. Etter 10 år uten påvisning av residiv skal alle over 50 år tilbys deltagelse i Mammografiprogrammet med mammografi hvert annet år, på lik linje med kvinner som ikke har hatt brystkreft. For pasienter som 10 år etter brystkreftoperasjon ikke har nådd screeningalder, er det aktuelt å fortsette med årlig mammografi frem til de kan inngå i Mammografiprogrammet. Se også kapittel 9.4 Kontrollhyppighet og innhold. Ved høy alder gjøres det individuell vurdering, med spesielt fokus på komorbiditet, biologisk alder/forventet levetid. (Mammografi av kontralat bryst etter ablatio  
Spesifisering: De fleste går hvert år til BDS, men radiologene har ønsket å ha dem inn i screeningen annethvert år, slik at dette administreres fra hvert BDS.

Pasienter operert med rekonstruksjon med eget vev eller protese etter mastektomi har ikke behov for radiologiske kontroller av det nye brystet (se punkt Oppfølging/kontroll etter rekonstruksjoner: 5.16.9). Det er ikke behov for radiologisk kontroll av brystvegg etter mastectomi. Kun kontralat bryst

### Anbefalinger

**Kvinner bør etter brystbevarende kirurgi (BCT) og etter mastectomi (ablatio) gjøre årlig mammografi i tillegg til den kliniske undersøkelsen i 10 år. Brystkreftopererte kvinner over 50 år kan overføres til screening via Mammografiprogrammet hvert 2. år.**

**Etter 10 år uten påvisning av residiv skal alle over 50 år tilbys deltagelse i Mammografiprogrammet.**

**For pasienter som etter 10 år ikke har nådd screeningalder, er det aktuelt å fortsette screening frem til de kan inngå i Mammografiprogrammet.**

#### **2.4 Kvinner som har fått påvist epitelhyperplasier med atypi eller LCIS**

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

#### **2.5 Kvinner behandlet med kappfelt (eller andre strålebehandlingsopplegg nær brystene) for Morbus Hodgkin**

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

#### **2.6 Screening for brystkreft hos kvinner som sakt gjennomgå benign brystkirurgi**

##### **a. Reduksjon/løft eller forstørrelse av bryst**

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

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

## 3 Forløpstider

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

### 3.1 Om pakkeforløp for kreft

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

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

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

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



### 3.2 Forløpstider for brystkreft

I Pakkeforløp for brystkreft er det utarbeidet følgende forløpstider

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

[Pakkeforløp for brystkreft](#) finnes på Helsedirektoratets nettsider.

Det er utarbeidet egne diagnoseveiledere for fastleger for inngang til pakkeforløp. [Diagnoseveileder for brystkreft](#) finnes Helsedirektoratets nettsider.

### 3.3 Tilleggsanbefalinger vedrørende pasientforløp for brystkreftpasienter

*Tid fra avsluttet kirurgi til oppstart av kjemoterapi:*

Det foreligger ingen randomiserte studier med tanke på eventuell påvirkning av overlevelse relatert til ventetid mellom kirurgi og kjemoterapi. En del retrospektive studier med ulike "ventetider" og ulike kjemoterapiregimer er publisert. Noen mindre studier har påvist at relativt tidlig oppstart av kjemoterapi har gitt bedre overlevelse (innen 35 dager (CMF): (17); innen 21 dager hos ER negative: (18); innen 44 dager: (19). De større studiene har ikke funnet en slik sammenheng innenfor 12 uker etter kirurgi (20): n=7501; (21): n=1161. Derimot viser en populasjonsbasert studie redusert overlevelse ved kjemoterapi gitt mer enn 12 uker etter kirurgi (22): n=2594.

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

forutsetning for oppstart av kjemoterapi er at operasjonssåret har grodd og at det ikke er noen infeksjonskomplikasjoner.

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

For pasienter som *ikke gjennomgår kjemoterapi*, er det ikke funnet sikker påvirkning av residiv/overlevelse for tidsintervaller for oppstart av strålebehandling innen 20 uker etter avsluttet kirurgi (23-25), men det er observert redusert overlevelse ved utsettelse ut over 20 uker (25).

For pasienter som *gjennomgår kjemoterapi* bør strålebehandlingen startes opp snarest mulig etter avsluttet kjemoterapi. Det synes ikke å være sikre forskjeller i residiv eller overlevelse som følge av å oppstarte *strålebehandling etter kjemoterapi* innen 7 måneder etter avsluttet kirurgi (26;27).

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

Følgende oppfattes som veiledende grunnlag for vurdering av tider:

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

## 4 Diagnostisering og utredning

### 4.1 Utredning av pasienter med mulig brystkreft

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

Eksempler på problemstillinger hvor henvisning er aktuelt:

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

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

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

### 4.2 Aktuell utredning

#### 4.2.1 Anamnese

#### Anbefalinger

Anamnesen bør inneholde opplysninger om:

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

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

#### 4.2.2 Klinisk undersøkelse av mammae

##### Anbefalinger

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

#### 4.2.3 Henvisningen

##### Anbefalinger

Henvisning til videre utredning/behandling bør minimum inneholde følgende:

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

#### 4.2.4 Klinisk Mammografi

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

##### Anbefalinger:

Indikasjon for klinisk mammografi: Se pkt 4.1

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

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

Tett og knudret fibroadenomatose er ingen grunn for mammografiundersøkelse i seg selv. Disse kvinnene har ingen overhyppighet av brystkreft, og bør bare henvises hvis spesifikke kliniske symptomer/funn finnes.

Mammografi som undersøkelse er mindre sensitiv hos yngre kvinner med tett kjertelstruktur.

#### **4.2.5 Ultralydundersøkelse**

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

#### **Anbefalinger**

**Indikasjoner for "klinisk" ultralydundersøkelse:**

- **Palpable lesjoner**
- **Patologiske funn på mammografi**
- **Preoperativt hos kvinner med brystkreft for å påvise eventuell multifokalitet og bilaterale forandringer (dersom MR eller kontrastmammografi ikke utføres).**
- **Akutt mastitt for å avklare om det foreligger abscess som trenger intervensjon.**
- **Pasienter der mammografi ikke kan gjennomføres**
- **Veiledning for biopsi/merking**

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

#### **4.2.6 Trippel-diagnostikk**

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

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

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

Samarbeidet mellom kliniker (kirurg), radiolog og patolog bør etableres på en slik måte at man til enhver tid kan kommunisere med hverandre om enkeltkasus.

Kirurgen er ansvarlig overfor den enkelte pasient, og skal trekke de nødvendige kliniske konsekvenser av de funn som blir gjort. Det er derfor nødvendig at radiologiske funn og svar på histologi/cytologi blir besvart og formidlet på en slik måte at kirurgen blir tilstrekkelig informert.

#### **4.2.7 Magnetresonanstomografi (MR)**

MR's fordel i mammadiagnostikken er den høye sensitiviteten ved invasivt mammakarsinom som i de fleste studier angis til å være omkring 95-98 %. Ved DCIS er sensitiviteten vesentlig lavere og anføres å være i størrelsesorden 50-70 % (28). De senere års studier på høyrisikokvinner der man har sammenliknet mammografi, ultralyd og MR har imidlertid vist at MR har høyere sensitivitet enn mammografi også ved DCIS (29-31).

### **Anbefalinger**

#### **Indikasjoner for MR mammae:**

- **Preoperativ staging ved påvist brystkreft og planlagt BCT hos kvinner enten med mammografisk tett parenkym (med henblikk på multifokalitet) eller med vekstmønster som vanskeliggjør å skille fra det normale kjertelvevet.**
- **Differensiering mellom arr og tidlig lokalt recidiv ved utført BCT**
- **Axillære lymfeknutemetastaser fra adenokarsinom med ukjent origo der klinisk undersøkelse, mammografi og ultralyd ikke har vist malignitet i mamma**
- **Diskordans i trippeldiagnostikken ("problem-solving"), altså ved malignitetssuspekter forandringer ved konvensjonell bildediagnostikk (mammografi og/eller ultralyd) der nålebiopsi viser benigne forandringer**
- **Monitorering og utredning av mulighet for brystbevarende kirurgi hos pasienter med store tumores som får neoadjuvant kjemoterapi**
- **Hos kvinner med proteser der klinisk undersøkelse og ultralyd ikke har gitt tilfredsstillende avklaring**
- **Screening av høyrisikokvinner med påvist høypenetrant genfeil (32;33)**

MR kan – som alle øvrige radiologiske metoder – gi falsk positive funn. Ved funn av usikker betydning som ikke lar seg avklare ved "post-MR second-look ultrasound" vil kontroll ikke alltid være en tilfredsstillende løsning. MR-veiledet biopsi vil av og til være påkrevet. MR-veiledede biopsier bør utføres med vakuumbassistert teknikk (se punkt 4.2.10). Dette er en kostbar, teknisk vanskelig og tidkrevende prosedyre. Et brystsenter (BDS) bør utføre et visst antall biopsier for å opparbeide og opprettholde kompetanse for slik biopsitaking. BDS som velger ikke å anvende slik biopsitaking selv bør inngå samarbeid med sentra som kan utføre prosedyren (34).

Det er grunnlag for årlig screening med MR også av kvinner som har fått supradiafragmalt kappefelt-bestråling (eller lignende) i en alder mellom 10 og 30

år. Akseptabelt alternativ er årlig klinisk mammografi med lav treskel for supplerende ultralyd, hvor MR benyttes som supplerende diagnostikk på vid indikasjon (se 2.2.3) (33).

#### **4.2.8 Tomosyntese: Digital bryst tomosyntese (DBT)**

DBT bruker full-felt digital mammografi ("2D" FFDM) som plattform. Ved denne nye teknikken fremstilles brystvevet nærmest "tredimensjonalt" ("3D"). Man anvender samme apparat som til konvensjonell 2D mammografi.. Under eksponeringen for DBT beveger røntgenrøret seg i en bue over detektoren. De fremstilte enkeltbildene ("slices") er vanligvis kun 1 mm tykke. Antall slice er avhengig av tykkelsen på det komprimerte brystet. Vinkelutslag, eksponeringstid og stråledoser varierer mellom ulike leverandører av DBT. Ut i fra data ved tomosyntese-taking kan apparat fra noen leverandører rekonstruere «syntetiske» 2D bilder. Dermed vil man kunne tilby 2D pluss 3D undersøkelse av brystet med omtrent samme stråledose som ved konvensjonell teknikk alene. Når overprosjiserende vev blir redusert eller fjernet vil detaljer i brystet komme tydeligere frem. Digital bryst tomosyntese (DBT) er en lovende ny teknologi som i studier har vist potensiale for å kunne øke både spesifisiteten (færre etterundersøkelser) og sensitiviteten (deteksjonsraten av brystkreft) i screening. Foreløpig er imidlertid kunnskapsgrunnlaget for begrenset til at det er aktuelt å innføre DBT i det norske Mammografi-programmet. I klinisk diagnostikk vil DBT kunne være av verdi for nøyaktigere måling av tumorstørrelse og påvisning av multifokalitet.

#### **4.2.9 Kontrastmammografi**

Kontrastmammografi, CEDM (Contrast Enhanced Digital Mammography), benytter jodholdig kontrast for å fremstille patologiske tumores i mammae. Det finnes to ulike metoder, som begge er basert på neoangiogenesen (nydannelse av blodkar) og lekkasje av kontrast gjennom tumors nydannede patologiske blodkar ut i vevet.

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

Den andre metoden er «temporal subtraction technique», hvor en tar et høyenergibilde (tombilde) før, og høyenergibilde med varierende intervaller etter administrasjon av kontrast. Deretter subtraheres pre-kontrastbildet fra post-kontrastbildene, og området med kontrastopptak fremstilles.

CEDM er indisert ved blødning fra mamille, og er et godt supplement til

mammografi og ultralyd, særlig ved tette og vanskelig vurderbare bryst. Metoden egner seg også godt for nøyaktig bestemmelse av tumors utbredelse og multifokalitet. I tillegg er den et godt alternativ ved kapasitetsmangel på MR, og for pasienter som av ulik årsak ikke kan gjennomføre en MR undersøkelse. Som ved MR mamma forekommer kontrastopptak også i enkelte godartede lesjoner. Studier har imidlertid vist at CEDM påviser færre falske positive lesjoner enn MR. Det er også vist gode resultater med tanke på sensitivitet og spesifisitet (35-38).

#### **4.2.10 Invasiv diagnostikk**

I utgangspunktet skal man biopsere alle lesjoner som ikke er sikkert benigne. Nåleprøver gjøres hovedsaklig ultralydveiledet eller stereotaktisk veiledet med mammografiapparat. Ultralydveiledet er raskere og brukes som første valg dersom lesjoner kan lokaliseres med ultralyd. Når det blir tatt biopsi av kalk bør det tas røntgenbilde av biopsien for å bekrefte funn av kalk.

##### **Sylinderbiopsi (nålebiopsi/grovnålsbiopsi)**

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

Cirka 20 % av kasus med DCIS-diagnose ved nålebiopsi får diagnosen invasiv kreft på operasjonspreparatet (39).

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

##### **Vakuumbiopsi**

Vakumbiopsi er en sylinderbiopsi tatt med dedikert utstyr. Nålen er oftest grovere enn ved vanlig sylinderbiopsi, 10 eller 8G. Det opparbeides vakum i nålen som forbedrer biopsiens kvalitet. Metoden kan brukes både ved stereotaksi og ultralyd men egner seg spesielt godt i kombinasjon med stereotaksi og ved mikroforkalkninger (40).

##### **FNAC (Finnålsaspirasjonscytologi)**

Dette er en enkel, billig og rask metode. Metoden er egnet til å bekrefte malignitet når det er hensiktsmessig med raskt svar. Det kan imidlertid være vanskelig eller umulig å skille infiltrerende versus in situ karsinom ved denne teknikken. Høyt differensierte karsinomer er også en diagnostisk utfordring.

Ved lesjoner som klinisk og bildemessig er vurdert sannsynlig benigne av utredningsansvarlig lege kan FNAC benyttes såfremt kompetansen og samarbeidet med cytolog er etablert på en slik måte at kvaliteten ivaretas. Lesjoner som klinisk, bildediagnostisk eller cytologisk er maligne, malignitetssuspekterte eller usikre bør avklares med histologi. Det samme gjelder



kalk man velger å biopsere.

Et nært tverrfaglig samarbeid mellom kliniker/radiolog og patolog er viktig for at cytologisk diagnostikk skal fungere optimalt, og prøvetakers og patologs erfaring er avgjørende (41;42). En rekke lesjoner i mamma har karakteristiske cytologiske funn, for eksempel fibroadenom og papillære lesjoner. Det bør være etablert et system for en umiddelbar vurdering av om prøvene teknisk sett er av god nok kvalitet, slik at nye prøver kan taes med en gang hvis så ikke er tilfelle. Ved problemstilling mikrokalk (stereotaktisk prøvetaking) er FNAC ikke egnet, og det bør benyttes grovnaal eller vakumbiopsi.

#### **Videre prosessering og undersøkelse:**

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

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

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

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

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

#### *Gradering av invasivt karsinom og DCIS ved nålebiopsi:*

Hovedregelen er at histologisk gradering ikke utføres på sylinderbiopsier, da grad ofte endres i det endelige preparatet. Ved tydelig histologisk grad III (in situ eller invasivt karsinom) kan dette angis ved besvarelse av sylinderbiopsi. Ved store tumores/T4 med indikasjon for neoadjuvant behandling, bør histologisk gradering gjøres.

Sylinderbiopsi eller FNAC kan bekrefte et radiologisk/klinisk malignt/premalignt

funn, men aldri avkreftede malignitet. Det er viktig at avgitte svar vurderes i sammenheng med bildediagnostikk i tverrfaglig kommunikasjon, spesielt ved benignt funn og avsluttende utredning.

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

Mucinøse lesjoner kan være svært cellefattige og ha lavgradig atypi.

#### **4.2.11 Diagnostisk åpen biopsi/merkebiopsi**

Indikasjon for åpen biopsi:

- Der trippelutredning ikke har gitt et konklusivt resultat (f.eks. når sylindربیopsi og/eller FNAC er usikre og/eller ikke kan forklare radiologiske eller kliniske funn).
- Nålebiopsi har vist ADH
- Nålebiopsi har vist papillom eller papillomatose
- Nålebiopsi har vist LCIS av florid eller pleomorf type
- Nålebiopsi har vist DCIS
- Ved såkalt «radiært arr»

Kommentar: Klassisk LCIS og ALH er i seg selv ikke indikasjon for merkebiopsi. Det samme gjelder isolert funn av flat epitelial atypi (FEA). Se punkt 4.4.1 og 4.4.2.

Ved ikke palpable lesjoner må den påviste lesjonen markeres ved veiledning av ultralyd eller mammografi. Biopsipreparatet må da "verifiseres" for å sikre at den påviste lesjonen er kommet med i biopsien og preparatbilde sendes med preparatet til patolog. Ved mammografisk occulte lesjoner må det gjøres ultralyd av preparatet. Preparatet undersøkes deretter histologisk.

Ved ikke palpable lesjoner kan røntgenbilde av skivepreparatet lette lokalisasjonen for patologi. God kommunikasjon mellom kirurg, radiolog og patolog i forbindelse med inngrep bør sikres. Den pre- og postoperative del av prosedyren er den samme som ved brystbevarende kirurgi etter terapeutisk merking.

### **4.3 Andre undersøkelser**

#### **4.3.1 Positron-emisjons-tomografi (PET)**

PET har foreløpig ikke noen plass i utredning av bryst-tumores (43;44). PET kan påvise lymfeknutemetastaser i aksillen, men et positivt funn må bekreftes. Et negativt funn i aksillen utelukker ikke metastaser. PET har derfor heller ingen plass når det gjelder diagnostikk av aksillemetastaser.

#### 4.4 Premaligne forandringer i brystet

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

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

- lobulær og duktal epitelhyperplasi uten atypi
- lobulær og duktal epitelhyperplasi med atypi (ALH og ADH)
- lobulært (LCIS) og duktalt carcinoma in situ (DCIS) (van Nuys gradering) (45)

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

Dupont og Page (46) fant følgende kumulative absolutte risiko for mammacarcinom i prosent etter revisjon av vel 10 000 mammabiopsier med mer enn 17 års oppfølgingstid (jfr. følgende tabell):

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

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

Tabellen under gir oversikt over risiko for senere infiltrerende carcinom etter påvisning av premaligne lesjoner med forskjellig histologiske klassifikasjon, også inkludert *in-situ* lesjoner (47).

**Tabell 2. Risiko for infiltrerende carcinom etter påviste pre-maligne lesjoner (47)**

<i>Histologisk lesjon</i>	<i>Risiko for brystkreft</i>	<i>Risiko-lokalisering</i>
<b>Lett øket risiko</b>		
<b>Atypisk ductal hyperplasi</b>	3-5 x	Generell (begge bryst)
<b>Atypisk lobulær hyperplasi</b>	4-5 x	Generell (begge bryst)
<b>Papillom med atypi</b>	4-5 x	Lokalt (aktuelle bryst)

<b>Middels øket risiko</b>		
<b>LCIS</b>	9-11 x	Generell (begge bryst)
<b>DCIS grad 1 og 2</b>	9-11 x	Hovedsakelig lokalt (aktuelle bryst) men også noe i motsatte
<b>Betydelig øket risiko</b>		
<b>DCIS grad 3</b>	10-15 x	Hovedsakelig lokalt (aktuelle bryst) men også noe i motsatte

Normalbefolkningens risiko for å utvikle mammakarsinom over en 20-årsperiode fra 35 - 55 år er ca. 2,5 %, og i perioden 50 - 70 år 4,8 %. Kvinner med epitelproliferasjon uten atypi har knapt noen høyere risiko enn gjennomsnittet. Det synes derfor ikke å være grunnlag for spesiell oppfølging.

Risikoen er atskillig høyere for kvinner hvor det er påvist epitelprofilerasjon med atypi, og særlig hvis de har en førstegradsslekting med brystkreft.

#### **4.4.1 Sylindercellelesjoner og Flat epitelial atypi (FEA)**

Interessen for disse entitetene har økt fordi de ses hyppigere i screeningprøver. Lesjoner med sylinderepitelkledning i terminale ductolobulære enheter kan deles inn i 3 entiteter; sylindercelleforandringer (columnar cell change), sylindercellehyperplasi (columnar cell hyperplasia) og flat epitelial atypi (FEA) (48).

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

Lesjoner med forstørrede ductolobulære enheter kledd med sylinderepitel uten atypi med henholdsvis 1-2 lag sylinderepitel (CCC) eller > 2 cellelag (CCH) Disse entitetene beskrives med ulike navn i litteraturen som f eks columnar metaplasia og blunt duct adenosis (49).

Flat epitelial atypi (FEA)

Lesjoner med forstørrede terminale ductolobulære enheter med ett eller flere lag kubisk eller sylindrisk epitel som viser lavgradig cytologisk atypi\_(50).

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

Genetiske studier har indikert at FEA er en klonal lesjon som har de samme genetiske forandringer som lavgradig DCIS og tubulært karsinom. Det er også observert en assosiasjon mellom sylinderepitellesjoner/flat epitelial atypi og lobulære neoplasier (LCIS og atypisk lobulær hyperplasi). Utfra disse observasjonene sammen med genetiske data kan man anta at noen av disse lesjonene, i alle fall FEA, er neoplastiske proliferasjoner og kan være forstadier eller tidlige manifestasjoner av lavgradig DCIS og forstadier til invasivt karsinom, spesielt tubulært karsinom (51;52).

Det foreligger svært lav risiko for residiv eller progresjon til kreft når disse

opptrer som isolerte lesjoner, men siden FEA oftest ses sammen med andre lesjoner er det vanskelig å si noe om prognose, men WHO working group (2011) mener at FEA utgjør lavere risiko for kreft enn ADH og ALH (53).

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

Ved funn av FEA i nålebiopsi bør man skjære dypere snitt for å lete etter assosierte lesjoner. Rutinemessig fjerning av lesjoner med FEA anses ikke nødvendig. Det vil være tilleggsfunn og radiologisk vurdering som bestemmer om det skal gjøres merkebiopsi for å utelukke mer avansert lesjon (50).

#### **4.4.2 Atypisk duktal hyperplasi**

Atypisk duktal hyperplasi (ADH) er en intraduktal epitelproliferasjon som delvis har de cellulære og arkitektoniske kjennetegnene til DCIS. Lesjonen defineres også som ADH hvis den har alle morfologiske trekk av lavgradig DCIS, men er < 2 mm i størrelse. Siden forskjellen mellom ADH og DCIS er delvis kvantitativ, skal funn av ADH i grovnålsbiopsi alltid lede til merkebiopsi. ADH har imidlertid så lavt cancerpotensial i seg selv at påvisning i reseksjonsrender i mammaresektat ikke indiserer rereseksjon. Se tabell 5.4.

#### **4.4.3 Lobulær neoplasi – ALH og LCIS**

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

LCIS deles igjen inn i klassisk, pleomorf, og florid type med comedonekrose (54).

- a) Klassisk LCIS har lavgradige kjerner og oppdages praktisk talt alltid tilfeldig i et mammaresektat eller en biopsi gjort for lesjon som er av en annen histologisk type. Den absolutte risiko for utvikling av infiltrerende karsinom ved LCIS er ca. 10 % etter 10 år, 20 % etter 20 år, og ved livstidsobservasjon henimot 30 %. Infiltrerende karsinom hos pasienter med påvist LCIS vil oftest være av duktal type. Risikoen for utvikling av infiltrerende karsinom er like stor i det kontralaterale som i det biopserte brystet. Siden klassisk LCIS (og ALH) er en «systemisk» lidelse i mamma, er det ikke indikasjon for merkebiopsi når det oppdages tilfeldig i grovnålsbiopsi. Unntaket er hvis radiologi og funn for øvrig indikerer en signifikant tilleggslesjon. Kvinnen følges opp med mammografiscreening. Ablatio og profylaktisk antiøstrogenbehandling er ikke aktuelle behandlingsalternativer i Norge.

For aktuell referanse, se (54;55).

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

c) Florid LCIS med comedonekrose har lavgradige kjerner, men danner tettliggende, meget utvidede kjertelendestykker, ofte med sentral nekrose og kalk. Det er ikke uvanlig at denne tilstanden detekteres ved mammografi. Morfologisk ligner den lavgradig DCIS. Anbefales behandlet som DCIS (se 5.4-5.6).

For aktuell referanse, se (54;55).

*Ad behandling: det henvises også til WHO klassifikasjon der utgangspunktet er behandling av b og c som for DCIS (f. eks. runder 2 mm), men at det utvises forsiktighet/nøye overveielse ved mer aggressiv terap (for eksempel ablatio).*

#### **4.4.4 Ductalt carcinoma in situ (DCIS)**

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

Forekomst:

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

Fare for residiv:

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

- Palpable enn for ikke-palpable DCIS svulster (56)
- DCIS grad 3 enn for DCIS grad 1 og 2 (56;57)
- Diffust utbredt enn for mikrofokale
- Hos yngre kvinner (58)

Størrelse:

Det er vist at residivfaren øker med størrelse, men det kan være vanskelig å få gode data på størrelse og residivfrekvens, på grunn av vanskelig målbarhet av lesjonen, ofte flere etterfølgende inngrep og heterogenitet i klassifikasjon og behandling (59-63).

Reseksjonskanter:

De fleste residiv kommer lokalt i nær tilslutning til det primære arret. Det er i litteraturen bred enighet om at frie reseksjonskanter er viktig for å hindre residiv, men antall mm på reseksjonsmarginene diskuteres (57;61;63). NBCG har valgt å anbefale minst 2 mm mikroskopisk avstand fra DCIS (uten samtidig infiltrerende komponent i tumor) til nærmeste reseksjonskant mot omgivende mammavev for å ta høyde for histopatologisk usikkerhet i vurderingen av frie reseksjonskanter. Så kort avstand i definisjonen av fri reseksjonsrand forutsetter nøye histologisk undersøkelse.

#### 4.5 Utredning og diagnostikk ved påvist invasiv brystkreft

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

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

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

##### 4.5.1 Utredning av operabel brystkreftsykdom

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

Den *preoperative* utredning vil vanligvis begrense seg til:

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

*Postoperativ utredning av høyrisikogrupper ved operabel brystkreft.*

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

- Lymfeknutepositive HER2 positive pasienter

- Lymfeknutepositive trippel negative pasienter

#### 4.5.2 Utredning av inoperabel brystkreftsykdom

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

Som basisutredning vil følgende være aktuelt:

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

Annen utredning:

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

#### 4.5.3 Patologidiagnostikk av betydning for behandlingsvalg ved invasiv brystkreft

**Typebestemmelse:** 70-80 % av brystkjertelens invasive karsinomer er såkalt *invasive carcinoma of no special type* etter siste WHO-klassifisering, og denne terminologien anbefales (54).

I Norge har vi frem til nå beholdt den gamle terminologien infiltrerende duktalt karsinom, men dette endres heretter. Betegnelsen har hatt lange tradisjoner i Norge og er godt innarbeidet i kliniske miljøer og blant patologer.

Faggruppen for mammapatologi anbefaler at klassifisering og terminologi for mammakarsinomer følger WHO's anbefallinger (64). Her har man fra og med 2012 gått bort fra betegnelsen infiltrerende duktalt karsinom og erstattet denne med betegnelsen *infiltrerende karsinom NST* («no special type»), og dette begynner å bli innarbeidet internasjonalt og i litteraturen.

Disse karsinomene antas å utgå fra celler i TDLU (terminal duktulobulær enhet) og viser ulike morfologiske uttrykk. Betegnelsen «duktal» er således misvisende.

Når mer enn 50 % av en gitt tumor viser en slik uspesifisert morfologi vil



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

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

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

10-20 % av invasive karsinomer er av infiltrerende lobulær type, mens ulike andre typer utgjør resten. Noen av disse har bedre prognose enn gjennomsnittet, f.eks. tubulært karsinom, mucinøst karsinom og adenoid cystisk karsinom. Andre typer (uten spesielt god prognose) er mikropapillært, sekretorisk og apokrint karsinom. Pagets sykdom regnes som alltid å være forbundet med et underliggende duktalt karsinom, eller duktalt karsinom in situ (DCIS).

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

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

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

Analyse av lymfeknutestatus, tumorstørrelse, histologisk grad, HER2, hormonreseptor og proliferasjonsgrad har også betydning for det behandlingsopplegg som anbefales ved indikasjon for adjuvant behandling. Ved brystbevarende behandling vil en vurdering av risikoen for lokale residiv ut fra histologiske forandringer i primærtumor og tumors omgivelser være viktig.

Utbredte DCIS i og spesielt utenfor det infiltrerende karsinomet, alder under 35 år og tumor i reseksjonsflaten synes å gi en øket risiko for lokalt residiv i brystet. Tumorstørrelse alene synes å være av mindre betydning.

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

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

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

Dersom det foreligger perinodal vekst (ekstra-nodal infiltrasjon, gjennom lymfeknutekapsel), anbefales det nå at man beskriver dette, angir om det er flere foci, og måler utbredelse av det største focus ved å måle utbredelsen på det perinodale området langs lymfeknutekapselen (circumferent diameter) og i tillegg perpendiculært på kapselen (perpendikulær diameter, avstand målt fra kapsel til det "ytterste" punkt for tumorvev) (65). Det er ikke internasjonal konsensus om dette.

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

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

Hormonreseptoranalyse (immunhistokjemisk) gir viktig informasjon med tanke på behandlingsvalg, både i den adjuvante situasjonen og hvis pasienten senere får residiv. Immunhistokjemisk undersøkelse for å påvise østrogen- og progesteronreseptor i tumorkjernene kan gjøres på både cytologisk og histologisk materiale. Overensstemmelsen mellom reseptorstatus undersøkt på cytologisk og histologisk materiale er høy.

Kjernefargning regnes som reell positivitet, mens cytoplasmefargning oppfattes

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

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

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

#### *Immunhistokjemi:*

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

Score 0: ingen eller svak inkomplett membranfarging i <10% av tumorcellene.

Score 1+: inkomplett membranfarging i >10% av tumorcellene.

Score 2+: svak/moderat komplett membranfarging fokalt eller i alle tumorcellene (>10%), eller sterk komplett farging i  $\leq$ 10% av tumorcellene.

Score 3+ : sterk komplett membranfarging foreligger i >10% av tumorcellene. Ved grenseverdier (10-30%) kan en overveie ISH i tillegg.

#### *In situ hybridisering:*

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

Den observerte verdi (etter telling av minst 20 celler) rapporteres eksakt til kliniker, som vurderer resultatet videre i forhold til behandling. Patologigruppen i NBCG anbefaler at en nå forholder seg til følgende retningslinjer i henhold til oppdatering fra ASCO (66) og nye britiske retningslinjer (67):

HER 2 negativ: Dersom HER2/CEP17 ratio <2.0 OG gjennomsnittlig antall HER2 signaler er <4.

HER2 positiv: Dersom HER2/CEP17ratio er 2.0 eller høyere ELLER gjennomsnittlig antall HER2signaler per celle er 6 eller høyere.

HER2 borderline/ikke amplifisert: Dersom HER2/CEP17 ratio er <2 med gjennomsnittlig antall HER2signaler per celle 4-6 ELLER ratio 1,80-1,99.

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

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

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

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

Det gjøres ved immunhistokjemisk analyse av Ki67 ekspresjon i tumor, etter nærmere angitte kriterier fra NBCGs patologigruppe.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Det har vært og er mye diskusjon om hva som er riktig terskelverdi for innslag av tilleggsbehandling, og dette må sees i forhold til hvilken preparattype som vurderes og hvilken tellemetode som anvendes. Det er i NBCG enighet om valg av operasjonspreparat og hot-spot basert telling. Dette er også i overenstemmelse med hvordan proliferasjon vurderes i forbindelse med histologisk gradering (som telling av mitoser). Hvordan Ki67-verdien benyttes av klinikere for å vurdere adjuvant behandlingsvalg er noe endret i forhold til tidligere, konferer kapittel om adjuvant systemisk behandling (kapittel 7).

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

## **Anbefalinger**

### **Diagnoseformulering og oppsummering**

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

#### **1. Preparattype**

#### **2. Hoveddiagnose**

**a: invasivt karsinom, histologisk type**

**b: in situ karsinom (alene eller i kombinasjon med invasivt dersom tilstede utenom invasiv komponent)**

#### **3. Histologisk grad (Nottingham, for invasiv; Van Nuys, for DCIS)**

#### **4. Mitosetall: antall mitoser per mm<sup>2</sup> (hot-spot)**

#### **5. Tumors størrelse og utstrekning (invasiv + evt. In situ)**

#### **6. Invasjon i spesielle strukturer: kar (lymfekar, blodkar), hud/papille, muskel, nerver**

#### **7. Reseksjonsflater**

#### **8. Lymfeknutestatus (SLN + evt. aksille)**

**a: vaktpostlymfeknuter (SLN) (antall positive, antall totalt, størrelse/mengde av tumorvev, ekstra-nodal vekst)**

**b: aksillære lymfeknuter: antall positive, antall totalt; størrelse/mengde av tumorvev; ekstra-nodal vekst (tilstede eller ikke, med mål)**

#### **9. Biomarkører (invasiv cancer): ER, PR, HER2, Ki67**

#### Kommentarer:

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

Enkelte av diagnosefeltene legger opp til å oppsummere og integrere informasjon fra flere remisser da dette kan lette oversikten og kommunikasjonen i forhold til rekvirenter og registerenheter. Det anses da nødvendig at en i parentes henviser til den spesifikke remisse som informasjonen hentes fra, med remissenummer, slik at det ikke skapes tvil om juridisk ansvar, da det ikke forutsettes at disse preparatene vurderes på nytt selv om informasjonen integreres i en hovedremisse. For brystkreft vil dette vanligvis gjelde vaktpostlymfeknuter og biomarkører, eventuelt annen informasjon.

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

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

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

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

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

#### 4.6 Stadielinndeling

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

I henhold til siste TNM klassifikasjon vil pasienter med supraclaviculære lymfeknutemetastaser klassifiseres som N3 og ikke M1 (68;69). Dette betyr at disse pasientene vil klassifiseres som stadium III i fremtiden. I oversikten nedenfor er stadielinndelingen kategorisert i forhold til om brystkreftsykdommen anses som primært operabel eller inoperabel.

**Tabell 3. Stadielinndeling primært operabel brystkreftsykdom**

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

**Tabell 4. Stadielinndeling primært inoperabel brystkreftsykdom**

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

#### 4.7 TNM-klassifikasjon

(AJCC 2002 = UICC 2002)

Tabell 5. TNM klassifikasjon primærtumor

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

Tabell 6. TNM klassifikasjon klinisk lymfeknutestatus

<b>Klinisk lymfeknutestatus (N)</b>	
<b>NX</b>	N-klassifikasjon ikke mulig på grunn av manglende informasjon
<b>N0</b>	Ingen påvisbare regionale lymfeknutemetastaser
<b>N1</b>	Bevegelige ipsilaterale axillære lymfeknutemetastaser
<b>N2</b>	Ipsilaterale axillære lymfeknutemetastaser fiksert til hverandre eller andre strukturer, eller klinisk eller røntgenologisk påvisbare metastaser til ipsilaterale mammae interna lymfeknuter i fravær av klinisk påvisbare axillære lymfeknutemetastaser
<b>N2a</b>	Ipsilaterale axillære lymfeknutemetastaser fiksert til hverandre eller andre strukturer
<b>N2b</b>	Klinisk eller røntgenologisk påvisbare metastaser til ipsilaterale



	<b>mammaria interna lymfeknuter i fravær av klinisk påvisbare axillære lymfeknutemetastaser</b>
<b>N3</b>	<b>Ipsilateral spredning til infraclaviculære lymfeknuter, eller spredning til klinisk eller røntgenologisk påvisbare ipsilaterale mammaria interna lymfeknuter og samtidig klinisk påvisbare axillære lymfeknutemetastaser, eller ipsilateral spredning til supraclaviculære lymfeknuter med eller uten axillære, eller mammaria interna lymfeknutemetastaser</b>
<b>N3a</b>	<b>Klinisk påvisbare ipsilaterale infraclaviculære lymfeknutemetastaser og axillære lymfeknutemetastaser</b>
<b>N3b</b>	<b>Klinisk eller røntgenologisk påvisbare ipsilaterale mammaria interna lymfeknuter og samtidig klinisk påvisbare axillære lymfeknutemetastaser</b>
<b>N3c</b>	<b>Klinisk påvisbare ipsilaterale supraclaviculære lymfeknutemetastaser</b>

Tabell 7. TNM klassifikasjon histologisk lymfeknutestatus

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

**Tabell 8. TNM klassifikasjon fjernspredning**

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

## 5 Kirurgisk behandling av lokalisert sykdom/Kurativ behandling

### 5.1 Innledning

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

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

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

### 5.2 Kirurgisk taktikk og teknikk

Operative metoder som benyttes ved brystkreft:

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

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

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

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

#### 1. Tumorlokalisasjon og størrelse:

Store exisjoner er mulig i øvre laterale kvadrant uten behov for større korreksjoner. Risiko for asymmetri og deformitet av brystet øker etter selv mindre exisjoner i de andre kvadrantene uten bruk av onkoplastiske teknikker.

#### 2. Brystkjerteltetthet(densitet)

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

### 5.2.1 Diagnostisk biopsi

Indisert der hvor man ikke har preoperativ diagnose ved hjelp av FNAC, sylinderbiopsi eller vakumbiopsi. Se avsnitt 4.2.10.

#### *Teknikk:*

Følger teknikk som ved BCT der en tilstreber at snittet ikke kommer i konflikt med et eventuelt senere ablatio snitt.

*Palpabel tumor:* Bør om mulig gjøres ved at tumor fjernes fullstendig. Vanligvis legges snitt rett over tumor hvis det er mistanke om malignitet. Et kurvilineært snitt gir oftest det beste postoperative resultat, og kommer vanligvis ikke i konflikt med eventuelt senere ablatio-snitt. Snittføring periareolært kan være et godt alternativ for bedre kosmetisk resultat.

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

### 5.2.2 Reseksjon som del av brystbevarende kirurgi (evidensnivå A)

#### *Målsetning for brystbevarende kirurgi:*

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

*Kontraindikasjoner/ relative kontraindikasjoner mot brystbevarende kirurgi (70-83):*

#### *Absolutte:*

- Tidligere strålebehandling mot bryst eller brystvegg

- Hos gravide der strålebehandling (etter eventuelt brystbevarende inngrep) ikke kan utsettes til etter avsluttet svangerskap
- To eller flere primære tumores i forskjellige sektorer i brystet. Dersom det er to eller flere tumores i samme sektor, kan brystbevarende operasjon gjennomføres.
- *Diffuse malignitetssuspekta mikroforkalkninger som omfatter flere segmenter av brystet. Utbredelsen bør helst verifiseres histologisk preoperativt.*
- Utbredt sykdom som ikke kan fjernes ved en lokal incisjon med et tilfredsstillende kometisk resultat
- Ikke frie reseksjonsrender
- Der strålebehandling ikke lar seg gjennomføre (f eks hjertesykdom eller thoraxmalformasjon, makromasti)
- Primærtumor (invasiv) i stadium T3 (størrelse > 5 cm eller T4; disse skal til neoadjuvant behandling (se eget avsnitt)

Relative:

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

*Spesielle forhold for DCIS:*

Det oppfattes ikke lenger å være grunnlag for å sette en øvre grense for utbredelse av DCIS for at BCT kan gjennomføres så lenge det ligger til rette for radikal eksisjon med frie marginer og brystets størrelse tillater dette (84-86).

*Brystbevarende kirurgi hos unge*

Flere studier har vist at unge kvinner behandlet med BCT, har økt risiko for ipsilateralt brystresidiv. Familiær og arvelig brystkreft forekommer oftere hos unge kvinner og vil derved kunne vanskeliggjøre vurdering av alder og behandling med tanke på prognose. Overlevelse for unge kvinner er lik uansett mastektomi eller BCT (87-89).

*Makromasti*

Der hvor bryststørrelse alene er årsak til at en ikke kan gi postoperativ strålebehandling bør det foretas reduksjonsplastikk i forbindelse med mastektomien med mindre det foreligger kontraindikasjoner.

### 5.2.2.1.Konvensjonell BCT

***Teknikk:***

Snittføring som ved diagnostisk biopsi. Det er også her viktig å legge snittet slik at eventuelt senere ablatio snittføring vil omfatte dette. Vanligvis fjernes vevet mellom hud og pectoralismuskelen. Ved hudnær tumor kan det være nødvendig å fjerne huden over tumor. Preparatet orienteres i enighet med patologen.

Tusjmerking peroperativt av kirurg kan være en fordel.

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

For å underlette strålebehandlingen settes det 2 klips i fascien under tumor samt i craniell,caudal, lateral og mediale reseksjonkant. MR compatible klips skal benyttes.

### 5.2.2.2. Onkoplastisk kirurgi

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

Onkoplastisk kirurgi ved ca mamma omfatter rekonstruktiv kirurgi samtidig med cancerkirurgien. Ved denne type kirurgi kombineres plastikk kirurgiske teknikker med moderne cancerkirurgi for å opprettholde brystets form og ofte også volum. Dette innebærer at man kan exidere et større volum kjertellev samtidig som man oppnår et godt kosmetisk resultat og derved unngår mastektomi. Onkoplastisk kirurgi kan utføres med samme onkologiske sikkerhet som konvensjonell BCT og ablatio (90;91). Der hvor relativ tumorstørrelse, tumorlokalisasjon eller andre forhold taler for at det ikke kan oppnås et tilfredstillende kosmetisk resultat ved konvensjonell lumpectomi bør onkoplastiske teknikker benyttes. Samme prinsipper som for konvensjonell BCT følges ved exisjon og merking av tumorområdet. Generelle anbefalinger vedrørende indikasjoner og kontraindikasjoner følges.

En rekke ulike teknikker kan benyttes med utgangspunkt i følgende prinsipper:

*1. Volum displacement* (tennis racket, batwing, do-nut mastopexi etc)  
Lumpectomi og lokal omplassering av brystkjertellevet i umiddelbar nærhet av tumorkaviteten med/uten areolareposisjonering

*2. Volum reduksjon* (terapeutisk reduksjon med ulike stilker. mastopexi etc)  
Modifisert BCT der man i utgangspunktet i en brystreduksjonsteknikk eller mastopexi i tillegg til tumor fjerner ytterligere hud og vev hvor brystets form gjenskapes.

*3. Volum replacement* (LICAP, MICAP, TDAP, LD etc)  
BCT og oppfylling av tumorkaviteten med vev hentet i avstand fra denne. Planlegging og operasjon foregår ved denne typen inngrep i samarbeid med plastikk kirurg.

*Med tanke på postoperativ strålebehandling er det spesielt viktig med nøyaktig merking av tumorkaviteten (se tidligere) der dette er mulig og en detaljert beskrivelse av det kirurgiske inngrepet.*

For senere monitorering av resultat anbefales bilde preoperativt samt etter 12-18 måneder.

### 5.2.2.3 Reseksjonskanter ved BCT (92;93):

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

Det samme gjelder for BCT etter neoadjuvant behandling.

Dersom det er tvil om reseksjonskantene er frie/ evt påvist ikke frie kanter, må det gjøres reoperasjon i form av re-reseksjon eller mastektomi. Dersom det blir behov for flere re-reseksjoner, bør man overveie mastektomi, fordi det er holdepunkter for sammenheng mellom gjentatte reseksjoner og lokalt residiv i brystet (94).

- Ved BCT for kun DCIS «pure DCIS» skal det fortsatt være  $\geq 2$  mm reseksjonsmarginer (avstand mellom tumorvev og reseksjonskant)(Kfr kapittel 5.11.) (95). Årsak til dette er at disse pasientene ikke mottar adjuvant endokrin behandling eller cellegiftbehandling og at de i noen tilfeller (DCIS gr. 1  $\leq 10$ mm) ikke mottar postoperativ strålebehandling.

### 5.2.3 Ablatio/ mastektomi

*Indikasjon:*

- Når brystbevarende kirurgi ikke er indisert ut fra de kriterier som er nevnt ovenfor
- Når pasienten ikke ønsker brystbevarende behandling
- Når strålebehandling ikke lar seg gjennomføre.
- Ved lokalt tilbakefall/ny tumor etter tidligere brystbevarende kirurgi fulgt av postoperativ stråleterapi (Det finnes dog ingen randomiserte studier på hvilken kirurgiske behandling som er best ved lokale tilbakefall.)
- Ved inflammatorisk cancer eller annen T4 cancer

*Teknikk:*

#### 5.2.3.1 Enkel mastektomi

Pasientene og spesielt de adipøse bør forut for operasjonen tegnes på i oppreist stilling. Dette fordi brystkjertelen i liggende stilling glir lateralt og oppad og det blir vanskelig og bedømme hvorledes cicatriseforløp fremtrer i stående eller sittende stilling. Dette er sannsynligvis den hyppigste årsak til at det oppstår hudoverskudd i relasjon til cicatrisen lateralt og medialt. Hele brystkjertelen inkludert processus axillaris må fjernes komplett ned til pectoralisfascien. Eventuelt tidligere sårhuler må omfattes av inngrepet. Genrelt sett bør den nedeste incisionen legges så langt caudalt som mulig og helst i inframammærfuren. Aksilleinngrep kan vanligvis gjøres gjennom samme snitt.



Vanligvis brukes båtformet snittføring, og snittet bør legges slik at det etter lukking blir horisontalt og ikke på skrå inn i aksillen . Det tilstrebes velsirkulerte lapper med lik tykkelse uten at en etterlater kjertelvev. Lappene kan være fra mm til cm tykke avhengig av det subcutane fettlag. Preparatet orienteres i enighet med patolog. Snittføringen kan modifieres dersom tumor er beliggende slik at det blir nødvendig. Dren er ikke nødvendig, men kan benyttes slik den enkelte avdeling finner det best. Ved bruk av dren bør dette dog ikke ligge for lenge på grunn av infeksjonsfare.

