

Bröstcancer

Nationellt vårdprogram

Versionshantering

Datum	Beskrivning av förändring
2014-11-11	Slutversion, fastställd av Regionala cancercentrum i samverkan

Rekommendationer utarbetade av nationell arbetsgrupp och fastställda av Regionala cancercentrum i samverkan 2014-11-11.

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

Ansvarigt Regionalt cancercentrum: Regionalt cancercentrum Stockholm
Gotland

Vårdprogrammet publiceras enbart som pdf-dokument och finns att ladda ner på www.cancercentrum.se

Nationellt vårdprogram Bröstcancer

ISBN: 978-91-87587-01-6

November 2014

Innehållsförteckning

1	INLEDNING.....	15
1.1	Vårdprogrammets giltighetsområde	15
1.2	Förändringar jämfört med tidigare version	15
1.3	Vårdprogrammets förankring	16
1.4	Vårdprogramgruppens sammansättning	17
1.4.1	Vårdprogramgruppen.....	19
1.4.2	Adjungerade författare	20
1.4.3	Jäv och andra bindningar	21
1.5	Evidensgradering	21
2	MÅL MED VÅRDPROGRAMMET	23
3	EPIDEMIOLOGI	24
3.1	Insjuknande	25
3.1.1	Insjuknande i olika åldersgrupper över tid	26
3.1.2	Geografiska skillnader i insjuknande	27
3.2	Överlevnad	28
3.2.1	Överlevnad i olika åldergrupper över tid	29
3.3	Dödlighet	30
3.3.1	Internationella skillnader i dödlighet	31
3.3.2	Nationella skillnader i dödlighet.....	32
3.4	Kan vi lita på statistiken?	32
3.4.1	Insjuknande	32
3.4.2	Överlevnad.....	33
3.4.3	Dödlighet	33
	Sammanfattning	34
4	NATURALHISTORIA OCH ORSAK.....	35
4.1	Definition	35
4.2	Naturalförlopp - patogenes	35
4.3	Orsak	36
4.3.1	Orsak – riskfaktorer.....	37
4.3.2	Socio-demografiska faktorer.....	37
4.3.3	Genetiska faktorer.....	37
4.3.4	Reproduktiva faktorer	38
4.3.5	Exogena och endogena hormoner.....	38
4.3.6	Livsstil - kroppskonstitution	38

4.3.7	Mammografisk bröstdensitet.....	39
4.3.8	Tidigare sjukdomar i bröstet	39
4.3.9	Möjliga riskfaktorer för bröstcancer	39
4.3.10	Mindre troliga och omtvistade riskfaktorer	40
4.3.11	Framtida studier.....	41
	Sammanfattning	41
5	PRIMÄR PREVENTION, SCREENING OCH TIDIG DIAGNOSTIK	42
5.1	Primär prevention	42
	Sammanfattning	43
	Rekommendationer	43
5.2	Screening med mammografi.....	43
5.3	Alternativa metoder.....	44
6	SYMPTOM, KLINISKA FYND OCH DIAGNOSTIK	45
6.1	Symtom	45
6.2	Diagnostik.....	45
6.2.1	Klinisk undersökning.....	45
6.2.2	Bilddiagnostik	45
6.2.3	Cytologi och vävnadsbiopsi.....	48
7	KATEGORISERING AV TUMÖREN	50
7.1	Faktorer i klinisk rutin.....	50
7.2	Genprofiler	50
7.3	”Intrinsic subtype”.....	51
7.4	Bestämning av biomarkörer på återfallspatienter.....	51
7.5	Kvalitetssäkring	52
7.6	Nya tekniker.....	52
	Sammanfattning	53
	Rekommendationer	53
8	MULTIDISCIPLINÄR KONFERENS	54
8.1	Multidisciplinär konferens	54
8.2	Sammansättning av det multidisciplinära teamet	54
8.3	Vilka patienter bör diskuteras?	54
8.4	Återfall av bröstcancer	54
8.5	Kunskapsläge	55
	Sammanfattning och rekommendation.....	55
9	NEOADJUVANT BEHANDLING	56

9.1	Neoadjuvant behandling av lokalt avancerad och operabel bröstcancer	56
9.1.1	Lokalt avancerad bröstcancer (LABC)	56
9.1.2	Betydelse och definition av patologisk komplett remission (pCR)	56
9.1.3	Neoadjuvant behandling av bröstcancer	57
9.1.4	Neoadjuvant behandling av kirurgiskt resektabel bröstcancer i stadium 2–3	57
9.1.5	Val av cytostatika och behandlingsstrategi vid neoadjuvant cytostatikabehandling	57
9.1.6	Neoadjuvant behandling vid HER2-positiv bröstcancer	59
9.1.7	Antiangiogenes-riktad neoadjuvant behandling	60
9.1.8	Endokrin neoadjuvant behandling	60
9.2	Aktuella frågeställningar	61
	Sammanfattning	62
	Rekommendationer för neoadjuvant behandling av lokalt avancerad och operabel bröstcancer	63
10	KIRURGISK BEHANDLING	65
10.1	Kirurgisk behandling av primärtumören – bröstbevarande kirurgi med partiell mastektomi	65
10.1.1	Marginaler vid bröstbevarande kirurgi	65
10.2	Kirurgisk behandling av primärtumören – mastektomi	66
10.3	Kirurgisk behandling av axillen	67
10.4	Kirurgi vid lokoregionala återfall och metastaserande sjukdom	69
10.4.1	Kirurgi vid lokoregionala återfall	69
10.4.2	Tumörreducerande kirurgi av brösttumören vid metastaserande sjukdom	70
10.5	Kirurgisk behandling vid ductal carcinoma in situ	70
10.6	Nya utvecklingslinjer för bröstbevarande kirurgi	70
10.6.1	Partiell mastektomi och onkoplastikkirurgi	70
10.7	Utvecklingslinjer för axillkirurgi	71
10.7.1	Avstå från kompletterande axillutrymning vid positiv portvaktsskörtel	71
10.7.2	Portvaktsskörtelbiopsi i samband med neoadjuvant behandling	71
	Sammanfattning	72
	Faktaruta	72