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

### **5.2.3.2 Hudbesparende mastectomi**

Ved primær rekonstruksjon gjenvinnes brystets volum og form med et implantat (proteserekonstruksjon) alternativt kroppens eget vev (autolog rekonstruksjon). Anbefaling om primær rekonstruksjon bør være tatt i et tverrfaglig møte med onkologisk kompetanse. Teknikken er en sikker metode uten kjent økt risiko for lokalt tilbakefall, selv om det ikke finnes i randomiserte prospektive studier der en sammenligner primær rekonstruksjon med sekundær rekonstruksjon eller ingen rekonstruksjon.

Ved planlagt primær rekonstruksjon gjøres mastectomien som et hudbesparende inngrep. Bevaring av areolakomplekset kan gjøres om tumorområdet ligger >2cm fra dette. Det anbefales at retroareolærområdet merkes spesielt for patologisk undersøkelse alternativt at det tas frysesenitt peroperativt. Snittføring tilpasses lokalisasjon av tumor samt brystets form og størrelse og i et samarbeid mellom den som er ansvarlig for den rekonstruktive del av inngrepet, oftest en plastikk kirurg, og brystkirurgen. Det tilstrebes velsirkulerte lapper med lik tykkelse uten at en etterlater kjertelvev. Lappene kan være fra mm til cm tykke avhengig av det subcutane fettlag.

### **5.2.4 Vaktpostlymfeknutebiopsi (SNB) (evidensnivå A)**

*Indikasjoner:*

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

*Teknikk:*

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

Radioaktiv isotop injiseres noen timer preoperativt (eventuelt dagen før inngrep). Blåfarve (f. eks. metylblått eller patentblått 2 ml uttynnet i 3 ml saltvann) injiseres umiddelbart preoperativt. Injeksjonsmetode varierer enten peritumoralt, eventuelt kombinert med subcutan injeksjon ved tumor, eller periareolær injeksjon. Lymfoscintigrafi gjøres etter injeksjon av radioaktivt isotop, vanligvis 30 minutter etterpå, eventuelt dynamisk serie først, supplert med bilder etter 2 – 4 timer (flere undersøkelser) dersom det ikke er funn på første scintigram. Undersøkelsen kan gjøres både samme dag og dagen før operasjonen. Ved inngrepet fjernes blå og/eller radioaktive lymfeknuter, som sendes til histopatologisk undersøkelse, som kan inkludere frysesebudsundersøkelse. Vaktpostlymfeknuter skal ha aktivitet over 5 ganger, helst > 10 ganger bakgrunnsaktivitet (96-102).

#### *Aksilledisseksjon etter SNB:*

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

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

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

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

#### Evidensgrunnlag:

- I IBCSG 23-0 hadde ca 10% av pas mastektomi (kun mikrometastase positive). Ingen subgrupper rapporterte dårligere utkomme etter kun SN sammenliknet med AD.
- I AMAROS hadde 15 % av pas mastektomi (N pos < 3 makromet) mastektomi. Ingen subgrupper rapporterte dårligere prognose etter SN + RT i forhold til AD

- I studier med neg SN og utelatelse av AD (og hvor det er opp mot 10 % gjenværende lymfeknutemetastaser) rapporteres ikke mastektomipas med dårligere prognose ut fra det vi kan finne.
- En del retrospektive data med og uten RT har en del mastektomipas hvor AD utelates ved pos SN uten at det rapporteres om dårligere resultat for denne gruppen.
- St Gallen 2015: 50 % mente man kunne utelate AD ved pos SN (1-2) ved mastektomi + RT (92;103;104)

#### *Spesielle forhold for lokalavansert brystkreft:*

De fleste studier viser at pasienter med T3 tumores som har klinisk N0 status i axillen (inkludert UL undersøkelse) før oppstart av preoperativ systemisk behandling kan gjennomføre SN diagnostikk etter preoperativ kjemoterapi med tilfredsstillende deteksjonsrate og falsk negativ rate (105-107). Ved klinisk N0 primært anbefales derfor SN diagnostikk etter neoadjuvant behandling, dersom forholdene for øvrig ligger til rette for dette. Ved SN negativitet er det ikke nødvendig å gjennomføre axilledisseksjon. Ved SN positivitet (> 0.2 mm) er det indikasjon for axilledisseksjon. Ved klinisk N1-3 før neoadjuvant behandling er det fortsatt indikasjon for axilledisseksjon uten SNB, uavhengig av tumorrespons. Uavhengig av N status og axilleinngrep vil lokoregional strålebehandling gjennomføres i tråd med gjeldende anbefaling for T3/4 tumores. Dette sikrer at axillen blir behandlet adekvat, selv om det skulle foreligge falsk SN negativitet (98). Pasienter med T4 tumores er ikke kandidater for SN diagnostikk og anbefales kun axilledisseksjon.

Dersom frysesenitt er negativt, men senere undersøkelse viser metastase, skal det gjøres AD i senere seanse i henhold til retningslinjene beskrevet ovenfor. Det kan også gjøres imprint som hurtigundersøkelse. Immunhistokjemisk undersøkelse av SN er ikke indisert (108), men ved enkelte sentra gjøres det immunhistokjemi på frysesenitt, spesielt med tanke på metastaser fra lobulært carsinom.

#### *Andre forhold:*

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

### **5.2.5 Aksilledisseksjon (AD)**

#### *Indikasjon*

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

#### *Teknikk*

Snitt enten som eget tverrsnitt i nedre del av aksille eller ved ablatio gjennom samme snitt. Alt aksillefett som inkluderer lymfeknuter i nivå 1 og 2 fjernes. Det vil si opp til vena axillaris, medialt ved mediale kant av m. pectoralis minor, bakre begrensning nervus thoracodorsalis/musculus latissimus dorsi. Nervus thoracodorsalis og nervus thoracicus longus må identifiseres og respekteres. Costobrachiale nerver bør identifiseres som mulig bevares og beskrives i operasjonsbeskrivelsen. Ved brystbevarende kirurgi er det spesielt viktig å eksplorere godt i nedre, fremre del av aksillen slik at man ikke overser lymfeknuter der. Ublodig teknikk slik at man har god oversikt over strukturene peroperativt. Vær forsiktig med diatermi bruk nær nervene.

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

#### *Intramammær lymfeknutemetastase:*

Nye oversikter konkluderer med at det ikke er nødvendig med AD ut over hva det for øvrig er indikasjon for (på bakgrunn av SN og sykdomssituasjon for øvrig) (109).

### **5.3 Operasjonspreparater**

Alle operasjonspreparat orienteres og merkes etter retningslinjer/overenskomst med aktuell avd. for patologi, slik at orienteringen blir entydig. Tusjmerking ved kirurg peroperativt kan være en fordel.

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

### **5.4 Store T2 tumores hvor det utføres preoperativ systemisk behandling**

Preoperativ systemisk behandling kan benyttes som downstaging for å bedre mulighetene for brystbevarende kirurgi. Merking av tumor med markør sentralt i tumorområdet bør fortrinnsvis gjøres før oppstart av eller tidlig i den neoadjuvante behandling. MR bør gjøres før neoadjuvant behandling og mot slutten av neoadjuvant behandling.

SN diagnostikk i forbindelse med det brystkirurgiske inngrep (etter preoperativ systemisk behandling) aksepteres alene som adekvat diagnostikk av axille (AD kan utelates) ved følgende forutsetninger (110):

- preoperativ cN0 (palpatorisk og billeddiagnostisk)

- SN er negativ

Det anbefales også å gjøres frysesnitt peroperativt for neoadjuvant behandlede pasienter.

Ved positiv SN (>0.2 mm) gjøres AD. Strålebehandling er indisert dersom pasienten er operert brystbevarende, ved makroskopiske lymfeknutemetastaser (>2 mm) påvist ved AD etter preoperativ behandling og/eller ved frie tumorøyer i axillært fettvev. Ved makroskopiske lymfeknutemetastaser (>2 mm) og/eller ved frie tumorøyer i axillært fettvev gis postoperativ strålebehandling mot bryst/brystvegg og regionale lymfeknuter. Bestråling av dissekert axille (axillenivå 1/2=CTVn\_L1/L2) inkluderes dersom <10 lymfeknuter er fjernet ved axilledisseksjon, ved ekstranodal vekst >2 mm og/eller ved frie tumorøyer i axillært fettvev.

## 5.5 Lokalavansert brystkreft

Definert som:

- T3: primærtumor > 5cm i størrelse, etter en totalvurdering av palpatoriske mål, ultralyd, mammografi og eventuelt MR.
- T4: tumoraffeksjon av hud, papille eller brystvegg eller det foreligger inflammatorisk cancer.
- N2-3: sammenvokste lymfeknutemetastaser, spredning til infraclaviculære/supraclaviculære lymfeknuter, eller spredning til parasternale lymfeknuter med samtidig metastaser til aksille.

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

Kirurgisk behandling etter preoperativ systemisk behandling av lokalavansert brystkreft vil i mange tilfeller inkludere mastectomi, men effekten av den preoperative behandling vil kunne påvirke type brystkirurgisk inngrep. I tråd med internasjonale anbefalinger er det enighet om at brystbevarende kirurgi kan gjennomføres ved lokalavanserte tumores på følgende grunnlag:

- cT3 tumor klassifisering
- Gjennomført MR før neoadjuvant behandling og mot slutten av neoadjuvant behandling
- Tumorreduksjon etter preoperativ behandling til under cirka 3 cm ut i fra MR
- MR og kirurgisk vurdering konkluderer med at BCT kan gjennomføres (i tråd med vanlige vurderingskriterier)

Merking av tumor bør fortrinnsvis gjøres før oppstart av eller tidlig i den neoadjuvante behandling. Det bør gjøres grundig kirurgisk forberedelse til BCT inngrepet, eventuelt med vurdering av onkoplastisk kirurgi for å sikre at tumorområdet fjernes med god margin. Vurdering av grense for tumorstørrelse vil kunne være gjenstand for senere justeringer, etter at vi får erfaringer med behandlingen.

Ved T3 tumores kan SN diagnostikk gjennomføres i forbindelse med brystinngrepet dersom det er klinisk negativ aksille (cN0) både palpatorisk og billeddiagnostisk før oppstart av neoadjuvant behandling. Dersom SN er negativ, er det ikke nødvendig å gjennomføre aksilledisseksjon.

Det anbefales også å gjøre frysesenitt peroperativt for neoadjuvant behandlede pasienter.

Ved positiv SN (>0.2 mm) er det indikasjon for axilledisseksjon. Pasientene vil uansett få strålebehandling mot bryst/brystvegg og regionale lymfeknutestasjoner på grunn av lokalavansert stadium. Bestråling av dissekert axille (CTVn\_L1/L2) inkluderes dersom <10 lymfeknuter er fjernet ved axilledisseksjonen, ved ekstranodal vekst >2 mm og/eller frie tumorøyer i axillært fettvev, eller hvis det kliniske bildet før oppstart av neoadjuvant behandling vurderes å gi grunnlag for dette.

## Oversikt over anbefalinger for lokal behandling ved brystkreft

Oversikt NBCGs retningslinjer for lokal behandling hvor det er utført kirurgi primært.

Kirurgi	SN status (I)	SN status (II)	Grunnlag for axilledisseksjon	Stråleterapi
BCT + SN	SN negativ		Ingen axilledisseksjon	Bryst 2.67 Gy x 15 eller 2 Gy x 25 Boost ved alder <50 (40 år): 2 Gy x 8
	SN positiv (>0.2 mm)	Mikrometastaser (>0.2-≤2 mm)	Ingen axilledisseksjon	Bryst 2.67 Gy x 15 eller 2 Gy x 25 Boost ved alder <50 (40 år): 2 Gy x 8
		Metastaser (> 2 mm) i ≤2 lymfeknuter	+/- axilledisseksjon  Dersom alle følgende kriterier er til stede kan AD utelates: <ul style="list-style-type: none"> <li>T1/T2 tumor,</li> <li>palpatorisk negativ aksille,</li> <li>1 eller 2 pos SN,</li> <li>ingen perinodal vekst eller perinodal vekst ≤2mm,</li> <li>planlagt systemisk adjuvant behandling,</li> <li>ekstern strålebehandling planlagt,</li> <li>ikke preoperativ kjemoterapi</li> </ul>	Bryst + regionale lymfeknuter: 2.67 Gy x 15 eller bryst 2 Gy x 25 + regionale lymfeknuter 2 Gy x 23-24 Boost ved alder <50 (40 år): 2 Gy x 8
		Metastaser (>2 mm) i >2 lymfeknuter	Axilledisseksjon	Bryst + regionale lymfeknuter: 2.67 Gy x 15 eller bryst 2 Gy x 25 + regionale lymfeknuter 2 Gy x 23-24 Boost ved alder <50 (40 år): 2 Gy x 8
Ablatio + SN	SN negativ		Ingen axilledisseksjon	Ingen
	SN positiv (>0.2 mm)	Mikrometastaser (>0.2-≤2 mm)	Ingen axilledisseksjon	Ingen hvis ikke indikasjon for strålebehandling av brystvegg som følge av ikke frie reseksjonsrender (i så fall 2.67 Gy x 15 eller 2 Gy x 25).
		Metastaser (> 2 mm) i ≤2 lymfeknuter	+/- axilledisseksjon  Dersom alle følgende kriterier er til stede kan AD utelates: <ul style="list-style-type: none"> <li>T1/T2 tumor,</li> <li>palpatorisk negativ aksille,</li> <li>1 eller 2 pos SN,</li> <li>ingen perinodal vekst eller perinodal vekst ≤2mm,</li> <li>planlagt systemisk adjuvant behandling,</li> <li>ekstern strålebehandling planlagt,</li> <li>ikke preoperativ kjemoterapi</li> </ul>	Brystvegg + regionale lymfeknuter: 2.67 Gy x 15 eller brystvegg 2 Gy x 25 + regionale lymfeknuter 2 Gy x 23-24
		Metastaser (>2 mm) i >2 lymfeknuter	Axilledisseksjon	Brystvegg + regionale lymfeknuter: 2.67 Gy x 15 eller brystvegg 2 Gy x 25 + regionale lymfeknuter 2 Gy x 23-24

Oversikt NBCGs retningslinjer for lokal behandling i sammenheng med preoperativ systemisk behandling (18.11.15)

Stadium før preoperativ behandling	Forberedelse hvis BCT er aktuelt	Kirurgi (I)	SN status*	Kirurgi (II)	Axillestatus (II)	Stråleterapi
cT2cN0	Marker i tumor MR mammae	BCT eller ablatio + SN diagnostikk	SN negativ	Ingen axilledisseksjon		Hvis BCT: mot bryst 2,67 Gy x 15 eller 2 Gy x 25 Hvis ablatio: Ingen
			SN positiv (>0,2-52 mm)	Axilledisseksjon	Ingen metastaser (>2mm) i axillepreparatet	Hvis BCT: mot bryst 2,67 Gy x 15 eller 2 Gy x 25 Hvis ablatio: Ingen
					Metastaser (>2mm) i axillepreparatet	Bryst eller brystvegg + regionale lymfeknuter: 2,67 Gy x 15; eller bryst eller brystvegg 2 Gy x 25 og regionale lymfeknuter 2 Gy x 23-24 Boost ved BCT ved alder ≤50 (40 år): 2 Gy x 8
			SN positiv (>2 mm)	Axilledisseksjon		Bryst eller brystvegg + regionale lymfeknuter: 2,67 Gy x 15; eller bryst eller brystvegg 2 Gy x 25 og regionale lymfeknuter 2 Gy x 23-24 Boost ved BCT ved alder ≤50 (40 år): 2 Gy x 8
cT2cN1-3	Marker i tumor MR mammae	BCT eller ablatio + axilledisseksjon				Bryst eller brystvegg + regionale lymfeknuter: 2,67 Gy x 15; eller bryst eller brystvegg 2 Gy x 25 og regionale lymfeknuter 2 Gy x 23-24 Boost ved BCT ved alder ≤50 (40 år): 2 Gy x 8
cT3cN0	Marker i tumor MR mammae	BCT eller ablatio + SN diagnostikk	SN negativ	Ingen axilledisseksjon		Bryst eller brystvegg + regionale lymfeknuter: 2,67 Gy x 15; eller bryst eller brystvegg 2 Gy x 25 og regionale lymfeknuter 2 Gy x 23-24 Boost ved BCT ved alder ≤50 (40 år): 2 Gy x 8
			SN positiv (>0,2 mm)	Axilledisseksjon		Bryst eller brystvegg + regionale lymfeknuter: 2,67 Gy x 15; eller bryst eller brystvegg 2 Gy x 25 og regionale lymfeknuter 2 Gy x 23-24 Boost ved BCT ved alder ≤50 (40 år): 2 Gy x 8
cT3cN1-3	Marker i tumor MR mammae	BCT eller ablatio + axilledisseksjon				Bryst eller brystvegg + regionale lymfeknuter: 2,67 Gy x 15; eller bryst eller brystvegg 2 Gy x 25 og regionale lymfeknuter 2 Gy x 23-24 Boost ved BCT ved alder ≤50 (40 år): 2 Gy x 8
cT4cN0-4	BCT ikke aktuelt	Ablatio + axilledisseksjon				Brystvegg + regionale lymfeknuter: 2,67 Gy x 15 eller brystvegg 2 Gy x 25 + regionale lymfeknuter 2 Gy x 23-24

\*SN diagnostikk bør inkludere frysesnittsundersøkelse

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

Brystet bør behandles som del av den lokoregionale behandling (strålebehandling, eventuelt kirurgi i tillegg) (111).

## 5.7 Kirurgisk behandling av DCIS

Behandles DCIS med mastektomi vil selv pasienter med utbredte og palpable tumores oppnå nær 100 % 10-års residivfri overlevelse. Dette skaper et klinisk dilemma, da pasienter som er behandlet med reseksjon etter strenge indikasjoner (5 mm utbredelse, ikke palpabel), vil få mellom 10 og 15 % residiv hvorav ca. halvparten vil være DCIS, resten infiltrerende karsinomer. Langtidsoppfulgte materialer viser imidlertid ikke øket kreftspesifikk dødelighet hos de som har fått gjort brystbevarende kirurgi i forhold til ablatio (112). Brystbevarende kirurgi kan derfor anvendes der en kan oppnå tilfredsstillende kosmetisk resultat med minst 2 mm histopatologisk fri kant, dersom kvinnene etter informasjon aksepterer den økte risiko for lokale residiv. Fri kant angis i hele mm. Rereseksjon eller ablatio anbefales ved < 2 mm fri kant til sidene. Mot hud og mot brystvegg vil ikke disse grensene gjelde hvis det er utført reseksjon ut til hud og ned til og med epimysium. Det anbefales alltid å etterstrebe minst 5 mm fri kant når det kirurgiske inngrep planlegges. Dersom det er utbredt mikrokalk tydende på diffus eller multisentrisk utbredelse av DCIS, er det vanskelig å få sikker radikal kirurgi og det bør derfor gjøres mastektomi. Flere foci av DCIS er vanlig og er disse beliggende innen et avgrenset område som kan innbefattes i samme reseksjon, vil ikke det være kontraindikasjon mot brystbevarende behandling.

Lymfeknutemetastaser forekommer praktisk talt aldri ved DCIS, og aksilledisseksjon skal derfor ikke utføres (99;101). Dersom pasienten opereres

med ablatio bør det gjøres vaktpostlymfeknutebiopsi (SNB)(kfr 5.1.4) ved DCIS grad 3. Om en ikke finner vaktpostlymfeknuten, skal en avstå fra aksilledisseksjon fordi gevinstpotensialet er for lite i forhold til sannsynligheten for komplikasjoner som lymfødem, neuralgier og redusert skulderbevegelighet. Dersom det gjøres brystbevarende inngrep ved DCIS, kan man initialt avstå fra SNB, fordi dette er fullt mulig å gjøre i etterkant dersom histologisk undersøkelse likevel skulle vise invasivt carsinom (113).

Det henvises også til kapittel 5.4.

### 5.8 Kirurgisk behandling av LCIS

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

### 5.9 Behandling av papillomer (105-108)

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

Multiple papillomer er en egen undergruppe av proliferative brystsykdommer. De utgjør 0,6% av alle benigne brystsykdommer. Multiple papillomer har en signifikant økt risiko for brystkreft selv om det ikke påvises atypi på grovnålsbiopsi. Brystkreftrisikoen er 3-7 ganger større enn alders-matchede kvinner i befolkningen for øvrig. Risikoen anses å ligge på nivå mellom det å ha en proliferativ sykdom i brystet og atypisk hyperplasi. Det anbefales i litteraturen at disse pasientene følges godt opp uten mer spesifikk angivelse av det. Anbefaling vedrørende kontroll etter påvisning av multiple papillomer: årlig mammografi til 50 års alder. Kvinnene bør deretter oppfordres til å møte i det offentlige screeningprogrammet fra 50-70 år. Det er ikke indisert med videre kontroller etter fylte 70 år. Det er ikke behov for kliniske kontroller.

### Oversikt over behandlings- og kontrollforslag ved premaligne tilstander

<i>Lesjon</i>	<i>Kirurgi</i>	<i>Reseksjons- kant</i>	<i>Stråle- behandling</i>	<i>Mammo- grafi ktr</i>	<i>Klinisk kontroll<sup>#</sup></i>
---------------	----------------	-----------------------------	-------------------------------	-----------------------------	---



Epitelproliferasjon (lobulær eller ductal) uten atypi	<b>Ingen, kun sylindربیopsi (evt vakumbiopsi)</b>	<b>Ikke aktuelt</b>	<b>Nei</b>	Nei	Nei
Atypisk dukтал epitelproliferasjon (ADH)	<b>Diagnostisk åpen biopsi</b>	<b>Fri eller affisert</b>	<b>Nei</b>	<b>Årlig**§</b>	Nei
Atypisk lobulær epitelproliferasjon (ALH)	<b>Ingen, kun sylindربیopsi (evt vakumbiopsi)</b>	<b>Ikke aktuelt</b>	<b>Nei</b>	<b>Årlig**§</b>	Nei
Papillomer	<b>Vid eksisjon</b>	<b>Fri eller affisert</b>	<b>Nei</b>	<b>Ved multiple: Årlig**§</b>	Nei
LCIS	<b>Ingen, kun sylindربیopsi (evt vakumbiopsi)</b>	<b>Ikke aktuelt</b>	<b>Nei</b>	<b>Årlig**§</b>	Nei
Pleomorf LCIS el. florid LCIS med comedonekrose	<b>Vid eksisjon</b>	<b>Fri**</b>	<b>***</b>	<b>Årlig<sup>§</sup></b>	<b>Årlig<sup>§</sup></b>
DCIS, unifocal, grad 1, ≤ 10 mm	<b>Vid eksisjon</b>	<b>Fri**</b>	<b>Nei</b>	<b>Årlig<sup>§</sup></b>	<b>Årlig<sup>§</sup></b>
DCIS, grad 1 (>10mm) eller grad 2-3 hvor området kan fjernes i en reseksjon	<b>Vid eksisjon</b>	<b>Fri**</b>	<b>Ja, etter vid eksisjon</b>	<b>Årlig<sup>§</sup></b>	<b>Årlig<sup>§</sup></b>
DCIS, multisentrisk	<b>Ablatio SNB****</b>	<b>Fri</b>	<b>Nei</b>	<b>Årlig<sup>§</sup></b>	<b>Årlig<sup>§</sup></b>

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

\* Årlig kontroll til 50 år, deretter anbefales videre kontroller i den offentlige mammografiscreeningen med mammografi annethvert år.

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

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

\*\*\*Denne type lesjon er ikke hyppig forekommende og det mangler dokumentasjon i studier for betydningen av strålebehandling (114). Det oppfattes ikke å være generelt grunnlag for å strålebehandle.

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

## 5.10 Brystkreft hos eldre

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

## 5.11 Brystkreft hos menn

Det henvises til eget kapittel om brystkreft hos menn (kapittel x). Den kirurgiske behandling er i utgangspunktet lik som hos kvinner.

## 5.12 Brystkreft hos gravide

Behandlingen må tilpasses graviditetslengde. Operasjon/ narkose er sjelden noe problem. Det er også mulig å gjøre vaktpostlymfeknutebiopsi, men blåfarge skal ikke benyttes. Nøye samarbeid mellom kirurg, onkolog, gynekolog og pediater er nødvendig, samt at foreldrene deltar i beslutningsprosessen. Konferer eget kapittel om brystkreft under graviditet (kapittel y).

## 5.13 Avansert (metastaserende) brystkreft

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

## 5.14 Risikoreducerende mastectomi

Kvinner med påvist *BRCA1* mutasjon må informeres om at risikoreducerende mastectomi med rekonstruksjon kan tilbys, og at det per i dag er den sikreste metoden for å minske risikoen for brystkreft. Risikoen reduseres med 90-98 % (115-122). Alternativet er årlig oppfølging med mammografi og MR-mammografi. Norske studier viser imidlertid noe redusert overlevelse av brystkreft hos kvinner med *BRCA1* mutasjon (123-125). Se også kapittel 15.4.2.

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

Tidspunkt for risikoreducerende mastectomi bør diskuteres grundig med den enkelte kvinne, siden vi vet at risikoen øker fra 25 års alder (126). Hos de fleste vil det være naturlig å få inngrepet utført ved cirka 35 års alder. Det anbefales at mammografi/MR gjøres innen 6 mnd før inngrepet finner sted.

Ved profyaktisk mastectomi uten tidligere påvist brystkreft er det ikke behov for kliniske eller radiologiske kontroller (se kap. 5.15.9)

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

*Teknikker:*

*Ablatio simplex med eventuelt sekundær rekonstruksjon senere.*

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

*Ablatio simplex (subcutan mastectomi) med primær rekonstruksjon, eventuelt bilateralt.*

Det utføres vanligvis hudbevarende mastectomi, og inngrepet kan gjøres enten ved at papille/areoalokomplekset spares eller det kan fjernes.

## 5.15 Rekonstruksjoner

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

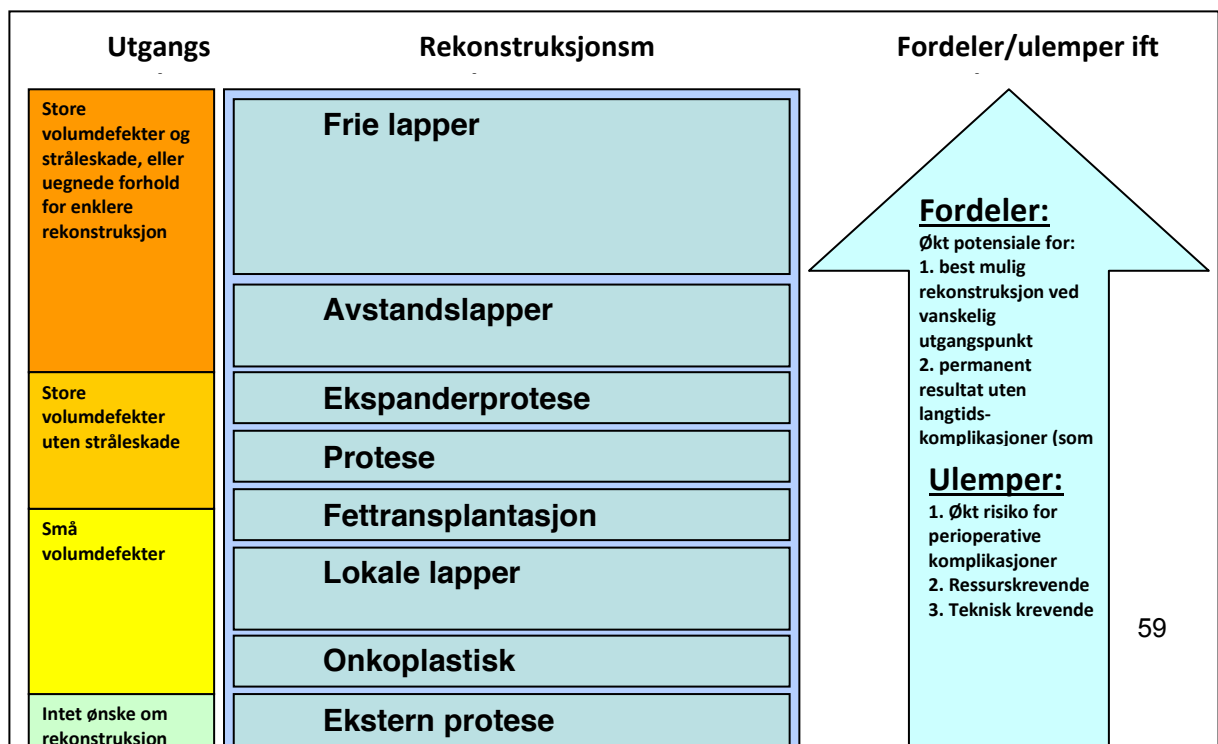
### 5.15.1 Vurdering av rekonstruksjonsmetoder

Målsetningen med brystrekonstruksjon er å oppnå en best mulig rekonstruksjon med minst mulig kirurgisk risiko for pasienten. I forhold til denne vurderingen er det flere faktorer som har betydning;

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

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

Figur 1:



### 5.15.2 Indikasjon: Hvilke kvinner bør få et slikt tilbud?

Indikasjoner for protese/onkoplastisk inngrep:

- Mastektomi eller asymmetri etter tidligere brystbevarende inngrep på mer enn 20 % eller 200ml.
  - Kontraindikasjoner: røyking, stor narkoserisiko. Ved primær rekonstruksjon: inflammatorisk brystkreft, lokalavansert brystkreft med hudinnvekst.
  - Relative kontraindikasjoner: Annen komorbiditet (for eksempel diabetes), urealistiske forventninger, BMI>30 (ikke ved onkoplastisk kirurgi), høy alder (svært få eldre kvinner ønsker slik behandling).

Indikasjoner for sekundær rekonstruksjon med autologt vev (DIEP):

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

Primær rekonstruksjon med protese skal tilbys alle kvinner hvor mastektomi planlegges og hvor kontraindikasjoner ikke foreligger (se over) (127;128). Planlagt strålebehandling etter mastektomi er ikke kontraindikasjon for primær rekonstruksjon, heller ikke lokalavansert brystkreft ved mastektomi etter preoperativ kjemoterapi dersom det ikke foreligger inflammatorisk brystkreft eller innvekst i hud (129). Areolakomplekset kan bevares dersom det er mer enn 2 cm fra areola til tumor eller in situ forandringene, og hvis ønskelig ved profylaktisk mastektomi.

Kvinner som er bærere av BRCA 1 eller 2 skal ha tilbud om bilateral profylaktisk mastektomi og primær rekonstruksjon med proteser.

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

Det er ikke generell indikasjon for profylaktisk fjerning med rekonstruksjon av kontralateralt bryst ved diagnose brystkreft (130).

### **5.15.3 Pasientinformasjon**

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

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

### **5.15.4 Komplikasjoner**

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

Cirka 10-15 % av pasienter som har brystprotese vil få kapseldannelse i varierende grad. Ved strålebehandling øker risiko for dette og andre komplikasjoner betraktelig (131). Proteseskift kan bli nødvendig i noen av disse tilfellene. Proteseruptur forekommer sjelden.

Pasientene må også informeres om manglende følelse i bryst etter rekonstruksjon, uansett metode.

### **5.15.5 Lipofilling**

Mulige indikasjoner

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

Ved vurdering av lipofilling hos en brystkreftoperert pasient skal vedkommende informeres muntlig og skriftlig om at det så langt ikke er vist økt risiko for lokalt residiv etter autolog fettransplantasjon, men at datagrunnlaget er usikkert. Aktuelle pasienter skal være informert om at utredning med trippeldiagnostikk kan bli nødvendig som et resultat av prosedyren.

Full anamnese, klinisk undersøkelse og evt radiologiske undersøkelser skal være gjort før lipofilling. Det skal ikke være kliniske eller radiologiske tegn til lokoregionalt tilbakefall. Mammografi hos pasienter operert med brystbevarende

kirurgi skal være gjort innen 6 mnd før prosedyren. Klinisk undersøkelse er tilstrekkelig hos mastectomerte. Ved suspekterte kliniske funn skal utredning med trippeldiagnostikk gjøres før lipofilling. Ved usikkerhet omkring kliniske funn eller trippeldiagnostiske undersøkelser bør pasienten diskuteres i MDT.

Det anbefales kontroll mammografi 1 år etter prosedyren.

Hos pasienter tidligere operert med brystbevarende kirurgi er det spesielt viktig at det angis i røntgenrekvisisjon at lipofilling er gjort og hvor fett er deponert.

Ansvarlig for lipofilling, - i de fleste tilfeller plastikkirurg, er ansvarlig for at pasienten henvises til denne undersøkelsen. Det er spesielt viktig at kopi av epikrise med informasjon om prosedyren går til ansvarlige onkologiske/brystkirurgiske enhet.

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

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

### **Pasienter der lipofilling frarådes**

- **Data vedrørende lipofilling hos DCIS-opererte trekker i retning av økt risiko for tilbakefall** (17,18). Ved spesielle behov for lipofilling kan disse pasientene diskuteres i multidisiplinært team men på generelt grunnlag frarådes lipofilling hos denne pasientgruppen.
- Lipofilling frarådes ved inadequate reseksjonsmarginer eller der den adjuvante behandlingen har vært inkomplett.
- Pasienter med særlig høy risiko for lokoregionalt residiv som inflammatorisk brystkreft og sarcom.

### **5.15.6 Hva kreves av kompetanse for å utføre rekonstruktiv kirurgi?**

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

Rekonstruktiv kirurgi bør gjøres i et samarbeid mellom plastikkirurger og brystkirurger. Erfarne brystkirurger med nødvendig opplæring kan utføre onkoplastiske inngrep (132-134). Primære rekonstruksjoner med protese kan gjøres av erfarne brystkirurger, men det anbefales at det gjøres i et samarbeid mellom bryst- og plastikkirurger. Sekundære rekonstruksjoner gjøres av plastikkirurger, evt. sammen med brystkirurger.

Profylaktiske mastektomier med primær rekonstruksjon gjøres i samarbeid mellom brystkirurger og plastikkirurger.

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

#### **5.15.7 Oppfølging/kontroller**

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

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

## 6 Strålebehandling ved lokalisert sykdom

Hensikten med postoperativ strålebehandling er primært å redusere risikoen for lokalt og/eller regionalt residiv, men også å øke sjansen for overlevelse (73;135-141).

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

### **Anbefalinger:**

#### **Postoperativ strålebehandling anbefales når følgende faktorer er til stede:**

- Etter brystbevarende operasjon (BCT)
- Ved stor primærtumor (T > 50 mm)/lokalavansert stadium
- Etter ikke radikalt kirurgisk inngrep
- Ved N+ sykdom

#### **Aktuelle målområder for postoperativ strålebehandling:**

- Bryst etter brystbevarende kirurgi
- Brystvegg
- Regionale lymfeknuter

#### **"Timing" av strålebehandling:**

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

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

#### **Forutsetninger for anbefalingene:**

- Adekvat fjernelse av primærtumor (se over)



- Gjennomført aksillekirurgisk inngrep (sentinel node eller adekvat aksilledisseksjon nivå I+II).

### **Anbefaling knyttet til fraksjonsdose/totaldose:**

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

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

### **Bakgrunn for anbefalingene:**

Etter brystbevarende kirurgi reduserer strålebehandling av brystet lokal residivfrekvens med cirka 70 % (relativ risikoreduksjon, svarende til absolutt risikoreduksjon på om lag 20%). EBCTCG overview analysen fra 2005 viste at reduksjon av lokal residivfrekvens med  $\geq 10$  % (absolutt), førte til en klar reduksjon i mortalitet etter 15 år (4.8 %) (73). EBCTCG overview analysen publisert i 2011 viste at for hvert fjerde lokale residiv som unngås innen 10 år, vil 1 pasient unngå brystkreftdød ved år 15 (136), evidensnivå A. Effekten på overlevelse vil avhenge av hvor stor risikoen for lokalt tilbakefall er i det enkelte tilfelle.

Boostbestråling av tumorsengen har i en stor EORTC studie vist å kunne gi betydelig redusert risiko for lokale residiver hos kvinner <40 år, men også redusert risiko for kvinner mellom 40 og 50 år (71). Oppdateringen av denne studien har også vist redusert risiko for pasienter over 50 år, men i denne gruppen er den absolutte risiko for lokale residiv lav (142). Boostbestrålingen har så langt ikke vist overlevelsesgevinster.

Ved strålebehandling av bryst/brystvegg og regionale lymfeknutestasjoner, viser EBCTCG overview analysen fra 2005 en bedret totaloverlevelse etter strålebehandling på om lag 4-6 %.evidensnivå A. Analysen inkluderer også flere eldre studier med høy stråledose mot hjertet. Den brystkreftspesifikke overlevelse bedres i større grad enn totaloverlevelse etter strålebehandling (73). DBCG-studiene og den kanadiske studien (som nylig er oppdatert) viser at strålebehandling mot brystvegg og regionale lymfeknutestasjoner bedrer både lokoregional kontroll, brystkreftspesifikk overlevelse og totaloverlevelse (8-10 % reduksjon av mortalitet) (137-140). EBCTCG overview analysen fra 2014 bekrefter bedring i overlevelse ved lokoregional strålebehandling av mastectomerte lymfeknute positive pasienter, inkludert pasienter med pN1 lymfeknutestadium (143). Etter innføring av sentinel node teknikk, som innbefatter mer detaljert undersøkelse av lymfeknute(n)e, påvises klart flere pasienter med

mikrometastaser til axille. Det finnes ikke dokumentasjon for at strålebehandling gir overlevelsesgevinst i denne pasient gruppen, som jo i de fleste tilfeller tidligere ble klassifisert som pN0 (73;144). Basert på EBCTCG overview analysene og også en ny amerikansk studie (HR 0.76 for DFS; ikke signifikant for OS) (145), mener NBCG at det er grunnlag for å strålebehandle regionale lymfeknuteområder ved pN1 status der det er makroskopisk tumorinfiltrasjon (>2 mm).

*Men for pasienter med mikrometastaser til axille (pN1(mic)) er det ikke generelt grunnlag for å strålebehandle regionale lymfeknutestasjoner, dersom ikke tumorforholdene i selve brystet tilsier dette. Pasienter operert for lokalavansert brystkreft anbefales lokoregional strålebehandling, selv ved pN1c (mic)(og pN0).*

Følgende regionale lymfeknutestasjoner vurderes for lokoregional strålebehandling:

- **Aksillære lymfeknuter:** Etter adekvat aksilledisseksjon (fjernelse av 10 eller flere lymfeknuter fra nivå I og II) er strålebehandling av den dissekerte aksillen ikke nødvendig, da denne er kirurgisk adekvat behandlet. Kun bestråling av den ikke-dissekerte delen av aksillen (nivå III/infraclavikulærregion) anses da nødvendig. Dersom det er fjernet <10 aksillære lymfeknuter anbefales det i de fleste tilfeller å inkludere alle aksillennivåer (nivå I-III). Aksilleresidiv er relativt sjelden. Det er ingen god dokumentasjon på at det er nødvendig å bestråle hele aksillen ved mikroskopisk perinodal vekst. Det anses likevel riktig å bestråle hele aksillen der det foreligger makroskopisk perinodal vekst (>2mm) eller tumorøyer i fettvevet og det *samtidig* er indikasjon for regional lymfeknutebestråling (se indikasjoner senere), da dette kan øke muligheten for gjenværende tumorvev etter det kirurgiske inngrep.
- **Supra/infraclavikulære lymfeknuter:** vanligste område for regionale residiv og anses derfor som nødvendig å bestråle.
- **Parasternale lymfeknuter (mammaria interna lymfeknuter):** Det har vært usikkerhet knyttet til nytten av å inkludere ipsilaterale parasternale lymfeknuter i strålefeltet ved indikasjon for lokoregional strålebehandling, også fordi det fører til større strålebelastning mot lunge og hjertenært område. To nyere studier har vist nytte av slik strålebehandling, men behandlingen har da vært sammenlignet med å utelate bestråling av alle regionale lymfeknutestasjoner (145;146). To andre studier har skilt ut effekt av parasternal bestråling fra de øvrige regionale lymfeknutestasjoner, og viser overlevelsesgevinst ved strålebehandling av dette området (147;148). Det er også enkelte mindre studier som antyder nytte ved mer lokalavansert stadium. Indikasjon for strålebehandling av parasternale lymfeknuter på generelt grunnlag er ikke godt nok avklart. Det er et meget lavt antall residiver i dette området. I ASCO/ASTRO guidelines fra 2016 er det nå åpnet for strålebehandling av de parasternale lymfeknutene (149). Lymfedrenasje til mammaria interna gebetet er hyppigere fra mediale/sentrale enn fra laterale deler av brystet (150). Basert på ovenstående anses grunnlag for parasternal bestråling å være til stede for pasienter med medial/sentral tumor og spredning til aksille og med høyere

residivrisiko (stor tumor/omfattende aksillær lymfeknutemetastasing/ugunstig tumorbiologi).

- **Interpectorale lymfeknuter.** I følge en stor studie som har kartlagt lymfedrenasje fra brystkreftsvulster, er det meget lav drenasje til interpectorale lymfeknuter (150). Samtidig er det svært begrenset dokumentasjon på effekt av strålebehandling av denne regionen i forhold til effekt på tilbakefall. Det oppfattes å være grunnlag for å inkludere interpectorale lymfeknuter når det er indikasjon for å bestråle alle axille-nivåer, da dette ikke bidrar til større strålefelt. Der det ikke er indikasjon for å strålebehandle dissekert aksille bør heller ikke de interpectorale lymfeknuter i området foran den dissekerte del av aksille bestråles. Dette ville ført til utvidelse av strålefeltet i forhold til tidligere anbefalinger, noe som ikke anbefales.

### Hypofraksjonert strålebehandling

Det foreligger nå flere publikasjoner med lang observasjonstid, der hypofraksjonert strålebehandling ved invasiv brystkreft er sammenliknet med konvensjonell fraksjonering 2 Gy x 25, de største med 2.67 Gy x 15-16 (151-153). De fleste pasientene i disse studiene hadde gjennomført brystbevarende kirurgi (I Start-B studien var cirka 8% av pasientene mastektomert). Det er også utført en metaanalyse av Start-A og Start-B studiene, som danner grunnlag for dagens kunnskap (153). Etter 10 års median observasjonstid gir hypofraksjonert strålebehandling (2.67 Gy x 15-16) like god lokoregional kontroll som 2 Gy x 25, og det ble i START-B studien funnet lavere frekvens av moderat til markerte seneffekter i normalt vev (HR 0.77; CI 0.66-0.89). Pasientgrunnlaget for studiene har vært både pre- og postmenopausale pasienter, og selv om andelen pasienter som har fått kjemoterapi er relativt lav (11-30 %), er denne pasientgruppen også inkludert. Det er ikke funnet undergrupper av pasienter i START-A/B metaanalysen hvor effekten av hypofraksjonert behandling er mindre enn ved konvensjonell fraksjonering. Snarere er det vist bedret metastasefri overlevelse ved 2.67 Gy x 15 (153). I tillegg viser resultater fra en studie med 2706 pasienter at det i løpet av 15 år ikke var forskjell i hospitalisering pga primær eller bidragende kardiovaskulær årsak mellom dem som varbehandlet med konvensjonell eller hypofraksjonert bestråling, (154). Etter 11.7 års median observasjonstid fant Stokes et al. heller ingen forskjell i cerebro/cardiovasculær mortalitet mellom fraksjonsdoser  $\leq 2$ Gy og  $> 2$ Gy (155). Selv om det er ønskelig med enda lenger observasjonstid, viste Darby et al. at høyeste risiko (excess rate ratio) for kardiovaskulær sykdom forårsaket av strålebehandling synes å være i de første 10 år (156). En nyere studie viste også at moderne hypofraksjonering reduserer fraksjons-korrigert dose til hjertet sammenliknet med konvensjonell fraksjonering (157).

I START studiene (A+B) fikk 11% av de 4451 inkluderte pasientene strålebehandling mot regionale lymfeknuter. 12% av alle pasientene var mastektomert (153). Omregnet i 2 Gy fraksjoner gir 2.67 Gy x 15 en tilsvarende dose til lymfeknuteområdene som ved konvensjonell fraksjonert strålebehandling (2 Gy x 23/24). Hypofraksjonert behandling har vært standard

behandling for pasienter med N+ sykdom i Storbritannia og Canada i flere år. På St Gallen konsensus konferansen i mars 2015 åpnet et lite flertall for hypofraksjonert strålebehandling ved N+.

Når det gjelder DCIS viser en metaanalyse av cirka 2500 pasienter inkludert i observasjonsstudier at hypofraksjonert behandling og konvensjonell fraksjonering gir samme lokale residiv-risiko, selv om randomiserte studier savnes som dokumentasjonen ved DCIS (158). Basert på dagens kunnskap oppfattes det ikke at DCIS og infiltrerende carcinom vil reagere forskjellig på de fraksjoneringsregimer som nevnes her. Det forventes heller ikke at det på mange år vil komme ytterligere studieresultater som vil belyse residivfri overlevelse av hypofraksjonering i forhold til konvensjonell fraksjonering.

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

### **6.1.1 Etter brystbevarende operasjon**

#### ***Ingen lymfeknutemetastaser***

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

#### ***Med lymfeknutemetastaser (>2 mm tumorfokus)***

Bestråling av brystet til 50 Gy (2 Gy fraksjoner) og regionale lymfeknuter til 46 – 48 Gy, eller bestråling av bryst og regionale lymfeknuter til 40 Gy (2.67 Gy fraksjoner), eventuelt med boost mot tumorsengen (se over). Hvis det er fjernet 10 eller flere lymfeknuter fra aksillen, anbefales ikke bestråling av dissekert aksille (CTVn\_L1/L2\*). Hvis det er makroskopisk ekstranodal infiltrasjon (> 2mm) eller tumorøyer i fettvevet inkluderes aksillen selv om det er fjernet 10 eller flere lymfeknuter.

*\*dissekert aksille inkluderer vanligvis den caudale og laterale del av CTVn\_L2.*

Det anbefales bestråling av parasternalområdet ved følgende situasjoner:

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

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

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

### 6.1.2 Etter mastektomi

#### **Ingen lymfeknutemetastaser eller lymfeknutemetastaser ≤2mm.**

Det er indikasjon for strålebehandling av brystvegg

- ved ikke sikkert frie reseksjonsrender etter gjennomført komplett kirurgisk inngrep

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

#### **Med lymfeknutemetastaser (>2 mm tumorfokus)**

Bestråling av brystvegg til 50 Gy og regionale lymfeknuter til 46 – 48 Gy (2 Gy fraksjoner) eller bestråling av brystvegg og regionale lymfeknuter til 40 Gy (2.67 Gy fraksjoner). Hvis det er fjernet 10 eller flere lymfeknuter fra aksillen, anbefales ikke bestråling av dissekert aksille (CTVn\_L1/L2\*). Hvis det er makroskopisk ekstranodal infiltrasjon (> 2mm) eller tumorøyer i fettvevet inkluderes aksillen selv om det er fjernet 10 eller flere lymfeknuter.

*\*dissekert aksille inkluderer vanligvis den caudale og laterale del av CTVn\_L2.*

Det anbefales bestråling av parasternalområdet ved følgende situasjoner:

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

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

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

### 6.1.3 Ved stor primærtumor (T3)/lokalavansert sykdom

Pasienter med T3 tumores/lokalavansert sykdom skal vurderes for neoadjuvant behandling ved regionalt onkologisk senter.

Strålebehandling etter neoadjuvant behandling vurderes med utgangspunkt i både «det kliniske bildet» før oppstart av neoadjuvant behandling og det histopatologiske svar ved avsluttende operasjon. Selv ved patologisk komplett remisjon etter preoperativ behandling, rapporteres det nytte av å gi lokoregional strålebehandling (159-161).

*Følgende retningslinjer gjelder:*

Bestråling av bryst/brystvegg til 50 Gy og regionale lymfeknuter til 46 – 48 Gy (2 Gy fraksjoner) eller bestråling av brystvegg og regionale lymfeknuter til 40 Gy

(2.67 Gy fraksjoner)(også ved N0). Dersom det gjøres brystbevarende kirurgi etter neoadjuvant behandling av T3 tumores, gis i tillegg boost (16 Gy, 2 Gy fraksjoner) mot tumorsengen hos pasienter < 40(50) år. Dersom det er fjernet 10 eller flere lymfeknuter, anbefales ikke bestråling av dissekert aksille (CTVn\_L1/L2\*) - heller ikke der axillære lymfeknutemetastaser er påvist. Men vurderingen kan påvirkes av «det kliniske bildet» før oppstart av neoadjuvant behandling (for eksempel omfattende lymfeknutemetastaser).

*\*dissekert aksille inkluderer vanligvis den caudale og laterale del av CTVn\_L2.*

Hele axillen (CTVn\_L1-L3) inkluderes hvis det er fjernet færre enn 10 lymfeknuter, ved makroskopisk ekstranodal infiltrasjon (>2mm) og/eller tumorøyer i fettvevet (selv om det er fjernet 10 eller flere lymfeknuter), eller hvis «det kliniske bildet» før oppstart av neoadjuvant behandling vurderes å gi grunnlag for dette (for eksempel ved omfattende lymfeknutemetastaser).

Det anbefales bestråling av parasternalområdet ved følgende situasjoner:

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

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

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

#### **6.1.4 Ved massivt ikke frie reseksjonsflater etter mastektomi**

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

#### **6.1.5 Samtidig kjemoterapi?**

Strålebehandlingen skal av toksisitetshensyn ikke gis samtidig med adjuvant kjemoterapi

#### **6.1.6 Strålebehandling og brystproteser**

Hos pasienter som har proteser (eller vevsekspander) gjelder de samme anbefalinger som hos andre pasienter. Det er ikke nødvendig å fjerne protese

eller vevsekspander før strålebehandling. Pasienter med protese bør informeres om økt risiko for komplikasjoner, som kan føre til at protesen senere må skiftes ut.

### **6.1.7 Strålebehandling og VAP (veneport)**

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

### **6.1.8 Strålebehandling og pacemaker**

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

### **6.1.9 Samtidig adjuvant endokrin behandling**

Adjuvant tamoxifen og aromatasehemmer kan gis samtidig med strålebehandlingen.

## **6.2 DCIS**

### **Anbefaling**

Strålebehandling ved DCIS anbefales etter brystbevarende kirurgi ved alle størrelser grad II og III, samt ved grad I > 10 mm. Strålebehandling etter mastectomi for DCIS er ikke indisert dersom det ikke er "DCIS on ink". Ved større områder med knappe marginer (<0.1 mm) gjøres individuell vurdering av om strålebehandling er nødvendig.

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

En randomisert studie som inkluderte 1010 pasienter, viste at stråleterapi halverer risiko for residiv etter brystbevarende operasjon for DCIS (162). Forekomsten av residiv etter 10 år var 26% hos dem som ikke fikk stråleterapi, sammenlignet med 15 % hos dem som fikk stråleterapi. Risiko-reduksjonen er uavhengig av subklassifikasjonen av DCIS, men den absolutte risiko for residiv er forskjellig. Denne studien bekrefter funn i tidligere randomiserte studier som har vist tilsvarende reduksjon i residivhyppighet, - selv om de absolutte residivfrekvenser er lavere i disse studiene (163). Risikoen for residiv var (uavhengig) assosiert med ung alder, middels eller lavt differensiert histologi, cribriform eller solid vekstmønster, usikre marginer og ved manglende bruk av stråleterapi.

Med den lave residivfrekvens en ser ved små grad 1 DCIS lesjoner, synes det forsvarlig å utelate postoperativ strålebehandling til disse.

### 6.3 Partiell brystbestråling

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

### 6.4 Integrert boost

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

### 6.5 Definisjon av målvolum i henhold til ICRU

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

Tabell 9. Definisjon av målvolum

Volum-definisjoner	GTV (Gross Tumor Volume, Tumorumvolum)	Dette er den palperbare eller synlig/demonstrerbare utstrekning av malign vekst (i øyeblikksbilde).
	CTV (Clinical Target Volume, Klinisk målvolum)	Dette er det vevsvolum som inneholder GTV og/eller subklinisk mikroskopisk malign sykdom (i øyeblikksbilde). Det inngår ikke marginer for bevegelser eller endringer av CTV under behandlingen. CTV kan inneholde ingen eller flere GTV. Utstrekningen av CTV må vurderes opp i mot hvilken sannsynlighet det er for mikroskopisk sykdom i ulike deler av vevet. Det er rom for skjønn, men bør følge fastlagte strategier og protokoller.



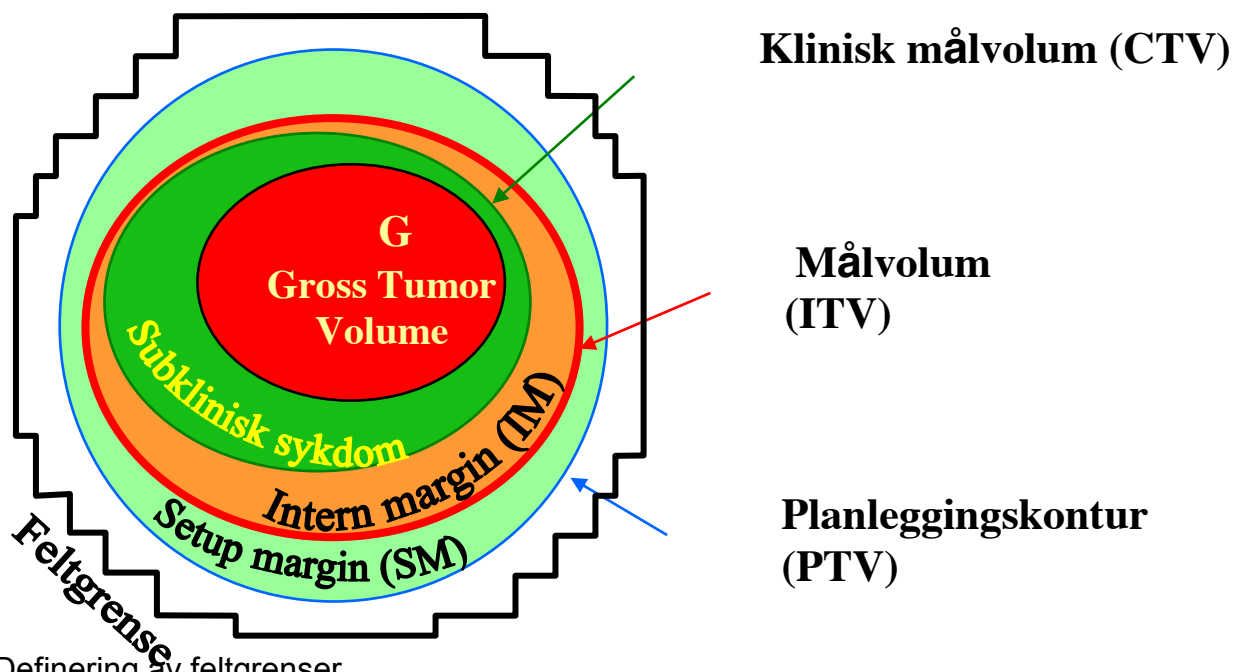
	ITV (Internal Target Volume, Målvolum)	<p>Dette er et volum som inneholder CTV pluss en indre margin som tar hensyn til indre bevegelser og endringer av CTV. Det er et geometrisk volum i pasient, definert i pasientgeometri, som med stor sannsynlighet omslutter CTV i alle de posisjonene CTV vil ha under behandling.</p> <p>ITV vil være det volumet en ønsker å gi en optimal dose, mens utenfor dette ønsker en å minimalisere dosen. ITV brukes vanligvis ikke i doseplanlegging ved brystkreft</p>
	PTV (Planning Target Volume, Planleggingsvolum)	<p>Dette er et geometrisk volum som inneholder ITV pluss en "Setup margin" som tar hensyn til antatte variasjoner i pasientoppstilling og feltinnstilling.</p> <p>For ekstern terapi er PTV definert i feltgeometri, det er avhengig av behandlingsteknikk og vil kunne gå på utsiden av pasienten. Dette volumet brukes til å bestemme feltform og feltstørrelse, men for bestemmelse av disse trenger en normalt bare projeksjon av PTV i BEV (Beams Eye View):</p>
Margin-definisjoner	IM (Internal Margin, Indre margin)	<p>Dette er en anatomisk margin som legges på CTV p.g.a. forventede bevegelser og/eller endringer av CTV for å definere Målvolumet (ITV) gjennom behandlingsforløpet.</p> <p>Pusteavhengig bevegelse i thoraxveggen i fri pust er minimal, ca 2-3 mm.</p> <p>Slike endringer og bevegelser kan skyldes: Fysiologiske egenskaper som pusting, peristaltikk, fyllingsgrad CTV over tid endrer størrelse og form.</p> <p>OBS! Det må også tas hensyn til usikkerhet i inntegning av CTV på grunn av snittykkelse (partielle volumeffekter ved rekonstruering av snitt).</p>

	<i>SM (Set-up Margin, Setup margin)</i>	<p>Dette er en margin som legges på Målvolumet (ITV) p.g.a. antatte bevegelser under bestrålingen og usikkerhet av pasientoppleggningen ved hver behandling i forhold til strålefeltet.</p> <p>Slike usikkerheter og bevegelser kan skyldes:  Interfraksjonelle bevegelser (posisjonering)  Intrafraksjonelle bevegelser (under behandling)  Behandlingsteknikk / planlegging  Egenskaper ved behandlingsapparat og tilleggsutstyr</p>
Ulike organ	<i>OAR (Organ at Risk, Risikoorgan)</i>	Dette er normalvev (i øyeblikksbilde) hvor strålefølsomheten signifikant kan påvirke planlegging og/eller rekvirering av dose. (OR er analogt til GTV).
	<i>IRV (Internal Risk Volume, Risikovolum)</i>	Dette er Risikoorgan (OAR) pluss margin for indre bevegelser og forandringer (tilsvarende Indre margin). (IRV er analogt til ITV). IRV brukes vanligvis ikke i doseplanlegging ved brystkreft
	<i>PRV (Planning Organ at Risk Volume)</i>	Dette er Risikovolum (IRV) pluss Setup marginer. (PRV er analogt til PTV).
<i>Interessevolum</i>		Dette er et volum (organ) der en ønsker å registrere doser med tanke på bivirkninger (men ikke påvirker rekvirering og planlegging som IRV).

## 6.6 Oversikt over volumdefinisjonene

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

## Oversikt over volumdefinisjonene



Definering av feltgrenser

Ved definering av feltgrenser må en legge til en avstand fra terapeutisk isodose tilsvarende P90/50. Denne er typisk 5 – 7 mm (164).

### 6.7 Anbefalte målvolum og doser for postoperativ bestråling ved cancer mammae

#### 6.7.1 GTV

Ved postoperativ bestråling har man som regel ikke noe GTV.

#### 6.7.2 CTV

Basis for definisjon av CTV bryst/brystvegg/lymfeknuteregioner ved primært operabel brystkreft er presentert i ESTRO consensus guidelines (165). For tabellarisk oversikt se punkt 6.7.3. Praktisk tilnærming til bruk av malen i klinisk rutine vil være opp til de enkelte stråleterapiavdelinger.

#### 6.7.3 CTV mamma CTVp\_breast

CTVp\_breast skal omfatte corpus mammae og processus axillaris.

Grenser:

- Ventralt - 5 mm under hudoverflaten.
- Dorsalt - fascien over brystmuskulaturen. Hvis det dreier seg om dyptsittende tumor (ned mot fascie), vurderes å utvide CTV noe lenger dorsalt.

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

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

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

#### **6.7.4 CTV boost**

Med CT som grunnlag, omfatter dette volumet (ved postoperativ strålebehandling) *tumorsengen* definert ut i fra operasjonskavitet og den synlige postoperative reaksjon med cirka 0.5 cm omkringliggende vev som margin. Avgrensningen av CTV boost vil bli lettere å definere dersom tumors lokalisasjon er tydelig beskrevet i preoperativ diagnostikk, operasjonsbeskrivelse og/eller operasjonshistologi og klipsing er foretatt i forbindelse med det brystbevarende inngrepet (kl 3, 6, 9, 12 i fascien under tumor), Hvor dypt (mot brystveggen) målvolumet skal defineres, vil være avhengig av tumorlokalisasjon. Pasientens angivelse av tumors beliggenhet kan av og til også være til hjelp. Arret er ikke målvolum i seg selv. CTV boost bør alltid være innenfor området for CTVp\_breast.

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

#### **6.7.5 CTV parasternal (CTVn\_IMN)**

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

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

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

#### **6.7.6 CTV aksille (CTVn\_L1-L3)**

Beliggenheten av aksillens nivåer er undersøkt med MR og CT (166;167). Nivå I (CTVn\_L1) ligger lateralt for m. pectoralis minor, nivå II (CTVn\_L2) posteriert for og nivå III (CTVn\_L3; apikale aksillære lymfeknuter/infraclaviculære lymfeknuter) medialt for den samme muskel (laterale begrensning av nivå III er mediale kant av processus coracoideus). Kfr 6.7.3 for detaljert beskrivelse.

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

2.67 Gy x 15.

### **6.7.7 CTV supraclavikulærområdet (CTVn\_L4)**

Lymfeknutene ligger langs de store kar og nervefletninger i supraclavikulærregionen. Vanligvis defineres craniale grense av CTVn\_L4 til arteria subclavias craniale begrensning. Kfr 6.7.3 for detaljert beskrivelse.

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

### **6.7.8 CTV brystvegg (CTVp\_thoracic wall)**

Omfatter brystveggområdet som lå under brystkjertelen samt operasjonsarret. Kfr 6.7.3 for detaljert beskrivelse. Etter operasjon for lateralt beliggende tumores kan det ved arr som strekker seg utover mediale begrensning av brystkjertelen, vurderes å utelate den helt mediale del av arret i CTV. De ytterste 5 mm av huden omfattes vanligvis ikke av klinisk målvolum. Dersom avstanden mellom brystvegg/pectoralismuskulatur er knapp defineres CTV ut mot hud i den grad man trenger det for å oppnå et adekvat CTV til videre doseberegning. I disse tilfellene må det benyttes bolus.

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

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

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

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

## **Tabellarisk oversikt over ESTRO guidelines for CTV inntegning**

**Table 1**  
ESTRO delineation guidelines for the CTV of lymph node regions, breast and postmastectomy thoracic wall for elective irradiation in breast cancer (see figures).

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

Legend: ALND = axillary lymph node dissection.

### 6.7.9 ITV

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

### 6.7.10 PTV

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

## 6.8 Risikoorganer

### 6.8.1 Hjerte

En studie som har analysert stråledoser til hjertet og risiko for kardiovaskulær sykdom og hjertedød (156) viste at det ikke er noen nedre dosegrense for risiko, men en relativ risikoøkning på 7.4 % for hver Gy i gjennomsnittsdose til hjerte. Den absolutte risiko for potensiell hjerteskaade er avhengig av pasientens kardiovaskulære risiko (komorbiditet) og hvor høy gjennomsnittsdose som gis til hjertet. Ut i fra beregningene som er utført i studien, er økt risiko for kardiovaskulær sykdom i løpet av 30 år meget lav dersom gjennomsnittsdosen til hjerte ikke overstiger 2-3 Gy.

DBCG-studiene har også inkludert en undersøkelse av cardiotoxisitet, som ikke viser endring i kardiovaskulær sykdomshyppighet ved mer moderne strålebehandling (168). Dette understøttes også av to store populasjonsbaserte studier (169;170). Likevel understrekes det at enda lenger observasjonstid er nødvendig for sikker avklaring av stråleterapiens eventuelle påvirkning på kardiovaskulær sykdom.

## **Anbefaling**

**Stråledosen mot hjertet bør beskrives og rapporteres som gjennomsnittlig hjertedose (mean dose) i Gy (erstatte V25 %). NBCG anbefaler at man etterstreber en gjennomsnittsdose til cor på  $\leq 2$  Gy. NBCG anbefaler at det anskaffes utstyr for pustestyrte bestråling på alle stråleterapiavdelinger i Norge, for å lette bestrålingen hos alle med venstresidig ca mammae. Hvis ikke man oppnår ønsket lav stråledose mot hjertet, bør målvolumet vurderes (justering av CTV til et tilpasset doseringsvolum, hvis dette oppfattes akseptabelt klinisk) og/eller risk/benefit ratio spesielt vurderes.**

### **6.8.2 Lunge**

#### **Anbefaling:**

**Ved strålebehandling 2 Gy x 25 mot bryst/brystvegg og regionale lymfeknutestasjoner bør maksimum 35 % av lungene få en dose på 20 Gy eller mer (V20 $\leq$ 35 %) (171). Ved hypofraksjonert strålebehandlingsopplegg 2.67 Gy x 15 tilsvarer dette V18Gy  $\leq$  35 %.**

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

### **6.8.3 Medulla**

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

### **6.8.4 Kontralateral mamma**

Det ansees ikke nødvendig at dette risikoorgan tegnes inn da man ut fra doseplanene kan ettergranske hvilke områder av organet som har fått hvilke doser. Det vil være opp til det enkelte stråleterapisenter om man vil gjøre det.

Ved tangentiell bestråling vil måldosen til kontralateralt bryst ligge mellom 0,5 og 2,0 Gy. Stråleterapi som en del av brystkonserverende behandling ser ikke ut til å være en signifikant risikofaktor for utvikling av cancer eller sarkom i kontralateralt bryst, men dosen bør holdes så lavt som mulig. I utgangspunktet bør motsatt bryst ikke inkluderes i strålefeltet, dersom ikke dette er nødvendig for å sikre tilfredsstillende dosedekning i målvolumet. Man har foreløpig ikke tilstrekkelig kunnskap om langtidsvirkningene av å bestråle motsatt bryst ved moderne teknikker, da studier med tilstrekkelig lang oppfølging bygger på erfaringer gjort med konvensjonell innstilling av felt på simulator.

### 6.8.5 Plexus brachialist

Risiko for stråleindusert skade på plexus brachialis (radiation induced brachial plexopathy, RIBP) er avhengig av totaldose, fraksjonsdose, bestrålt volum, bruk av nevrotoksisk kjemoterapi, kirurgi og pasientrelaterte faktorer. Gamle og for lengst utdaterte strålebehandlingsteknikker med høy fraksjonsdose/totaldose og høy risiko for overlapp mellom fraksjoner hadde svært høy risiko for RIBP (172;173). Med dagens teknikker er RIBP en sjelden komplikasjon. Insidensen er under 1-2% ved totaldose < 55 Gy til plexusnært område gitt med 2 Gy fraksjoner (174).

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

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

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

Som hjelp i planleggingen og vurderingen presenteres noen beregningseksempler:

*Det legges til grunn en alfa/beta verdi for nervevev på 2 Gy.*

*Ved maksimal punktdose 111% og normofraksjonert behandling med rekvirert dose til lymfeknuteregionene 2 Gy x 23 vil dette gi en Dmax på 51.1 Gy (nominelt), svarende til EQD2 =53.9 Gy. For moderat hypofraksjonert behandling (2.67 Gy x 15) vil tilsvarende verdier være henholdsvis 44.5 Gy (nominelt) og 55.1 Gy (EQD2).*

*Ved maksimal punktdose 108% og normofraksjonert behandling med rekvirert dose til lymfeknuteregionene 2 Gy x 23 vil dette gi en Dmax på 49.7 Gy (nominelt), svarende til EQD2 =51.7 Gy. For moderat hypofraksjonert behandling (2.67 Gy x 15) vil tilsvarende verdier være henholdsvis 43.3 Gy (nominelt) og 52.8 Gy (EQD2)*

*Ved maksimal punktdose 105% og normofraksjonert behandling med rekvirert dose til lymfeknuteregionene 2 Gy x 23 vil dette gi en Dmax på 48.3 Gy (nominelt), svarende til EQD2 = 49,5 Gy. For moderat hypofraksjonert behandling vil tilsvarende verdier være henholdsvis 42.05 Gy (nominelt) og EQD2 = 50.5 Gy.*

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



## 7 Adjuvant systemisk behandling

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

Risikoen for senere metastaser etter kun lokal behandling av brystkreft (kirurgi +/- stråleterapi) øker med økende tumorstørrelse, ved lymfeknutespredning og økende antall affiserte lymfeknuter (175). Men selv pasienter med små tumores uten lymfeknutemetastaser kan utvikle fjernspredning (176). Histologisk gradering kan benyttes til å bedre skille ut risiko for senere tilbakefall i denne gruppen og benyttes rutinemessig i mange land, i tillegg til tumorstørrelse og lymfeknutestatus, for seleksjon av pasienter til systemisk adjuvant behandling (177-179). Effekt av systemisk adjuvant behandling på overlevelse har vært testet ut i en rekke store randomiserte studier, - hvor resultatene fra enkeltstudier i tillegg har blitt registrert i European Breast Cancer Trialist Collaborative Group's (EBCTCG) database. Dette har ført til at data har kunnet analyseres fra mer enn 140.000 kvinner i randomiserte studier med klinisk oppfølging over mer enn 15-20 år (180;181). Resultatene viser at kjemoterapi reduserer 10 års risiko for død av brystkreft med 1/3. Endokrin behandling i form av tamoxifen i 5 år hos østrogen-reseptor positive pasienter fører til ca 30 % relativ mortalitetsreduksjon (182). For hormonreseptor positive pasienter som mottar både kjemoterapi og tamoxifen kan mortalitetsreduksjonen etter 15 år forventes å bli mellom 45 og 57 %. Den absolutte nytteeffekten for den enkelte pasient vil være avhengig av hvor god prognose pasienten har uten systemisk behandling.

Det er behov for prediktive faktorer for valg av nivå og type adjuvant systemisk behandling. Østrogenreseptor (ER) status er en viktige prediktiv faktor for effekt av endokrin behandling. HER2 tilhører EGF reseptor familien og har tyrosin kinase aktivitet. HER2 amplifikasjon/overekspresjon har vært oppfattet som en negativ prognostisk faktor assosiert med mer aggressiv sykdom (183;184). HER2-rettet behandling av pasienter med HER2 positive svulster i form av ett års adjuvant behandling med trastuzumab i tillegg til kjemoterapi har vist betydelige effekter både på sykdomsfri overlevelse og totaloverlevelse (kfr 7.3.2)(185-189).

Genprofiltester (Oncotype Dx/Mammaprint/Prosigna) har god dokumentasjon for å gi prognostisk informasjon ut over tradisjonelle histopatologiske analyser om prognose og indikasjon for kjemoterapi innenfor selekterte pasientgrupper. Spesielt er testene nyttige som verktøy for å skille risikoprofil hos pasienter med ER+HER2- svulster, uten axillemetastaser (skiller høy/lav-proliferative; LumA vs LumB), som har betydning for behandlingsvalg (190-200). Bruk av Ki67 oppfattes som et alternativ for å estimere proliferasjon i tumor, men det er utfordringer knyttet til cut-off problematikk og variabilitet mellom laboratorier. St. Gallen konsensus fra 2009 og senere åpnet for bruk av Ki67 til å estimere proliferasjonsgrad og vurdere grunnlag for bruk av kjemoterapi (92;201-203). Selv om flere genprofiltestene har bedre dokumentasjon enn Ki67 som prognostiske verktøy (kfr over), inkludert studier som ikke viser prognostisk

informasjon av Ki67 i multivariatanalyser når genprofiltester er inkludert (191;196), mangler det fremdeles større prospektive sammenligninger. Vurdering av mitoseantallet kan også gi informasjon om proliferasjon, men cut-off verdier og variabilitet er ikke testet i stort omfang i internasjonale studier, selv om det finnes noe dokumentasjon (204-207). Histologisk grad gir også informasjon om proliferasjonsgrad.

NBCGs anbefalinger baserer seg på vurdering av dokumentasjon for nytteeffekt av de enkelte adjuvante behandlingsmuligheter, den absolutte risiko for residiv hos pasienten, bivirkningsnivået og gjennomførbarheten av den aktuelle behandling. NBCG vurderer også sine anbefalinger opp mot internasjonale anbefalinger om indikasjon for adjuvant behandling (92;201-203;208). Dette inkluderer også anbefalinger om bruk av prognostiske og prediktive biomarkører (209). NBCGs anbefalinger for bruk av adjuvant systemisk behandling inkluderer pasienter ned til cirka 5 % risiko for fjernspredning i løpet av 10 år, uten bruk av adjuvant systemisk behandling. Dette er i tråd med internasjonal praksis. Risikovurderinger for den enkelte pasient og absolutte nytteeffekter av en foreslått behandling kan belyses gjennom bruk av dataverktøyet Adjuvant! Online (<https://www.adjuvantonline.com/breast.jsp>), selv om dette ikke tar hensyn til østrogenreseptornivå, HER2 eller proliferasjonsgrad. Et alternativ er <http://www.predict.nhs.uk/predict.html>

### **7.1 Pasienter med følgende tumorkarakteristika er kandidater for adjuvant systemisk behandling**

#### **Anbefalinger:**

- **Alle lymfeknute-positive pasienter (største metastasefokus > 0.2 mm), ie pN1-3.**
  - **Alle lymfeknutenegative pasienter (pN0) med en av følgende primærtumorkarakteristika:**
    - **Alle pT2 (tumorstørrelse > 20 mm)**
    - **pT1c (tumorstørrelse (11-20 mm) og samtidig Grad 2 eller 3**
- pT1a-c (tumorstørrelse 1-20 mm) og samtidig HER2+ og/eller hormonreseptor negativ og/eller høy proliferasjon.**

Avhengig av alder, tumor og lymfeknutestatus, hormonreseptorstatus (østrogen - og progesteronreseptorstatus), HER2 status og proliferasjonsstatus vil indikasjon for systemisk adjuvant behandling være forskjellig og i tråd med følgende:

### **7.2 Adjuvant hormonbehandling**

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

Det vært kjent i snart 100 år at man oppnår effekter på brystkreftsykdommen ved å påvirke kroppens østrogenbalanse. Ny forskning har bidratt til bedre forutsetninger for endokrin behandling, gjennom både utvikling av nye

medikamenter og ved økt kunnskap om østrogen effekter ved hormonpåvirkelig brystkreft. Tilstedeværelse av østrogenreseptor (ER) og progesteronreseptor (PR) i tumor indikerer sannsynlighet for respons på hormonell behandling. De viktigste medikamentgruppene til bruk i adjuvant behandling er anti-østrogen (tamoxifen (TAM)) og aromatasehemmere (AI). Adjuvant tamoxifen i 5 år har vist betydelige effekter på overlevelse og er det viktigste enkeltmedikamentet ved slik behandling (kfr over). Tamoxifen har i tillegg en rekke østrogene effekter, spesielt hos postmenopausale kvinner. Dette synes å gi positive «bivirkninger» på skjelettet og lipidstoffskiftet. Videre reduserer tamoxifen risikoen for kontralateral brystkreft, men kan gi en liten økning i endometriecancer hos postmenopausale pasienter.

Bruk av AI er kun aktuelt kun hos postmenopausale kvinner/kvinner med utslukket eggstokkfunksjon. Flere store studier har vist at AI gir høyere sykdomsfri overlevelse enn tamoxifen. (178-185). En EBCTCG overview analyse har i tillegg dokumentert dette ytterligere, og det er også vist bedret totaloverlevelse (210). Å introdusere AI fra start har vist å gi best effekt på overlevelse (enten som AI i 5 år eller AI i 2-3 år etterfulgt av 2-3 år med tamoxifen), men hvor tamoxifen etterfulgt av AI også gir reduksjon i residivhyppighet sammenlignet med tamoxifen i 5 år. BIG 1-98 studien, en fire-armet studie (tamoxifen vs letrozol vs tamoxifen etterfulgt av letrozol vs letrozol etterfulgt av tamoxifen), har belyst disse forhold spesielt (211).

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

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

Bivirkning	Favør av	Studie som signifikant støtter dette
Tromboembolisk Sykdom	AI	ATAC, IES, ARNO/ABCSG
Endometriecancer	AI	ATAC, BIG1 98
Cerebrovasculære events	AI	ATAC
Hetetokter	AI	ATAC, BIG1 98
Vaginal blødning	AI	ATAC, IES, BIG1 98, MA17 <sup>1</sup>
Artralgi	Tam	BIG1 98, IES, ATAC, MA17 <sup>1</sup>
Frakturer	Tam	ATAC, IES, BIG1 98, ARNO/ABCSG

<sup>1</sup>For MA17 er kontrollarmen placebo, ikke tamoxifen

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

#### ”Extended” adjuvant behandling:

Det er publisert resultater fra to store randomiserte studier (ATLAS og aTTom)

som har testet adjuvant bruk av tamoxifen i 10 år vs 5 år (212;213). I tillegg er det gjort en metaanalyse av disse studiene (213). Resultatene viser at bruk av tamoxifen i 10 år gir 3-4 % absolutt reduksjon i tilbakefall (relativ risiko 0.75 for ATLAS, 0.85 for aTTom), og 2-3% redusert risiko for brystkreftdød (relativ risiko i metaanalysen 0.75). Totaldødelighet var også redusert i ATLAS studien og i metaanalysen. Det var ingen forskjell i all død uten tilbakefall, men dødelighet av endometrie-cancer økte fra 0.2 % til 0.4% ved bruk av tamoxifen i 10 år (ATLAS studien).

I tillegg viser resultater fra MA17 studien som randomiserte pasientene mellom letrozol og placebo, etter 5 års tamoxifen. Pasienter som var premenopausale på diagnosetidspunktet ble sammenlignet med de postmenopausale, og det ble funnet bedre nytte av letrozol hos de som var premenopausale på diagnosetidspunktet (MERK: alle pasientene måtte ha postmenopausal status for å kunne bli randomisert mellom placebo og letrozol). Hazard ratio for tilbakefall for premenopausale ved letrozol sammenlignet med placebo var 0.26 (0.13-0.55) (214).

I 2016 er det presentert resultater fra 4 studier som har testet forskjellige utvidede behandlingstidspunkter med AI, fra 6-10 år total behandlingstid (MA17R, IDEAL, DATA, NSABP42) (215-218). På ASCO 2016 viste MA17R studien (ytterligere 5 år letrozol vs placebo etter initialt 0-5 år med tamoxifen (median 5 år), etterfulgt av 5 år letrozol), en forlenget sykdomsfri overlevelse (4% forbedring) ved forlenget behandling med letrozol. Denne gevinsten var størst hos høyrisikogrupper, men var i all hovedsak betinget i reduksjon i kontralateral cancer. Det var ingen effekt på totaloverlevelse så langt. Resultater fra EBCTCG overview-analysene presentert på samme møte, viste at det er vedvarende risiko for sene residiv hos hormonreseptor positive pasienter, og at dette er spesielt viktig for pasienter som vurderes som høyrisikopasienter. Av de tre studiene som ble presentert på SABCS2016, viste NSABP42 studien ikke signifikant høyere DFS for pasienter med 5 års utvidet behandling med AI etter behandling enten med AI eller tam etterfulgt av AI i de første 5 år (HR 0.85, p=0.048). Sekundær analyse av metastasefri overlevelse viste 2% bedret overlevelse 7 år etter randomisering, uten forskjell i totaloverlevelse så langt. DATA studien randomiserte mellom 3 og 6 års behandling med AI etter initialt 2 års tamoxifenbehandling. Studien viste en grensesignifikant bedring i DFS ved 6 års behandlingstid med AI (3 års "adopted DFS" forskjell på 1.8%; p=0.07). Subgruppeanalyse av DATA studien viste forbedret DFS i favør av 6 år med AI hos pasienter med høyest risiko for recidiv. IDEAL studien viste ingen forskjell mellom 2.5 års og 5 års utvidet AI behandling, ved primæranalyse i forhold til tid fra randomisering. Det var heller ingen subgrupper med overlevelsesgevinst. I påvente av modne totaloverlevelsesdata tolkes så langt resultatene fra disse studiene slik at utvidet AI behandling ut over 5 år ikke bør anbefales generelt, men at pasienter med høy risiko (stor T, N+ sykdom), høy ER og PR ekspresjon og god tolerabilitet kan vurderes for lengre AI behandling.

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

Resultater fra SOFT/TEXT studiene av premenopausale pasienter viser bedret sykdomsfri overlevelse ved å benytte OFS+exemastane vs OFS+tamoxifen og at begge disse gav klart bedre overlevelse i undergrupper sammenlignet med tamoxifen alene (219;220). Pasienter som fikk kjemoterapi hadde bedret sykdomsfri overlevelse dersom OFS ble benyttet (OFS oppstartet samtidig med kjemoterapi i TEXT studien, i SOFT studien inkludert til +/- OFS ved premenopausal status innen 8 måneder etter kjemoterapi). Pasienter under 35 år som fikk kjemoterapi hadde en betydelig bedring i 5 års residivfri overlevelse ved å legge til OFS ( $\geq 11\%$ ).

### **7.2.1 Anbefalt behandling ved hormonreseptor positiv sykdom**

Hva oppfattes som hormonreseptor positivt?

I tråd med internasjonal konsensus (201) defineres grensen for østrogenreseptor (ER) positivitet til tilstedeværelse av ER ekspresjon uavhengig av andel positive celler (praktisk cut off  $\geq 1\%$ ). Ved komplett ER negativitet, vil PR ekspresjon  $\geq 10\%$  også gjøre at tumor oppfattes som hormonreseptor positiv. Men hormonreseptorundersøkelse bør da gjentas for å utelukke falskt positivt resultat.

**Anbefalinger premenopausale kvinner:**

**Behandlingen starter opp etter at adjuvant kjemoterapi er avsluttet (ved indikasjon) og inkluderer en av følgende:**

**1. Behandling med tamoxifen 20 mg x 1 daglig for en startperiode på 5 år. Evidensnivå A. Etter 5 år bør kvinnene motta tilleggsbehandling basert på menopausal status:**

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

**2. Ovariefunksjonsuppresjon (OFS) med goserelin i tillegg til tamoxifen eller AI anbefales til følgende pasienter (på bakgrunn av resultatene fra SOFT/TEXT studiene):**

- Pasienter under 35 år hvor det er indikasjon for kjemoterapi
- Ut i fra risikoprofil bør pasienter  $>35$  år som ikke mister menstruasjonen etter kjemoterapi eller hvor menstruasjon kommer tilbake innen 8 måneder etter kjemoterapi også vurderes for OFS i tillegg til tamoxifen eller AI (AI kun aktuelt dersom OFS oppstartes og startes 6-8 uker etter oppstart OFS). Vurdering av subtype brystkreft (LumA vs LumB), PgR/Ki67 og stadium kan bidra til å avklare absolutte nytteeffekter og understøtte et behandlingsvalg (221).

Behandlingslengde med goserelin bør i utgangspunktet være 5 år. I valget mellom tamoxifen og AI ved samtidig bruk av goserelin, bør pasienter som er klart overvektige uansett få tamoxifen. Dersom AI velges er det viktig å monitorere hormonstatus for eventuelt å oppdage inadekvat OFS (tilsier i så fall bruk av tamoxifen). Samtidig er det verdt å merke seg at sensitivitetsnivået av dagens østradiolmålingsmetoder i Norge, ikke er nøyaktige nok til å måle om tilstrekkelig lave verdier av østradiol oppnås, når OFS benyttes. Det er viktig å følge opp bivirkningsnivå på en god måte, inkludert gjennomføre bentetthetsundersøkelse når goserelin benyttes.

(219)

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

### **Ved residiv i behandlingsperioden seponeres preparatet**

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

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

## **Anbefalinger postmenopausale kvinner:**

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

Det er internasjonal konsensus på at adjuvant endokrin behandling i de fleste tilfellene bør inkludere en aromatasehemmer (92;201-203;208). Resultatene fra BIG 1-98 studien gir grunnlag for å benytte aromatasehemmer og tamoxifen i sekvens eller å benytte aromatasehemmer i 5 år. Slik behandling sidestilles effektivmessig. Vurderingen av hva som bør benyttes i det enkelte tilfelle, kan være avhengig av bivirkningssituasjon, økonomi eller andre forhold.

Følgende behandlingsvalg er aktuelle for postmenopausale pasienter:

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

## **Anbefalinger:**

**NBCGs anbefaling ved indikasjon for adjuvant endokrin behandling er følgende:**

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

**NBCG anbefaler oppstart av aromatasehemmer som første valg, hvor**

**pasientpreferanse, risikovurdering og toleranse kan påvirke behandlingsvalget eller endringer underveis.**

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

Tilleggsopplysninger:

- Kvinner som er disponert for DVT eller LE, bør få AI.
- Kvinner som får DVT eller LE under pågående tamoxifenbehandling, bør skifte over til AI.
- I tilfeller hvor det ikke er aktuelt å benytte aromatasehemmer i 2-3 år, er det grunnlag for å vurdere utvidet adjuvant behandling med tamoxifen i totalt 10 år

Det er ennå ikke publisert data fra sammenlignende (head to head) studier av aromatasehemmerne.

Aktuelle preparater er:

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

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

*De viktigste bivirkninger ved bruk av AI er stivhet og smerter i ledd/muskler, redusert bentetthet, tynne vaginale slimhinner og andre østrogenmangelsymptomer. Følgende forholdsregel gjelder for alle som benytter AI i adjuvant sammenheng:*

### **Bentetthetsmåling**

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

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

Det er publisert en metaanalyse som omhandler toksisitet ved aromatasehemmer sammenlignet med tamoxifen (222). Konklusjonen av studien er at bytting ("switch") mellom aromatasehemmer og tamoxifen (2-3 år med hvert medikament) kan gi den beste balansen mellom effekt og toksisitet. Man skal



være bevisst bruken av både aromatasehemmer og tamoxifen. Bivirkningsvurdering bør skje både i forkant av oppstart av behandlingen og i forløpet av behandlingen, slik at utformingen av den endokrine behandling tar hensyn til disse forhold.

*Definisjon av postmenopausal:*

Alle med alder > 55 år.

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

Pasienter mellom 50 og 55 år som får tamoxifen i 2 år og ikke har hatt menstruasjon i denne perioden. Det skal da sjekkes FSH/LH status etter 2-3 måneders AI bruk. Det er rapportert at pasienter med kjemoterapiindusert amenorre kan få indusert ovarial østrogenproduksjon ved oppstart av AI. Dette tilsier forsiktighet jo lavere alderen er, og gjør at gjentatt FSH/LH og østradiol analyse bør vurderes (223). Der hvor det er tvil om sikker postmenopausal status, tross disse forholdsregler, kan goserelin benyttes i tillegg til AI.

## 7.3 Ikke-hormonell behandling

### 7.3.1 Kjemoterapi

Det finnes en rekke kjemoterapiregimer i bruk ved adjuvant behandling. Bruk av kombinasjon av flere cytostatika er vist å være mer effektivt enn bruk av ett enkelt cytostatikum (181). I litteraturen skilles det grovt mellom kurer som benytter kombinasjonen av cyclofosamid (C), metotrexate (M) og fluorouracil (F)(CMF), antracyclin-holdige kurer (enten doxorubicin (A) eller epirubicin (E), i form av moderat doserte eller høyt doserte kurer (AC, FEC, FAC, EC) og kurer som inkluderer taxaner (paclitaxel eller docetaxel) enten samtidig med eller i sekvens med antracyclin-holdig kjemoterapi. Det benyttes forskjellig dosenivå og også forskjellig behandlingstid innenfor disse hovedgrupper.

Sammenlignende studier av cirka 6 mnd behandling med antracyclin-holdig polykjemoterapi mot samme lengde CMF behandling viser en 16 % relativ reduksjon i risiko for død (181). Adjuvant kjemoterapi i 4-6 mnd anses å være adekvat behandlingstid. Sett under ett antyder EBCTCG overview analysen hazard ratio for residiv og død for aldersgruppen  $\geq 70$  år i samme område som for 60-69 år (henholdsvis 0.87/0.88 for sykdomsfri overlevelse/død), men det er få pasienter som er inkludert i denne aldersgruppen og konfidensintervallene passerer 1.0 (224). Pasienter over 70 år har ikke nødvendigvis en bedre prognose enn yngre eller en biologisk forskjellig tumor fra yngre (225) og i denne aldersgruppen er det er klare grunnlag for effekt av kjemoterapi for hormonreseptor (HR) negative pasienter og lymfeknutepositive pasienter (224;226).

Antracyclin-holdige kurer med høyere epirubicindose eller mer dose-tett behandling (14 dagers intervall i stedet for 3 ukers intervall) gir bedret overlevelse i høyrisikogrupper (227-229). Det rapporteres forskjellig nytte av intensivert kjemoterapi hos hormonreseptor positive og hormonreseptor negative pasienter. Hormonreseptorpositive pasienter har lite eller usikker nytte av mer intensivert kjemoterapi mens hormonreseptor negative pasienter kan oppleve en betydelig bedring i prognosen (229;230). Analyser av HER2 status innenfor randomiserte studier har vist at HER2 amplifikasjon/overekspressjon er assosiert med bedre effekt av mer intensivert antracyclin-holdig kjemoterapi (231;232). Dette støttes også av en mindre neoadjuvant studie, som viser betydelig forskjell i responsrate ved høydosert FEC sammenlignet med moderat dosert FEC for de Her-2 positive, mens en slik forskjell ikke ble observert hos Her-2 negative (233).

En rekke kliniske studier har testet ut effekten av å legge til taxaner (paclitaxel og docetaxel) i adjuvant behandling, for det meste hos lymfeknute positive pasienter. En Cochrane review om taxaner i adjuvant (234) konkluderte blant annet med følgende:

- 19 % relativ bedring i både sykdomsfri overlevelse og totaloverlevelse ved bruk av taxaner (median 5 års follow up)

- Ingen forskjell i effekter innen subgrupper, men ikke utført analyse mot hormonreseptorstatus og HER2 status
- Ingen sikre opplysninger om optimal dosering eller "regime"

EBCTCG overview analysen fra 2012 viser en *gjennomsnittlig* 1/3 reduksjon i død av brystkreft ved optimal bruk av dagens tilgjengelige kjemoterapi (180). Bruk av taxan i sekvens med antracyclinholdig kjemoterapi gir 14% reduksjon i brystkreftdød (RR 0.86) sammenlignet med lavere doserte antracyclinholdige regimer, mens det ikke er funnet signifikante forskjeller dersom det sammenlignes med non-taxan regimer (som inkluderer antracyclin) hvor det er benyttet like mange kurer som i taxan-armen (180).

Kjemoterapi og subgrupper:

BCIRG001 studien (TAC vs FAC) har vist effekter ved tillegg av docetaxel uavhengig av hormonreseptorstatus (235), noe som er videre rapportert om i en samleanalyse av PACS01 og BCIRG001 studien (236). Men der hvor det er utført analyser på subgruppenivå som inkluderer HER2 analyse/Ki67 i tillegg til hormonreseptorstatus, kan det oppsummeres følgende effekter av å legge til taxaner til antracyclinholdig kjemoterapi (237-239):

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

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

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

St.Gallen konsensus 2015 har videreført dette utgangspunkt for valg av kjemoterapi (og endokrin behandling) med visse justeringer. Følgende anbefaling om bruk av adjuvant systemisk behandling er publisert fra dette møtet (92):

Table 3. Postoperative adjuvant systemic treatment recommendations		
Clinical grouping	Type of therapy	Notes on therapy
Triple-negative	Cytotoxic chemotherapy including anthracycline and taxane	Platinum-based chemotherapy may be considered in patients with known BRCA mutation, see text
ER negative and HER2-positive		
T1a node negative	No systemic therapy	
T1 b,c node negative	Chemotherapy plus trastuzumab	Consider paclitaxel plus 12 months trastuzumab without anthracycline
Higher T or N stage	Anthracycline → taxane with concurrent trastuzumab continued to 12 months	Patients unsuitable for anthracycline may be treated with TCH regimen, though cardiac contraindications to anthracycline may also argue against trastuzumab [115]
ER positive and HER2-positive	As above plus endocrine therapy appropriate to menopausal status as below	
ER positive and HER2-negative (luminal disease)		
Without markers of less endocrine responsiveness (luminal A-like)	Endocrine therapy alone according to menopausal status	See Table 2. Consider chemotherapy if four or more nodes involved
Premenopausal low risk	Tamoxifen 5 years	
Premenopausal other	Tamoxifen 5–10 years or OFS plus tamoxifen or OFS plus exemestane	See criteria in papers [3, 4, 116]
Postmenopausal low risk	Tamoxifen 5 years	
Postmenopausal other	AI preferably up front; extended adjuvant therapy (see text)	No evidence on the safety or efficacy of more than 5 years of an AI
With markers suggesting lesser endocrine responsiveness (luminal B-like)	Endocrine therapy as above plus adjuvant cytotoxic chemotherapy in many cases	See Table 2
Factors supporting omission of cytotoxic chemotherapy despite 'luminal B-like' phenotype		'good' result of multiparameter molecular test if available

Det kan bemerkes at det ikke er anbefalt generelt grunnlag for bruk av kjemoterapi til pasienter med Luminal A subtype, men bør ses i lys av tumorvolum, riskikovurdering for øvrig og pasientpreferanse. Selv om EBCTCG metaanalysene ikke inneholder nok informasjon til å subklassifisere, taler siste overview analyse for at det er meget liten effekt av kjemoterapi hos Luminal A lignende brystkreft med lavt tumorvolum (180;203).

*Antracyclin-holdig kjemoterapi danner generell basis for adjuvant kjemoterapi i Norge, og frem til juni 2015 har det vært gitt i form av FEC.* En ny publikasjon viser at FEC90 ikke gir effekt ut over EC90 (240). I tråd med denne studien og også flere andre lands retningslinjer har NBCG fra september 2015 besluttet å fjerne 5FU fra FEC regimet.

Resultater fra NSABP B-36 studien demonstrerte at AC60x4 (tilsvarer EC90 x 4) og FEC100x6 gav helt sammenlignbar sykdomsfri overlevelse hos pN0 pasienter (241).

Som følge av disse resultatene og understøttende resultater fra andre studier og anbefalinger er følgende endring gjort gjeldende fra september 2015:

- EC90 innføres som standard for alle antracyclinholdige adjuvante kurer (erstatte både FEC60 og FEC100) og gis med G-CSF som primærprofylakse.
- Der hvor FEC60x6 tidligere har vært benyttet, anbefales EC90x4
- Der hvor FEC60x4 etterfulgt av 12 ukers taxalbehandling har vært benyttet, anbefales nå EC90x4 etterfulgt av 12 ukers taxanbehandling (noe mer intensiv behandling kan forsvares for denne gruppen hvor kjemoterapi likevel er hjørnesteinen i den adjuvante behandling)

Det er spesielt grunnlag for å legge til taxaner til pasienter med HER2 positive tumores, trippel negative, eller Luminal B tumores med høy proliferasjon eller stort tumorvolum.

Det er foreløpig ingen sikker dokumentasjon for forskjell i effekt ved de to typer taxan som er tilgjengelig, eller om dette skal gis i sekvens eller samtidig med antracyclin (242). Men en nylig publisert studie (BIG 02-98) indikerer at sekvensiell behandling kan gi bedring i DFS i forhold til samtidig bruk (243).

I en enarmet studie av pN0 pasienter med HER2 positiv brystkreft hvor pasientene mottok kun paclitaxel i 12 uker i kombinasjon med trastuzumab etterfulgt av trastuzumab monoterapi til totalt 1 års behandlingstid, ble det observert kun 1.5% lokoregionale residiv, metastaser eller død av brystkreft etter 4 års median observasjonstid (244). Studien er også basis for at St Gallen Consensus nå åpner for at antracyclin kan utelates for små svulster som er pN0 (92).

Genprofiler kan gi informasjon om undergrupper av spesielt hormonreseptor positive og lymfeknutenegative pasienter, hvor prognosen er så god at nytten av kjemoterapi er meget liten/begrenset (192-200).

### **Anbefalinger**

Basert på en helhetsvurdering av de tilgjengelige adjuvante kjemoterapistudier og den voksende molekylærgenetiske kunnskap mener NCCG at indikasjon for kjemoterapi og valg av type kjemoterapi bør besluttes ut i fra subtypeklassifisering av brystkreftsvulsten, i tråd med anbefalingene fra St Gallen (203), i tillegg til vurdering av histologisk grad, proliferasjon og pTpn stadium.

### **Anbefalinger**

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

**Der det er indikasjon for taxan, bør det tilbys sekvensiell behandling med 4 EC90 kurer etterfulgt av 12 ukers taxanbehandling (i kombinasjon trastuzumab ved HER2 positivitet, konferer under). Unntaket er for pasienter med pT1a-bpN0 HER2 positive svulster, hvor 12 ukers taxanbehandling i kombinasjon med trastuzumab, etterfulgt av trastuzumab til totalt 1 års behandlingstid, er anbefalt.**

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

- Ki67 proliferasjonsindeks (estimeres som % Ki67 positive celler i hot spot) kan i tillegg til histologisk grad bidra til å skille mellom Luminal A liknende og Luminal B liknende subtyper av brystkreft (ER positive subtyper). Ki67 kan

også benyttes for å estimere proliferasjonsgrad ved trippel negativ brystkreft. Ki67 score bør tolkes i lys av lokale laboratorieverdier, hvor median Ki67 verdi ved laboratoriet kan benyttes som et utgangspunkt for å definere arbitrære grenser for klart høy eller klart lav proliferasjonsgrad. I henhold til St Gallen Consensus guidelines vil for eksempel en hormonreseptor positiv svulst analysert ved et laboratorium som har en median Ki-67 score på 20%, kunne vurderes som klart høy proliferasjonsgrad ved verdier  $\geq 30\%$ , mens verdier  $\leq 10\%$  anses klart lav. For verdier av Ki67 mellom klart lav eller klart høy Ki67, bør vurderingen av høy eller lav proliferasjonsgrad og skille mellom Luminal A liknende og Luminal B liknende subtyper vurderes ut i fra helheten av de analyser som er tilgjengelig. I noen tilfeller kan PgR bidra til å skille mellom disse subtypene (Lum B:  $< 20\%$  PgR ekspresjon). Grad 3 og klart forhøyet proliferasjonsgrad taler for større nytte av intensivt kjemoterapi i form av 4 EC90 kurer etterfulgt av 12 ukers taxanbehandling.

- Genprofiltester (slik som Oncotype Dx/Mammaprint/Prosigna) kan benyttes for å klargjøre adjuvant behandlingsbeslutning ved ER+HER2- pN0 status. Testene har god dokumentasjon for å gi prognostisk informasjon ut over tradisjonelle histopatologiske analyser og kan bidra til beslutning om kjemoterapi bør benyttes, innenfor selekterte pasientgrupper. Testene kan være nyttige verktøy for å skille ut pasienter med høy og lav risiko (proliferasjon) hos pasienter med ER+HER2- status, samt for å skille mellom Luminal A og Luminal B (Prosigna). Der det er aktuelt å benytte genprofiltest bør analysen gjennomføres som ledd i et kvalitetssikringsprosjekt, hvor analyseresultatet sammenholdes med tradisjonell histopatologi og immunhistokjemiske undersøkelser.

**Ved indikasjon, bør i utgangspunktet den skisserte adjuvante kjemoterapi gis opp til minimum 75 års alder. Men det anbefales ikke å benytte høy alder alene som grunn for å utelate bruk av kjemoterapi (245). Dette gjelder spesielt for trippel negative og HER2 positive. Ved alder over 70-75 år må behandling med kjemoterapi vurderes nøye i forhold til komorbiditet og leveutsikter - og individuell tilpasning av behandlingsopplegget kan være nødvendig. Det anbefales spesiell årvåkenhet for eventuell cardiovasculær morbiditet. MUGA eller EKKO bør benyttes på liberal indikasjon.**

### 7.3.2 Trastuzumab

Pasienter med tumores med HER2 amplifikasjon/overekspresjon (dvs pasienter med IHC 3+ eller FISH-positive) har et mer aggressivt sykdomsforløp (183;184). Adjuvant behandling med trastuzumab (humaniserte monoklonalt antistoff mot HER2) har endret prognosen for denne gruppen (185-189). Studiene har vurdert effekten av trastuzumab benyttet i totalt ett år, oppstartet enten i kombinasjon med taxanbasert behandling (NCCTCG-N9831/NSABP B31/BCIRG 006) eller etter avsluttet kjemoterapi (HERA/BIG01-01 studien). De viser en betydelig bedring av totaloverlevelse, sykdomsfri overlevelse og overlevelse uten fjernspredning hos pasienter som fikk trastuzumab i kombinasjon med kjemoterapi versus de som fikk kjemoterapi alene (246). Studiene som har kombinert bruk av taxan og trastuzumab har de største reduksjoner i hazard ratio

(HR 0.60-0.64) (185-189). I HERA studien ble også 2 års behandling med trastuzumab testet, men viste ingen ytterligere effekt ut over trastuzumab i 1 år. En annen studie testet 6 mnd behandling med trastuzumab mot 12 mnd, og fant at 6 mnd behandling var inferiort (247;248). Trastuzumab var assosiert med en økt forekomst av alvorlige kardiovaskulære hendelser (0.5– 4 % versus 0-1.0 % i kontrollgruppen). Det er kjent at behandlingen kan gi asymptomatisk nedgang i hjertefunksjonen, som ved god overvåking kan føre til normalisering ved tidlig seponering av medikamentet. FINHER studien har rapportert at 9 ukers trastuzumab-behandling kombinert med kjemoterapi også gir en sannsynlig reduksjon i risiko for tilbakefall, men dokumentasjonen er svak og må ansees klart inferior, sammenlignet med dokumentasjon for ett års trastuzumab-behandling (249;250)

## Anbefaling

**NBCG anbefaler at kombinasjonen av taxan og trastuzumab er det generelle utgangspunktet for behandling av HER2 positive. Trastuzumab kan gis i.v. eller s.c., begge hver 3. uke: s.c. 600 mg fiksert dose eller i.v. 8 mg/kg loading dose etterfulgt av 6 mg/kg**

### 7.3.3 Bruk av bisfosfonat

Det er publisert/presentert data fra flere studier som har funnet gunstige effekter av å benytte spesielt zoledronsyre som del av adjuvant behandling ved brystkreft dersom det foreligger postmenopausal status. Alle, bortsett fra en studie (E-ZO-FAST), viser dette (251-257).

Gnant et al (ABCSSG12) fant både bedret DFS og OS for premenopausale pasienter som kun fikk adjuvant endokrin behandling (ingen kjemoterapi, god prognosegruppe), men hvor denne behandlingen inkluderte både goserelin og enten tamoxifen eller anastrozole (258;259). Azure studien, som også inkluderte bruk av kjemoterapi til de fleste av pasientene, samt endokrin behandling til alle de ER positive (cirka 80 %), viste ingen effekt av zoledronsyre dersom alle pasientene ble analysert (252). På ASCO2012 ble det presentert ytterligere resultater fra denne studien, som viste at sikkert postmenopausale pasienter (definert i studien som 5 år uten menstruasjon) hadde signifikant nytte av zoledronsyre, dette gjelder både for invasiv DFS (HR 0.75) og OS (HR 0.76). Derimot var det ugunstige effekter av å benytte zoledronsyre på pre/perimenopausale pasienter. Dette var som følge av økt risiko for ekstraossøse metastaser hos premenopausale (HR 1.32). Hos postmenopausale beskyttet zoledronsyre for slike metastaser (HR 0.70). Det synes ikke å være noen forskjell mellom post- og premenopausale pasienter i effektene av zoledronsyre på å hindre benmetastaser. To metaanalyser av effektene av zoledronsyre/bisfosfonater har vist at zoledronsyre reduserte risikoen tilbakefall med 19-24 % hos postmenopausale pasienter (260;261). Resultatene fra disse

studiene mener NBCG ikke kan overføres til mannlige brystkreftpasienter.

### **Anbefalinger:**

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

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

I tråd med retningslinjer godkjent av NBCG og Tannlegeforeningen (se [nbcg.no](http://nbcg.no) eller klikk [her](#)) skal det gjøres målrettet tannlegeundersøkelse med problemstilling "undersøkelse før oppstart av bisfosfonat", før zoledronsyre oppstartes. Dersom det foreligger aktive tannproblemer eller det er planlagt tannkirurgi bør ikke zoledronsyre gis før behandlingen er avsluttet. Denne behandlingen sikrer optimal benhelse og bidrar til redusert tilbakefallshyppighet. Pasienter som mottar zoledronsyre som del av adjuvant behandling trenger ikke å gjøre rutinemessige bentetthetsundersøkelser. Blodprøver anbefales minst 1 gang i året. Det anbefales ikke å gi zoledronsyre hvis kreatinverdien er over 1.5 ganger øvre normalverdi (252).

### **7.4 Oversikt over anbefalt behandling**

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



Hoved-gruppe	Subgruppering ved undersøkelser av tumor	Ytterligere subgruppering	Generell terapi-anbefaling	Grunnlag for annet terapi-valg
HR+ HER2-	Lum A-liknende*  *Følgende karakteristika: Lav proliferasjon, G1-2, HR>50%, og HER2-	pT1a-b pN0	Ingen behandling	
		pT1c pN0 grad 1	Ingen behandling	
		pT1c grad 2 pN0 pT2pN0 pT1-2pN1	Endokrin behandling Zoledronsyre ved alder ≥55år	Tumorstorrelse og omfang av lymfeknutemetastaser kan gi grunnlag for kjemoterapi (EC90 x 4)
	LumB-liknende*  *Følgende karakteristika: høy proliferasjon og G2-3 eller HR<50%	pN2-3	EC90 x 4 etterfulgt av endokrin behandling Zoledronsyre ved alder ≥55år	Spesielt omfattende lymfeknutemetastaser sykdom kan gi grunnlag for å gi EC90 x 4 → taxan
	pT1a-b pN0	Endokrin behandling Zoledronsyre ved alder ≥55år	Lav HR positivitet eller høyere proliferasjonsgrad kan gi grunnlag for kjemoterapi (EC90 x 4) Individuell vurdering av grunnlag for systembehandling kan gjøres ved små pT1apN0 tumores	
		pT1c-pT2 pN0 pT1-2pN1-3	EC90 x 4 etterfulgt av endokrin behandling Zoledronsyre ved alder ≥55år	Høyere proliferasjonsgrad og/eller mange lymfeknutemetastaser kan gi grunnlag for å gi EC90 x 4 → taxan
HR+ HER2+		pT1a-bpN0	etterfulgt av trastuzumab og endokrin behandling Zoledronsyre ved alder ≥55år	Individuell vurdering av grunnlag for systembehandling kan gjøres ved små pT1apN0 tumores
		Alle andre	EC90 x 4 → taxan/trastuzumab etterfulgt av trastuzumab og endokrin behandling Zoledronsyre ved alder ≥55år	
HR- HER2+		pT1a-bpN0	Taxan/trastuzumab etterfulgt av trastuzumab Zoledronsyre ved alder ≥55år	Individuell vurdering av grunnlag for systembehandling kan gjøres ved små pT1apN0 tumores
		Alle andre	EC90 x 4 → taxan/trastuzumab etterfulgt av trastuzumab Zoledronsyre ved alder ≥55år	
HR- HER2-			EC90 x 4 → taxan Zoledronsyre ved alder ≥55år	Lav proliferasjonsgrad og histologisk grad kan gi grunnlag for å utelate taxaner Individuell vurdering av grunnlag for systembehandling kan gjøres ved små pT1apN0 tumores

Se spesifikasjoner/kommentarer på neste side

## Spesifikasjoner/kommentarer til retningslinjene.

**Metastaseutredning:** Lymfeknute-positive pasienter som enten er HER2 positive eller trippel negative bør metastasescreenes, dersom dette ikke nevneverdig forsinket tidspunkt for behandlingsstart.

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

**Vurdering av proliferasjon og Luminale subtyper:** Ki67 proliferasjonsindeks (estimeres som % Ki67 positive celler i hot spot) kan i tillegg til histologisk grad bidra til å skille mellom Luminal A liknende og Luminal B liknende subtyper av brystkreft (ER positive subtyper). Ki67 kan også benyttes for å estimere proliferasjonsgrad ved trippel negativ brystkreft. Ki67 score bør tolkes i lys av lokale laboratorieverdier, hvor median Ki67 verdi ved laboratoriet kan benyttes som et utgangspunkt for å definere arbitrære grenser for klart høy eller klart lav proliferasjonsgrad. I henhold til St Gallen Consensus guidelines vil for eksempel en hormonreseptor positiv selv om klart lav eller klart høy Ki67, bør vurderingen av høy eller lav proliferasjonsgrad og skille mellom Luminal A liknende og Luminal B liknende subtyper vurderes ut i fra helheten av de analyser som er tilgjengelig. I noen tilfeller kan PgR bidra til å skille mellom disse subtypene (Lum B: < 20% PgR ekspressjon). Grad 3 og klart forhøyet proliferasjonsgrad taler for større nytte av intensivt kjemoterapi i form av 4 EC90 kurer etterfulgt av 12 ukers taxanbehandling.

**Genprofiltester** (slik som Oncotype Dx/MammaPrint/Prosigna) kan benyttes for å klargjøre adjuvant behandlingsbeslutning ved ER+HER2- pN0 status. Testene har god dokumentasjon for å gi prognostisk informasjon ut over tradisjonelle histopatologiske analyser og kan bidra til beslutning om kjemoterapi bør benyttes, innenfor selekterte pasientgrupper. Testene kan være nyttige verktøy for å skille ut pasienter med høy og lav risiko (proliferasjon) hos pasienter med ER+HER2- status, samt for å skille mellom Luminal A og Luminal B (Prosigna). Der det er aktuelt å benytte genprofiltest bør analysen gjennomføres som ledd i et kvalitets sikringsprosjekt, hvor analyseresultatet sammenholdes med tradisjonell histopatologi og immunhistokjemiske undersøkelser.

### Endokrin behandling:

- Endokrin behandling < 55(50) år: Tamoxifen (Tam) 20 mg x 1 for en startperiode på 5 år dersom ikke noen av faktorene nevnt nedenfor er tilstede\*, som tilsier bruk av ovariefunksjons抑presjon i kombinasjon med tamoxifen eller aromatasehemmer. Etter 5 år bør kvinnene motta videre adjuvant behandling basert på menopausal status på følgende måte: 1) Hvis kvinnen på det tidspunktet er pre- eller perimenopausal eller har ukjent menopausal status eller det ikke kan bestemmes, bør det fortsettes med tamoxifen i ytterligere 5 år (dersom tolerabilitet/sannsynlig absolutt nytteverdi). 2) Hvis kvinnen er sikkert postmenopausal, bør kvinnen tilbys skifte til aromatasehemmer i 5 år, subsidiært fortsette med tamoxifen i ytterligere 5 år. 3) Pasienter som har benyttet tamoxifen i mindre enn 5 år og som er vurdert å være postmenopausale kan skifte til aromatasehemmer i 5 år på et tidligere tidspunkt.

\*Ovariefunksjons抑presjon (OFS) med goserelin anbefales til pasienter under 35 år, og ut i fra risikoprofil hos pasienter over 35 år som etter kjemoterapi fremdeles menstruerer eller gjenvintrer menstruasjon i løpet av 8 måneder. Dette skal kombineres med tamoxifen eller aromatasehemmer (AI). Pasienter som er klart overvektige bør få tamoxifen. Dersom AI velges er det viktig å monitorere hormonstatus for eventuelt å oppdage inadekvat OFS (tilsier i så fall bruk av tamoxifen). Obs bivirkninger! Pasientene må få god oppfølging. Benntetthetsmålinger anbefales.

- Endokrin behandling ≥ 55 (50) år (postmenopausal status): NBCG anbefaler oppstart av aromatasehemmer som første valg, hvor pasientpreferanse, risikovurdering og toleranse kan påvirke behandlingsvalget eller endringer underveis. Følgende behandlingsmuligheter er anbefalt. 1) Aromatasehemmer i 2-3 år etterfulgt av tamoxifen i 2-3 år (5 års behandlingstid) 3) Der det er besluttet å oppstarte tamoxifen primært (av medisinske eller pasientrelaterte årsaker): Tamoxifen i 2-5 år etterfulgt av AI i 5 år (grunnlaget for endokrin behandlingstid ut over 5 år vil kunne påvirkes av tolerabilitet/sannsynlig absolutt nytteverdi). 4) Der det er besluttet å oppstarte tamoxifen primært og AI ikke er ønsket benyttet: tamoxifen i 10 år (grunnlaget for endokrin behandlingstid ut over 5 år vil kunne påvirkes av tolerabilitet/sannsynlig absolutt nytteverdi). 5) Der det er startet opp AI men det på grunn av medisinske eller pasientrelaterte årsaker er skiftet til tamoxifen før 2 års behandling med AI er gjennomført: tamoxifen til totalt 10 års endokrin behandlingstid (grunnlaget for endokrin behandlingstid ut over 5 år vil kunne påvirkes av tolerabilitet/sannsynlig absolutt nytteverdi).

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

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

**Zoledronsyre:** Zoledronsyre gis i.v. i dosering 4 mg hver 6. måned ved avdeling som vanligvis gir kjemoterapi. Behandlingslengde 5 år. Behandlingen er kun aktuell for sikkert postmenopausale pasienter ≥55 år som skal gjennomføre systemisk adjuvant behandling. Tannstatus bør vurderes for oppstart av behandlingen.

### Kjemoterapi/immunoterapi:

- EC90 (epirubicin 90 mg/m<sup>2</sup> + cyclofosamid 600 mg/m<sup>2</sup>) gis hver 3. uke. Det gis G-CSF som primærprofylakse mot febrile neutropenier.
- Ved indikasjon for taxan: Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> hver tredje uke x 4 eller paclitaxel 80mg/m<sup>2</sup> hver uke x 12. Ved bruk av docetaxel gis G-CSF som primærprofylakse mot febrile neutropenier.
- Ved HER2 positiv status og indikasjon for kjemoterapi: Trastuzumab (Herceptin) infusjon hver 3. uke i 1 år med oppstart ca 3 uker etter avsluttet FEC og uavhengig av om stråleterapi gjennomføres. Gi trastuzumab parallelt med taxan. Gjør LVEF måling før oppstart av FEC, før oppstart av trastuzumab, deretter hver 3. mnd til avsluttet behandling. Følg egen algoritme for vurdering av LVEF i forhold til trastuzumab-behandlingen.

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

**Strålebehandling** (for pasienter som ikke gjennomgår neoadjuvant behandling): Aktuelt hvis 1) operert brystbevarende, 2) ikke fri margin etter ablatio, eller 3) pN1 (>2mm)-pN3. Ved indikasjon for kjemoterapi, henvis til stråleterapi ved 1.-2. EC kur hvis 4 EC90 er planlagt, ved skifte til taxan dersom 4 EC90 etterfulgt av taxan er planlagt. Dersom det ikke er indikasjon for kjemoterapi, henvis til stråleterapi umiddelbart.

## 7.5 Alternative behandlingsregimer

Det er publisert en adjuvant studie som viser helt sammenlignbare resultater ved bruk av TAC (docetaxel 75mg/m<sup>2</sup> – doxorubicin 50mg/m<sup>2</sup> – Cyclofosamid 500 mg/m<sup>2</sup>) som ved bruk av AC x 4 (doxorubicin 60/cyclofosamid 600 mg/m<sup>2</sup>)

etterfulgt av docetaxel (100 mg/m<sup>2</sup>) x 4 (262). I tillegg ble det presentert en studie på ASCO 2012 som viste at TAC i adjuvant er likeverdig med dosedense regimer som inkluderer AC og taxan i sekvens (NSABP-B38). For HER2 positive pasienter viste BCIRG 006 studien at å erstatte antracyclin med carboplatin i adjuvant behandling som inkluderer trastuzumab (TCH) kan gjøres med redusert hjertetoksisitet og samtidig med god effekt på sykdomsfri overlevelse (187).

#### *NBCGs vurdering:*

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

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

### **7.5.1 Spesielle instruksjoner ved ikke-hormonell behandling**

Det gis kurer med tre ukers mellomrom.

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

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

#### Spesifikasjon av EC kur - dosering

Stoff	Dose mg/m <sup>2</sup>	Utblanding	Infusjonstid	Kurdag
Epirubicin	90	100 ml glukose 50 mg/ml	3 – 10 min	1
Cyklofosamid	600	100 ml glukose 50 mg/ml	3 – 10 min	1

Dosen av cyclofosamid avrundes oppover til nærmeste nivå delelig med 50, dosen av epirubicin avrundes oppover til nærmeste nivå delelig med 5.

#### Spesifikasjon av docetaxel

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

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

#### Spesifikasjon av paclitaxel

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

#### Premedikasjon:

Dexametason 8 mg eller metylprednisolon 32 mg p.o. minst 2 timer før kur de første 2 kurene. Dersom ingen reaksjon gis halvert dose de neste 2 kurer.

Dersom ingen reaksjon seponeres dexamethason/metylprednisolon deretter.

Antihistamin gis i tillegg som premedikasjon (for eksempel cetirizin 10 mg p.o. minst 1 timer før kur), samt ranitidin 150 mg p.o. minst 1 time før kur. dexklorfeniramin 5 mg iv). Zantac® 50 mg gis i.v. 30 min. før kur.

### **7.5.2 Bivirkninger – overvåking og håndtering av disse**

#### **Neutropeni**

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

#### **Anbefalinger**

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

- I tråd med EORTC retningslinjene for bruk av G-CSF anbefales G-CSF som primærprofylakse ved adjuvant behandling som gir minst 20% risiko for febrile neutropenier (det vil si EC90, docetaxel). Ut over dette vil eventuell primærprofylakse kunne gis etter individuell medisinsk vurdering av risiko for febrile neutropenier (263).
- Nederste akseptable grense for å gi kur uten G-CSF er *neutrofile granulocytter*  $1.0 \times 10^9/l$ .
- Ved verdier under 1.0 vil oftest kur kunne gis med tillegg av G-CSF. Er det grunner som taler i mot (meget lave neutrofile/usikkerhet om neutrofile granulocytter er stigende), vurderes pasienten på nytt etter 1-3 dager, med mål om å gi kur med tillegg av G-CSF.
- Ved forutgående febril neutropeni-episode, gis G-CSF ved de påfølgende kurer (sekundær profylakse).

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

#### **Trombocytopeni**

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

#### **Øvrige bivirkninger**

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

Cyclofosfamid gir kvalme og brekninger hos minst 50 % av pasientene.

Symptomene kan komme fra 1 til flere timer etter infusjonen. Kombinasjonen av NK1 og 5HT3-reseptorblokkere er idag standard antiemetisk behandling i

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

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

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

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

Kandidater for trastuzumab er utelukkende pasienter med HER2 positiv sykdom (FISH/CISH/SISH+ eller IHC 3+) som tilfredsstiller de gjeldende kriterier for å gi adjuvant kjemoterapi. Antracyclinholdig (EC) kjemoterapi skal være avsluttet når trastuzumab oppstartes.

Hvem skal IKKE skal ha trastuzumab adjuvant

- Pasienter som oppfyller ett av de følgende kriterier:
- HER2 negative tumores
- Kumulative Epirubicindose overstiger 720 mg/m<sup>2</sup>. (Det vil ikke skje hvis pasienten er behandlet i henhold til NBCG's anbefalinger (kumulativ dose 360 mg/m<sup>2</sup>).
- Alvorlig hjertesykdom som for eksempel dokumentert hjertesvikt, høy risiko for ukontrollerte arrytmier, medisinkrevende angina pectoris, klaffesykdom, transmuralt hjerteinfarkt, dårlig kontrollert hypertensjon (Systolisk > 180, diastolisk > 100).
- Alvorlig lungesykdom
- En av følgende blodverdier
  - Bilirubin > 2.0 x øvre normalgrense
  - ALAT eller ASAT > 2.5x ULN
  - ALP > 2.5 x ULN
  - Kreatinin > 2 ULN
  - Neutrofile < 1.0 x 10<sup>9</sup>/L
  - Trombocytter < 100 x 10<sup>9</sup>/L
- Graviditet

Nødvendige for-undersøkelser

- Hematologiske prøver: ASAT, ALAT, ALP, kreatinin, bilirubin
- EKG
- Bestemmelse av LVEF ved MUGA-scan eller Echo. Det kreves en LVEF

på 50 % for å kunne starte trastuzumab

### **Behandlingsopplegg – trastuzumab**

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

Ved intravenøs trastuzumab-behandling gis første infusjon med trastuzumab i loadingdose 8 mg/kg. Deretter gis kur hver 3. uke i en dose på 6 mg/kg. Ved subcutan trastuzumab-behandling gis 600 mg som fiksert dose. Til sammen 17 kurer (cirka 1 års behandlingstid). Behandling med trastuzumab krever ikke blodprøver bortsett fra før oppstart. På det tidspunktet er grense for å gi kur neutrofile granulocytter  $\geq 1.0 \times 10^9/l$ .

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

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

*Spesielle forhold ved cardiovaskulære risikofaktorer eller lav men normal LVEF*  
LVEF gjøres rutinemessig før EC90 oppstartes hos alle HER2-positive pasienter. Antracyclinholdig kjemoterapi kan forårsake permanent skade på hjerte. Trastuzumab-behandlingen kan påvirke LVEF i etterkant av denne behandlingen. Det bør derfor vises forsiktighet ved LVEF rett over nedre normalområde før EC90 oppstartes eller ved cardiovaskulære risikofaktorer. NBCG anbefaler at dersom det foreligger cardiovaskulære risikofaktorer eller LVEF er mellom 50 og 55, bør det vurderes å gi TCH (konferer over) eller tettere LVEF monitorering (for eksempel etter 2 kurer).

## 8 Behandling av lokalavansert brystkreft

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

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

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

### 8.1 Status for neoadjuvant kjemoterapi ved stadium III - oppsummering

- Ved neoadjuvant kjemoterapi kan man oppnå å minske tumorstørrelsen slik at tumor blir operabel.
- Samtlige kjemoterapiregimer som er vist å være effektive i adjuvant brystkreftbehandling synes å gi gode responsrater også ved primærbehandling av primær lokalavansert brystkreft. De beste adjuvante kjemoterapiregimer ved postoperativ adjuvant behandling, vil også være aktuelle å benytte som preoperativ behandling.
- Trastuzumab og pertuzumab bør benyttes som del av den preoperative behandling hos HER2 positive pasienter (patologisk komplett respons (pCR) oppnås i betydelig høyere grad). HER2 positive har pCR rater på cirka 45 % ved bruk av både EC, taxan, trastuzumab og pertuzumab (264).
- Å oppnå patologisk komplett remisjon eller minimal restsykdom etter preoperativ behandling gir bedret prognose (både residivfri og total overlevelse). Prognosen kan likevel være god uavhengig av grad av

respons etter kjemoterapi hos pasienter med høyt uttrykt ER, lavere histologisk grad, med lav proliferasjonsgrad.

- Primær hormonterapi synes ikke å gi de samme responsrater som primær kjemoterapi. Men dette kan være avhengig av de foreliggende tumorkarakteristika.
- En fordel med primær kjemoterapi iverksatt før kirurgi, er at behandlingseffekten kan evalueres, og overbehandling av pasienter der behandlingen ikke viser seg å ha effekt, kan unngås. Dette er også et argument mot å kombinere kjemo- og endokrinterapi før kirurgi.
- Teoretisk skulle det være en fordel å sette inn systemisk behandling så tidlig som mulig med tanke på effekt på mikrometastaser. Det understøttes av en studie som har sammenlignet overlevelse mellom preoperativ og postoperativ kjemoterapi (i primært operable tilfeller), hvor det vises grensesignifikant bedret overlevelse ved preoperativ behandling ( $p=0.053$ ) (265).

## 8.2 Retningslinjer for behandling av lokalavanserte

### Anbefalinger:

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

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

Behandling utenfor studier:

Mange med lokalavansert brystkreft er i høyrisikogruppen og bør tilbys optimal kjemoterapi i form av EC90 x 4 etterfulgt av taxan (+/- HER2 rettet behandling) i 12 uker uavhengig av grad av respons på EC. Men progresjon/manglende effekt av EC eller taxan underveis i behandlingen skal føre til endringer i behandlingsopplegget.

Studier taler for at non-respondere på antracyklinholdig kjemoterapi gir redusert mulighet for effekt av regime 2 (inkludert taxan). Men likevel er det pasienter som responderer ved et skifte av behandling. Respondere på antracyklin taler for respons på regime 2 (taxan). Det er ikke påvist bedret overlevelse/effekt av å gi kjemoterapi ut over antracyklin + taxan, men behandling av pasienter med BRCA1/2 mutert brystkreft har spesiell sensitivitet for platinum cellegift (pga. mangelfull evne til DNA reparasjon grunnet defekt homolog rekombinasjon ved dobbeltrådbrudd). Flere kliniske studier har vist økt patologisk komplett respons (pCR) ved BRCA mutert og/eller trippel negativ brystkreft behandlet med neoadjuvant platinum cellegift (266-269).

StGallen Consensus 2015 (92) og tyske AGO guidelines anbefaler nå platinum cellegift i neoadjuvant behandling av pasienter med BRCA mutasjonsbæret tilstand. NBCG har også valgt å inkludere bruk av platinum i tillegg til standard neoadjuvant kjemoterapi i denne situasjonen (legges til paclitaxelbehandlingen som carboplatin AUC 6 hver 3. uke)

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

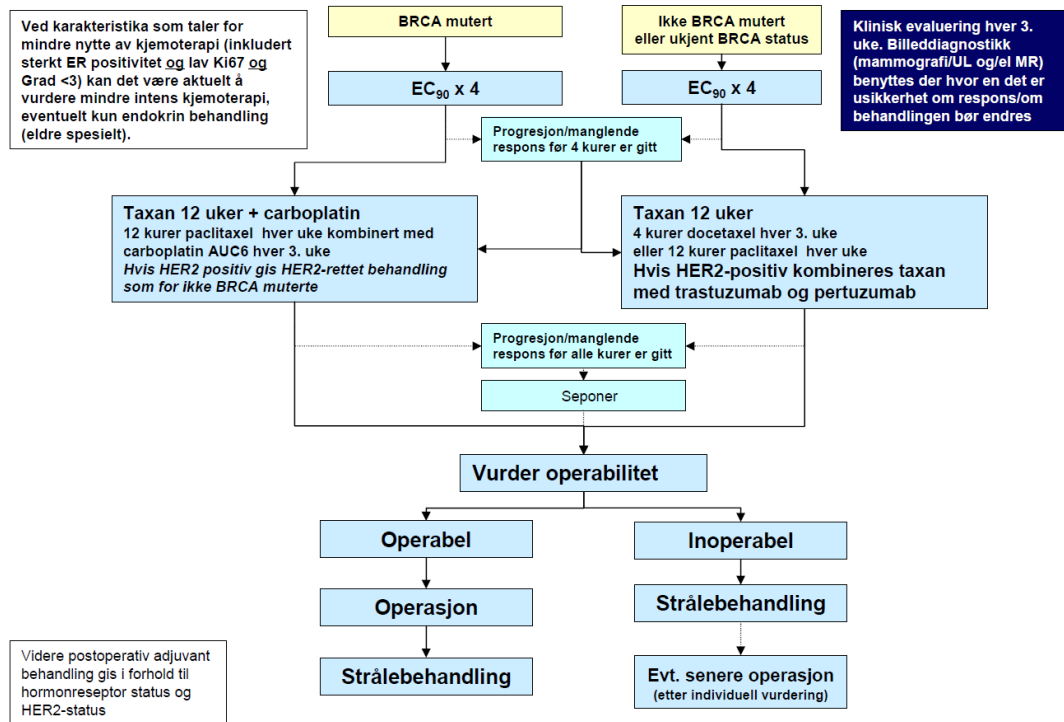
Taxan skal gis i kombinasjon med trastuzumab til HER2 positive pasienter. Som følge av en cirka 60% økning i pCR i NeoSphere studien ved å legge 12 ukers pertuzumab-behandling til trastuzumab og taxan, har denne kombinasjonen blitt godkjent av FDA (i 2014) som neoadjuvant behandling. Senere er det publisert data for progresjonsfri overlevelse og sykdomsfri overlevelse fra denne studien (sekundære endepunkter), som viser at pasienter som mottok pertuzumab hadde 86% 5 års progresjonsfri overlevelse sammenlignet med 81% for trastuzumab/taxan ((HR 0.69; 95% CI 0.34-1.40), og pasienter som oppnådde pCR (uavhengig av behandlingsarm) hadde lenger progresjonsfri overlevelse enn de som ikke oppnådde dette (HR 0.54; 95% CI 0.29-1.00)(eksplorativ analyse). Studien var ikke dimensjonert for å gi overlevelsesresultater med smale konfidensintervaller (270), Selv om det ikke foreligger sikre overlevelsesdata ennå, anbefaler NCCN å benytte kombinasjonen av taxan, trastuzumab og pertuzumab som del av den neoadjuvant behandling. St Gallen konsensus 2015 angir også denne behandlingssammensetningen som en neoadjuvant behandlingsoptimal. Grunnlaget er optimal downstaging av store svulster før kirurgisk behandling og en sammenheng mellom pCR og overlevelse (271).

Responseevaluering skal gjøres regelmessig under behandlingen.

Forslag til behandlingsalgoritme:



## NBCG's behandlingsalgoritme for primært inoperabel ca mammae



## 9 Fertilitetsbevarende tilbud ved brystkreft

### 9.1 Hensikt og omfang

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

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

### 9.2 Ansvar

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

### 9.3 Bakgrunn og fremgangsmåte

### 9.4 Risiko for bredsatt fertilitet ved brystkreft

Fertiliteten hos de fleste kvinner som har vært behandlet for brystkreft er redusert (272). Årsaken er sammensatt, men kreftbehandling er en viktig faktor. Cyklofosfamid, som tilhører gruppen alkylende cellegifter, er særlig kjent for å gi risiko for infertilitet, og dette middelet benyttes i flere kombinasjonsregimer for pasienter med brystkreft. Vær oppmerksom på at man mangler dokumentasjon om effekten av nyere behandlingsregimer (273-275).

Tabellen viser forekomst av kjemoterapi-assosiert amenoré ved vanlige behandlingsregimer (276). De fleste studier har undersøkt amenoré som primært endepunkt, som er et unøyaktig mål for å estimere forekomst av infertilitet og sterilitet.

Table 1. The Rate of Chemotherapy-Related Amenorrhea Associated With Standard Chemotherapy Regimens				
Chemotherapy	Age ≤30 y	Age 31–35 y	Age 36–40 y	Age >40 y
CMF <sup>50,a</sup>	19%	30%–40%		80%–95%
CMF <sup>14,a,b</sup>	40%			76%
CMF <sup>14,a</sup>	4%		50%	86%–100%
CEF <sup>51</sup>	47%			80%–100%
A-containing <sup>14</sup>	0%	33%		96%–100%
AC <sup>12</sup>	13.9%		68.2%	
AC-T <sup>12</sup>	9%–13%		65%–73%	
AC-T +/- H <sup>15</sup>	9%–20%	19%–47%	21%–61%	No data
AC-TH <sup>12</sup>	0%–14%		56%–67%	
TH <sup>18</sup>	28%			

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

<sup>a</sup>Either these data reflect combinations of cyclophosphamide administration route (intravenous vs oral) and duration, or those specifics are not available.

<sup>b</sup>All patients treated with CMF for at least 3 months.

## 9.5 Pasientinformasjon

Pasienten må få individuelt tilpasset informasjon om forventet fertilitetstap og mulige behandlingsalternativer. Rask henvisning til fertilitetsspesialist og grundig diskusjon av fordeler og ulemper ved mulige alternativer øker pasienttilfredsheten. Kreftpasienter kan ha urealistiske forventninger til behandlingsresultater (277).

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

## 9.6 Regelverk

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

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

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

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

## 9.7 Behandlingsalternativer for å forebygge tap av fertilitet

**Kjemoproteksjon med GnRH agonist.** Kontinuerlig behandling med GnRH agonist analoger supprimerer eggstokkens funksjon og kan forebygge tap av

ovarialreserve. To studier har vist beskyttende effekt (PROMISE og POEMS). Behandling med GnRH agonist i POEMS studien (Pasienter med hormonreseptor-negative brystkreftsvulster) økte fødselsraten etter kjemoterapi fra 11% til 21%. I PROMISE studien (80% pasienter med hormonreseptor-positive brystkreftsvulster) ble forekomst av tidlig menopause redusert fra 25,9 til 8,9% med GnRH agonist (278-280).

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

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

Pasienten gis antiøstrogen eller aromatasehemmer under hormonstimulering (tamoksifen 40 mg daglig eller letrozol 2,5 mg daglig; off-label foreskriving, unntak må begrunnes i pasientjournalen). Ovulasjonsinduksjon med hCG bør unngås. Hormonstimulering med samtidig antiøstrogen antas å være trygg og gir ikke økt risiko for tilbakefall (281). I en vanlig behandlingssyklus høstes 10 – 15 oocytter som fryses ned ved vitrifisering. Det er begrenset erfaring med nedfrysing av oocytter i Norge. Publiserte data viser at for å oppnå et svangerskap, må det fryses 12 oocytter når kvinnen er 30 – 36 år og 30 oocytter når kvinnen er 36–39 år (282). Behandlingen kan utføres ved Reproduksjonsmedisinsk seksjon, OUS.

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

**Nedfrysing av ovarialvev.** Prosedyren innebærer unilateral ooforektomi og langtidslagring av eggstokkvev. Prosedyren er utprøvd. Det er født to friske barn i Norge etter tilbakesetting av nedfrosset og opptint eggstokkvev (283), og ca. 50 på verdensbasis. Risikoen for kontaminering av vev med mikrometastaser ansees som liten ved brystkreft. Vær oppmerksom på at unilateral ooforektomi kan redusere spontan fertilitet (284), og nedfrysing av eggstokkvev kun anbefales ved høy risiko (> 50%) for kjemoterapi-indusert sterilitet. Samlet suksessrate etter tilbakesetting av eggstokkvev er usikker. Ved Rigshospitalet i København, har 10 av 32 kvinner født barn etter autotransplantasjon av eggstokkvev (285).

## 9.8 Vurderingskriterier

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

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

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

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

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

**Stadium** — pasienter med fjernmetastaser bør ikke tilbys fertilitetsbevarende behandling.

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

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

## 9.9 Henvisningsinformasjon

Henvisning sendes til:

Reproduksjonsmedisinsk seksjon, Oslo universitetssykehus, Postboks 4950 Nydalen, 0424 OSLO.

Henviser må opplyse om:

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

- infeksjonsserologi for HIV, HBV, HCV og syfilis

## 9.10 Anbefalinger

Alle brystkreftpasienter i reproduktiv alder bør få informasjon om risiko for infertilitet og alternativer for fertilitetsbevaring.					
Informasjon bør tilpasses individuelt.					
Pasienten bør henvises til vurdering av fertilitetsbevarende tiltak så tidlig som mulig, helst ved første kirurgiske konsultasjon, for å få tid til slik behandling før oppstart av adjuvant kjemoterapi.					
Fertilitetsbevarende behandling må ikke forsinke oppstart med kjemoterapi.					
Anbefalt behandlingsmatrise ved kjemoterapi:					
Alder	Sivilstatus	Nedfrysing av ubefruktede egg	Nedfrysing av befruktete egg	Nedfrysing av eggstokk vev	Suppresjon med GnRH agonist
< 30 år	enslig	X			X
	gift/samboer		X		X
30-35 år	enslig	X		X	X
	gift/samboer		X	X	X
>35 år	enslig	X			X
	gift/samboer		X		X

### Definisjoner

Ovarialreserve — eggstokkens gjenværende anlegg av primordialfollikler. Kan i begrenset grad estimeres med serum AMH eller antall antralfollikler ved utltralyd.

### Aktuelle anbefalinger

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

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

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

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

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

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

## 10 Brystkreft under graviditet

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

### 10.1 Utredning

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

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

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

### 10.2 Behandling

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

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

Under operasjonen må livmor sammentrekninger og hjertefrekvens til foster registreres. Sentinel node diagnostikk kan gjennomføres med lavdose

teknesium, men uten blåfarge (metylblått), for å unngå allergisk reaksjon hos mor, noe som i sin tur kan stresse fosteret. Lavmolekulært heparin gis for å redusere tromboserisiko.

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

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

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

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

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

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

#### *Støttebehandling under cytostatika behandling*

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

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



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

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

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

*Strålebehandling ved hjernemetastaser.*

Ved hjernemetastaser kan strålebehandling trygt gis under graviditet.

### **Forløsning**

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

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

### **Amming**

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

### **Oppfølging**

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

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

### **Genetisk veiledning**

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

Sentrale referanser for anbefalingene: (286-298).

# 11 Brystkreft hos menn

## 11.1 Forekomst

Brystkreft hos menn utgjør mindre enn 1 % av all brystkreft. I 2014 fikk 24 menn brystkreft i Norge. Det har vært en svakt økende insidens de siste 10 årene. Sykdommen opptrer hovedsakelig hos eldre menn, 8 av 10 er over 60 år. Ved diagnose er tumor oftere større og har oftere lymfeknutemetastaser, enn hos kvinner. Risikofaktorer: Menn uten barn, med nedsatt testisfunksjon, overvekt eller familiær disposisjon (20 %) synes å ha noe høyere risiko for brystkreft (299). Omtrent 10 % av brystkreft hos menn finnes hos BRCA2 mutasjonsbærere. Alle menn med brystkreft skal derfor tilbys gentest.

## 11.2 Biologi

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

## 11.3 Utredning

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

## 11.4 Behandling

Det foreligger ingen randomiserte kliniske studier vedrørende behandling av denne pasientgruppen. Av denne grunn har menn med brystkreft tradisjonelt vært behandlet etter de samme retningslinjer som kvinner med brystkreft. Kirurgisk behandling av brystkreft kan være ablatio eller brystbevarende operasjon med sentinel node eller aksilledisseksjon etter samme retningslinjer som hos kvinner med brystkreft (300;301).

Tamoxifen er gullstandard ved systemisk adjuvant endokrin behandling (302;303). Varigheten bør være 5 år (303). Østrogen hos menn produseres hovedsakelig ved bruk av aromatase (80 %) og for øvrig fra testiklene (20 %). Hos friske menn finner man en signifikant reduksjon av østrogen, samtidig med en økning av FSH, LH og testosteron ved bruk av aromatasehemmere (304). Økningen i testosteron kan begrense nytten av aromatasehemmere. GnRH analoger reduserer nivå av FSH, LH og testosteron. I en studie på metastatisk brystkreft hos menn fant man bedre klinisk

nytte med kombinasjon av AI med GnRH analoger (ikke statistisk signifikant pga små tall) (304).

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

## 12 Oppfølging og etterkontroll etter avsluttet kurativ behandling

### 12.1 Etterkontroll

Oppfølging etter gjennomført primærbehandling for brystkreft har mange aspekter, både medisinske, funksjonelle og økonomiske. Pasientenes individuelle behov for støtte vil variere. Alle pasienter trenger noe praktisk veiledning. Tidlig påvising av lokoregionalt residiv er det viktigste aspekt ved kontrollene. Det er imidlertid ikke vist, heller ikke i nyere prospektive studier, at omfattende og hyppige kontroller eller bruk av undersøkelser med tanke på tidlig diagnostikk av fjernmetastaser bedrer overlevelsen (305;306). Men for pasienten er det viktig å føle seg ivaretatt på en trygg måte.

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

#### **Anbefalinger**

##### **Hensikten med etterkontroll bør være:**

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

### 12.2 Første postoperative kontroll (2-4 uker etter primæroperasjon)

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

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

### **12.3 Videre etterkontroller**

Pasientene bør vanligvis følges opp i 10 år etter primærbehandlingen. For pasienten er det viktig å ha en følelse av å være ivaretatt på en trygg måte. Det er ingen dokumentasjon på at omfattende og hyppige kontroller bedrer prognosen hos brystkreftpasienter (306;307). Kontrollene vil måtte tilpasses ulike forhold; i noen grad pasientens individuelle behov, men også behandlende avdelings behov for å dokumentere resultater av og mulige side/seneffekter ved/av gjennomført behandling. Disponering av knappe ressurser ved poliklinikkene og oppgavefordeling mellom sykehuspoliklinikker og primærleger vil også måtte vurderes i denne sammenheng. Det har vært en økende tendens til at fastlegene får et tidlig ansvar i kontrollene.

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

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

### **Anbefalinger**

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

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

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

### **12.4 Kontrollhyppighet og innhold**

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

Veiledende opplegg for etterkontroller.

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

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

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

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

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

#### **Anbefalinger:**

**For å ta høyde for disse forhold mener NBCG at følgende kontrollsystem er veiledende som minimum:**

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

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

#### **Utdypende opplysninger om kontrollinnhold:**

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

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

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

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

#### *Gynekologisk undersøkelse i forbindelse med bruk av tamoxifen:*

Den amerikanske gynekologforening har nylig oppdatert sine retningslinjer vedrørende gynekologisk oppfølging ved tamoxifenbruk (Committee on Gynecologic Practice, Committee opinion no 601, June 2014). NBCG og NFGO har gjennomgått anbefalingene og støtter disse. Anbefalingene har grunnlag i at det ikke er påvist økt risiko for endometriecancer ved bruk av tamoxifen hos premenopausale, kun hos postmenopausale. I tillegg har endometrieovervåking ikke vist nytteeffekt med tanke på å øke sjansen for tidlig påvisning av endometriecancer hos kvinner som tar tamoxifen

(<https://www.acog.org/~media/Committee%20Opinions/Committee%20on%20Gynecologic%20Practice/co601.pdf?dmc=1&ts=20140628T0809550147> ). De viktigste momenter i denne anbefaling inkluderes i vårt handlingsprogram på følgende måte:

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

#### *Laboratorie-/billeddiagnostiske undersøkelser*

Det er ikke vist effekt av å ta blodprøver hos pasienter med upåfallende anamnese og normal klinisk undersøkelse. Rtg. thorax eller andre billeddiagnostiske tiltak er ikke rutine ved etterkontroll (307;308).

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

Aktuelle undersøkelser er:

- Utvidet blodprøveprofil
  - Hematologiske prøver, kreatinin, s-Ca, albumin, leverprøver
  - Evt tumormarkører (for eksempel MUC1 (CA 15-3), CEA).
- Rtg. thorax

- Skjelettundersøkelser
  - MR columna/bekken som et minimum (evt også thoraxskjelett) For å lete etter multiplisitet ved for eksempel mistanke om skjelettmetastaser er MR av et begrenset skjelettområde av mindre verdi
  - Skjelettscintigrafi
- Leverundersøkelser
  - Ultralyd lever eller
  - CT lever
- CT thorax
- CT thorax/abdomen/bekken
- MR/CT caput/cerebri

#### *Overvåking av thyreoidea funksjon*

Pasienter som har fått kurativ strålebehandling mot nedre del av hals som ledd i behandling av Hodgkin's lymfom og øre-nese-hals kreft, har økt risiko for senere å utvikle stoffskifte-forstyrrelser (309-312). Hypothyreose er den vanligste thyreoidea dysfunksjonen hos disse pasientene, og rammer 20-30 % av dem som har fått slik behandling (312). Også kvinner som er behandlet for brystkreft, har høyere risiko for hypothyreose sammenliknet med den generelle befolkning (313;314). Strålebehandling mot supra- og infraclavikulære lymfeknuter kan være en medvirkende årsak til dette (313;314). Vi anbefaler derfor at alle kvinner som kommer til kurativ strålebehandling for brystkreft, tar fT4, TSH og anti-TPO før de starter strålebehandlingen. (Personer med TPO antistoffer, har økt risiko for utvikling av autoimmun thyreoideasykdom- og da særlig hypothyreose. De bør derfor følges mht utvikling av dysfunksjon).

#### **Anbefalinger:**

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

#### Andre forhold

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

#### Kontroll av brystkreftpasienter hos primærlege

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



## 13 Behandling av lokoregionale residiv

Lokoregionale residiv etter behandling for brystkreft kan opptre både tidlig og sent i oppfølgingen, men en betydelig andel av residivene opptre de første 5 år. Hyppigheten av lokoregionale residiver hos lymfeknute positive pasienter er betydelig redusert etter rutinemessig bruk av lokoregional strålebehandling (73).

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

Hovedinndelingen av lokoregionale residiv er følgende:

- Brystvegsresidiv etter mastektomi
- Residiv i regionale lymfeknutestasjoner
- Brystresidiv etter brystbevarende behandling
- Lokoregionale residiv med samtidige metastaser

Ved lymfeknute positiv sykdom er hyppigheten av lokoregionale residiv etter mastektomi etterfulgt av postoperativ strålebehandling cirka 8 %. Dersom ikke strålebehandling er benyttet primært vil 25-30 % av pasientene oppleve lokoregionalt residiv. Ved lymfeknutenegativ sykdom vil tilsvarende residivhyppighet være henholdsvis 3 % og 8 % (73). Fordelingen av lokoregionale residiver etter mastektomi kan variere etter hvilken lokoregional behandling som er gjennomført primært, men det kan anslås at cirka 2/3 av tilfellene er isolerte brystvegsresidiver, ca 20 % kun regionale lymfeknutesidiv, og i 10 % en kombinasjon. Residivene på brystveggen dreier seg om knuter i huden/underhuden med eller uten erytem eller erytematøse gjerne kløende forandringer. I noen få tilfeller kan det oppstå omfattende residiver gjerne over større områder karakterisert ved betydelig ødem og hardhet i hud/underhud med fargeendring og indurasjon, de kan strekke seg rundt hele trunkus (carcinoma en cuirasse).

Residiv i regionale lymfeknuteområder er stort sett lymfeknutesidiver. I cirka 25-30 % av tilfellene opptre metastaser før lokoregionalt tilbakefall, hos 25 % er det samtidig lokoregionalt tilbakefall og metastaser og hos 50 % lokoregionalt tilbakefall alene. Det er rapportert betydelige variasjoner i prognosen, sannsynligvis forårsaket av variasjoner i pasientpopulasjonene og behandlingen de har gjennomført. Cirka 35-66 % 5-10 års lokal kontroll har vært rapportert. 25-75 % har vært rapportert metastaserfri etter 5 år, 7-49 % etter 10 år. Totaloverlevelse etter hhv 5 og 10 år er cirka 44-82 % og 13-62 % Faktorer som influerer på prognosen er sykdomsfritt intervall, lymfeknutestatus, operabilitet, nekrose, LDH og lokal kontroll (315-327).

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

Ved bruk av *stråleterapi*, reduseres sjansene for tilbakefall ved økende stråledose, men dette er også avhengig av residiv karakteristika og -størrelse. Effekten av stråleterapi er sikrest etter forutgående kirurgisk fjernelse av makroskopisk tumorresidiv. Det er høyere residivrisiko etter stråleterapi ved av makroskopisk tumor på brystvegg. Kombinasjon av kirurgi og stråleterapi gir lavest tilbakefallsrisiko. Overlevelsen øker klart ved komplett remisjon eller vedvarende lokal kontroll. Men det kan ikke ut fra de resultater som er rapportert skiller mellom effekt av behandling eller naturlig sykdomsforløp. Det er også verdt å merke seg at i enkelstående tilfeller kan rebestråling i tidligere strålefelt gi meningsfull palliasjon hos selekterte pasienter med få eller ingen andre behandlingsopsjoner. Men dette gir betydelig økt sjanse for langtidsskade. Kun små studier er publisert ved bruk av *kirurgi* alene (328-331). Ved begrenset kirurgi er det rapportert høy tilbakefallshyppighet (60-75 %). Ved seleksjon av pasienter og meget vide lokale eksisjoner eller brystvegsreseksjoner er det rapportert residivhyppighet på rundt 25 %. Ved bruk av *systemisk behandling alene* (kjemoterapi eller hormonbehandling) oppnår en sjelden varige effekter. Det er rapportert responsrater på 40-80 % i noen studier (332-335). Median varighet av respons kan forventes mellom 8-18 mnd. Systemisk behandling før lokoregional behandling kan i en del tilfeller optimalisere mulighetene for kirurgi og/eller stråleterapi. I andre tilfeller kan det være rasjonale for å benytte systembehandling som en form for "adjuvant" eller konsoliderende behandling etter avsluttet lokoregional behandling. Endokrin behandling (tamoxifen) etter kirurgi + stråleterapi har vist å kunne gi betydelig økning i 5 års residivfri overlevelse, ved utvelgelse av pasienter med gode prognostiske karakteristika (lengre sykdomsfritt intervall, begrenset omfang, få lesjoner) (316).

Regionale lymfeknuteresidiv kan gi forskjellige symptomer, slik som armødem, nevrologiske symptomer og tegn, smerte, tumor. Det kan også forekomme uten symptomer. Prognosen er bedre ved aksilleresidiv enn ved andre regionale residiv (326). Ved supraklavikulære residiv er det hyppig med samtidige metastaser, men ikke alltid. Det anbefales oftest kirurgi ved aksilleresidiv hvis mulig, supplert med strålebehandling hvis ikke tidligere utført.

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

Lokoregionale residiv etter brystbevarende kirurgi (BCT) som inkluderer stråleterapi, forekommer hos cirka 8-13 % (73;336), avhengig av alder, hormonreseptorstatus og primært stadium. Lokale residiv (i brystet) har klart bedre prognose enn andre lokoregionale residiv. Residivene påvises i 30-50 % av tilfellene ved mammografi, 25 % påvises ved klinisk undersøkelse og 25 % påvises ved både klinisk undersøkelse og mammografi. Lokale residiv kan ha forskjellig presentasjon, slik som masseeffekt, hardhet, retraksjon, hudforandringer. Fettnekrose kan være differensialdiagnose. Av de med lokale residiv (i brystet) etter BCT har cirka 5-10 % samtidige metastaser, 5-10 %

utbredte lokalt tilbakefall, 80-90 % har lokalt tilbakefall alene. Mastektomi er behandlingsvalg nr 1. Det er rapportert 5 års metastasefri overlevelse på cirka 67 % og totaloverlevelse på 77 % (336). Det er <10 % som får brystveggsresidiver. Hudaffeksjon predikerer dette.

Utredning ved lokoregionale residiv

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

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

## Anbefalinger

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

### *Brystveggsresidiv etter mastektomi*

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

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

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

#### Lymfeknuteresidiv:

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

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

#### Behandling av isolerte lokale residiv etter BCT:

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

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

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

#### Andre forhold

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

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

## 14 Behandling av metastaserende sykdom / Livsforlengende og palliativ behandling

### 14.1 Kirurgi ved avansert (metastaserende) brystkreft

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

### 14.2 Strålebehandling

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

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

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

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

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

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

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

### 14.3 Medikamentell endokrin behandling

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

Ved potensielt endokrin følsom metastatisk sykdom, vil det primært være grunnlag for å velge endokrin behandling fremfor cytostatika. Selv om cytostatika gir en noe høyere responsrate, er det ingen overlevelsesgevinst ved å benytte dette først. I tillegg gir endokrin behandling mindre bivirkninger (337). Endokrin behandling ved hormonsensitiv brystkreft bør benyttes uavhengig av tilstedeværelse av viscerale metastaser, med unntak av pasienter med omfattende og raskt progredierende viscerale metastaser (visceral crisis). I sistnevnte tilfelle bør cytostatika gis innledningsvis.

For å velge endokrin behandling kreves derfor:

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

Tidligere var antiøstroget tamoxifen førstevalget i behandlingen av reseptor positiv metastatisk sykdom pga. medikamentets effektivitet og lave toksisitet. Etter introduksjonen av spesifikke aromatasehemmere, ble dette bildet endret. Antiaromatasemidler (non-steroidale eller steroidale) ble et førstevalg hos postmenopausale kvinner hva enten de har brukt tamoxifen adjuvant eller ikke (338). Av nyere medikamenter har anti-østroget fulvestrant vist effekter ved metastatisk brystkreft, også etter bruk av aromatasehemmer (339). I tillegg viser flere studier at fulvestrant kan være et sammenlignbart alternativ til aromatasehemmer. Megestrol acetat ble benyttet regelmessig etter progresjon på tamoxifen før aromatasehemmerne ble introdusert (340). I dag vil dette medikamentet i noen tilfeller kunne ha en plass etter behandling med de overnevnte medikamenter. Det er flere studier som viser effekt av å benytte steroidale aromatasehemmer (exemestane) etter non-steroidal (letrozole, anastrozole) mens det er mindre dokumentasjon for bruk av non-steroidal etter steroidale (341). I tillegg finnes det studier som viser effekter av østrogenoterapi (342;343).

Everolimus i kombinasjon med exemestane eller tamoxifen, etter tidligere bruk av aromatasehemmer (for exemestane, etter non-steroidal aromatasehemmer), har vist betydelig effekt på progresjonsfri overlevelse (344;345). Bolero-2 studien (fase 3) viste 7 mnd økning i progresjonsfri overlevelse (HR 0.36; 95% CI 0.28-0.45), totaloverlevelsesdata er ennå ikke modne. Tamrad studien (fase 2) viste 4.5 mnd økning i progresjonsfri overlevelse (HR 0.54; 95% CI 0.36-0.81), og også bedring i totaloverlevelse (HR 0.45; 95% CI 0.24-0.81). Resultatene viser at endokrin behandling kombinert med everolimus kan gi betydelige effekter ved progresjon/tilbakefall etter bruk av aromatasehemmer.

Everolimus i kombinasjon med eksemestan er derfor et behandlingsvalg etter progresjon på letrozol/anastrozol, vanligvis i 2. eller 3. linje. Everolimus i kombinasjon med tamoxifen kan være et alternativ, dersom eksemestan tidligere er benyttet. Legemidlet faller inn under blåreseptordningen.

Det foreligger nå resultater fra flere studier som har testet CDK4/6 hemmere (palbociclib og ribociclib) i kombinasjon med endokrin behandling. Paloma 1-3 studiene viser betydelig bedring i progresjonsfri overlevelse ved kombinasjon av palbociclib og letrozol i 1. linje metastatisk situasjon (cirka 10 mnd bedring i progresjonsfri overlevelse), og i kombinasjon med fulvestrant etter progresjon på AI (cirka 5 mnd bedring i progresjonsfri overlevelse) (346-348). Så langt er det ikke rapportert forskjell i totaloverlevelse. Tilsvarende data som med palbociclib er også helt nylig rapportert for ribociclib i 1. linje i kombinasjon med letrozol (349). Palbociclib er godkjent for bruk i Norge (kan søkes på paragraf 3a), Bruk av palbociclib er aktuell i kombinasjon med letrozol i 1. linje eller i kombinasjon med fulvestrant i 2. linje, på linje med de øvrige behandlingsvalg.

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

Følgende medikamentgrupper anses å kunne ha en plass:

- Antiøstrogener (fulvestrant, tamoxifen)
- Antiaromatasehemmere (anastrozole, exemestane, letrozole)
- Gestagener (megestrol acetat)
- Østrogener (omtales ikke i den nedenstående anbefaling, da det gjelder enkeltpasienter og krever spesialkompetanse)
- Palbociclib i kombinasjon med aromatasehemmer eller fulvestrant
- Everolimus i kombinasjon med exemestane (kan også kombineres med tamoxifen)

Endokrin behandling hos pre- og perimenopausale kvinner

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

### 1. linje

- LHRH analog (for eksempel goserelin (Zoladex®) 3.6 mg s.c. hver 4. uke). Hvis man observerer effekt, skal LHRH-analog vurderes erstattet med ovarialbestråling eller oophorectomi.

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

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

Endokrin behandling hos postmenopausale kvinner



Se oversikten under.

*Spesielle forhold for HER2 positive:*

TransATAC/BIG 1-98 gir holdepunkter for kortvarig/beskjeden effekt av endokrin behandling hos HER2 positive. Men så lenge sykdomsutviklingen tillater å avvente en endokrin respons, bør likevel endokrin behandling forsøkes. To studier (TAnDEM og EGF30008) viser effekt på progresjonsfri overlevelse ved å kombinere endokrin behandling med HER2 rettet behandling, sammenlignet med kun endokrin behandling (HR henholdsvis 0.63 og 0.71) (350;351). Studiene mangler en arm med bare HER2 rettet behandling alene, noe som gir en viss usikkerhet i hva en oppnår med kombinasjonsbehandling. I tillegg har vi ikke data som sier noe om sekvensiell behandling versus kombinasjonsbehandling. Resultatene fra studien kan likevel understøtte bruk av HER2-rettet behandling i kombinasjon med endokrin behandling. Dette oppfattes som en behandlingsopsjon.

**Anbefalt endokrin behandling av metastatisk brystkreft**

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

	Medikament	Spesifikasjon	Kommentar
Behandlingslinje 1	Aromatasehemmer (AI)	Ikke aktuell ved kort sykdomsfritt intervall etter adjuvant AI.	<sup>1</sup> Effekten av fulvestrant oppfattes sammenlignbar med AI. Tamoxifen er et sekundært alternativ, og oppfattes å ha noe mindre effekt sammenlignet med AI
	Fulvestrant (500 mg/dose <sup>1</sup> )	Ikke førstevalg ved kort sykdomsfritt intervall etter adjuvant tamoxifen	
	Aromatasehemmer + palbociclib	Ikke førstevalg dersom det er langt sykdomsfritt intervall mellom adjuvant behandling og metastasesituasjon, lavgradig biologi, eldre pasienter*	*Palbociclib er godkjent av SLV, men har ikke forhåndsgodkjent refusjon (søkes på paragraf 3a).
Behandlingslinje 2+3	Eksemestan + everolimus <sup>#</sup>	Dersom tidligere progresjon på letrozol/anastrozol	Behandlingsvalg i 2. og 3. linje kan være avhengig av individuell vurdering av hva som vil være til nytte for den enkelte pasient (inkludert sykdomsstadium, forventet effekt og bivirkningsnivå)
	Fulvestrant + palbociclib	Dersom palbociclib ikke ble benyttet i 1. linje <sup>α</sup>	<sup>#</sup> det foreligger også data på effekt av everolimus i kombinasjon med tamoxifen, men dokumentasjonen for kombinasjon med eksemestan er bedre.
	Aromatasehemmer	Dersom ikke-steroidal AI er benyttet tidligere, kan det skiftes til steroidale AI, eller motsatt.	
	Fulvestrant (eller tamoxifen)	Dersom tidligere ikke benyttet	<sup>α</sup> Palbociclib er godkjent av SLV, men har ikke forhåndsgodkjent refusjon (søkes på paragraf 3a).
Behandlingslinje 4 og senere	Ett av de behandlingsvalg som ikke er benyttet tidligere		
	Megestrol Acetat		
	Østradiol		Hvis aktuelt, bør slik behandling styres av onkolog med spesialkompetanse i endokrin terapi.

#### 14.4 Medikamentell cytostatisk behandling av metastatisk brystkreft

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

Onkolog bør ha ansvar for all cytostatikabehandling ved avansert brystkreftsykdom. I tråd med ASCO guidelines bør utgangspunktet være at et kjemoterapiregime gis inntil progresjon, dersom tolerert tilfredsstillende, da dette kan bedre overlevelsen. Men dette må balanseres mot toksisitet og livskvalitet. Korte pauser og fleksibilitet i behandlingsopplegget vurderes på individuelt grunnlag (352).

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

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

De to mest effektive enkeltgrupper av cytostatika i behandlingen av metastatisk brystkreft er anthracykliner og taxaner (353;354). Om det har noen betydning hvilken rekkefølge disse anvendes i, er usikkert. Det kan være forskjeller med hensyn til responsrate og tid til progresjon (TTP), men det er sjelden at dette oversettes til forlenget totaloverlevelse. I Norge, som i svært mange andre land, har man siden 80-tallet brukt anthracyklinholdige regimer som 1. linjes behandling. Men internasjonalt er det nå vanlig at HER2 positive pasienter får trastuzumab i kombinasjon med annen type kjemoterapi i første linje. For pasienter som har fått både antracycliner og taxaner i adjuvant med metastaser innen 12 måneder er det lite trolig at gjentatt bruk av noen av disse cytostatika være til nytte. Hos pasienter som har fått residiv mellom 12 og 24 måneder etter adjuvant behandling, er også forventningen om effekt begrenset. Dette tilsier at det er mest aktuelt å forsøke annen type cytostatika.

TNT studien som ble presentert på SABC2014 (355), hvor carboplatin monoterapi viste betydelig bedret objektiv response og PFS sammenlignet med docetaxel for BRCA muterte pasienter, mens det ikke var noen forskjell i effekt for øvrige trippel negative pasienter.

Cardiotoksisitet og antracyclinbehandling:

Rydberg og medarbeidere har kartlagt cardiotoksisitet, i forbindelse med bruk av epirubicin ved metastaser (356). Studien omfatter pasienter behandlet i Danmark mellom 1983 og 2003, og vil ikke direkte kunne avspeile dagens behandling av brystkreftpasienter, inkludert stråleterapi og hormonell behandling. Likevel påpeker den at blant annet alder, predisposisjon for hjertesykdom, hormonbehandling ved metastaser, påvirker risiko for utvikling av hjertesvikt innenfor de neste 2.5 år. På grunnlag av disse resultatene mener NBCG det bør presiseres følgende ved bruk av antracycliner ved metastaser:

Det anbefales årvåkenhet for hjertetoksisitet ved lengre tids bruk av antracyclin, og å ha lav terskel for å benytte MUGA/Ekkokardiografi i behandlingsoppfølging. 900 mg/m<sup>2</sup> epirubicin (550 mg doxorubicin) må oppfattes som en maksimal grense, og den reelle faregrense kan avhenge av blant annet alder og predisposisjon for hjertesykdom.

#### **14.4.1 Behandlingsanbefalinger: HER2 negative pasienter**

##### **1. linje behandling**

Ved følgende scenarier er det aktuelt med antracyclinholdige regimer:

- Pasienten har ikke fått adjuvant kjemoterapi,
- Pasienten har fått adjuvant kjemoterapi som ikke inneholdt anthracykliner (eksempelvis CMF)
- Det er gått  $\geq 24$  mnd etter avsluttet adjuvant/neoadjuvant behandling som inneholder anthracykliner (for eksempel (F)EC, epirubicin)
- Pasienten er ikke BRCA mutert

NBCG har angitt disse antracyclinholdige regimer som mest aktuelle:

1. EC60 (epirubicin 60 mg/m<sup>2</sup> + cyklofosamid 600mg/m<sup>2</sup>)(357-359)
2. Epirubicin monoterapi (20-25 mg/m<sup>2</sup> eller 40 mg fiksert dose ukentlig eller 80-100 mg/m<sup>2</sup> hver 3. uke) (360)
3. Lavdose doxorubicin (15-20 mg/m<sup>2</sup> eller 20 mg fiksert dose ukentlig) (361-363)
4. Pegylert liposomalt doxorubicin (PLD) (364). Dosering: 40-50 mg/m<sup>2</sup> i.v. hver 28. dag.
5. Non-pegylert liposomalt doxorubicin (365-367). Dosering 60-75 mgm<sup>2</sup> i.v. hver 21. dag

Liposomalt doxorubicin har vist sammenlignbar effekt med doxorubicin i behandling av metastatisk brystkreft, men med en redusert risiko for hjertetoksisitet (367-369). Videre foreligger data som viser at PLD kan benyttes med tilfredsstillende sikkerhet ut over den dosebegrensingen som i dag benyttes på antracykliner (370).

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

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

Hvorvidt man skal velge kombinasjonsregimer eller enkeltstoffregimer er under stadig diskusjon. Kombinasjonsregimer har nok høyere responsrater og lengre TTP, men heller ikke her oversettes dette nødvendigvis til økt totaloverlevelse (371).

Hvis pasienten (ikke BRCA mutert) har fått antracyklinholdig adjuvant/neoadjuvant behandling < 24 måneder tidligere anbefales bruk av taxaner.

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

- Docetaxel monoterapi 75-100 mg/m<sup>2</sup> hver 3. uke  
Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> hver 3 uke har gjennom to fase III studier dokumentert bedret TTP enn annen 2. linjes kjemoterapi (372;373).
- Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> ukentlig (374-376)  
Ukentlig paclitaxel i doser på 80 – 100 mg/m<sup>2</sup> har i flere fase II studier viste høye responsrater, men nivå 1 evidens finnes ikke. En norsk fase II studie med ukedose paclitaxel i 1.linje har vist responsrate på 39.4 % og clinical benefit på 66.7 %. Docetaxel® (docetaxel) 35 mg/m<sup>2</sup> ukentlig (6 av 8 uker) (374)  
Ukentlig docetaxel har vist responsrater mellom 30 og 40 % i flere fase II studier. Nivå 1 evidens finnes ikke. Oppfattes ikke å gi vesentlige bivirkningsfordeler sammenlignet med docetaxel hver 3. uke.
- Albuminbundet paclitaxel. Det foreligger en studie som har vist likeverdig eller bedre effekt ved bruk av albuminbundet paclitaxel (Abraxane) enn docetaxel (377), mens en annen studie viste bedre effekt enn paclitaxel hver 3. uke (378). Derimot har en nylig studie ikke vist bedre effekt enn ukentlig paclitaxel (trend mot inferiort) men mer toksisitet (379). Doseringen er 260 mg/m<sup>2</sup> i.v. hver 3 uke over 30 min., eller 150 mg/m<sup>2</sup> over 30 min dag 1,8 og 15 (4 ukers syklus).

*Ved påvist BRCA mutasjon:*

Ut i fra resultatene i TNT studien anbefales bruk av carboplatin AUC6 hver 3. uke i første linje behandling av metastatisk BRCA mutert brystkreft. Deretter vil i utgangspunktet anbefalingene være like.

## **2. linje behandling**

Hvis man har benyttet antracyklinholdig regime som 1 linje

- Docetaxel 75-100 mg/m<sup>2</sup> hver 3. uke (se 1. linje behandling).
- Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> ukentlig (se 1. linje behandling).
- Docetaxel 35 mg/m<sup>2</sup> ukentlig (6 av 8 uker) (se 1. linje behandling).
- Albuminbundet paclitaxel (se 1. linje behandling).

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

- Capecitabine 1000-1250 mg/m<sup>2</sup> x 2 dag 1 – 14 hver 21. dag (380-382).  
Capecitabine har i flere fase II studier og en norsk forskrivningsstudie vist

responsrater på 20 – 30 % etter antracykliner og taxaner. Det anbefales DPYD genotyping for pasienter som behandles med 5FU/fluoropyrimidiner. Metabolismen og detoksifiseringen av capecitabine avhenger av enzymet dehydropyrimidin dehydrogenase (DPD; kodet av genet *DPYD*). Blant kaukasiere er ca. 3 – 5 % heterozygote og ca. 0,2 % homozygote for DPYD-genvarianter som gir manglende DPD-enzymaktivitet. Studier har vist at pasienter med redusert DPD-aktivitet (heterozygote) har mer enn 4-ganger økt risiko for fatal toksisitet ved behandling med fluoropyrimidiner, mens risikoen er enda høyere blant pasienter som mangler funksjonelt DPD-enzym (homozygote). Testen vil kunne avdekke pasienter som bør unngå 5FU/fluoropyrimidiner eller trenger dosereduksjon.

- Vinorelbine 25 – 30 mg/m<sup>2</sup> ukentlig eller (25)/30 – 35 mg/m<sup>2</sup> dag 1 og dag 8 hver 3. uke (383), eller peroral vinorelbine (60 mg/m<sup>2</sup> ukentlig de første 3 uker, før økning til 80 mg/m<sup>2</sup> ukentlig). Dokumentasjonen for vinorelbine etter antracykliner og taxaner er ikke så god som for capecitabine, men regimet benyttes regelmessig ved flere institusjoner i Norge, med observasjon av responser og liten grad av toksisitet.
- Eribulin 1.23 mg/m<sup>2</sup> dag 1 og dag 8 (21 dagers syklus). EMBRACE studien randomiserte pasienter som hadde gjennomgått flere behandlingslinjer, inkludert antracykliner og taxaner, mellom eribulin og "physicians treatment choice". Resultatene viste signifikant økt overlevelse for pasienter som fikk eribulin (2.5 mnd økt median overlevelse) (384). Subgruppeanalyse viste at effekten av eribulin også var til stede hos pasienter som tidligere hadde fått capecitabine. En randomisert fase 3 studie av eribulin versus capecitabine, hos pasienter som tidligere har vært behandlet med antracykliner og taxaner, viste ingen statistisk signifikant forskjell i totaloverlevelse mellom eribulin og capecitabine (HR 0.879; 95% CI: 0.770-1.003; p=0.056) (385). Eksplorativ subgruppeanalyse tyder på at trippel negative kan ha større nytte av eribulin, men dette trenger bekreftende studier. Resultatene taler for at Halaven (eribulin mesylat) bør sidestilles med capecitabine som behandlingsvalg etter gjennomgått behandling med antracyclin og taxan).

Hvis docetaxel/capecitabine blir benyttet i 1. linje

- Vinorelbine 25 – 30 mg/m<sup>2</sup> ukentlig, eller (25)/30 – 35 mg/m<sup>2</sup> dag 1 og dag 8 hver 3. uke (383), eller peroral vinorelbine (60 mg/m<sup>2</sup> ukentlig de første 3 uker, før økning til 80 mg/m<sup>2</sup> ukentlig). Eribulin 1.23 mg/m<sup>2</sup> dag 1 og dag 8 (21 dagers syklus)

### **3.linje behandling**

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

- Capecitabine 1000-1250 mg/m<sup>2</sup> x 2 dag 1 – 14 hver 21. dag
- Vinorelbine 25 – 30 mg/m<sup>2</sup> ukentlig, eller (25)/30 – 35 mg/m<sup>2</sup> dag 1 og dag

- 8 hver 3. uke (383), eller peroral vinorelbine (60 mg/m<sup>2</sup> ukentlig de første 3 uker, før økning til 80 mg/m<sup>2</sup> ukentlig).
- Eribulin 1.23 mg/m<sup>2</sup> dag 1 og dag 8 (21 dagers syklus), se ovenfor
  - Gemcitabine 1000 mg/ m<sup>2</sup> i.v. dag 1, 8 og 15. 28 dagers syklus (386).

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

For trippel negative er rapportert om relativt gode responsdata på kombinasjonen carboplatin og gemcitabine etter bruk av antracyclin/taxan. Responsrater på rundt 33 % er rapportert (387-389). Ut over bruk av carboplatin for BRCA mutasjonsbærere i 1. linje, kan denne behandlingsopsjon være til nytte ved trippel negativ mammacancer. NBCG mener at monoterapi vanligvis er å foretrekke ved metastatisk brystkreft, slik at det primært anbefales bruk av carboplatin AUC6 hver 3. uke.

#### **14.4.2 Behandlingsanbefalinger HER2-positive pasienter**

Selv om det er vist meget gode responser ved å kombinere kjemoterapi med trastuzumab i første linje, har likevel antracyclinholdig regimer (uten trastuzumab) vært førstevalget i de fleste tilfeller. Det viktigste argumentet for å starte med et antracyclinholdig regime har vært risiko for cardiotoxisitet og fallende LVEF på grunn av den lange halveringstiden til trastuzumab og muligheter for økt hjertetoksitet ved synergi med antracyclin dersom antracyclin gis etter progresjon på trastuzumab-holdig regime. Men da pegylert liposomalt doxorubicin reduserer risiko for cardiotoxisitet i denne sammenheng (390;391), vil det være grunnlag for å kunne introdusere antracycliner, primært i form av liposomalt antracyclin, etter at annen kjemoterapi i kombinasjon med HER2-rettet behandling er benyttet og ikke lenger gir effekt.

##### **1. linjes behandling:**

Hvis tumor er HER2 positiv, bør trastuzumab enten kombineres med taxan (392-394) eller alternativt med vinorelbine. HERNATA studien som nylig ble publisert (randomisert fase 3 studie), viste at tid til progresjon er identisk for trastuzumab i kombinasjon med vinorelbine sammenlignet med trastuzumab i kombinasjon med docetaxel (395). Effekten av vinorelbine i kombinasjon med trastuzumab understøttes også av fase 2 studier (383;396).

CLEOPATRA studien, som randomiserte HER2 positive pasienter mellom docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>/3qw + trastuzumab/3qw og docetaxel + trastuzumab+pertuzumab (840 mg loading dose etterfulgt av 420 mg/3qw) i 1. linje, viste betydelig bedring i progresjonsfri overlevelse (HR 0.62; 95% CI 0.51-0.75) og totaloverlevelse (HR 0.64; 95% CI 0.47-0.88) i pertuzumab armen (397;398). De endelige resultatene viste en 15.7 måneders økning i median totaloverlevelse (399). ASCO guidelines og en rekke andre nasjonale retningslinjer anbefaler bruk av pertuzumab i kombinasjon med trastuzumab og

taxan som første valg ved HER2 positiv metastatisk brystkreft (400).

Det anbefales følgende regimer hos HER-2 positive:

- Primært bør vurderes å benytte taxan + trastuzumab + pertuzumab\* (420 mg etter loading dose 840 mg) hver 3. uke
- Alternative behandlingsregimer:
  - Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> ukentlig + trastuzumab s.c. 600 mg eller i.v. 6 mg/kg (etter loadingdose 8 mg/kg) hver 3. uke (392;394)
  - Docetaxel 75-80 mg/m<sup>2</sup> + trastuzumab hver 3. uke (393)
  - Vinorelbine (25)/30-35 mg/m<sup>2</sup> dag 1+dag 8/hver 3. uke + trastuzumab hver 3. uke

Hvis sykdomssituasjon, allmenntilstand, alder, forventet tolerabilitet eller pasientpreferanse ikke taler for bruk av taxan eller vinorelbine, kan trastuzumab monoterapi vurderes, men sannsynligheten for effekt av slik monoterapi er betydelig mindre enn ved kombinasjon med kjemoterapi og pasienten bør følges tett (401).

## **2. linje/3. linje behandling:**

Bruk av trastuzumab i kombinasjon med annen type kjemoterapi i 2. linje, etter progresjon på 1. linjes behandling (trastuzumab i kombinasjon med første linjes kjemoterapi) gir mulighet for klinisk nytteeffekt. Det er vist effekt av å fortsette bruk av trastuzumab i kombinasjon med capecitabine, sammenlignet med capecitabine som monoterapi, - etter progresjon på trastuzumab sammen med annen type kjemoterapi (402).

Den kombinerte HER2/HER1 hemmeren lapatinib har i kombinasjon med capecitabine vist dobling av progresjonsfri overlevelse (4 måneder) sammenlignet med capecitabine alene hos pasienter som tidligere har benyttet antracyclin, taxan og trastuzumab (403). I tillegg har lapatinib vist effekt i monoterapistudier etter tidligere trastuzumab. Det er også vist effekter hos pasienter med hjernemetastaser. NBCG mener effekten av lapatinib er tilstrekkelig dokumentert for å anbefale bruk av dette i kombinasjon med capecitabine.

T-DM1 (trastuzumab-emptasine konjugat) gitt i hovedsak i 2. og 3. (eller senere) linje viste i EMILIA studien bedret progresjonsfri overlevelse og totaloverlevelse i forhold til lapatinib+capecitabine (404). Videre viste TH3RESA studien at bruk av T-DM1 etter tidligere bruk av både trastuzumab og lapatinib gav bedret progresjonsfri overlevelse sammenlignet med "physicians choice" (405). Disse studiene underbygger sterkt grunnlaget for å benytte T-DM1 i 2. eller 3. linjes behandling.

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



- Primært bør vurderes å benytte T-DM1 (3.6 mg/kg) hver 3. uke. T-DM1 har vært til vurdering i Beslutningsforum, og er så langt besluttet *ikke innført* på grunn av for høy pris.
- Alternative behandlingsregimer:
  - Trastuzumab i kombinasjon med det cytostatikum som ikke ble benyttet i første linje (konferer 1. linjes behandling).
  - Lapatinib (1250 mg po x 1 daglig) i kombinasjon med capecitabine (1000 mg/m<sup>2</sup> po x 2 daglig i 14 av 21 dagers syklus). Det må søkes om individuell refusjon på paragraf 3a for å få dekket kostnadene ved lapatinib.
  - Trastuzumab i kombinasjon med Capecitabine (1000 mg/m<sup>2</sup> x 2 dag 1 – 14 hver 21. dag).
  - Trastuzumab i kombinasjon med lapatinib

#### **4. (evt 3.) linjes behandling:**

- Pegylert liposomalt doxorubicin (PLD) (364). Dosering: 40-50 mg/m<sup>2</sup> i.v. hver 28. dag.
- Non-pegylert liposomalt doxorubicin (365-367). Dosering 60-75 mgm<sup>2</sup> i.v. hver 21. dag

Liposomalt doxorubicin har vist sammenlignbar effekt med doxorubicin i behandling av metastatisk brystkreft, men med en redusert risiko for hjertetoksisitet (368;369). Videre foreligger data som viser at PLD kan benyttes med tilfredsstillende sikkerhet ut over den dosebegrensingen som i dag benyttes på antracycliner (370).

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

**Ytterligere informasjon og valg som kan være relevant for behandlingsbeslutninger i Norge presenteres i ASCO guidelines for HER2-rettet behandling av HER2 positive metastatisk brystkreft (400).**

# Skjematisk oversikt over cytostatisk behandling av metastaser

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

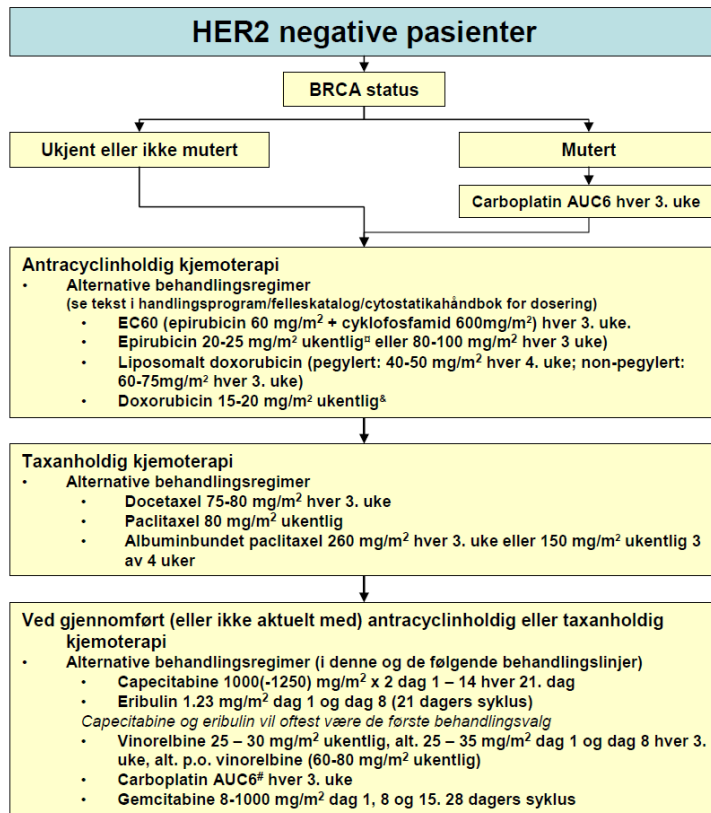
## Generelle regler:

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

\*Cytostatikabehandling er aktuell som behandling av metastatisk brystkreft når tumor er østrogenreseptor negativ og progesteronreseptor negativ. Hvis tumor initialt er hormonreseptor positiv, er cytostatikabehandling aktuell etter at endokrine regimer ikke lenger har effekt. Indikasjon for kjemoterapi må vurderes nøye, spesielt etter at flere cytostatikum er forsøkt. Antall behandlingslinjer kan derfor variere.  
<sup>a</sup>Epirubicin anvendes også i fiksert dose 40 mg ukentlig  
<sup>b</sup>Doxorubicin anvendes også i fiksert dose 20 mg ukentlig

<sup>c</sup>ved trippel negativ brystkreft som ikke er BRCA mutert/ukjent (ved BRCA mutasjon bør carboplatin-inneholdende kjemoterapi primært benyttes i 1. linje)

NBCG 18.11.15 Godkjent ved: Erik Wist Leder NBCG



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

## Generelle regler:

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

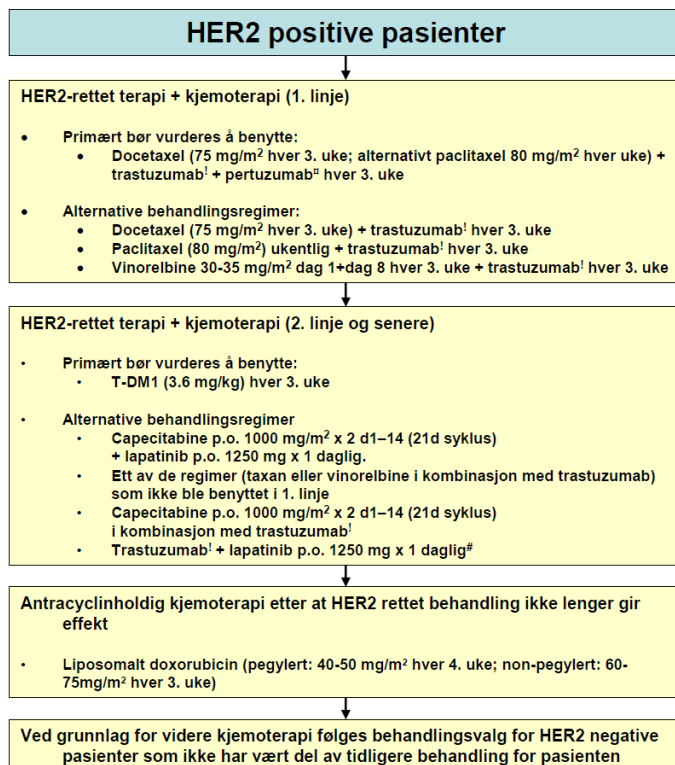
<sup>s.c.</sup> 600 mg fiksert dose hver 3. uke eller i.v. 8 mg/kg loading dose etterfulgt av 8 mg/kg hver 3. uke

<sup>i.v.</sup> 840 mg fiksert dose etterfulgt av 420 mg hver 3. uke

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

<sup>a</sup>Trastuzumab (dosering se <sup>1</sup>) + lapatinib oppfattes å ha mindre effekt enn kjemoterapi + HER2-rettet behandling. Kombinasjonen er spesielt aktuelt ved langsomt utviklende sykdom og/eller manglende toleranse for kjemoterapi pga. komorbiditet.

NBCG 18.11.15 Godkjent ved: Erik Wist Leder NBCG



## 14.5 Skjelettmetastaser og bruk av benresorpsjonshemmer

Cirka 70 % av pasientene som opplever utvikling av metastaser, vil på et eller annet tidspunkt utvikle skjelettmetastaser. Til sammenligning ses lunge og levermetastaser hos 27 % (406). Hos 26 % er skjelettet det sted hvor tilbakefall først manifesterer seg (406).

Typisk er median overlevelse for kvinner med bare spredning til skjelett 3 år (407). Skjelettmetastaser oppstår når tumorceller i primærtumor løsner og vandrer med blodstrømmen og slår seg ned i ben. Tumorcellene frigjør osteoklast-aktiverende faktorer som leder til benresorpsjon og svekkelse av benet. Det er påvist IL-11 genekspressjon hos enkelte primære invasive mamma-cancere og det er antydning at dette cytokinet er en mulig biologisk prediktiv faktor for utvikling av skjelettmetastaser (408).

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

Dette er vist gjennom behandling med intravenøs pamidronat (409;410) og zoledronat (411). Ibandronat oralt eller intravenøst er et annet alternativ (412;413). Zoledronat er vist å være noe mer effektiv enn pamidronat (414). Det er ikke gjort direkte head-to-head-sammenligninger mellom zoledronat og ibandronat.

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

CALGB 70604 (Alliance) studien ble presentert på ASCO2015 (415) og viste sammenlignbar effekt av zoledronsyre 4 mg i.v. gitt hver 3 mnd og samme behandling gitt med 1 mnd interval. Basert på disse resultatene har det blitt etablert som grunnlag for å gi zoledronsyre hver 3. mnd fra start ved brystkreft med skjelettmetastaser der det er indikasjon for bisfosfonat.

Denosumab (subcutan administrasjon) har vist seg å gi mindre skjelettrelaterte hendelser enn zoledronsyre (416), men zoledronsyre er har lavere kostnader, jfr. Statens legemiddelverk (417).

### Anbefalinger

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

**tilleggsbehandling til endokrin behandling eller behandling med cytostatika, i henhold til følgende:**

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

Doser og administrasjonsmåte:

#### *Bisfosfonat*

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

#### *Denosumab*

- Denosumab (Xgeva) 120 mg s.c. hver 4 uke. Etter dagens regler er denosumab kun et alternativ til bisfosfonat dersom denosumab ikke kan benyttes. Medikamentet forskrives som helseforetaksresept (H-resept).

Det er rapportert økt frekvens av komplikasjoner fra kjeven inkludert osteonekrose og infeksjoner etter bruk av intravenøs bifosfonatbehandling (418). Det samme gjelder denosumab. Det er anbefalt å avdekke behov for tannlegeundersøkelse og -behandling før bisfosfonater eller denosumab oppstartes, da tanntrekking og infeksjoner gir risiko for osteonekrose og osteomyelitt. Invasiv tannbehandling bør om mulig unngås hos pasienter under behandling med bisfosfonater eller denosumab. Tannkirurgi kan forverre tilstanden hos pasienter som utvikler osteonekrose i kjeven under behandling med bisfosfonater.

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

Konsekvens for oppfølging?

Når skjelettmetastaser er så hyppig, skal man da gjøre undersøkelser med henblikk på å oppdage slike før pasienten får symptomer f. eks i form av smerter? Skjelettscintigrafi er en følsom metode, men hvis pasienten ikke har noen symptomer, rtg. thorax er negativ og alkaliske fosfataser er normale, vil bare 1 % av undersøkelsene vise patologi (419). Å gjøre repeterende

skjelettscintigrafier anbefales derfor ikke (se for øvrig kapittel 8).

## Hyperkalsemi

Hyperkalsemi observeres hos en tredel av kvinner med avansert og metastatisk brystkreft (406). Hypercalcemi gir en rekke plagsomme symptomer og kan være livstruende. Disse forsvinner når normalisering av calciumverdien finner sted. Det er derfor viktig å behandle raskt og korrekt.

Anbefaling: Standardbehandling av hypercalcemi (420):

1: Rehydrering av pasienten

2: Rikelig væsketilførsel

3: Intravenøs zoledronat 4 mg i.v. over 5 – 10 minutter.

Zoledronat er i en sammenlignende studie vist å være pamidronat overlegen (421), men pamidronat 60 – 90 mg over 2 timer kan benyttes.

## 15 Sjeldne svulster

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

### **Anbefaling**

**Alle sarkomatoide svulster bør henvises til regionale mamma-kirurgiske sentra for behandling.**

### **15.1 Sarkomatoide karsinomer (metaplastisk karsinom)**

Sarkomatoide karsinomer er svulster med maligne epiteliale og heterologe elementer (422). Svulstene utgjør under 1 % av de maligne svulstene i mamma. Klinisk skiller disse seg lite fra de vanlige karsinomene. Mikroskopisk sees varierende grad av epitelial differensiering, enten i form av DCIS og/eller epitelial differensiering av den invasive komponenten. Av og til kan den epiteliale differensieringen kun gjenkjennes ved hjelp av immunhistokjemisk undersøkelse med epiteliale markører eller elektronmikroskopisk. Den sarkomatoide komponenten ser oftest ut som varianter av et høygradig malignt sarkom. Svulstene metastaserer som oftest hematogent.

### **Anbefaling**

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

### **15.2 Phyllodestumor (tidligere kalt cystosarcoma phyllodes)**

WHO definerer phyllodestumor som "en mer eller mindre velavgrenset lesjon bestående av bindevev og epiteliale elementer, som ved fibroadenomer, men med større celletetthet og varierende grad av atypi i den stromale komponenten" (423). Phyllodestumor utgjør et bredt spekter av fibroepiteliale lesjoner, og klassifiseres som benign, borderline eller malign. Ved mikroskopisk diagnostikk anbefales at man vurderer mitoser, vekstmønster, stromal atypi, stromal overvekst, stromal cellerikdom, eventuelle maligne heterologe elementer og reseksjonsflater (424). En benign phyllodestumor kan være vanskelig å skille fra et fibroadenom. De er som regel større og snittflaten har et kløftet utseende. Det er viktig å skille phyllodestumor fra fibroadenomer, idet phyllodestumor har en utpreget residivtendens. Phyllodestumor oppstår oftere hos middelaldrende eller eldre pasienter (median alder 43 år) enn fibroadenomer. Den lokale residivtendensen gjelder både de benigne og maligne phyllodestumores, men

metastaser ses kun ved malign phyllodes (ca. 15 %) . Man må være oppmerksom på at tilsynelatende benigne phyllodestumores kan være heterogene med maligne områder. Ved residiv kan en benign phyllodestumor en sjelden gang utvikle seg i malign retning. En malign phyllodestumor kan videre dedifferensiere til et høygradig malignt sarkom. Metastasering skjer hematogent.

## **Anbefalinger**

**Phyllodestumores skal alle fjernes i fritt vev, dvs. makro- og mikroskopisk radikalt (R0-reseksjon). Dersom tumor blottlegges ved inngrepet, øker risikoen for residiv.**

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

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

## **15.3 Sarkomer**

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

## 16 Tiltak ved østrogenmangelsymptomer etter brystkreft

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

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

Ved spontan eller medikamentell induisert menopause vil flertallet av kvinner få plager som hetetokter og nattesvette. Årsaken er fall i østrogenproduksjonen. Behandling med østrogenpreparater kan være effektivt, men er forbundet med økt risiko for brystkreftutvikling. Women's Health Initiative Study og Million Women Study fra 2002 viste signifikant økt risiko for utvikling av brystkreft ved bruk av østrogen kombinert med gestagen for perimenopausal besvær (425;426). Bruk av bare østrogen viste derimot ikke økt risiko (427). Ved spontan menopause, vil de vasomotoriske symptomene vanligvis begynne å avta etter ca. 12 måneder.

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

### 16.1 Behandlingsmuligheter

#### 16.1.1 Hormontilskudd

##### *Naturlige hormoner*

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

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



en ny primær eller et lokalt tilbakefall av brystkreft hos kvinner som brukte østrogensupplement ("hormonal replacement therapy" (HRT)) (428). Den andre av de to randomiserte studiene som foreligger (Stockholmsstudien), viste ikke økt residivrisiko (429). Disse to studiene belyser ikke effekten av østrogen alene (i begge ble gestagen benyttet i tillegg, men på forskjellig måte). Østrogenbruk alene har til nå kun vært rapportert hos tidligere friske (dvs ikke brystkreft), hvor det er funnet lavere risiko for å utvikle brystkreft enn ved bruk av kombinasjonspreparater. Da vi ikke har andre data tilgjengelige for sikkerhet ved bruk etter brystkreft, frarådes på generelt grunnlag bruk av østrogen etter brystkreft. Gestagen i seg selv kan være effektivt for hetetokter og var mye brukt tidligere, men tillegg av gestagen til østrogen synes klart å øke risikoen for å utvikle brystkreft. En bør derfor være tilbakeholden med å bruke gestagen alene til brystkreftopererte kvinner.

Ca. 40 % av alle postmenopausale kvinner vil oppleve symptomer på vaginal tørrhet, kløe og urinveissymptomer. I motsetning til hetetokter, vil denne plagen gjerne øke med tiden fra menopause. Tamoxifen har noe østrogenlignende effekt i vagina og endometriet og gir derfor mindre vaginaltørrhet enn aromatasehemmere (AI). Med økende bruk av aromatasehemmere, vil problemet med atrofisk vaginit øke. Både systemisk og vaginalt østrogen er effektiv behandling, men det er mulig vaginal behandling virker best. Ved vaginal behandling kan man bruke lavere doser østrogen enn ved systemisk behandling. Lokal østrogen-applikasjon øker sirkulerende østradiol til et slikt nivå at det må antas å kunne interferere med terapeutisk effekt hos AI brukere (430). Bruk av østrogener lokalt er derfor kontraindisert hos pasienter som bruker aromatasehemmere. Man kan evt. vurdere å skifte fra AI til tamoxifen for at kvinnen skal kunne benytte vaginalt østrogen.

### *Planteøstrogener*

*Planteøstrogen (fytoøstrogener) er naturlige, kjemiske forbindelser fra planter som har strukturell likhet med østrogener og som kan påvirke østrogenreceptorer (431). Kilder til planteøstrogener er bl.a. soya, rødkløver, linfrø og nattlys. Soya i mat kan trygt benyttes, men det er ikke holdepunkt for at planteøstrogener er virksomme mot overgangsalderplager. Planteøstrogener som ekstra kostholdstilskudd i form av f.eks. kapsler trenger ytterligere studier før en kan vurdere effekt og sikkerhet (432-434).*

### *Syntetiske hormoner*

Tibolone (Livial) er en syntetisk forbindelse med svak østrogen, progesteron og androgen-agonistisk virkning (435). Det virker godt på hetetokter og vaginal tørrhet. Tibolone hemmer enzymet sulfatase i brystet. Sulfatase regulerer dannelsen av østrogen og reduserer derved østrogenstimuleringen. I humane brystceller vil tibolone hemme proliferasjon, og medikamentet stimulerer apoptose i brystkreftcellerlinjer (436). Tibolone gir ikke økt bryst-tetthet, og en stor studie (425) viste at assosiasjonen med brystkreft var mindre enn ved bruk av HRT, men høyere enn ren østrogenbehandling. Imidlertid er en større prospektiv,

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

### **16.1.2 Ikke-hormonelle alternativ**

Det er utført få kliniske, randomiserte studier på ikke-hormonelle behandlingalternativer. Placebo-effekten synes å spille en viktig rolle både i forbindelse med medikamentinduserte hetetokter og i behandlingen av disse. Det er rapportert effekt på hetetokter hos 25-70 % av placebo-behandlede pasienter (437). Studier med akupunktur har vist varierende resultat (438;439). Studiene er generelt små, og gir ikke grunnlag for sikre konklusjoner. Hetetokter er mer uttalt hos kvinner som er overvektige eller som røyker. Mange kvinner forteller om symptombedring ved fysisk aktivitet. Avslapningsteknikker kan ha god effekt hos noen og hypnose har vist ca. 60 % reduksjon i hetetokter i en pilotstudie (440).

SSRI (selektive serotonin reopptak inhibitorer) og SNRI (selektive noradrenalin reopptak inhibitorer) har en virkningsmekanisme som er ukjent og uavhengig av deres antidepressive effekt. De har en del bivirkninger som hodepine, kvalme, redusert appetitt og 10-20% avbryter behandlingen pga disse bivirkningene. Effekten er bedre enn placebo, men generelt dårligere enn for HRT. SSRI/SNRI (for eksempel Seroxat (paroxetin), Fontex (fluoksetin), Efexor (venlafaxin), Zoloft (sertraline) og Cipramil (citalopram) og Cipralex (escitalopram)) konkurrerer om binding til cytokrom P450 2D6 (CYP2D6)), som aktiverer tamoxifen gjennom konvertering til 4-hydroxy-N-desmethyltamoxifen (endoxifen) (441). Graden av hemming av CYP2D6 er forskjellig, fra irreversibel (paroxetin) til svak hemming (for eksempel venlafaxin og cipralex). Selv om den potensielle kliniske betydning av slike interaksjoner med tanke på behandlingseffekten av tamoxifen ennå er uklar (442;443), er det nylig rapportert at paroxetin i kombinasjon med tamoxifen øker brystkreftdødelighet (444). Dette oppfattes å være på grunn av hemming av tamoxifen. Studien viste ikke slike effekter når tamoxifen var kombinert med andre SSRI/SNRI (fluoxetine, sertraline, citalopram, venlafaxine). Likevel utelukkes det ikke at det kan være ugunstige effekter av å kombinere tamoxifen med en av disse. I andre studier har det blant annet vært sett hemmende effekter av aktivering av tamoxifen ved samtidig bruk av fluoxetin. Inntil resultater fra ytterligere studier foreligger, anbefales det å benytte antidepressiva med svak/ingen hemming av CYP2D6 (venlafaxin og citalopram), der hvor det er klar indikasjon for å benytte slik medikasjon i kombinasjon med tamoxifen. I en del tilfeller kan dette også være på bakgrunn av betydelige plager med hetetokter, selv om en da primært bør vurdere andre behandlingsvalg.

Gabapentin (Neurontin) brukes oftest i behandling av epilepsi og kroniske smerter. Medikamentet er også rapportert å gi god effekt på hetetokter, men resultatene så langt er begrenset, og man trenger mer data for å gi endelige anbefalinger. Svimmelhet og trøtthet kan være et problem hos opptil 20 %, men vil raskt avta og er oftest borte etter 4 ukers bruk (445;446).

Clonidin (Catapresan) er en alfa-adrenerg agonist som benyttes til behandling av

hypertensjon. Medikamentet har opp til moderat effekt på behandling av hetetokter (40-50 % reduksjon) (437). Bivirkninger som kan opptre er munntørrhet, søvnevansker og trøtthet.

### **16.1.3 Anbefaling ved hetetokter**

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

Behandlingsforslag når SSRI/SNRI ønskes benyttet:

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

SSRI og SNRI er kontraindisert hos kvinner som bruker monoaminoksidase inhibitorer (Aurix (moklobemid)) og skal brukes med forsiktighet hos kvinner med bipolar eller manisk depresjon fordi det kan gi mani (447). Dersom behandlingen ikke har effekt innen 4 uker, så vil den trolig ikke ha effekt. Gabapentin kan benyttes i opptroppende doser til 900 mg/døgn (nedre doseområde ved epilepsi-behandling). Det ser ikke ut til å være noen tilleggsgevinst ved å bruke gabapentin i tillegg til SSRI/SNRI (448).

Clonidin (Catapressan) kan benyttes i dosering 25-75 mikrogram 2 ganger daglig. Doser som brukes for å behandle hetetokter ser ikke ut til å ha effekt på blodtrykket (449).

### **16.1.4 Anbefaling ved atrofisk vaginitt**

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

### **16.1.5 Hormonspiral**

Hormonspiral Når det gjelder risiko for residiv ved inneliggende hormonspiral etter brystkreft foreligger det lite dokumentasjon. Det betyr at vi ikke kan gi evidensbaserte vurderinger av denne problemstilling. Som et utgangspunkt for valg av prevensjon etter brystkreft, anbefales ikke hormonspiral som førstevalg.

Dersom pasienten har inneliggende hormonspiral fra før diagnosen brystkreft, bør grunnlaget for å videreføre denne prevensjonsmåte vurderes. Hvis den har siddet inne i flere år, oppfattes det som lite sannsynlig at dette vil medføre risiko (hormon-nivået avtar med tiden).

## 17 Fysioterapi til brystkreftopererte kvinner

### 17.1 Forekomst av behandlingsrelaterte plager etter brystkreft

De vanligste komplikasjonene etter brystkreftbehandling er smerter; både i operasjonsarr, bryst og arm. Opptil 48 % av brystkreftopererte kvinner har rapportert om vedvarende smerter 2 år etter operasjonen (450). Videre er nedsatt skulderbevegelighet, overvekt og lymfødem som følge av brystkreftbehandlingen vanlig forekommende. Rapportene om lymfødem i bryst og arm etter aksille-glandel-toalett varierer i forhold til målemetode. Selvrapportert lymfødem angis i opp mot 40-50 %, mens med mer objektive målemetoder for lymfødem i armen er variasjonen i forekomst mellom 13 og 20 % (451). Tyngdefølelse og ubehag i armen rapporteres ofte som en del av diagnosen lymfødem (450), men gir seg ikke nødvendigvis utslag i hevelse (452). Det viktigste symptomet på lymfødem er hevelse (451;453). Fatigue (kronisk tretthet etter kreftbehandling) er svært vanlig hos brystkreftpasienter. Både symptomer og forekomst av fatigue øker med alderen (454).

### 17.2 Fysioterapi til brystkreftopererte

Transcutan elektrisk nervestimulering (TENS) kan være et effektivt fysioterapiverktøy mot smerter etter brystkreftbehandling (453). Tilrettelagte øvelser for økt skuldermobilitet tidlig i behandlingsforløpet (ment som dagen etter eller få dager etter operasjonen) med instruksjon av fysioterapeut virker forebyggende på nedsatt skulderbevegelighet og lymfødemutvikling (453;455). Antall repetisjoner og hyppighet på øvelsene skal gradvis økes i ukene etter operasjonen. Tilrettelagt fysisk aktivitet med fokus på kondisjon, vekttrening, generell styrketrening, samt aerobic har positiv effekt på skulderfunksjonen, generell fysisk funksjon, maksimalt O<sub>2</sub> opptak, helse relatert livskvalitet, overvekt og fatigue (453;454;456). Treningen skal doseres individuelt etter; hvilke ønsker og behov pasienten har, pasientens forutsetninger (fysisk form før diagnosen) og hvilken type behandling pasienten har gjennomgått. Fysisk aktivitet og trening organisert i grupper kan virke mer motiverende enn trening alene. Cytostaticabehandling bidrar til å redusere pasientens allmenntilstand og et minstenivå for blodverdier bør derfor følges før trening eller anstrengende fysisk aktivitet settes i gang (457). Fysisk aktivitet har forebyggende effekt på tilbakefall av brystkreft (458), men de eksakte mekanismene bak dette er foreløpig ukjent. (Om redusert risiko for tilbakefall skyldes økt fysisk aktivitet etter diagnose, eller tidligere fysisk aktivitet er foreløpig noe usikkert). Kompresjonsbehandling er svært effektivt for å redusere lymfødem i armen etter brystkreftbehandling (453), i tillegg virker manuell lymfedrenasje smertedempende (459). Flere detaljer om lymfødembehandling er beskrevet på [www.fysio.no](http://www.fysio.no).

### 17.3 Tverrfaglig informasjonsskriv til brystkreftopererte pasienter

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

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

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

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

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

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

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

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

fysisk form med varierende aktiviteter, da takler du rekreasjonstiden med eventuelle tilleggshandlinger bedre.

# 18 Genetisk utredning for personer som har fått påvist brystkreft

## 18.1 Bakgrunn

Det anslås at ca 2 % av brystkrefttilfellene skyldes en medfødt genfeil i *BRCA1*- eller *BRCA2*-genet (Møller et al 2007), forbundet med høy risiko for eggstokkreft i tillegg til brystkreft. I tillegg finnes det andre, sjeldnere gener forbundet med høy risiko for brystkreft, som *TP53*, *STK11*, *CDH1* og *PTEN* (Turnbull og Rahman 2008). Forekomsten av familiær opphopning av brystkreft uten påvisbar høypenetrant genfeil er langt høyere. I disse familiene er det trolig snakk om polygen eller multifaktoriell arv, der genetiske varianter i flere ulike gener virker sammen med miljøfaktorer og samlet gir en økt risiko for kreft (460).

Hensikten med å gjøre genetisk utredning og gentesting av brystkreftpasienter er todelt:

- 1) Identifisering av pasienter med arvelig kreft med tanke på forebygging av ny kreftsykdom hos pasienten og slektninger
- 2) Behandlingsmessig betydning av at pasienten har en tilgrunnliggende genfeil.
  - Kirurgisk behandling
  - Medikamentell behandling Stråling

## 18.2 Kriterier for genetisk utredning

### 18.2.1 Mistanke om arvelig bryst- og eggstokkreft

Gentesting, primært undersøkelse av *BRCA1* og *BRCA2*, bør tilbys alle brystkreftpasienter der det er grunnlag for å mistenke en arvelig årsak. Sammenlignet med mange andre land har terskelen for å tilby gentest tradisjonelt vært lavere i Norge, først og fremst pga høy forekomst av foundermutasjoner i *BRCA1*, spesielt på Sør-Vestlandet (461;462).

Følgende kriterier for gentest praktiseres ved de medisinske genetiske avdelinger i Norge i dag, og er en videreutvikling av kriteriene fra Helsedirektoratet i 2010:

- Kvinner med brystkreft < 50 år
- To nære slektninger\* med brystkreft, gjennomsnittsalder < 55 år
- Tre nære slektninger\* med brystkreft, uansett alder
- Mann med brystkreft
- Kvinne med bilateral brystkreft < 60 år
- En kvinne med brystkreft og nær slektning med eggstokkreft\*
- En kvinne med brystkreft og nær slektning med prostatakreft < 55 år\*
- Kvinne med eggstokkreft, uansett alder



- I tillegg bør kvinner opp til 60 år med trippel negativ brystkreft få tilbud om gentesting. Dette er i tråd med anbefalinger fra National Comprehensive Cancer Network i USA.

\*Med nære slektninger menes førstegradsslektninger, evt. andregradsslektninger via mann.

### **18.2.2 Henvisning til genetisk veiledning**

I tråd med kriteriene for gentest nevnt over, er det indikasjon for å genteste alle kvinner med brystkreft <50 år. Gentest kan også rekvireres av brystkreftpasienter som faller utenfor kriteriene over etter individuell vurdering, dersom behandlende lege finner det avgjørende for pasientens kreftbehandling. Dette punktet innebærer ikke at alle kvinner med brystkreft skal/kan tilbys gentest, og det skal foreligge en reell (og dokumenterbar) behandlingsekvens av gentestsvaret i de tilfeller gentest rekvireres på kvinner med brystkreft som ikke oppfyller kriteriene for mistenkt arvelig kreft.

### **18.2.3 Sjeldne arvelige krefttilstander**

For andre sjeldne kreftsyndromer forbundet med økt risiko for brystkreft finnes det egne kriterier, og det vises til internasjonal litteratur for disse (460).

## **18.3 Praktisk gjennomføring av genetisk utredning**

### **18.3.1 Gentesting**

Behandlende lege (kirurg, onkolog, gynekolog) kan gi informasjon om arvelig brystkreft og rekvirere diagnostisk gentest av *BRCA1* og *BRCA2*. Pasienten bør få både muntlig og skriftlig informasjon.

Rekvisisjon til gentest må alltid fylles ut med gode kliniske opplysninger, der indikasjon for testen tydelig fremgår. Dersom resultatet av gentesten har umiddelbar betydning for pasientens behandling, må det tilstrebes å få sendt blodprøve til genetisk laboratorium med minst mulig tidstap, og rekvisisjonen må merkes med grad av hast.

Gentesting av friske familiemedlemmer skjer alltid i regi av medisinsk genetisk avdeling.

### **18.3.2 Henvisning til genetisk veiledning**

Ved spørsmål om familiær/arvelig brystkreft bør som hovedregel en eller flere personer i familien som selv har eller har hatt kreftsykdom henvises til genetisk utredning og veiledning. Dersom ingen kreftsykdom er tilgjengelig for slik utredning, kan også friske førstegradsslektninger (eller andregradsslektninger via mann) til affisert person henvises til genetisk veiledning (se kriteriene ovenfor). Friske personer må alltid henvises til genetisk veiledning før prediktiv gentest.

*Kriterier for henvisning til genetisk veiledning:*

- Alle kvinner med påvist genfeil eller genvariant med usikker klinisk betydning skal henvises til medisinsk genetisk avdeling for genetisk veiledning.
- Kvinner over 40 år ved brystkreftdiagnose og uten andre tegn på tilgrunnliggende genetisk predisposisjon, trenger ikke henvisning til genetisk veiledning dersom gentestresultatet er normalt. Alle andre tilfeller bør i utgangspunktet i tillegg henvises til medisinsk genetisk avdeling for genetisk veiledning, evt. ytterligere gentesting, familieutredning og beslutning om kontrollopplegg og risikoreduserende tiltak.

#### 18.4 Oppfølging og risikoregulerende tiltak

##### 18.4.1 Regelmessig kontroller av bryst

Konferer kapittel 2.2 Oppfølging av kvinner med øket risiko for brystkreft.

##### 18.4.2 Risikoreduserende mastektomi

- Kvinner med påvist **BRCA1** genfeil må informeres om at risikoreduserende mastektomi med rekonstruksjon kan tilbys, og at det per i dag er den sikreste metoden for å minske risikoen for brystkreft. Risikoen reduseres med 90-98 % (115-122). Alternativet er årlig oppfølging med mammografi og MR av bryst.
- Kvinner med påvist **BRCA2** genfeil eller annen høypenetrant genfeil bør også opplyses om at risiko-reduserende mastektomi er et tilbud. Brystkreft hos disse gruppene er antatt å ha like god prognose som ved sporadisk brystkreft.
- Tidspunkt for risikoreduserende mastektomi bør diskuteres grundig med den enkelte kvinne, siden vi vet at risikoen øker fra 25 års alder (126). Det anbefales at mammografi/MR gjøres innen 6 mnd før inngrepet finner sted.

#### Teknikker

##### **Ablatio simplex med eventuelt sekundær rekonstruksjon senere.**

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

##### **Ablatio simplex (subcutan mastectomi) med primær rekonstruksjon, eventuelt bilateralt.**

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

Konferer kapittel 5 for mer utdypende beskrivelse av kirurgiske teknikker.

##### **Risikoreduserende bilateral salpingo-ooforektomi**

Kvinner med påvist genfeil i **BRCA1** eller **BRCA2** bør vurdere risikoreduserende salpingo- ooforektomi når de ikke lenger har barneønske dersom de har fylt 35 år. Hormonsubstitusjon skal etter inngrepet gis til alle kvinner som ikke har hatt brystkreft

Ved familiær opphopning av brystkreft uten påvist genfeil og uten samtidig økt forekomst av eggstokkreft, er risikoreduserende bilateral salpingo-ooforektomi ikke indisert.

## 19 Metode

### 19.1 Hva er nasjonale retningslinjer?

Nasjonal helseplan (2007-2010) (463) klargjør at Helsedirektoratet innenfor rettslige rammer, har en normerende rolle for helsetjenesten på tvers av helseregioner og tjenestenivå. Helsedirektoratet derved eneste aktør som har mandat til å lage nasjonale retningslinjer for helsetjenesten. Nasjonal helseplan gir Helsedirektoratet en koordinerende rolle for å utvikle overordnede referanserammer for kreftomsorgen, sammen med de regionale helseforetakene, kommunene og andre relevante myndighetsorganer og tjenester..

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

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

### 19.2 Kunnskapsbasert prosess

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

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

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

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

- I en tidlig fase av arbeidet har faggruppen avklart hva retningslinjene skal omfatte når det gjelder diagnostikk, behandling og oppfølging av brystkreft. Retningslinjene ble opprinnelig basert på en oppdatering av Norsk Bryst Cancer gruppe (NBCG) sin "Blåbok" (464).
- Kunnskapssenteret har i samarbeid med faggruppen gjennomgått nåværende faglige anbefalinger ("Blåboka" m.m.) med hensyn til metode og hvilket kunnskapsgrunnlag de er basert på. Dokumentasjonen er sammenlignet med dokumentasjonen i svenske retningslinjer for behandling av brystkreft og SIGN sine.
- Faggruppen har i samarbeid med Helsedirektoratet og Kunnskapssenteret vurdert hvilke områder det har vært behov for kunnskapsstøtte fra Kunnskapssenteret. I forbindelse med disse retningslinjene har Kunnskapssenteret i samarbeid med NBCG utredet kunnskapsgrunnlaget for Herceptin og de helseøkonomiske konsekvenser.
- Kunnskapssenteret har identifisert og formidlet kunnskapsbaserte internasjonale retningslinjer og systematiske oversikter til NBCG, ved søk på følgende nettsteder:
- Søk etter retningslinjer:
  - Guidelines international network: <http://www.g-i-n.net/>
  - NICE, UK: <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=home>
  - SIGN, Scotland: <http://www.sign.ac.uk/>
  - AHRQ, US: <http://www.guideline.gov/>
  - Cancer care Ontario: <http://www.cancercare.on.ca/>
- Søk etter systematiske oversikter:
  - CRD-databasene: <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/>
  - Cochrane Library: [http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/cochrane\\_search\\_fs.html](http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/cochrane_search_fs.html)
  - Clinical evidence: <http://www.clinicalevidence.com/ceweb/conditions/index.jsp>

### 19.3 Gradering av kunnskapsgrunnlaget

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

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

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

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

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

#### 19.4 Bakgrunn og arbeidsprosess

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

Utvikling av nasjonale handlingsprogrammene for kreftbehandling er et viktig tiltak under *Nasjonal strategi for kreftområdet (2006-2009)* (465). Nasjonale handlingsprogrammer for kreftbehandling skal bidra til at det offentlige tilbudet i kreftomsorgen blir av god kvalitet og likeverdig over hele landet.

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

## Første utgave av handlingsprogrammet (20.12 2007- 23.05 2013) IS-1524

En arbeidsgruppe med følgende sammensetning startet januar 2006 sitt arbeid.

Erik Wist (leder av NBCG)	Oslo universitetssykehus, Ullevål,
Bjørn Naume (sekr. i NBCG) Pål Møller	Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet Rikshospitalet-Radiumhospitalet, Seksj. Gen.v.
Hans Fjøsne Per Lønning, prof. Gun Anker (alt. Til Lønning) Per Skaane Hilde Bjørndal (alt. til Skaane)	St. Olavs hospital. Kir.klinikk. Haukeland universitetssykehus. Onk.avd. Haukeland universitetssykehus. Onk.avd. Ullevål universitetssykehus. Brystdiag.sent. Rikshospitalet- Radiumhospitalet/Mammografiscreenings- prosjektet i Akershus
Rolf Kåresen Ellen Schlichting (alt. til Kåresen) Steinar Lundgren Terje Risberg	Ullevål universitetssykehus. Gastrokir.avd. Ullevål universitetssykehus. Gastrokir.avd.  St. Olavs hospital. Kreftavd. Universitetssykehuset Nord-Norge. Kreftavd.
Frimann Rosenlund Torill Sauer Elin Mortensen (alt. til Sauer) Turid Aas Nils Høva Inger Storvik Kari Fismen Åse Sagen Kristin H. Svanqvist Inger Natvig Norderhaug	Universitetssykehuset Nord-Norge. Kir.avd. Ullevål universitetssykehus. Pat.avd. Universitetssykehuset Nord-Norge. Pat.avd. Haukeland universitetssykehus. Kir.avd. Allmennpraktiker Kreftsykepleier Fysioterapeut Fysioterapeut Statens legemiddelverk Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten

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

Arbeidsutvalget hadde følgende sammensetning:

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

Det nasjonale handlingsprogrammet med retningslinjer for diagnostikk,

behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft ble første gang publisert 20. desember 2007.

### **Andre utgave av handlingsprogrammet (24.05 2013 – 20.02 2014) IS-2063**

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

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

Arbeidsutvalget i NBCG leverte utkast til oppdatering av retningslinjene februar 2010. Et revidert utkast som også inkluderte nye retningslinjer for rekonstruksjon etter brystkreft ble levert april 2012. Helsedirektoratet ferdigstilte i samarbeid med forfatterne handlingsprogrammet i april/mai 2013 og handlingsprogrammets 2. versjon ble publisert 24.05.13.

### **Tredje utgave av handlingsprogrammet (21.02 2014 – 19.06 2014) IS-2169**

Ytterligere noen endringer ble inkludert etter NBCGs vedtak i juni og november 2013. Helsedirektoratet ferdigstilte i samarbeid med forfatterne handlingsprogrammet i januar/februar 2014 og handlingsprogrammets 3. versjon ble publisert 21.02.14.

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

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

### **Fjerde utgave av handlingsprogrammet (20.06 2014 – 13.10.2014) IS-2201**

Handlingsprogrammets 4. utgave ble publisert 20.06 2014 når legemidlene Trastuzumab (Herceptin) til subcutan injeksjon i førstelinje behandling av HER2-positiv metastatisk brystcancer, Eribulin (Halaven) som 2./3. linje kjemoterapi ved metastatisk brystkreft og Pertuzumab (Perjeta) i førstelinje behandling av HER2-



postiv metastatisk brystcancer var vurdert i Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten. De regionale helseforetakenes fattet beslutninger vedrørende disse i [beslutningsforum den 19.05.14](#) og Helsedirektoratet endret nasjonale anbefalinger vedrørende de tre legemidlene.

### **Femte utgave av handlingsprogrammet (14.10 2014 – 18.12.2014) IS-2232**

Handlingsprogrammet ble revidert etter vedtak i NBCGs styringsgruppemøte den 12.06.14. Helsedirektoratet mottok i september 2014 forslag til revidert handlingsprogram og ferdigstilte i samarbeid med forfatterne handlingsprogrammet i september/oktober 2014. Handlingsprogrammets 5. versjon ble publisert 14.10 2014.

### **Sjette utgave av handlingsprogrammet (19.12 2014 - 26.03 2015) IS-2265**

Fra 1. januar 2015 innføres Pakkeforløp for brystkreft. De tidligere forløpstidene i handlingsprogram for brystkreft ble i denne versjonen erstattet av de nye tidene i Pakkeforløp for brystkreft.

### **Sjuende utgave av handlingsprogrammet (27.03 2015-11.02 2016) IS-2316**

Nytt i denne utgaven:

1. Bruk av klips anbefales i forbindelse med BCT av kvinner under 50 år for å lette planlegging av strålebehandling (ved indikasjon for boost)
2. Det er åpning for bruk av BCT etter særskilte kriterier for pasienter med T3 svulster som mottar preoperativ systemisk behandling
3. Relatert til arvelig brystkreft: Nye anbefalinger for gentesting/henvisning til genetisk veiledning
4. Informasjon om pakkeforløp er inkludert
5. Øvrige endringer er presiseringer/harmonisering av tekst uten endringer i anbefalingene
6. Pertuzumab (Perjeta) i førstelinje behandling av HER2-positiv metastatisk brystcancer er vurdert i Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten. De regionale helseforetakenes beslutningsforum besluttet den 16.03.15 følgende vedrørende Pertuzumab (Perjeta): [Pertuzumab \(Perjeta\) kan innføres til behandling av brystkreft med spredning.](#)

### **Åttende utgave av handlingsprogrammet (12.02 2016) IS-2440**

Det nye Handlingsprogrammet inkluderer endringer i henhold til følgende:

#### **Utredning**

- Det er lagt inn klargjørende tekst for indikasjon for åpen biopsi/merkebiopsi.
- Grunnlag for MUGA undersøkelse før oppstart av adjuvant behandling er innskrenket til pasienter som skal gjennomføre behandling med trastuzumab, dersom det ikke foreligger annen individuell risiko.

## **Kirurgi**

- Det er nå åpnet for å utelate aksilledisseksjon etter påvist metastase til sentinel node også når det gjennomføres mastektomi, etter kriterier som fra tidligere beskrevet i forbindelse med brystbevarende kirurgi.
- Ved preoperativ systemisk behandling kan aksilledisseksjon utelates i forbindelse med det kirurgiske inngrep dersom det ikke er påvist patologi i aksille før oppstart av behandling og sentinel node undersøkelsen etter preoperativ behandling er negativ.

## **Strålebehandling**

- Hypofraksjonert behandling 2.67 Gy x 15 sidestilles med konvensjonelt fraksjonert strålebehandling 2 Gy x 25 for følgende grupper:
  - for pasienter med infiltrerende brystkreft som gjennomgår BCT med pT1-2pN0 status
  - for pasienter med infiltrerende brystkreft hvor det er indikasjon for strålebehandling av regionale lymfeknuter (uavhengig av om det er gjennomført BCT eller mastectomi)
  - for pasienter med DCIS hvor det er utført BCT med grunnlag for stråleterapi
  - for pasienter hvor det er utført mastectomi og det likevel er behov for strålebehandling av kun brystvegg
- Ny mal for inntegning av målvolum for den lokoregionale strålebehandling er inkludert i Handlingsprogrammet.

## **Systemisk adjuvant behandling**

- Hormonbehandling ved hormonreseptor positiv brystkreft:
  - Ovariefunksjonsuppresjon (OFS) med goserelin anbefales i tillegg til tamoxifen eller AI til pasienter under 35 år hvor det er indikasjon for kjemoterapi, og ut i fra risikoprofil hos pasienter over 35 år som ikke mister menstruasjonen etter kjemoterapi eller får tilbake menstruasjonen i løpet av 8 måneder etter kjemoterapi.
- Ikke-hormonell behandling:
  - Anbefalingen knyttet til bruk av antracyklinholdig kjemoterapi er endret fra bruk av FEC60 eller FEC100, til EC90. Dersom det er indikasjon for antracyklinholdig kjemoterapi, anbefales alle pasienter å motta 4 kurer EC90.
  - Pasienter med HER2 positiv brystkreft med klassifisering pT1a-bpN0 bør behandles med 12 ukers taxanbehandling i kombinasjon med trastuzumab, etterfulgt av trastuzumab som monoterapi til totalt 1 års total behandlingstid. Bruk av EC90 før taxan anbefales ikke for denne undergruppen av HER2 positive pasienter.
  - Ved preoperativ behandling av pasienter med BRCA mutasjonsbæretilstand anbefales å legge til carboplatin i kjemoterapiopplegget (gis i kombinasjon med ukentlig paclitaxel).

## **Systemisk behandling ved metastaser**

- EC60 erstatter bruk av FEC 60, dersom en ønsker å benytte kombinasjonsregimer med antracyklinholdig kjemoterapi.

- Ved BRCA mutasjonsbærentilstand hos HER2 negative anbefales bruk av carboplatin som første linjes behandling.
- Det bør gjøres DPYD genotyping av pasienter som behandles med 5FU/fluoropyrimidiner (i forhold til Handlingsprogrammet vil dette gjelde primært capecitabine).
- Ved behandling av skjelettmetastaser og indikasjon for zoledronsyre, anbefales denne behandling nå administrert hver 3. måned fra start.

### **Systemisk behandling generelt**

- Subcutant trastuzumab er sidestilt behandling med intravenøs trastuzumab (gjelder både i adjuvant og i metastatisk situasjon).

### **Behandlingsalgoritmer**

Følgende nye behandlingsalgoritmer er inkludert:

- lokalbehandling ved primært operabel mamma-cancer
- lokalbehandling i sammenheng med preoperativ systemisk behandling
- adjuvant systemisk behandling
- behandling av lokalavansert brystkreft
- ikke-hormonell behandling av metastatisk brystkreft

**Det er i tillegg utført noen mindre redaksjonelle endringer.**

### **Niende utgave av handlingsprogrammet (12.06 2017) IS-2634**

Retningslinjene ble i vinter 2016/2017 oppdatert av arbeidsutvalget i Norsk Bryst Cancer Gruppe (NBCG) bestående av følgende personer:

- Professor Bjørn Naume, Avdeling for kreftbehandling, Oslo universitetssykehus (leder)
- Overlege Turid Aas, Avdeling for Bryst og endokrinkirurgi, Haukeland universitetssykehus (sekretær)
- Professor Steinar Lundgren, Kreftavdelingen, St. Olavs Hospital
- Seksjonsoverlege Ellen Schlichting, Seksjon for bryst og endokrin kirurgi, Oslo universitetssykehus
- Overlege Hans Petter Eikesdal, Avdeling for kreftbehandling og medisinsk fysikk, Haukeland universitetssykehus

Arbeidsutvalget i NBCG leverte utkast til oppdatering av retningslinjene mars 2017. Helsedirektoratet ferdigstilte i samarbeid med forfatterne handlingsprogrammet i april/mai 2017 og handlingsprogrammets 9. versjon ble publisert 12.06.17.

### **Nytt i niende utgave av handlingsprogrammet:**

#### **Patologi**

I kapittelet om diagnostikk er patologidelen revidert.

## Brystkreft hos menn

- Det foreligger et nytt kapittel om brystkreft hos menn.

## Kirurgi

- **Det er vedtatt nye prosedyrer for klipsmerking av tumorseng ved BCT** og i tumor før neoadjuvant systemisk behandling BCT.
- **Lipofilling og registrering av slik behandling:** Det er utarbeidet nye retningslinjer og krav om registrering av lipofilling i NBCR.
- **Presisering vedrørende bilateral ca mamma:** Preoperativ behandling for stor tumor på den ene siden, cT1-2 cN0 på kontralateral side: Ved kirurgi kan SN diagnostikk gjøres og tolkes i tråd med Z0011 studien på kontralateral side.
- **Når cT2 ved operasjon viser seg å være pT3:** Disse pasientene bør ha systemisk behandling som lokalavansert brystkreft, men hvor all behandling gis adjuvant. Ved primæroperasjon uten preoperativ behandling for cT2 tumor og hvor det postoperativt ble påvist pT3 og mikrometastaser til SN, kan AD utelates.
- **Vanskelige lokoregionale residiv** med spørsmål om kirurgisk behandling: pasientene bør henvises til regionalt senter for multidisiplinær vurdering.

## Strålebehandling

- Ut i fra foreliggende dokumentasjon inkludert betydningen av tumor og lymfeknutestadium, og også oversikt over sannsynlig drenasje av lymfe til parasternale lymfeknuter, anbefales bestråling av parasternalområdet ved følgende situasjoner:
  - Ved påvist metastase til axille og samtidig medialt eller sentralt lokalisert tumor med høy residivrisiko (for eksempel stor tumor, utbredte axillære lymfeknutemetastaser eller ugunstige tumorbiologiske karakteristika)
  - Positiv sentinel node i mamma internagebetet.
- En del pasienter med T3 tumores blir av og til operert primært (ikke erkjent før operasjonen). I så fall gjelder de retningslinjer for postoperativ strålebehandling som ved lokalavansert brystkreft.
- Det er vedtatt endringer i kirurgi/ståleterapiretningslinjer knyttet til Boostbestråling.

## Medikamentell systemisk behandling

- Variabiliteten gjør at eksakte cut-off for Ki67 som utgangspunkt for valg av adjuvant behandling, forlates. Adjuvant behandlingsskjema er derfor endret. Genprofiltester (Oncotype Dx/Mammaprint/Prosigna) har god dokumentasjon for å gi prognostisk informasjon ut over tradisjonelle histopatologiske analyser. Testene er nyttige som verktøy for å skille risikoprofil hos HER+ HER2-pasienter; LumA versus LumB, som har betydning for behandlingsvalg. Som følge av dette er det vedtatt å inkludere bruk av slike tester.

## Metastatisk sykdom

- Det poengteres at for pasienter med hormonsensitiv metastatisk brystkreft er endokrin behandling «drug of choice» selv ved viscerale metastaser, med noen få unntak.
- Palbociclib i kombinasjon med AI er inkludert i retningslinjene for endokrin behandling hos undergrupper i første linje, på linje med andre behandlingsvalg. Palbociclib i kombinasjon med fulvestrant er på samme måte inkludert i retningslinjene som behandlingsvalg i andre linje.
- Konferer nytt behandlingsalgoritme for full oversikt (se under fanen behandlingsskjemaer)

### 19.4.1 Habilitet

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

### 19.4.2 Ressursmessige konsekvenser

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

### 19.4.3 Oppdatering av retningslinjene

Nasjonale retningslinjer for brystkreft vil oppdateres etter følgende prosess:

- NBCG melder fra til Helsedirektoratet om behov for å endre retningslinjene.
- Oppdateringen utføres av en redaksjonskomité som består av representanter fra fagmiljøet, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenester og Helsedirektoratet.
- De oppdaterte retningslinjene vil foreligge på [www.helsedirektoratet.no](http://www.helsedirektoratet.no)

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

## 20 Vedlegg 1

### BRCA1

Exon	Gammel nomenklatur		Ny nomenklatur	
	Sekvensvariant	Proteineffekt	Sekvensvariant	Proteineffekt
11	1675delA	531X	c.1556delA	p.Lys519ArgfsX13
11	3347delAG	1084X	c.3228_3229delAG	p.Gly1077AlafsX8
11	816delGT	236X	c.697_698delGT	p.Val233AsnfsX4
11	1135insA	345X	c.1016dupA	p.Val340GlyfsX6
11	3297G>T	E1060X	c.3178G>T	p.Glu1060X
2	120A>G	M1V	c.1A>G	p.0
11	3203delTAATAACATTA	1033X	c.3084_3094delTAATAACATTA	p.Asn1029ArgfsX5
11	2470delCGTTACT	789X	c.2351_2357delCGTTACT	p.Ser784TrpfsX6
16	4864delA	1600X	c.4745delA	p.Asp1582AlafsX19
11	1191delC	373X	c.1072delC	p.Leu358CysfsX16
11	4184delTCAA	1364X	c.4065_4068delTCAA	p.Asn1355LysfsX10
11	3726C>T	R1203X	c.3607C>T	p.Arg1203X
IVS17	5194-2A>C		c.5075-2A>C	
8-13	del exon 8-13		c.442-1898_4358-1400del23763	
20	5382insC	1829X	c.5266dupC	p.Gln1756ProfsX74
17	5166G>T	E1683X	c.5047G>T	p.Glu1683X
1-13	del exon 1-13			
11	3450delCAAG	1115X	c.3331_3334delCAAG	p.Gln1111AsnfsX5
11	3171insTGAGA	1023X	c.3048_3052dupTGAGA	p.Asn1018MetfsX6
13	dup exon 13	1460X	c.4186-1787_4358-1668dup6081	
11	1569G>T	G484X	c.1450G>T	p.Gly484X
24	5630G>A	W1837X	c.5511G>A	p.Trp1837X
IVS22	5526-25T>A		c.5407-25T>A	

### BRCA2

Exon	Gammel nomenklatur		Ny nomenklatur	
	Sekvensvariant	Proteineffekt	Sekvensvariant	Proteineffekt
11	5445delTTTAAGT	1739X	c.5217_5223delTTTAAGT	p.Tyr1739X
11	4075delGT	1284X	c.3847_3848delGT	p.Val1283LysfsX2
11	3036delACAA	958X	c.2808_2811delACAA	p.Ala938ProfsX21
11	5049delTGainsC	1613X	c.4821_4823delinsC	p.Glu1608AspfsX6
IVS18+2T>C* OBS samme som under?	8559+2T>C		c.8331+2T>C	
IVS23	9346-2A>G = IVS23-2A>G		c.9118-2A>G	
10	2024delCTTAT	599X	c.1796_1800delCTTAT	p.Ser599X
11	2275delTCTC	728X	c.2047_2050delTCTC	p.Ser683ArgfsX46
18	8551dupA*		c.8323dupA	p.Met2775AsnfsX7
20	dup exon 20		c.8432_8632+473dup1072	





## 21 Referanser

### Referanser

1. Larsen IK, red. Cancer in Norway 2015: Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Cancer Registry of Norway; 2016. Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/Generelt/Publikasjoner/Cancer-in-Norway/cancer-in-norway-2015/>
2. Hofvind S, Ursin G, Tretli S, Sebuødegård S, Møller B. Breast cancer mortality in participants of the Norwegian Breast Cancer Screening Program. *Cancer* 2013;119(17):3106-12.
3. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet* 2012;380(9855):1778-86.
4. Broeders M, Moss S, Nystrom L, Njor S, Jonsson H, Paap E, et al. The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: a review of observational studies. *J Med Screen* 2012;19 Suppl 1:14-25.
5. Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(1):CD001877.
6. Njor S, Nystrom L, Moss S, Paci E, Broeders M, Segnan N, et al. Breast cancer mortality in mammographic screening in Europe: a review of incidence-based mortality studies. *J Med Screen* 2012;19 Suppl 1:33-41.
7. Nystrom L, Andersson I, Bjurstam N, Frisell J, Nordenskjold B, Rutqvist LE. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet* 2002;359(9310):909-19.
8. Tabar L, Vitak B, Chen HH, Yen MF, Duffy SW, Smith RA. Beyond randomized controlled trials: organized mammographic screening substantially reduces breast carcinoma mortality. *Cancer* 2001;91(9):1724-31.
9. Vainio H, Bianchini F, red. Breast cancer screening. Lyon: IARC Press; 2002. IARC Handbooks of cancer prevention volume 7.
10. Yen MF, Tabar L, Vitak B, Smith RA, Chen HH, Duffy SW. Quantifying the potential problem of overdiagnosis of ductal carcinoma in situ in breast cancer screening. *Eur J Cancer* 2003;39(12):1746-54.
11. Research based evaluation of the Norwegian Breast Cancer Screening Program: final report. Oslo: Research Council of Norway; 2015. Tilgjengelig fra: <https://www.regjeringen.no/contentassets/444d08daf15e48aca5321f2cefaac511/mammografirapport-til-web.pdf>
12. Kenney LB, Yasui Y, Inskip PD, Hammond S, Neglia JP, Mertens AC, et al. Breast cancer after childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Ann Intern Med* 2004;141(8):590-7.

13. Sanna G, Lorizzo K, Rotmensz N, Bagnardi V, Cinieri S, Colleoni M, et al. Breast cancer in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma survivors. *Ann Oncol* 2007;18(2):288-92.
14. Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin* 2007;57(2):75-89.
15. Lov om pasient- og brukerrettigheter (pasient- og brukerrettighetsloven). LOV-1999-07-02-63.
16. Forskrift om prioritering av helsetjenester, rett til nødvendig helsehjelp fra spesialisthelsetjenesten, rett til behandling i utlandet og om klagenemnd (prioriteringsforskriften). FOR-2000-12-01-1208. nr. 1208.
17. Pronzato P, Campora E, Amoroso D, Bertelli G, Botto F, Conte PF, et al. Impact of administration-related factors on outcome of adjuvant chemotherapy for primary breast cancer. *Am J Clin Oncol* 1989;12(6):481-5.
18. Colleoni M, Bonetti M, Coates AS, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Price K, et al. Early start of adjuvant chemotherapy may improve treatment outcome for premenopausal breast cancer patients with tumors not expressing estrogen receptors. The International Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2000;18(3):584-90.
19. Alkis N, Durnali AG, Arslan UY, Kocer M, Onder FO, Tokluoglu S, et al. Optimal timing of adjuvant treatment in patients with early breast cancer. *Med Oncol* 2011;28(4):1255-9.
20. Cold S, Durning M, Ewertz M, Knoop A, Møller S. Does timing of adjuvant chemotherapy influence the prognosis after early breast cancer? Results of the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Br J Cancer* 2005;93(6):627-32.
21. Shannon C, Ashley S, Smith IE. Does timing of adjuvant chemotherapy for early breast cancer influence survival? *J Clin Oncol* 2003;21(20):3792-7.
22. Lohrisch C, Paltiel C, Gelmon K, Speers C, Taylor S, Barnett J, et al. Impact on survival of time from definitive surgery to initiation of adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(30):4888-94.
23. Froud PJ, Mates D, Jackson JS, Phillips N, Andersen S, Jackson SM, et al. Effect of time interval between breast-conserving surgery and radiation therapy on ipsilateral breast recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46(2):363-72.
24. Karlsson P, Cole BF, Colleoni M, Roncadin M, Chua BH, Murray E, et al. Timing of radiotherapy and outcome in patients receiving adjuvant endocrine therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80(2):398-402.
25. Olivotto IA, Lesperance ML, Truong PT, Nichol A, Berrang T, Tyldesley S, et al. Intervals longer than 20 weeks from breast-conserving surgery to radiation therapy are associated with inferior outcome for women with early-stage breast cancer who are not receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009;27(1):16-23.
26. Hickey BE, Francis D, Lehman MH. Sequencing of chemotherapy and radiation therapy for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD005212.
27. Tsoutsou PG, Koukourakis MI, Azria D, Belkacemi Y. Optimal timing for adjuvant radiation therapy in breast cancer: a comprehensive review and perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009;71(2):102-16.

28. Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC, Morakkabati-Spitz N, Wardelmann E, Fimmers R, et al. Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(33):8469-76.
29. Kuhl CK. Current status of breast MR imaging. Part 2. Clinical applications. *Radiology* 2007;244(3):672-91.
30. Kuhl C. The current status of breast MR imaging. Part I. Choice of technique, image interpretation, diagnostic accuracy, and transfer to clinical practice. *Radiology* 2007;244(2):356-78.
31. Baur A, Bahrs SD, Speck S, Wietek BM, Kramer B, Vogel U, et al. Breast MRI of pure ductal carcinoma in situ: sensitivity of diagnosis and influence of lesion characteristics. *Eur J Radiol* 2013;82(10):1731-7.
32. Kuhl C, Weigel S, Schrading S, Arand B, Bieling H, König R, et al. Prospective multicenter cohort study to refine management recommendations for women at elevated familial risk of breast cancer: the EVA trial. *J Clin Oncol* 2010;28(9):1450-7.
33. Lehman CD, Isaacs C, Schnall MD, Pisano ED, Ascher SM, Weatherall PT, et al. Cancer yield of mammography, MR, and US in high-risk women: prospective multi-institution breast cancer screening study. *Radiology* 2007;244(2):381-8.
34. Mann RM, Kuhl CK, Kinkel K, Boetes C. Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging. *Eur Radiol* 2008;18(7):1307-18.
35. Jochelson MS, Dershaw DD, Sung JS, Heerdt AS, Thornton C, Moskowitz CS, et al. Bilateral contrast-enhanced dual-energy digital mammography: feasibility and comparison with conventional digital mammography and MR imaging in women with known breast carcinoma. *Radiology* 2013;266(3):743-51.
36. Dromain C, Thibault F, Diekmann F, Fallenberg EM, Jong RA, Koomen M, et al. Dual-energy contrast-enhanced digital mammography: initial clinical results of a multireader, multicase study. *Breast Cancer Res* 2012;14(3):R94.
37. Dromain C, Thibault F, Muller S, Rimareix F, Delalogue S, Tardivon A, et al. Dual-energy contrast-enhanced digital mammography: initial clinical results. *Eur Radiol* 2011;21(3):565-74.
38. Dromain C, Balleyguier C, Adler G, Garbay JR, Delalogue S. Contrast-enhanced digital mammography. *Eur J Radiol* 2009;69(1):34-42.
39. Verkooijen HM. Diagnostic accuracy of stereotactic large-core needle biopsy for nonpalpable breast disease: results of a multicenter prospective study with 95% surgical confirmation. *Int J Cancer* 2002;99(6):853-9.
40. Meloni GB, Becchere MP, Soro D, Feo CF, Profili S, Dettori G, et al. Percutaneous vacuum-assisted core breast biopsy with upright stereotactic equipment. Indications, limitations and results. *Acta Radiol* 2002;43(6):575-8.
41. Lee KR, Foster RS, Papillo JL. Fine needle aspiration of the breast. Importance of the aspirator. *Acta Cytol* 1987;31(3):281-4.
42. Snead DR, Vryenhoef P, Pinder SE, Evans A, Wilson AR, Blamey RW, et al. Routine audit of breast fine needle aspiration (FNA) cytology specimens and aspirator inadequate rates. *Cytopathology* 1997;8(4):236-47.
43. Graff BA, Jeppesen E, Movik E, Norderhaug IN. Estimering av behovet for PET/CT i 2020. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2009. Notat. Tilgjengelig fra: <http://www.kunnskapssenteret.no/Publikasjoner/8040.cms>

44. Wu D, Gambhir SS. Positron emission tomography in diagnosis and management of invasive breast cancer: current status and future perspectives. *Clin Breast Cancer* 2003;4(Suppl 1):S55-S63.
45. Silverstein MJ, Poller DN, Waisman JR, Colburn WJ, Barth A, Gierson ED, et al. Prognostic classification of breast ductal carcinoma-in-situ. *Lancet* 1995;345(8958):1154-7.
46. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985;312(3):146-51.
47. Simpson JF, Page DL. Pathology of preinvasive and excellent-prognosis breast cancer. *Curr Opin Oncol* 1997;9(6):512-9.
48. Schnitt SJ, Collins LC. Columnar Cell Lesions and Flat Epithelial Atypia of the Breast. *Seminars in Breast Disease* 2005;8(2):100-11.
49. Schnitt SJ, Vincent-Salomon A. Columnar cell lesions of the breast. *Adv Anat Pathol* 2003;10(3):113-24.
50. Schnitt S, Collins LC, Lakhani SR, Simpson P. Flat epithelial atypia. I: Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ, red. *WHO classification of tumours of the Breast*. 4 utg. Lyon: IARC Press; 2012. s. 87.
51. Simpson PT, Gale T, Reis-Filho JS, Jones C, Parry S, Sloane JP, et al. Columnar cell lesions of the breast: the missing link in breast cancer progression? A morphological and molecular analysis. *Am J Surg Pathol* 2005;29(6):734-46.
52. Moinfar F, Man YG, Bratthauer GL, Ratschek M, Tavassoli FA. Genetic abnormalities in mammary ductal intraepithelial neoplasia-flat type ("clinging ductal carcinoma in situ"): a simulator of normal mammary epithelium. *Cancer* 2000;88(9):2072-81.
53. de Mascarel I, MacGrogan G, Picot V, Dougazz A, Mathoulin-Pelissier S. Results of a long term follow-up study of 115 patients with flat epithelial atypia. *Lab Invest* 2006;86(Suppl):25A.
54. Lakhani SR, Schnitt S, O'Malley F, Van de Vijver MJ, Simpson PT, Palacios J. Lobular neoplasia. I: Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ, red. *WHO classification of Tumours of the Breast*. 4. utg. Lyon: IARC; 2012. s. 77-80.
55. Morrow M, Schnitt SJ, Norton L. Current management of lesions associated with an increased risk of breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2015;12(4):227-38.
56. Kerlikowske K, Molinaro A, Cha I, Ljung BM, Ernster VL, Stewart K, et al. Characteristics associated with recurrence among women with ductal carcinoma in situ treated by lumpectomy. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(22):1692-702.
57. MacDonald HR, Silverstein MJ, Mabry H, Moorthy B, Ye W, Epstein MS, et al. Local control in ductal carcinoma in situ treated by excision alone: incremental benefit of larger margins. *Am J Surg* 2005;190(4):521-5.
58. Schouten van der Velden AP, Peeters PH, Koot VC, Hennipman A. Local recurrences after conservative treatment of ductal carcinoma-in-situ of the breast without radiotherapy: the effect of age. *Ann Surg Oncol* 2006;13(7):990-8.
59. Bijker N, Peterse JL, Duchateau L, Julien JP, Fentiman IS, Duval C, et al. Risk factors for recurrence and metastasis after breast-conserving therapy for ductal carcinoma-in-situ: analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10853. *J Clin Oncol* 2001;19(8):2263-71.

60. Fisher B, Land S, Mamounas E, Dignam J, Fisher ER, Wolmark N. Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: an update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. *Semin Oncol* 2001;28(4):400-18.
61. Mokbel K, Cutuli B. Heterogeneity of ductal carcinoma in situ and its effects on management. *Lancet Oncol* 2006;7(9):756-65.
62. Ottesen GL, Graversen HP, Blichert-Toft M, Christensen IJ, Andersen JA. Carcinoma in situ of the female breast. 10 year follow-up results of a prospective nationwide study. *Breast Cancer Res Treat* 2000;62(3):197-210.
63. Schwartz GF, Solin LJ, Olivotto IA, Ernster VL, Pressman PI. Consensus Conference on the Treatment of In Situ Ductal Carcinoma of the Breast, April 22-25, 1999. *Cancer* 2000;88(4):946-54.
64. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, red. *TNM: classification of malignant tumours*. 8. utg. Oxford; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2017.
65. Aziz S, Wik E, Knutsvik G, Klingen TA, Chen Y, Davidsen B, et al. Extra-nodal extension is a significant prognostic factor in lymph node positive breast cancer. *PLoS One* 2017;12(2):e0171853.
66. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013;31(31):3997-4013.
67. Rakha EA, Pinder SE, Bartlett JM, Ibrahim M, Starczynski J, Carder PJ, et al. Updated UK Recommendations for HER2 assessment in breast cancer. *J Clin Pathol* 2015;68(2):93-9.
68. Sobin LH, Wittekind C, red. *TNM: classification of malignant tumours*. 6. utg. New York: Wiley-Liss; 2002.
69. Greene FL. *AJCC cancer staging manual/American joint committee on cancer*. 6. utg. New York: Springer; 2002.
70. Practice guideline for the breast conservation therapy in the management of invasive breast carcinoma. *J Am Coll Surg* 2007;205(2):362-76.
71. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, Van den Bogaert W, Barillot I, et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 2001;345(19):1378-87.
72. Cabioglu N, Hunt KK, Buchholz TA, Mirza N, Singletary SE, Kuerer HM, et al. Improving local control with breast-conserving therapy: a 27-year single-institution experience. *Cancer* 2005;104(1):20-9.
73. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;366(9503):2087-106.
74. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347(16):1233-41.
75. Fredriksson I, Liljegren G, Palm-Sjövall M, Arnesson LG, Emdin SO, Fornander T, et al. Risk factors for local recurrence after breast-conserving surgery. *Br J Surg* 2003;90(9):1093-102.

76. Horst KC, Smitt MC, Goffinet DR, Carlson RW. Predictors of local recurrence after breast-conservation therapy. *Clin Breast Cancer* 2005;5(6):425-38.
77. Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML, Dixon JM, Irwig L, Brennan ME, et al. Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Eur J Cancer* 2010;46(18):3219-32.
78. Litiere S, Werutsky G, Fentiman IS, Rutgers E, Christiaens MR, Van Limbergen E, et al. Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I-II breast cancer: 20 year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012;13(4):412-9.
79. Mirza NQ, Vlastos G, Meric F, Buchholz TA, Esnaola N, Singletary SE, et al. Predictors of locoregional recurrence among patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Ann Surg Oncol* 2002;9(3):256-65.
80. Veronesi U, Marubini E, Del Vecchio M, Manzari A, Andreola S, Greco M, et al. Local recurrences and distant metastases after conservative breast cancer treatments: partly independent events. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(1):19-27.
81. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347(16):1227-32.
82. Vinh-Hung V, Verschraegen C. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy: pooled-analysis for risks of ipsilateral breast tumor recurrence and mortality. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(2):115-21.
83. Zhou P, Recht A. Young age and outcome for women with early-stage invasive breast carcinoma. *Cancer* 2004;101(6):1264-74.
84. Collins LC, Achacoso N, Haque R, Nekhlyudov L, Fletcher SW, Quesenberry CP, Jr., et al. Risk factors for non-invasive and invasive local recurrence in patients with ductal carcinoma in situ. *Breast Cancer Res Treat* 2013;139(2):453-60.
85. Rakovitch E, Nofech-Mozes S, Narod SA, Hanna W, Thiruchelvam D, Saskin R, et al. Can we select individuals with low risk ductal carcinoma in situ (DCIS)? A population-based outcomes analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2013;138(2):581-90.
86. Bijker N, Donker M, Wesseling J, den Heeten GJ, Rutgers EJ. Is DCIS breast cancer, and how do I treat it? *Curr Treat Options Oncol* 2013;14(1):75-87.
87. Golshan M, Miron A, Nixon AJ, Garber JE, Cash EP, Iglehart JD, et al. The prevalence of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in young women with breast cancer undergoing breast-conservation therapy. *Am J Surg* 2006;192(1):58-62.
88. Haffty BG, Harrold E, Khan AJ, Pathare P, Smith TE, Turner BC, et al. Outcome of conservatively managed early-onset breast cancer by BRCA1/2 status. *Lancet* 2002;359(9316):1471-7.
89. Kroman N, Holtveg H, Wohlfahrt J, Jensen MB, Mouridsen HT, Blichert-Toft M, et al. Effect of breast-conserving therapy versus radical mastectomy on prognosis for young women with breast carcinoma. *Cancer* 2004;100(4):688-93.
90. De La Cruz L, Blankenship SA, Chatterjee A, Geha R, Nocera N, Czerniecki BJ, et al. Outcomes After Oncoplastic Breast-Conserving Surgery in Breast

- Cancer Patients: A Systematic Literature Review. *Ann Surg Oncol* 2016;23(10):3247-58.
91. Mansell J, Weiler-Mithoff E, Stallard S, Doughty JC, Mallon E, Romics L. Oncoplastic breast conservation surgery is oncologically safe when compared to wide local excision and mastectomy. *Breast* 2017;32:179-85.
  92. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, et al. -Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol* 2015;26(8):1533-46.
  93. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, Harris JR, Khan SA, Horton J, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2014;21(3):704-16.
  94. Menes TS, Tartter PI, Bleiweiss I, Godbold JH, Estabrook A, Smith SR. The consequence of multiple re-excisions to obtain clear lumpectomy margins in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2005;12(11):881-5.
  95. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, Houssami N, Chavez-MacGregor M, Harris JR, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma In Situ. *J Clin Oncol* 2016;34(33):4040-6.
  96. Galimberti V, Botteri E, Chifu C, Gentilini O, Luini A, Intra M, et al. Can we avoid axillary dissection in the micrometastatic sentinel node in breast cancer? *Breast Cancer Res Treat* 2012;131(3):819-25.
  97. Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, Leitch AM, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Ann Surg* 2010;252(3):426-32.
  98. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011;305(6):569-75.
  99. Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis. *Cancer* 2006;106(1):4-16.
  100. Leidenius MH, Krogerus LA, Toivonen TS, Leppanen EA, von Smitten KA. The clinical value of parasternal sentinel node biopsy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2006;13(3):321-6.
  101. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB, III, Bodurka DC, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(30):7703-20.
  102. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349(6):546-53.
  103. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJ, Mansel RE, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in

- breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014;15(12):1303-10.
104. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, Viale G, Luini A, Veronesi P, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013;14(4):297-305.
  105. Fontein DB, van de Water W, Mieog JS, Liefers GJ, Van de Velde CJ. Timing of the sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients receiving neoadjuvant therapy - recommendations for clinical guidance. *Eur J Surg Oncol* 2013;39(5):417-24.
  106. Hunt KK, Yi M, Mittendorf EA, Guerrero C, Babiera GV, Bedrosian I, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy is accurate and reduces the need for axillary dissection in breast cancer patients. *Ann Surg* 2009;250(4):558-66.
  107. Kaufmann M, Karn T, Ruckhaberle E. Controversies concerning the use of neoadjuvant systemic therapy for primary breast cancer. *World J Surg* 2012;36(7):1480-5.
  108. Weaver DL, Ashikaga T, Krag DN, Skelly JM, Anderson SJ, Harlow SP, et al. Effect of occult metastases on survival in node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2011;364(5):412-21.
  109. Diaz R, Degnim AC, Boughey JC, Nassar A, Jakub JW. A positive intramammary lymph node does not mandate a complete axillary node dissection. *Am J Surg* 2012;203(2):151-5.
  110. Mamounas EP. Impact of neoadjuvant chemotherapy on locoregional surgical treatment of breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2015;22(5):1425-33.
  111. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines): breast cancer. Version 1.2012. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2012.
  112. Lee LA, Silverstein MJ, Chung CT, Macdonald H, Sanghavi P, Epstein M, et al. Breast cancer-specific mortality after invasive local recurrence in patients with ductal carcinoma-in-situ of the breast. *Am J Surg* 2006;192(4):416-9.
  113. Virnig BA, Tuttle TM, Shamliyan T, Kane RL. Ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review of incidence, treatment, and outcomes. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(3):170-8.
  114. Masannat YA, Bains SK, Pinder SE, Purushotham AD. Challenges in the management of pleomorphic lobular carcinoma in situ of the breast. *Breast* 2013;22(2):194-6.
  115. Meijers-Heijboer H, van GB, van Putten WL, Henzen-Logmans SC, Seynaeve C, Menke-Pluymers MB, et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2001;345(3):159-64.
  116. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, Neuhausen SL, van t, V, Garber JE, et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 2004;22(6):1055-62.
  117. Heemskerk-Gerritsen BA, Brekelmans CT, Menke-Pluymers MB, van Geel AN, Tilanus-Linthorst MM, Bartels CC, et al. Prophylactic mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers and women at risk of hereditary breast cancer: long-term experiences at the Rotterdam Family Cancer Clinic. *Ann Surg Oncol* 2007;14(12):3335-44.



118. Evans DG, Baildam AD, Anderson E, Brain A, Shenton A, Vasen HF, et al. Risk reducing mastectomy: outcomes in 10 European centres. *J Med Genet* 2009;46(4):254-8.
119. Arver B, Isaksson K, Atterhem H, Baan A, Bergkvist L, Brandberg Y, et al. Bilateral prophylactic mastectomy in Swedish women at high risk of breast cancer: a national survey. *Ann Surg* 2011;253(6):1147-54.
120. Skytte AB, Cruger D, Gerster M, Laenkholm AV, Lang C, Brondum-Nielsen K, et al. Breast cancer after bilateral risk-reducing mastectomy. *Clin Genet* 2011;79(5):431-7.
121. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, Evans DG, Lynch HT, Isaacs C, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA* 2010;304(9):967-75.
122. Heemskerk-Gerritsen BA, Menke-Pluijmers MB, Jager A, Tilanus-Linthorst MM, Koppert LB, Obdeijn IM, et al. Substantial breast cancer risk reduction and potential survival benefit after bilateral mastectomy when compared with surveillance in healthy BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective analysis. *Ann Oncol* 2013;24(8):2029-35.
123. Hagen AI, Tretli S, Maehle L, Apold J, Veda N, Moller P. Survival in Norwegian BRCA1 mutation carriers with breast cancer. *Hered Cancer Clin Pract* 2009;7(1):7.
124. Moller P, Stormorken A, Jonsrud C, Holmen MM, Hagen AI, Clark N, et al. Survival of patients with BRCA1-associated breast cancer diagnosed in an MRI-based surveillance program. *Breast Cancer Res Treat* 2013;139(1):155-61.
125. Moller P, Evans DG, Reis MM, Gregory H, Anderson E, Maehle L, et al. Surveillance for familial breast cancer: Differences in outcome according to BRCA mutation status. *Int J Cancer* 2007;121(5):1017-20.
126. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003;72(5):1117-30.
127. D'Souza N, Darmanin G, Fedorowicz Z. Immediate versus delayed reconstruction following surgery for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(7):CD008674.
128. Eriksen C, Frisell J, Wickman M, Lidbrink E, Krawiec K, Sandelin K. Immediate reconstruction with implants in women with invasive breast cancer does not affect oncological safety in a matched cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2011;127(2):439-46.
129. Nedumpara T, Jonker L, Williams MR. Impact of immediate breast reconstruction on breast cancer recurrence and survival. *Breast* 2011;20(5):437-43.
130. Morrow M. Prophylactic mastectomy of the contralateral breast. *Breast* 2011;20(Suppl 3):S108-S10.
131. Kronowitz SJ, Robb GL. Radiation therapy and breast reconstruction: a critical review of the literature. *Plast Reconstr Surg* 2009;124(2):395-408.
132. Delay E, Garson S, Tousson G, Sinna R. Fat injection to the breast: technique, results, and indications based on 880 procedures over 10 years. *Aesthet Surg J* 2009;29(5):360-76.
133. Lee BT, Duggan MM, Keenan MT, Kamatkar S, Quinlan RM, Hergueter CA, et al. Commonwealth of Massachusetts Board of Registration in Medicine

- Expert Panel on immediate implant-based breast reconstruction following mastectomy for cancer: executive summary, June 2011. *J Am Coll Surg* 2011;213(6):800-5.
134. Rigotti G, Marchi A, Stringhini P, Baroni G, Galie M, Molino AM, et al. Determining the oncological risk of autologous lipoaspirate grafting for post-mastectomy breast reconstruction. *Aesthetic Plast Surg* 2010;34(4):475-80.
  135. Clarke MJ. Radiotherapy for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2):CD003647.
  136. Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011;378(9804):1707-16.
  137. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med* 1997;337(14):949-55.
  138. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, Hansen PS, Rose C, Andersson M, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet* 1999;353(9165):1641-8.
  139. Ragaz J, Jackson SM, Le N, Plenderleith IH, Spinelli JJ, Basco VE, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1997;337(14):956-62.
  140. Ragaz J, Olivotto IA, Spinelli JJ, Phillips N, Jackson SM, Wilson KS, et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(2):116-26.
  141. Recht A, Edge SB, Solin LJ, Robinson DS, Estabrook A, Fine RE, et al. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001;19(5):1539-69.
  142. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol* 2007;25(22):3259-65.
  143. McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, Ewertz M, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet* 2014;383(9935):2127-35.
  144. Nieweg OE, Bartelink H. Implications of lymphatic mapping for staging and adjuvant treatment of patients with breast cancer. *Eur J Cancer* 2004;40(2):179-81.
  145. Whelan TJ, Olivotto IA, Parulekar WR, Ackerman I, Chua BH, Nabid A, et al. Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015;373(4):307-16.
  146. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, Van Limbergen E, Budach V, Struikmans H, et al. Internal Mammary and Medial Supraclavicular Irradiation in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015;373(4):317-27.
  147. Hennequin C, Bossard N, Servagi-Vernat S, Maingon P, Dubois JB, Datchary J, et al. Ten-year survival results of a randomized trial of irradiation of internal

- mammary nodes after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86(5):860-6.
148. Thorsen LB, Offersen BV, Danø H, Berg M, Jensen I, Pedersen AN, et al. DBCG-IMN: A Population-Based Cohort Study on the Effect of Internal Mammary Node Irradiation in Early Node-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(4):314-20.
  149. Recht A, Comen EA, Fine RE, Fleming GF, Hardenbergh PH, Ho AY, et al. Postmastectomy Radiotherapy: An American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Focused Guideline Update. *Pract Radiat Oncol* 2016;6(6):e219-e34.
  150. Blumgart EI, Uren RF, Nielsen PM, Nash MP, Reynolds HM. Predicting lymphatic drainage patterns and primary tumour location in patients with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011;130(2):699-705.
  151. Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, Bentzen SM, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet* 2008;371(9618):1098-107.
  152. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010;362(6):513-20.
  153. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, Agrawal RK, Barrett J, Barrett-Lee PJ, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2013;14(11):1086-94.
  154. Chan EK, Woods R, Virani S, Speers C, Wai ES, Nichol A, et al. Accelerated hypofractionated versus conventional whole breast radiotherapy for localised left-sided breast cancer: the effect on long-term cardiac morbidity. *Cancer Res* 2012;72(24 Suppl 3):Abstract nr PD04-2.
  155. Stokes EL, Tyldesley S, Woods R, Wai E, Olivetto IA. Effect of nodal irradiation and fraction size on cardiac and cerebrovascular mortality in women with breast cancer treated with local and locoregional radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80(2):403-9.
  156. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Bronnum D, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2013;368(11):987-98.
  157. Appelt AL, Vogelius IR, Bentzen SM. Modern hypofractionation schedules for tangential whole breast irradiation decrease the fraction size-corrected dose to the heart. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2013;25(3):147-52.
  158. Nilsson C, Valachis A. The role of boost and hypofractionation as adjuvant radiotherapy in patients with DCIS: a meta-analysis of observational studies. *Radiother Oncol* 2015;114(1):50-5.
  159. Buchholz TA, Tucker SL, Masullo L, Kuerer HM, Erwin J, Salas J, et al. Predictors of local-regional recurrence after neoadjuvant chemotherapy and mastectomy without radiation. *J Clin Oncol* 2002;20(1):17-23.
  160. Huang EH, Tucker SL, Strom EA, McNeese MD, Kuerer HM, Buzdar AU, et al. Postmastectomy radiation improves local-regional control and survival for selected patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. *J Clin Oncol* 2004;22(23):4691-9.
  161. McGuire SE, Gonzalez-Angulo AM, Huang EH, Tucker SL, Kau SW, Yu TK, et al. Postmastectomy radiation improves the outcome of patients with locally

- advanced breast cancer who achieve a pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68(4):1004-9.
162. Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, Bogaerts J, Van Hoorebeeck I, Julien JP, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853--a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *J Clin Oncol* 2006;24(21):3381-7.
  163. Houghton J, George WD, Cuzick J, Duggan C, Fentiman IS, Spittle M. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362(9378):95-102.
  164. Volum og doser ved strålebehandling: definisjoner, retningslinjer for bruk, dokumentasjon og rapportering. Oslo: Statens strålevern; 2003. Strålevern rapport 2003:12. Tilgjengelig fra: <http://www.nrpa.no/dav/a1de986ad7.pdf>
  165. Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C, Hol S, Aznar MC, Biete Sola A, et al. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer. *Radiother Oncol* 2015;114(1):3-10.
  166. Dijkema IM, Hofman P, Raaijmakers CP, Lagendijk JJ, Battermann JJ, Hillen B. Loco-regional conformal radiotherapy of the breast: delineation of the regional lymph node clinical target volumes in treatment position. *Radiother Oncol* 2004;71(3):287-95.
  167. Takeda A, Shigematsu N, Kondo M, Amemiya A, Kawaguchi O, Sato M, et al. The modified tangential irradiation technique for breast cancer: how to cover the entire axillary region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46(4):815-22.
  168. Højris I, Overgaard M, Christensen JJ, Overgaard J. Morbidity and mortality of ischaemic heart disease in high-risk breast-cancer patients after adjuvant postmastectomy systemic treatment with or without radiotherapy: analysis of DBCG 82b and 82c randomised trials. *Radiotherapy Committee of the Danish Breast Cancer Cooperative Group. Lancet* 1999;354(9188):1425-30.
  169. Darby SC, McGale P, Taylor CW, Peto R. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol* 2005;6(8):557-65.
  170. Giordano SH, Kuo YF, Freeman JL, Buchholz TA, Hortobagyi GN, Goodwin JS. Risk of cardiac death after adjuvant radiotherapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(6):419-24.
  171. Lind PA, Wennberg B, Gagliardi G, Fornander T. Pulmonary complications following different radiotherapy techniques for breast cancer, and the association to irradiated lung volume and dose. *Breast Cancer Res Treat* 2001;68(3):199-210.
  172. Johansson S, Svensson H, Denekamp J. Dose response and latency for radiation-induced fibrosis, edema, and neuropathy in breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52(5):1207-19.
  173. Westling P, Svensson H, Hele P. Cervical plexus lesions following post-operative radiation therapy of mammary carcinoma. *Acta Radiol Ther Phys Biol* 1972;11(3):209-16.
  174. Delanian S, Lefaix JL, Pradat PF. Radiation-induced neuropathy in cancer survivors. *Radiother Oncol* 2012;105(3):273-82.

175. Quiet CA, Ferguson DJ, Weichselbaum RR, Hellman S. Natural history of node-negative breast cancer: a study of 826 patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol* 1995;13(5):1144-51.
176. Hanrahan EO, Valero V, Gonzalez-Angulo AM, Hortobagyi GN. Prognosis and management of patients with node-negative invasive breast carcinoma that is 1 cm or smaller in size (stage 1; T1a,bN0M0): a review of the literature. *J Clin Oncol* 2006;24(13):2113-22.
177. Grogan M, Tabar L, Chua B, Chen HH, Boyages J. Estimating the benefits of adjuvant systemic therapy for women with early breast cancer. *Br J Surg* 2001;88(11):1513-8.
178. Reed W, Hannisdal E, Boehler PJ, Gundersen S, Host H, Marthin J. The prognostic value of p53 and c-erb B-2 immunostaining is overrated for patients with lymph node negative breast carcinoma: a multivariate analysis of prognostic factors in 613 patients with a follow-up of 14-30 years. *Cancer* 2000;88(4):804-13.
179. Rosen PP, Groshen S, Kinne DW, Norton L. Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma: analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol* 1993;11(11):2090-100.
180. Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, Clarke M, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012;379(9814):432-44.
181. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365(9472):1687-717.
182. Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, Darby S, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011;378(9793):771-84.
183. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987;235(4785):177-82.
184. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keith DE, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989;244(4905):707-12.
185. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(16):1659-72.
186. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Jr., Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(16):1673-84.
187. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011;365(14):1273-83.
188. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Sledge G, Geyer CE, Jr., et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol* 2014;32(33):3744-52.

189. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, Gralow JR, Kaufman PA, Visscher DW, et al. Sequential versus concurrent trastuzumab in adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(34):4491-7.
190. Wirapati P, Sotiriou C, Kunkel S, Farmer P, Pradervand S, Haibe-Kains B, et al. Meta-analysis of gene expression profiles in breast cancer: toward a unified understanding of breast cancer subtyping and prognosis signatures. *Breast Cancer Res* 2008;10(4):R65.
191. Nielsen TO, Parker JS, Leung S, Voduc D, Ebbert M, Vickery T, et al. A comparison of PAM50 intrinsic subtyping with immunohistochemistry and clinical prognostic factors in tamoxifen-treated estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2010;16(21):5222-32.
192. Dowsett M, Sestak I, Lopez-Kowles E, Sidhu K, Dunbier AK, Cowens JW, et al. Comparison of PAM50 risk of recurrence score with oncotype DX and IHC4 for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2013;31(22):2783-90.
193. Sestak I, Dowsett M, Zabaglo L, Lopez-Kowles E, Ferree S, Cowens JW, et al. Factors predicting late recurrence for estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2013;105(19):1504-11.
194. Filipits M, Nielsen TO, Rudas M, Greil R, Stoger H, Jakesz R, et al. The PAM50 risk-of-recurrence score predicts risk for late distant recurrence after endocrine therapy in postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer. *Clin Cancer Res* 2014;20(5):1298-305.
195. Gnant M, Sestak I, Filipits M, Dowsett M, Balic M, Lopez-Kowles E, et al. Identifying clinically relevant prognostic subgroups of postmenopausal women with node-positive hormone receptor-positive early-stage breast cancer treated with endocrine therapy: a combined analysis of ABCSG-8 and ATAC using the PAM50 risk of recurrence score and intrinsic subtype. *Ann Oncol* 2015;26(8):1685-91.
196. Gluz O, Nitz UA, Christgen M, Kates RE, Shak S, Clemens M, et al. West German Study Group Phase III PlanB Trial: First Prospective Outcome Data for the 21-Gene Recurrence Score Assay and Concordance of Prognostic Markers by Central and Local Pathology Assessment. *J Clin Oncol* 2016;34(20):2341-9.
197. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015;373(21):2005-14.
198. Albain KS, Barlow WE, Shak S, Hortobagyi GN, Livingston RB, Yeh IT, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2010;11(1):55-65.
199. Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(23):3726-34.
200. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloge S, et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016;375(8):717-29.
201. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert

- Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol* 2009;20(8):1319-29.
202. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thurlimann B, Senn HJ. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 2011;22(8):1736-47.
  203. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thurlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 2013;24(9):2206-23.
  204. Baak JP, van Diest PJ, Janssen EA, Gudlaugsson E, Voorhorst FJ, van der Wall E, et al. Proliferation accurately identifies the high-risk patients among small, low-grade, lymph node-negative invasive breast cancers. *Ann Oncol* 2008;19(4):649-54.
  205. Baak JP, van Diest PJ, Voorhorst FJ, van der Wall E, Beex LV, Vermorken JB, et al. The prognostic value of proliferation in lymph-node-negative breast cancer patients is age dependent. *Eur J Cancer* 2007;43(3):527-35.
  206. Klintman M, Strand C, Ahlin C, Beglerbegovic S, Fjällskog ML, Grabau D, et al. The prognostic value of mitotic activity index (MAI), phosphohistone H3 (PPH3), cyclin B1, cyclin A, and Ki67, alone and in combinations, in node-negative premenopausal breast cancer. *PLoS One* 2013;8(12):e81902.
  207. Lende TH, Janssen EA, Gudlaugsson E, Voorhorst F, Smaaland R, van Diest P, et al. In patients younger than age 55 years with lymph node-negative breast cancer, proliferation by mitotic activity index is prognostically superior to adjuvant! *J Clin Oncol* 2011;29(7):852-8.
  208. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol* 2007;18(7):1133-44.
  209. Harris LN, Ismaila N, McShane LM, Andre F, Collyar DE, Gonzalez-Angulo AM, et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2016;34(10):1134-50.
  210. Dowsett M, Forbes JF, Bradley R, Ingle J, Aihara T, Bliss J, et al. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* 2015;386(10001):1341-52.
  211. Mouridsen H, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, Thurlimann B, Paridaens R, Smith I, et al. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *N Engl J Med* 2009;361(8):766-76.
  212. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013;381(9869):805-16.
  213. Gray R, Rea D, Handley K, Bowden SJ, Perry P, Earl HM, et al. aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. *ASCO Annual meeting* 2013;abstract.no 05.
  214. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Livingston RB, et al. Impact of premenopausal status at breast cancer diagnosis in women entered

- on the placebo-controlled NCIC CTG MA17 trial of extended adjuvant letrozole. *Ann Oncol* 2013;24(2):355-61.
215. Blok EJ, Van De Velde CJH, Meershoek Klein Kranenburg EM, Putter H, Van Den Bosch J, Maartense E, et al. Optimal duration of extended letrozole treatment after 5 years of adjuvant endocrine therapy; results of the randomized phase III IDEAL trial (BOOG 200605). *Cancer Res* 2017;77(4 Supplement 1):Abstract S1-04.
  216. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, Robert NJ, Muss H, Gralow J, et al. Extending Aromatase-Inhibitor Adjuvant Therapy to 10 Years. *N Engl J Med* 2016;375(3):209-19.
  217. Mamounas EP, Bandos H, Lembersky BC, Geyer CE, Fehrenbacher L, Graham ML, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial to evaluate extended adjuvant endocrine therapy (5 years of letrozole) in postmenopausal women with hormone-receptor positive breast cancer who have completed previous adjuvant endocrine therapy: Initial results of NRG oncology/NSABP B-42. SABCs2016. *Cancer Res* 2017;77(4 Supplement 1):Abstract S1-05.
  218. TjanHeijnen VC, Van Hellemond IE, Peer PG, Swinkels AC, Smorenburg CH, Van Der Sangen M, et al. First results from the multicenter phase III DATA study comparing 3 versus 6 years of anastrozole after 2-3 years of tamoxifen in post-menopausal women with hormone receptor-positive early breast cancer. *Cancer Res* 2017;77(4 Supplement 1):Abstract S1-03.
  219. Pagani O, Regan MM, Walley BA, Fleming GF, Colleoni M, Lang I, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2014;371(2):107-18.
  220. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, Lang I, Ciruelos E, Bellet M, et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2015;372(5):436-46.
  221. Regan MM, Pagani O, Francis PA, Fleming GF, Walley BA, Kammler R, et al. Predictive value and clinical utility of centrally assessed ER, PgR, and Ki-67 to select adjuvant endocrine therapy for premenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative early breast cancer: TEXT and SOFT trials. *Breast Cancer Res Treat* 2015;Oct 22 [epub ahead of print].
  222. Amir E, Seruga B, Niraula S, Carlsson L, Ocana A. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(17):1299-309.
  223. Smith IE, Dowsett M, Yap YS, Walsh G, Lonning PE, Santen RJ, et al. Adjuvant aromatase inhibitors for early breast cancer after chemotherapy-induced amenorrhoea: caution and suggested guidelines. *J Clin Oncol* 2006;24(16):2444-7.
  224. Crivellari D, Aapro M, Leonard R, von Minckwitz G, Brain E, Goldhirsch A, et al. Breast cancer in the elderly. *J Clin Oncol* 2007;25(14):1882-90.
  225. Bouchardy C, Rapiti E, Blagojevic S, Vlastos AT, Vlastos G. Older female cancer patients: importance, causes, and consequences of undertreatment. *J Clin Oncol* 2007;25(14):1858-69.
  226. Muss HB, Biganzoli L, Sargent DJ, Aapro M. Adjuvant therapy in the elderly: making the right decision. *J Clin Oncol* 2007;25(14):1870-5.
  227. Bonnetterre J, Roche H, Kerbrat P, Bremond A, Fumoleau P, Namer M, et al. Epirubicin increases long-term survival in adjuvant chemotherapy of patients with poor-prognosis, node-positive, early breast cancer: 10-year follow-up



- results of the French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. *J Clin Oncol* 2005;23(12):2686-93.
228. Trudeau M, Charbonneau F, Gelmon K, Laing K, Latreille J, Mackey J, et al. Selection of adjuvant chemotherapy for treatment of node-positive breast cancer. *Lancet Oncol* 2005;6(11):886-98.
  229. Venturini M, Del Mastro L, Aitini E, Baldini E, Caroti C, Contu A, et al. Dose-dense adjuvant chemotherapy in early breast cancer patients: results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(23):1724-33.
  230. Berry DA, Cirincione C, Henderson IC, Citron ML, Budman DR, Goldstein LJ, et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA* 2006;295(14):1658-67.
  231. Del Mastro L, Bruzzi P, Nicolo G, Cavazzini G, Contu A, D'Amico M, et al. HER2 expression and efficacy of dose-dense anthracycline-containing adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Br J Cancer* 2005;93(1):7-14.
  232. Thor AD, Berry DA, Budman DR, Muss HB, Kute T, Henderson IC, et al. erbB-2, p53, and efficacy of adjuvant therapy in lymph node-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(18):1346-60.
  233. Petit T, Borel C, Ghnassia JP, Rodier JF, Escande A, Mors R, et al. Chemotherapy response of breast cancer depends on HER-2 status and anthracycline dose intensity in the neoadjuvant setting. *Clin Cancer Res* 2001;7(6):1577-81.
  234. Ferguson T, Wilcken N, Vagg R, Gherzi D, Nowak AK. Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD004421.
  235. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, Pawlicki M, Guastalla JP, Weaver C, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;352(22):2302-13.
  236. Andre F, Broglio K, Roche H, Martin M, Mackey JR, Penault-Llorca F, et al. Estrogen receptor expression and efficacy of docetaxel-containing adjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: results from a pooled analysis. *J Clin Oncol* 2008;26(16):2636-43.
  237. Hayes DF, Thor AD, Dressler LG, Weaver D, Edgerton S, Cowan D, et al. HER2 and response to paclitaxel in node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2007;357(15):1496-506.
  238. Hugh J, Hanson J, Cheang MC, Nielsen TO, Perou CM, Dumontet C, et al. Breast cancer subtypes and response to docetaxel in node-positive breast cancer: use of an immunohistochemical definition in the BCIRG 001 trial. *J Clin Oncol* 2009;27(8):1168-76.
  239. Penault-Llorca F, Andre F, Sagan C, Lacroix-Triki M, Denoux Y, Verrielle V, et al. Ki67 expression and docetaxel efficacy in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(17):2809-15.
  240. Del Mastro L, De Placido S, Bruzzi P, De Laurentiis M, Boni C, Cavazzini G, et al. Fluorouracil and dose-dense chemotherapy in adjuvant treatment of patients with early-stage breast cancer: an open-label, 2 x 2 factorial, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2015;385(9980):1863-72.
  241. Samuel JA, Wilson JW, Bandos H, Ellede RM, Robidoux A, Fehrenbacher L, et al. NSABP B-36: A randomized phase III trial comparing six cycles of 5-fluorouracil (5-FU), epirubicin, and cyclophosphamide (FEC) to four cycles of adriamycin and cyclophosphamide (AC) in patients (pts) with node-negative

breast cancer [Foredrag på: The 2014 San Antonio Breast Cancer Symposium; Abstrakt nummer S3-02]. Tilgjengelig fra: <https://www.sabcs.org/Portals/SABCS/Documents/2014SABCSCall4Abstracts.pdf>

242. Piccart MJ, de Valeriola D, Dal Lago L, de Azambuja E, Demonty G, Lebrun F, et al. Adjuvant chemotherapy in 2005: standards and beyond. *Breast* 2005;14(6):439-45.
243. Francis P, Crown J, Di LA, Buyse M, Balil A, Andersson M, et al. Adjuvant chemotherapy with sequential or concurrent anthracycline and docetaxel: Breast International Group 02-98 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(2):121-33.
244. Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, Yardley DA, Moy B, Marcom PK, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2015;372(2):134-41.
245. Biganzoli L, Wildiers H, Oakman C, Marotti L, Loibl S, Kunkler I, et al. Management of elderly patients with breast cancer: updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA). *Lancet Oncol* 2012;13(4):e148-e60.
246. Johansen K, Lønning PE, Naume B, Norderhaug I, Norum J, Olsen JA, et al. Ny medikamentell behandling av brystkreft - adjuvant behandling med trastuzumab ved tidlig stadium av brystkreft. Oslo: Kunnskapssenteret; 2006. Rapport fra Kunnskapssenteret nr 02-2006. Tilgjengelig fra: <http://www.kunnskapssenteret.no/Publikasjoner/1042.cms>
247. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, de Azambuja E, Procter M, Suter TM, et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2013;382(9897):1021-8.
248. Pivot X, Romieu G, Debled M, Pierga JY, Kerbrat P, Bachelot T, et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(8):741-8.
249. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, Alanko T, Kataja V, Asola R, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006;354(8):809-20.
250. Joensuu H, Bono P, Kataja V, Alanko T, Kokko R, Asola R, et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial. *J Clin Oncol* 2009;27(34):5685-92.
251. Brufsky AM, Harker WG, Beck JT, Bosserman L, Vogel C, Seidler C, et al. Final 5-year results of Z-FAST trial: adjuvant zoledronic acid maintains bone mass in postmenopausal breast cancer patients receiving letrozole. *Cancer* 2012;118(5):1192-201.
252. Coleman RE, Marshall H, Cameron D, Dodwell D, Burkinshaw R, Keane M, et al. Breast-cancer adjuvant therapy with zoledronic acid. *N Engl J Med* 2011;365(15):1396-405.
253. de Boer R, Bundred N, Eidtmann H, Neven P, von Minckwitz G, Martin N, et al. Long-Term Survival Outcomes among Postmenopausal Women with Hormone Receptor-Positive Early Breast Cancer Receiving Adjuvant Letrozole and Zoledronic Acid: 5-Year Follow-Up of ZO-FAST. San Antonio: Cancer

- Therapy & Research Center at UT Health Science Center; 2011. Abstract [S1-3] fra CTSC-AACR San Antonio breast cancer symposium, 7. desember 2011. Tilgjengelig fra:  
[http://www.abstracts2view.com/sabcs11/view.php?nu=SABCS11L\\_862](http://www.abstracts2view.com/sabcs11/view.php?nu=SABCS11L_862)
254. Eidtmann H, de Boer R, Bundred N, Llombart-Cussac A, Davidson N, Neven P, et al. Efficacy of zoledronic acid in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: 36-month results of the ZO-FAST Study. *Ann Oncol* 2010;21(11):2188-94.
255. Gnant M, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, Stoeger H, Dubsy P, Jakesz R, et al. Long-Term Follow-Up in ABCSG-12: Significantly Improved Overall Survival with Adjuvant Zoledronic Acid in Premenopausal Patients with Endocrine-Receptor-Positive Early Breast Cancer. San Antonio: Cancer Therapy & Research Center at UT Health Science Center; 2011. Abstract [S1-2] fra CTSC-AACR San Antonio breast cancer symposium, 7. desember 2011. Tilgjengelig fra:  
[http://www.abstracts2view.com/sabcs11/view.php?nu=SABCS11L\\_1401](http://www.abstracts2view.com/sabcs11/view.php?nu=SABCS11L_1401)
256. Möbus V, Diel IJ, Elling D, Harbeck N, Jackisch C, Thomssen C, et al. GAIN Study: A Phase III Trial To Compare ETC vs. EC-TX and Ibandronate vs. Observation in Patients with Node-Positive Primary Breast Cancer – 1st Interim Efficacy Analysis. San Antonio: Cancer Therapy & Research Center at UT Health Science Center; 2011. Abstract [S2-4] fra CTSC-AACR San Antonio breast cancer symposium, 7. desember 2011. Tilgjengelig fra:  
[http://www.abstracts2view.com/sabcs11/view.php?nu=SABCS11L\\_674&terms](http://www.abstracts2view.com/sabcs11/view.php?nu=SABCS11L_674&terms)  
 ≡
257. Paterson AHG, Anderson SJ, Lembersky BC, Fehrenbacher L, Falkson CI, King KM, et al. NSABP Protocol B-34: A Clinical Trial Comparing Adjuvant Clodronate vs. Placebo in Early Stage Breast Cancer Patients Receiving Systemic Chemotherapy and/or Tamoxifen or No Therapy – Final Analysis. San Antonio: Cancer Therapy & Research Center at UT Health Science Center; 2011. Abstract [S2-3] fra CTSC-AACR San Antonio breast cancer symposium, 7. desember 2011. Tilgjengelig fra:  
[http://www.abstracts2view.com/sabcs11/view.php?nu=SABCS11L\\_835](http://www.abstracts2view.com/sabcs11/view.php?nu=SABCS11L_835)
258. Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, Luschin-Ebengreuth G, Postlberger S, Menzel C, et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2009;360(7):679-91.
259. Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, Luschin-Ebengreuth G, Heck D, Menzel C, et al. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 62-month follow-up from the ABCSG-12 randomised trial. *Lancet Oncol* 2011;12(7):631-41.
260. Gregory W, Marshall H, Bell R, Cameron DA, Coleman RE. Adjuvant zoledronic acid (ZOL) in postmenopausal women with breast cancer and those rendered postmenopausal: Results of a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012;30(15 Supplement):513.
261. Vidal L, Ben-Aharon I, Shulamith R, Yerushalmi R, Sulkes A, Stemmer SM. Bisphosphonates in the adjuvant setting of breast cancer therapy: Effect on survival--A systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012;30(15 Supplement):548.
262. Eiermann W, Pienkowski T, Crown J, Sadeghi S, Martin M, Chan A, et al. Phase III study of doxorubicin/cyclophosphamide with concomitant versus sequential docetaxel as adjuvant treatment in patients with human epidermal

- growth factor receptor 2-normal, node-positive breast cancer: BCIRG-005 trial. *J Clin Oncol* 2011;29(29):3877-84.
263. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Dal Lago L, Donnelly JP, Kearney N, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer* 2011;47(1):8-32.
  264. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(1):25-32.
  265. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008;26(5):778-85.
  266. Byrski T, Huzarski T, Dent R, Gronwald J, Zuziak D, Cybulski C, et al. Response to neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2009;115(2):359-63.
  267. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, Singh B, Cirrincione CT, Tolaney SM, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol* 2015;33(1):13-21.
  268. Silver DP, Richardson AL, Eklund AC, Wang ZC, Szallasi Z, Li Q, et al. Efficacy of neoadjuvant Cisplatin in triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(7):1145-53.
  269. von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, Salat C, Denkert C, Rezai M, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(7):747-56.
  270. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol* 2016;17(6):791-800.
  271. 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.
  272. Stensheim H, Cvancarova M, Møller B, Fosså SD. Pregnancy after adolescent and adult cancer: A population-based matched cohort study. *Int J Cancer* 2011;129(5):1225-36.
  273. Bines J, Oleske DM, Cobleigh MA. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14(5):1718-29.
  274. Warne GL, Fairley KF, Hobbs JB, Martin FI. Cyclophosphamide-induced ovarian failure. *N Engl J Med* 1973;289(22):1159-62.
  275. Koyama H, Wada T, Nishizawa Y, Iwanaga T, Aoki Y. Cyclophosphamide-induced ovarian failure and its therapeutic significance in patients with breast cancer. *Cancer* 1977;39(4):1403-9.

276. Waks AG, Partridge AH. Fertility Preservation in Patients With Breast Cancer: Necessity, Methods, and Safety. *J Natl Compr Canc Netw* 2016;14(3):355-63.
277. Deshpande NA, Braun IM, Meyer FL. Impact of fertility preservation counseling and treatment on psychological outcomes among women with cancer: A systematic review. *Cancer* 2015;121(22):3938-47.
278. Del Mastro L, Ceppi M, Poggio F, Bighin C, Peccatori F, Demeestere I, et al. Gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy-induced premature ovarian failure in cancer women: Systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Cancer Treat Rev* 2014;40(5):675-83.
279. Del Mastro L, Boni L, Michelotti A, et al. Effect of the gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy-induced early menopause in premenopausal women with breast cancer: A randomized trial. *JAMA* 2011;306(3):269-76.
280. Moore HCF, Unger JM, Phillips K-A, Boyle F, Hitre E, Porter D, et al. Goserelin for Ovarian Protection during Breast-Cancer Adjuvant Chemotherapy. *N Engl J Med* 2015;372(10):923-32.
281. Azim AA, Costantini-Ferrando M, Oktay K. Safety of Fertility Preservation by Ovarian Stimulation With Letrozole and Gonadotropins in Patients With Breast Cancer: A Prospective Controlled Study. *J Clin Oncol* 2012;26(16):2630-5.
282. Chang CC, Elliott TA, Wright G, Shapiro DB, Toledo AA, Nagy ZP. Prospective controlled study to evaluate laboratory and clinical outcomes of oocyte vitrification obtained in in vitro fertilization patients aged 30 to 39 years. *Fertil Steril* 2013;99(7):1891-7.
283. Tanbo T, Greggains G, Storeng R, Busund B, Langebrekke A, Fedorcsak P. Autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue after treatment for malignant disease – the first Norwegian results. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015;94(9):937-41.
284. Wilkosz P, Greggains GD, Tanbo TG, Fedorcsak P. Female Reproductive Decline Is Determined by Remaining Ovarian Reserve and Age. *PLoS ONE* 2014;9(10):e108343.
285. Jensen AK, Kristensen SG, Macklon KT, Jeppesen JV, Fedder J, Ernst E, et al. Outcomes of transplantations of cryopreserved ovarian tissue to 41 women in Denmark. *Hum Reprod* 2015;30(12):2838-45.
286. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines): breast cancer. Version 2.2015. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2015.
287. Amant F, Han SN, Gziri MM, Vandenbroucke T, Verheecke M, Van Calsteren K. Management of cancer in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2015;29(5):741-53.
288. Amant F, Loibl S, Neven P, Van Calsteren K. Breast cancer in pregnancy. *Lancet* 2012;379(9815):570-9.
289. Amant F, Vandenbroucke T, Verheecke M, Fumagalli M, Halaska MJ, Boere I, et al. Pediatric Outcome after Maternal Cancer Diagnosed during Pregnancy. *N Engl J Med* 2015;373(19):1824-34.
290. Amant F, von Minckwitz G, Han SN, Bontenbal M, Ring AE, Giermek J, et al. Prognosis of women with primary breast cancer diagnosed during pregnancy: results from an international collaborative study. *J Clin Oncol* 2013;31(20):2532-9.

291. Azim HA, Jr., Santoro L, Russell-Edu W, Pentheroudakis G, Pavlidis N, Peccatori FA. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer: a meta-analysis of 30 studies. *Cancer Treat Rev* 2012;38(7):834-42.
292. Loibl S, Han SN, von Minckwitz G, Bontenbal M, Ring A, Giermek J, et al. Treatment of breast cancer during pregnancy: an observational study. *Lancet Oncol* 2012;13(9):887-96.
293. Loibl S, Schmidt A, Gentilini O, Kaufman B, Kuhl C, Denkert C, et al. Breast Cancer Diagnosed During Pregnancy: Adapting Recent Advances in Breast Cancer Care for Pregnant Patients. *JAMA Oncol* 2015;1(8):1145-53.
294. Peccatori FA, Azim HA, Jr., Orecchia R, Hoekstra HJ, Pavlidis N, Kesic V, et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24 Suppl 6:vi160-70.
295. 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.
296. Theriault RL, Litton JK. Pregnancy during or after breast cancer diagnosis: what do we know and what do we need to know? *J Clin Oncol* 2013;31(20):2521-2.
297. Untch M, Harbeck N, Huober J, von Minckwitz G, Gerber B, Kreipe HH, et al. Primary Therapy of Patients with Early Breast Cancer: Evidence, Controversies, Consensus: Opinions of German Specialists to the 14th St. Gallen International Breast Cancer Conference 2015 (Vienna 2015). *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2015;75(6):556-65.
298. Van Calsteren K, Heyns L, De Smet F, Van Eycken L, Gziri MM, Van Gemert W, et al. Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes. *J Clin Oncol* 2010;28(4):683-9.
299. Brinton LA, Key TJ, Kolonel LN, Michels KB, Sesso HD, Ursin G, et al. Prediagnostic Sex Steroid Hormones in Relation to Male Breast Cancer Risk. *J Clin Oncol* 2015;33(18):2041-50.
300. Cloyd JM, Hernandez-Boussard T, Wapnir IL. Outcomes of partial mastectomy in male breast cancer patients: analysis of SEER, 1983-2009. *Ann Surg Oncol* 2013;20(5):1545-50.
301. Zaenger D, Rabatic BM, Dasher B, Mourad WF. Is Breast Conserving Therapy a Safe Modality for Early-Stage Male Breast Cancer? *Clin Breast Cancer* 2016;16(2):101-4.
302. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines): breast cancer. Version 3.2014. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2014.
303. Eggemann H, Ignatov A, Smith BJ, Altmann U, von Minckwitz G, Röhl FW, et al. Adjuvant therapy with tamoxifen compared to aromatase inhibitors for 257 male breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2013;137(2):465-70.
304. Zagouri F, Sergentanis TN, Azim HA, Jr., Chrysikos D, Dimopoulos MA, Psaltopoulou T. Aromatase inhibitors in male breast cancer: a pooled analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2015;151(1):141-7.
305. Palli D, Russo A, Saieva C, Ciatto S, Rosselli Del TM, Distante V, et al. Intensive vs clinical follow-up after treatment of primary breast cancer: 10-year update of a randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer Follow-up. *JAMA* 1999;281(17):1586.

306. Rojas MP, Telaro E, Russo A, Moschetti I, Coe L, Fossati R, et al. Follow-up strategies for women treated for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(1):CD001768.
307. Khatcheressian JL, Wolff AC, Smith TJ, Grunfeld E, Muss HB, Vogel VG, et al. American Society of Clinical Oncology 2006 update of the breast cancer follow-up and management guidelines in the adjuvant setting. *J Clin Oncol* 2006;24(31):5091-7.
308. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol* 2005;16(10):1569-83.
309. Alterio D, Jereczek-Fossa BA, Franchi B, D'Onofrio A, Piazzzi V, Rondi E, et al. Thyroid disorders in patients treated with radiotherapy for head-and-neck cancer: a retrospective analysis of seventy-three patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(1):144-50.
310. Bookman MA, Longo DL. Concomitant illness in patients treated for Hodgkin's disease. *Cancer Treat Rev* 1986;13(2):77-111.
311. Hancock SL, Cox RS, McDougall IR. Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1991;325(9):599-605.
312. Jereczek-Fossa BA, Alterio D, Jassem J, Gibelli B, Tradati N, Orecchia R. Radiotherapy-induced thyroid disorders. *Cancer Treat Rev* 2004;30(4):369-84.
313. Joensuu H, Viikari J. Thyroid function after postoperative radiation therapy in patients with breast cancer. *Acta Radiol Oncol* 1986;25(3):167-70.
314. Reinertsen KV, Cvancarova M, Wist E, Bjørø T, Dahl AA, Danielsen T, et al. Thyroid function in women after multimodal treatment for breast cancer stage II/III: comparison with controls from a population sample. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75(3):764-70.
315. Aberizk WJ, Silver B, Henderson IC, Cady B, Harris JR. The use of radiotherapy for treatment of isolated locoregional recurrence of breast carcinoma after mastectomy. *Cancer* 1986;58(6):1214-8.
316. Borner M, Bacchi M, Goldhirsch A, Greiner R, Harder F, Castiglione M, et al. First isolated locoregional recurrence following mastectomy for breast cancer: results of a phase III multicenter study comparing systemic treatment with observation after excision and radiation. *Swiss Group for Clinical Cancer Research. J Clin Oncol* 1994;12(10):2071-7.
317. Buchanan CL, Dorn PL, Fey J, Giron G, Naik A, Mendez J, et al. Locoregional recurrence after mastectomy: incidence and outcomes. *J Am Coll Surg* 2006;203(4):469-74.
318. Halverson KJ, Perez CA, Kuske RR, Garcia DM, Simpson JR, Fineberg B. Isolated local-regional recurrence of breast cancer following mastectomy: radiotherapeutic management. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19(4):851-8.
319. Haylock BJ, Coppin CM, Jackson J, Basco VE, Wilson KS. Locoregional first recurrence after mastectomy: prospective cohort studies with and without immediate chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46(2):355-62.
320. Kamby C, Sengelov L. Pattern of dissemination and survival following isolated locoregional recurrence of breast cancer. A prospective study with more than 10 years of follow up. *Breast Cancer Res Treat* 1997;45(2):181-92.
321. Kuo SH, Huang CS, Kuo WH, Cheng AL, Chang KJ, Chia-Hsien CJ. Comprehensive locoregional treatment and systemic therapy for postmastectomy isolated locoregional recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(5):1456-64.

322. Mendenhall NP, Devine JW, Mendenhall WM, Bland KI, Million RR, Copeland EM, III. Isolated local-regional recurrence following mastectomy for adenocarcinoma of the breast treated with radiation therapy alone or combined with surgery and/or chemotherapy. *Radiother Oncol* 1988;12(3):177-85.
323. Schuck A, Konemann S, Heinen K, Rube CE, Hesselmann S, Reinartz G, et al. Microscopic residual disease is a risk factor in the primary treatment of breast cancer. *Strahlenther Onkol* 2002;178(6):307-13.
324. Schwaibold F, Fowble BL, Solin LJ, Schultz DJ, Goodman RL. The results of radiation therapy for isolated local regional recurrence after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21(2):299-310.
325. van Tienhoven G, Voogd AC, Peterse JL, Nielsen M, Andersen KW, Mignolet F, et al. Prognosis after treatment for loco-regional recurrence after mastectomy or breast conserving therapy in two randomised trials (EORTC 10801 and DBCG-82TM). EORTC Breast Cancer Cooperative Group and the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Eur J Cancer* 1999;35(1):32-8.
326. Willner J, Kiricuta IC, Kolbl O. Locoregional recurrence of breast cancer following mastectomy: always a fatal event? Results of univariate and multivariate analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37(4):853-63.
327. Willner J, Kiricuta IC, Kolbl O, Flentje M. Long-term survival following postmastectomy locoregional recurrence of breast cancer. *Breast* 1999;8(4):200-4.
328. Faneyte IF, Rutgers EJ, Zoetmulder FA. Chest wall resection in the treatment of locally recurrent breast carcinoma: indications and outcome for 44 patients. *Cancer* 1997;80(5):886-91.
329. McCormack PM, Bains MS, Burt ME, Martini N, Chaglassian T, Hidalgo DA. Local recurrent mammary carcinoma failing multimodality therapy. A solution. *Arch Surg* 1989;124(2):158-61.
330. Muscolino G, Valente M, Lequaglie C, Ravasi G. Correlation between first disease-free interval from mastectomy to second disease-free interval from chest wall resection. *Eur J Surg Oncol* 1992;18(1):49-52.
331. Salvadori B, Rovini D, Squicciarini P, Conti R, Cusumano F, Grassi M. Surgery for local recurrences following deficient radical mastectomy for breast cancer: a selected series of 39 cases. *Eur J Surg Oncol* 1992;18(5):438-41.
332. Beck TM, Hart NE, Woodard DA, Smith CE. Local or regionally recurrent carcinoma of the breast: results of therapy in 121 patients. *J Clin Oncol* 1983;1(6):400-5.
333. Donegan WL, Perez-Mesa CM, Watson FR. A biostatistical study of locally recurrent breast carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 1966;122(3):529-40.
334. Gilliland MD, Barton RM, Copeland EM, 3rd. The implications of local recurrence of breast cancer as the first site of therapeutic failure. *Ann Surg* 1983;197(3):284-7.
335. Hoogstraten B, Gad-el-Mawla N, Maloney TR, Fletcher WS, Vaughn CB, Tranum BL, et al. Combined modality therapy for first recurrence of breast cancer. A Southwest Oncology Group study. *Cancer* 1984;54(10):2248-56.
336. Anderson SJ, Wapnir I, Dignam JJ, Fisher B, Mamounas EP, Jeong JH, et al. Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in patients treated by breast-conserving therapy in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocols of node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(15):2466-73.



337. Wilcken N, Hornbuckle J, Gherzi D. Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD002747.
338. Gibson L, Lawrence D, Dawson C, Bliss J. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD003370.
339. Flemming J, Madarnas Y, Franek JA. Fulvestrant for systemic therapy of locally advanced or metastatic breast cancer in postmenopausal women: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 2009;115(2):255-68.
340. Parazzini F, Colli E, Scatigna M, Tozzi L. Treatment with tamoxifen and progestins for metastatic breast cancer in postmenopausal women: a quantitative review of published randomized clinical trials. *Oncology* 1993;50(6):483-9.
341. Beresford M, Tumor I, Chakrabarti J, Barden J, Rao N, Makris A. A qualitative systematic review of the evidence base for non-cross-resistance between steroidal and non-steroidal aromatase inhibitors in metastatic breast cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2011;23(3):209-15.
342. Ellis MJ, Gao F, Dehdashti F, Jeffe DB, Marcom PK, Carey LA, et al. Lower-dose vs high-dose oral estradiol therapy of hormone receptor-positive, aromatase inhibitor-resistant advanced breast cancer: a phase 2 randomized study. *JAMA* 2009;302(7):774-80.
343. Lønning PE, Taylor PD, Anker G, Iddon J, Wie L, Jørgensen LM, et al. High-dose estrogen treatment in postmenopausal breast cancer patients heavily exposed to endocrine therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2001;67(2):111-6.
344. Bachelot T, Bourcier C, Cropet C, Ray-Coquard I, Ferrero JM, Freyer G, et al. Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: a GINECO study. *J Clin Oncol* 2012;30(22):2718-24.
345. Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA, 3rd, Rugo HS, Sahmoud T, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366(6):520-9.
346. Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16(1):25-35.
347. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016;375(20):1925-36.
348. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im SA, Masuda N, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016;17(4):425-39.
349. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016;375(18):1738-48.

350. Johnston S, Pippen J, Jr., Pivot X, Lichinitser M, Sadeghi S, Dieras V, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(33):5538-46.
351. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, Bapsy PP, Vaid A, Wardley A, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol* 2009;27(33):5529-37.
352. Partridge AH, Rumble RB, Carey LA, Come SE, Davidson NE, Di Leo A, et al. Chemotherapy and targeted therapy for women with human epidermal growth factor receptor 2-negative (or unknown) advanced breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2014;32(29):3307-29.
353. Gherzi D, Wilcken N, Simes J, Donoghue E. Taxane containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD003366.
354. Lord S, Gherzi D, Gattellari M, Wortley S, Wilcken N, Simes J. Antitumour antibiotic containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD003367.
355. Tutt A, Ellis P, Kilburn L, Gilett C, Pinder S, Abraham J, et al. TNT: A randomized phase III trial of carboplatin (C) compared with docetaxel (D) for patients with metastatic or recurrent locally advanced triple negative or BRCA1/2 breast cancer (CRUK/07/012). [Foredrag på: The 2014 San Antonio Breast Cancer Symposium; Abstrakt nummer S3-01]. Tilgjengelig fra: <https://www.sabcs.org/Portals/SABCS/Documents/2014SABCSCall4Abstracts.pdf>
356. Ryberg M, Nielsen D, Cortese G, Nielsen G, Skovsgaard T, Andersen PK. New insight into epirubicin cardiac toxicity: competing risks analysis of 1097 breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(15):1058-67.
357. Conte PF, Gennari A, Landucci E, Orlandini C. Role of epirubicin in advanced breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2000;1(Suppl 1):S46-S51.
358. Esteva FJ, Valero V, Pusztai L, Boehnke-Michaud L, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Chemotherapy of metastatic breast cancer: what to expect in 2001 and beyond. *Oncologist* 2001;6(2):133-46.
359. Lopez M, Papaldo P, Di LL, Vici P, Carpano S, Conti EM. 5-Fluorouracil, adriamycin, cyclophosphamide (FAC) vs. 5-fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide (FEC) in metastatic breast cancer. *Oncology* 1989;46(1):1-5.
360. Fountzilas G, Athanassiades A, Giannakakis T, Briasoulis E, Bafaloukos D, Kalogera-Fountzila A, et al. A randomized study of epirubicin monotherapy every four or every two weeks in advanced breast cancer. A Hellenic Cooperative Oncology Group study. *Ann Oncol* 1997;8(12):1213-20.
361. Aas T, Geisler S, Paulsen T, Borresen-Dale AL, Varhaug JE, Lonning PE, et al. Primary systemic treatment with weekly doxorubicin monotherapy in women with locally advanced breast cancer; clinical experience and parameters predicting outcome. *Acta Oncol* 1996;35(Suppl 5):5-8.
362. Gundersen S, Kvinnsland S, Klepp O, Kvaloy S, Lund E, Host H. Weekly adriamycin versus VAC in advanced breast cancer. A randomized trial. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986;22(12):1431-4.

363. Gundersen S, Hannisdal E, Lundgren S, Wist E. Weekly doxorubicin with or without high-dose medroxyprogesterone acetate in hormone-resistant advanced breast cancer. A randomised study. The Norwegian Breast Cancer Group. *Eur J Cancer* 1994;30A(12):1775-8.
364. Robert NJ, Vogel CL, Henderson IC, Sparano JA, Moore MR, Silverman P, et al. The role of the liposomal anthracyclines and other systemic therapies in the management of advanced breast cancer. *Semin Oncol* 2004;31(6 Suppl 13):106-46.
365. Batist G, Ramakrishnan G, Rao CS, Chandrasekharan A, Gutheil J, Guthrie T, et al. Reduced cardiotoxicity and preserved antitumor efficacy of liposome-encapsulated doxorubicin and cyclophosphamide compared with conventional doxorubicin and cyclophosphamide in a randomized, multicenter trial of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19(5):1444-54.
366. Chan S, Davidson N, Juozaityte E, Erdkamp F, Pluzanska A, Azarnia N, et al. Phase III trial of liposomal doxorubicin and cyclophosphamide compared with epirubicin and cyclophosphamide as first-line therapy for metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2004;15(10):1527-34.
367. Harris L, Batist G, Belt R, Rovira D, Navari R, Azarnia N, et al. Liposome-encapsulated doxorubicin compared with conventional doxorubicin in a randomized multicenter trial as first-line therapy of metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2002;94(1):25-36.
368. O'Brien ME, Wigler N, Inbar M, Rosso R, Grischke E, Santoro A, et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2004;15(3):440-9.
369. van Dalen EC, Michiels EM, Caron HN, Kremer LC. Different anthracycline derivatives for reducing cardiotoxicity in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(5):Cd005006.
370. Safra T, Muggia F, Jeffers S, Tsao-Wei DD, Groshen S, Lyass O, et al. Pegylated liposomal doxorubicin (doxil): reduced clinical cardiotoxicity in patients reaching or exceeding cumulative doses of 500 mg/m<sup>2</sup>. *Ann Oncol* 2000;11(8):1029-33.
371. Carrick S, Parker S, Wilcken N, Gherzi D, Marzo M, Simes J. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(2):CD003372.
372. Nabholz JM, Senn HJ, Bezwoda WR, Melnychuk D, Deschenes L, Douma J, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus mitomycin plus vinblastine in patients with metastatic breast cancer progressing despite previous anthracycline-containing chemotherapy. 304 Study Group. *J Clin Oncol* 1999;17(5):1413-24.
373. Sjöström J, Blomqvist C, Mouridsen H, Pluzanska A, Ottosson-Lönn S, Bengtsson NO, et al. Docetaxel compared with sequential methotrexate and 5-fluorouracil in patients with advanced breast cancer after anthracycline failure: a randomised phase III study with crossover on progression by the Scandinavian Breast Group. *Eur J Cancer* 1999;35(8):1194-201.
374. Eniu A, Palmieri FM, Perez EA. Weekly administration of docetaxel and paclitaxel in metastatic or advanced breast cancer. *Oncologist* 2005;10(9):665-85.

375. Luck HJ, Roche H. Weekly paclitaxel: an effective and well-tolerated treatment in patients with advanced breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002;44(Suppl):S15-S30.
376. Wist EA, Sommer HH, Østenstad B, Risberg T, Fjæstad K. Weekly one-hour paclitaxel as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer. *Acta Oncol* 2004;43(1):11-4.
377. Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporov S, Makhson AN, Manikhas GM, Clawson A, et al. Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(22):3611-9.
378. Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, Shaw H, Desai N, Bhar P, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(31):7794-803.
379. Rugo HS, Barry WT, Moreno-Aspitia A, Lyss AP, Cirrincione C, Leung E, et al. Randomized Phase III Trial of Paclitaxel Once Per Week Compared With Nanoparticle Albumin-Bound Nab-Paclitaxel Once Per Week or Ixabepilone With Bevacizumab As First-Line Chemotherapy for Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer: CALGB 40502/NCCTG N063H (Alliance). *J Clin Oncol* 2015;33(21):2361-9.
380. Blum JL, Dieras V, Lo Russo PM, Horton J, Rutman O, Buzdar A, et al. Multicenter, Phase II study of capecitabine in taxane-pretreated metastatic breast carcinoma patients. *Cancer* 2001;92(7):1759-68.
381. Lee SH, Lee J, Park J, Park SH, Lee KE, Lee SI, et al. Capecitabine monotherapy in patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer. *Med Oncol* 2004;21(3):223-31.
382. Wist EA, Sommer HH, Østenstad B, Risberg T, Bremnes Y, Mjaaland I. Oral capecitabine in anthracycline- and taxane-pretreated advanced/metastatic breast cancer. *Acta Oncol* 2004;43(2):186-9.
383. Papaldo P, Fabi A, Ferretti G, Mottolise M, Cianciulli AM, Di CB, et al. A phase II study on metastatic breast cancer patients treated with weekly vinorelbine with or without trastuzumab according to HER2 expression: changing the natural history of HER2-positive disease. *Ann Oncol* 2006;17(4):630-6.
384. 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.
385. Kaufman PA, Awada A, Twelves C, Yelle L, Perez EA, Velikova G, et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol* 2015;33(6):594-601.
386. Brodowicz T, Kostler WJ, Moslinger R, Tomek S, Vaclavik I, Herscovici V, et al. Single-agent gemcitabine as second- and third-line treatment in metastatic breast cancer. *Breast* 2000;9(6):338-42.
387. Loesch D, Asmar L, McIntyre K, Doane L, Monticelli M, Paul D, et al. Phase II trial of gemcitabine/carboplatin (plus trastuzumab in HER2-positive disease) in patients with metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2008;8(2):178-86.

388. O'Shaughnessy J, Osborne C, Pippen JE, Yoffe M, Patt D, Rocha C, et al. Iniparib plus chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2011;364(3):205-14.
389. Yardley DA, Burris HA, III, Simons L, Spigel DR, Greco FA, Barton JH, et al. A phase II trial of gemcitabine/carboplatin with or without trastuzumab in the first-line treatment of patients with metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2008;8(5):425-31.
390. Ewer MS, Martin FJ, Henderson C, Shapiro CL, Benjamin RS, Gabizon AA. Cardiac safety of liposomal anthracyclines. *Semin Oncol* 2004;31(6 Suppl 13):161-81.
391. O'Shaughnessy JA. Pegylated liposomal doxorubicin in the treatment of breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2003;4(5):318-28.
392. Gasparini G, Gion M, Mariani L, Papaldo P, Crivellari D, Filippelli G, et al. Randomized Phase II Trial of weekly paclitaxel alone versus trastuzumab plus weekly paclitaxel as first-line therapy of patients with Her-2 positive advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2007;101(3):355-65.
393. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005;23(19):4265-74.
394. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344(11):783-92.
395. Andersson M, Lidbrink E, Bjerre K, Wist E, Enevoldsen K, Jensen AB, et al. Phase III randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: the HERNATA study. *J Clin Oncol* 2011;29(3):264-71.
396. Chan A, Martin M, Untch M, Gil MG, Guillem-Porta V, Wojtukiewicz M, et al. Vinorelbine plus trastuzumab combination as first-line therapy for HER 2-positive metastatic breast cancer patients: an international phase II trial. *Br J Cancer* 2006;95(7):788-93.
397. Swain SM, Kim SB, Cortes J, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2013;14(6):461-71.
398. Baselga J, Cortes J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Im YH, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366(2):109-19.
399. Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2015;372(8):724-34.
400. Giordano SH, Temin S, Kirshner JJ, Chandarlapaty S, Crews JR, Davidson NE, et al. Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2014;32(19):2078-99.
401. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment

- of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(3):719-26.
402. von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, Maass N, Cufer T, de Jongh FE, et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. *J Clin Oncol* 2009;27(12):1999-2006.
403. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355(26):2733-43.
404. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;367(19):1783-91.
405. Krop IE, Kim SB, Gonzalez-Martin A, LoRusso PM, Ferrero JM, Smitt M, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(7):689-99.
406. Fisher B, Ravdin RG, Ausman RK, Slack NH, Moore GE, Noer RJ. Surgical adjuvant chemotherapy in cancer of the breast: results of a decade of cooperative investigation. *Ann Surg* 1968;168(3):337-56.
407. Hillner BE, Ingle JN, Berenson JR, Janjan NA, Albain KS, Lipton A, et al. American Society of Clinical Oncology guideline on the role of bisphosphonates in breast cancer. American Society of Clinical Oncology Bisphosphonates Expert Panel. *J Clin Oncol* 2000;18(6):1378-91.
408. Sotiriou C, Lacroix M, Lespagnard L, Larsimont D, Paesmans M, Body JJ. Interleukins-6 and -11 expression in primary breast cancer and subsequent development of bone metastases. *Cancer Lett* 2001;169(1):87-95.
409. Hortobagyi GN, Theriault RL, Porter L, Blayney D, Lipton A, Sinoff C, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *N Engl J Med* 1996;335(24):1785-91.
410. Theriault RL, Lipton A, Hortobagyi GN, Leff R, Gluck S, Stewart JF, et al. Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo-controlled trial. Protocol 18 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1999;17(3):846-54.
411. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, Howell A, Belch A, Mackey J, et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J* 2001;7(5):377-87.
412. Body JJ, Diel IJ, Lichinitser MR, Kreuser ED, Dornoff W, Gorbunova VA, et al. Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. *Ann Oncol* 2003;14(9):1399-405.
413. Body JJ, Diel IJ, Lichinitzer M, Lazarev A, Pecherstorfer M, Bell R, et al. Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in breast cancer patients with metastatic bone disease: results from two randomised, placebo-controlled phase III studies. *Br J Cancer* 2004;90(6):1133-7.
414. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, Howell A, Belch A, Mackey J, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced

- multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer* 2003;98(8):1735-44.
415. Himelstein AL, Qin R, Novotny PJ, Seisler DK, Khatcheressian JL, Roberts JD, et al. A randomized phase III study of standard dosing vs. longer interval dosing of zoledronic acid in metastatic cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(15 suppl):abstract 9501.
416. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, Steger GG, Tonkin K, de Boer RH, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2010;28(35):5132-9.
417. Refusjonsrapport: denosumab (Xgenva) til forebygging av skjelett-realterte hendelser hos voksne med benmetastaser fra solide tumorer: vurdering av søknad om forhåndsgodkjent refusjon §2. Oslo: Statens legemiddelverk; 2012. Tilgjengelig fra:  
[http://www.legemiddelverket.no/Blaa\\_resept\\_og\\_pris/blaaresept\\_forhaandsgodkjent\\_refusjon/refusjonsbeslutninger/Documents/2012-2011/Xgeva\\_forebygging%20av%20SRE%20ved%20benmetastaser\\_2012.pdf](http://www.legemiddelverket.no/Blaa_resept_og_pris/blaaresept_forhaandsgodkjent_refusjon/refusjonsbeslutninger/Documents/2012-2011/Xgeva_forebygging%20av%20SRE%20ved%20benmetastaser_2012.pdf)
418. Wilkinson GS, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Intravenous bisphosphonate therapy and inflammatory conditions or surgery of the jaw: a population-based analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(13):1016-24.
419. Loprinzi CL. It is now the age to define the appropriate follow-up of primary breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1994;12(5):881-3.
420. Wist E. Onkologisk akuttillstander. I: Kåresen R, Wist E, red. *Kreftsykdommer: en basisbok for helsepersonell*. Oslo: Gyldendal akademisk; 2000. s. 90-5.
421. Major P, Lortholary A, Hon J, Abdi E, Mills G, Menssen HD, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 2001;19(2):558-67.
422. Widner N, Dabbs DJ. Metaplastic breast carcinoma. I: Dabbs DJ, red. *Breast pathology*. Philadelphia, PA: Elsevier (Saunders); 2012. s. 479-501.
423. Esposito NN. Fibroepithelial lesions. I: Dabbs DJ, red. *Breast pathology*. Philadelphia, PA: Elsevier (Saunders); 2012. s. 239-51.
424. Tan PH, Thike AA, Tan WJ, Thu MM, Busmanis I, Li H, et al. Predicting clinical behaviour of breast phyllodes tumours: a nomogram based on histological criteria and surgical margins. *J Clin Pathol* 2012;65(1):69-76.
425. Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362(9382):419-27.
426. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288(3):321-33.
427. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291(14):1701-12.
428. Holmberg L, Iversen OE, Rudenstam CM, Hammar M, Kumpulainen E, Jaskiewicz J, et al. Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(7):475-82.

429. von Schoultz E, Rutqvist LE. Menopausal hormone therapy after breast cancer: the Stockholm randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(7):533-5.
430. Kendall A, Dowsett M, Folkerd E, Smith I. Caution: Vaginal estradiol appears to be contraindicated in postmenopausal women on adjuvant aromatase inhibitors. *Ann Oncol* 2006;17(4):584-7.
431. Madsen S. Planteøstrogener og overgangsplager hos kvinner. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2009;129(21):2238-9.
432. Fritz H, Seely D, Flower G, Skidmore B, Fernandes R, Vadeboncoeur S, et al. Soy, red clover, and isoflavones and breast cancer: a systematic review. *PLoS One* 2013;8(11):e81968.
433. Zhang FF, Haslam DE, Terry MB, Knight JA, Andrulis IL, Daly MB, et al. Dietary isoflavone intake and all-cause mortality in breast cancer survivors: The Breast Cancer Family Registry. *Cancer* 2017;123(11):2070-9.
434. Kucuk O. Soy foods, isoflavones, and breast cancer. *Cancer* 2017;123(11):1901-3.
435. Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM, Kubista E, von Schoultz B, Sismondi P, et al. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2009;10(2):135-46.
436. Gompel A, Sirmoachkova M, Lombet A, Thevenin D, Mimoun M, Poitout P. The effect of tibolone on proliferation, differentiation and apoptosis in normal breast cells. *Gynecological Endocrinology* 1997;11(Suppl 1):77-9.
437. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, Fu R, Nedrow A, Miller J, et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006;295(17):2057-71.
438. Borud EK, Alraek T, White A. The Acupuncture on Hot Flashes Among Menopausal Women study: observational follow-up results at 6 and 12 months. *Menopause* 2010;17(2):262-8.
439. Deng G, Vickers A, Yeung S, D'Andrea GM, Xiao H, Heerdt AS, et al. Randomized, controlled trial of acupuncture for the treatment of hot flashes in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2007;25(35):5584-90.
440. Elkins G, Marcus J, Stearns V, Hasan RM. Pilot evaluation of hypnosis for the treatment of hot flashes in breast cancer survivors. *Psychooncology* 2007;16(5):487-92.
441. Goetz MP, Knox SK, Suman VJ, Rae JM, Safgren SL, Ames MM, et al. The impact of cytochrome P450 2D6 metabolism in women receiving adjuvant tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 2007;101(1):113-21.
442. Aubert RE, Stanek EJ, Yao J, Teagarden JR, Subar M, Epstein RS, et al. Risk of breast cancer recurrence in women initiating tamoxifen with CYP2D6 inhibitors. *J Clin Oncol* 2009;27(18 suppl):abstract CRA508.
443. Schroth W, Goetz MP, Hamann U, Fasching PA, Schmidt M, Winter S, et al. Association between CYP2D6 polymorphisms and outcomes among women with early stage breast cancer treated with tamoxifen. *JAMA* 2009;302(13):1429-36.
444. Kelly CM, Juurlink DN, Gomes T, Duong-Hua M, Pritchard KI, Austin PC, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study. *BMJ* 2010;340:c693.
445. Butt DA, Lock M, Lewis JE, Ross S, Moineddin R. Gabapentin for the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *Menopause* 2008;15(2):310-8.



446. Toulis KA, Tzellos T, Kouvelas D, Goulis DG. Gabapentin for the treatment of hot flashes in women with natural or tamoxifen-induced menopause: a systematic review and meta-analysis. *Clin Ther* 2009;31(2):221-35.
447. Hickey M, Saunders C, Partridge A, Santoro N, Joffe H, Stearns V. Practical clinical guidelines for assessing and managing menopausal symptoms after breast cancer. *Ann Oncol* 2008;19(10):1669-80.
448. Loprinzi CL, Kugler JW, Barton DL, Dueck AC, Tschetter LK, Nelimark RA, et al. Phase III trial of gabapentin alone or in conjunction with an antidepressant in the management of hot flashes in women who have inadequate control with an antidepressant alone: NCCTG N03C5. *J Clin Oncol* 2007;25(3):308-12.
449. Pandya KJ, Raubertas RF, Flynn PJ, Hynes HE, Rosenbluth RJ, Kirshner JJ, et al. Oral clonidine in postmenopausal patients with breast cancer experiencing tamoxifen-induced hot flashes: a University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program study. *Ann Intern Med* 2000;132(10):788-93.
450. Gartner R, Jensen MB, Nielsen J, Ewertz M, Kroman N, Kehlet H. Prevalence of and factors associated with persistent pain following breast cancer surgery. *JAMA* 2009;302(18):1985-92.
451. Lawenda BD, Mondry TE, Johnstone PA. Lymphedema: a primer on the identification and management of a chronic condition in oncologic treatment. *CA Cancer J Clin* 2009;59(1):8-24.
452. Sagen A, Kåresen R, Risberg MA. Influence of physical activity on the development on arm lymphedema after breast cancer surgery. A prospective randomized controlled trial with two years follow-up. *Acta Oncol* 2009;48(4):1102-10.
453. McNeely ML, Campbell K, Ospina M, Rowe BH, Dabbs K, Klassen TP, et al. Exercise interventions for upper-limb dysfunction due to breast cancer treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(6):CD005211.
454. Cramp F, Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(2):CD006145.
455. Torres LM, Yuste Sanchez MJ, Zapico GA, Prieto MD, Mayoral del MO, Cerezo TE, et al. Effectiveness of early physiotherapy to prevent lymphoedema after surgery for breast cancer: randomised, single blinded, clinical trial. *BMJ* 2010;340:b5396.
456. Speck RM, Courneya KS, Masse LC, Duval S, Schmitz KH. An update of controlled physical activity trials in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Surviv* 2010;4(2):87-100.
457. Thune I. Kreft. I: Bahr R, red. *Aktivitetshåndboken: fysisk aktivitet i forebygging og behandling*. Oslo: Helsedirektoratet; 2008. s. 359-70.
458. Schmitz KH, Courneya KS, Matthews C, Demark-Wahnefried W, Galvao DA, Pinto BM, et al. American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc* 2010;42(7):1409-26.
459. McNeely ML, Magee DJ, Lees AW, Bagnall KM, Haykowsky M, Hanson J. The addition of manual lymph drainage to compression therapy for breast cancer related lymphedema: a randomized controlled trial. *Breast Cancer Res Treat* 2004;86(2):95-106.
460. Turnbull C, Rahman N. Genetic predisposition to breast cancer: past, present, and future. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2008;9:321-45.

461. Møller P, Hagen AI, Apold J, Mæhle L, Clark N, Fiane B, et al. Genetic epidemiology of BRCA mutations--family history detects less than 50% of the mutation carriers. *Eur J Cancer* 2007;43(11):1713-7.
462. Gadzicki D, Evans DG, Harris H, Julian-Reynier C, Nippert I, Schmidtke J, et al. Genetic testing for familial/hereditary breast cancer-comparison of guidelines and recommendations from the UK, France, the Netherlands and Germany. *J Community Genet* 2011;2(2):53-69.
463. Nasjonal helseplan (2007-2010). Særtrykk av St.prp. nr.1 (2006-2007) kapittel 6. Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet; 2009. Tilgjengelig fra: [www.regjeringen.no](http://www.regjeringen.no)
464. Norsk bryst cancer gruppe. NBCGs behandlingsanbefalinger "Blåboka" [nettdokument]. [oppdatert 2011; lest 13. feb. 2013]. Tilgjengelig fra: <http://www.nbcg.no/nbcg.blaaboka.html>
465. Nasjonal strategi for kreftområdet 2006-2009. Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet; 2006. Tilgjengelig fra: <http://www.regjeringen.no/upload/HOD/Sykehus/kreftstrategi%202006-2009.pdf>

Faglige retningslinjer utarbeides innenfor områder der Helsedirektoratet mener at en retningslinje er egnet til å forbedre kvaliteten på tjenesten. Det kan være behov for en faglig retningslinje når det er påvist for dårlig standard, stor variasjon i praksis og urimelig ressursfordeling. Faglige retningslinjer utarbeides etter en fast metode der det legges vekt på oppdatert faglig kunnskap, åpenhet, tverrfaglighet og brukermedvirkning. Begrepet retningslinjer brukes også om retningslinjer utgitt med hjemmel i forskrift, disse retningslinjene kategoriseres ikke som nasjonale faglige retningslinjer.

Helsedirektoratet  
Pb. 7000 St Olavs plass, 0130 Oslo  
Tlf.: 810 20 050  
Faks: 24 16 30 01  
[www.helsedirektoratet.no](http://www.helsedirektoratet.no)