	Rekommendationer för kirurgisk behandling av patienter med primär invasiv bröstcancer	73
	Rekommendationer för kirurgisk behandling av axillen efter portvaktsskörtelbiopsi	73
10.8	Rekonstruktiv kirurgi	74
10.8.1	Känslomässiga reaktioner relaterade till bröstbevarande kirurgi, mastektomi och rekonstruktion	74
10.8.2	Onkoplastikkirurgi vid bröstbevarande kirurgi	74
10.8.3	Rekonstruktiva tekniker vid bröstbevarande kirurgi	75
10.8.4	Rekonstruktion efter mastektomi	76
10.8.5	Rekonstruktiva tekniker efter mastektomi	77
10.8.6	Riktlinjer för när omedelbar respektive sen rekonstruktion vid mastektomi kan tillämpas	80
10.8.7	Profylaktisk mastektomi vid ärftlig bröstcancer	81
	Sammanfattning	82
	Slutsatser med evidensgradering	83
	Rekommendationer	83
11	POSTOPERATIV STRÅLBEHANDLING	84
11.1	Bakgrund	84
11.2	Strålbehandling efter partiell mastektomi vid invasiv bröstcancer	85
11.2.1	Konventionell strålbehandling mot bröstet efter partiell mastektomi	85
11.2.2	Boostdos mot operationsområdet som tillägg till konventionell strålbehandling efter partiell mastektomi	86
11.2.3	Alternativ fraktionering vid postoperativ strålbehandling efter partiell mastektomi	87
11.2.4	Accelererad strålbehandling mot tumörområdet efter partiell mastektomi	87
11.3	Strålbehandling efter mastektomi vid invasiv bröstcancer	88
11.3.1	Strålbehandling mot bröstkorgsväggen efter mastektomi vid tumörer större än 5 centimeter	88
11.3.2	Lokoregional strålbehandling efter mastektomi vid tumörer mindre än 5 centimeter med lymfkörtelmetastas	88
11.3.3	Konventionell lokoregional strålbehandling efter mastektomi vid tumörer mindre än 5 centimeter utan lymfkörtelmetastaser	89

11.3.4	Konventionell lokoregional strålbehandling efter mastektomi vid tumörer mindre än 5 centimeter med 1–3 lymfkörtelmetastaser	89
11.3.5	Konventionell lokoregional strålbehandling efter mastektomi vid fler än 3 lymfkörtelmetastaser	90
11.3.6	Strålbehandling efter partiell mastektomi vid duktal cancer in situ (DCIS)	91
11.4	Ledtider för strålbehandling	91
	Sammanfattning	92
11.5	Rekommendationer för postoperativ strålbehandling	92
11.5.1	Indikationer	92
11.6	Invasiv bröstcancer	93
11.6.1	N0-sjukdom	93
	Efter partiell mastektomi	93
	Efter mastektomi	93
11.6.2	N+-sjukdom – efter partiell mastektomi	94
11.6.3	N+-sjukdom – efter mastektomi	95
11.6.4	Duktal cancer in situ	96
12	ADJUVANT MEDICINSK BEHANDLING MED DIREKT ENDOKRINT VERKANDE MEDICINER	98
12.1	Allmänt om adjuvant medicinsk behandling	98
12.2	Adjuvant endokrin behandling	98
12.2.1	Tamoxifen	99
12.2.2	Aromatashämmande läkemedel	100
12.2.3	Ooforektomi och ovariell suppression	102
12.2.4	Hur fastställer man menopausalt status och vilka patienter bör inte få primär aromatashämmar-behandling?	104
	Sammanfattning	105
	Rekommendationer	106
12.3	Östrogenbristsymtom	108
	Rekommendationer	109
12.4	Lokala östrogenbristsymtom	109
12.4.1	Bakgrund	109
12.4.2	Patogenes	109
12.4.3	Behandling	109
	Sammanfattning	111
	Rekommendationer	111

13	ADJUVANT CYTOSTATIKABEHANDLING	112
13.1	Cytostatikabehandling, data från EBCTCG:s metaanalyser.....	112
	Sammanfattning	113
13.2	Cytostatikabehandling, data från andra relevanta studier	114
13.2.1	Dosintensiv adjuvant cytostatikabehandling.....	114
13.2.2	Veckovis taxanbehandling	114
13.2.3	Dostät taxanbaserad behandling	114
13.2.4	Kapcitabinbaserade regimer.....	116
13.2.5	Ledtider för cytostatikabehandling.....	116
	Sammanfattning	117
	Rekommendationer	118
	Rekommendationer för tillväxtfaktorerna G-CSF och erytropoetin vid adjuvant och neoadjuvant cytostatikabehandling	119
14	MÅLINRIKTAD ADJUVANT LÄKEMEDELSBEHANDLING.....	120
14.1.1	Adjuvant trastuzumab	120
14.1.2	Bevacizumab som adjuvant behandling vid trippelnegativ bröstcancer	122
	Sammanfattning	122
	Rekommendationer för HER2-positiv primär bröstcancer	123
15	ADJUVANT BEHANDLING MED BISFOSFONATER	124
15.1	Bakgrund	124
15.2	Resultat	124
	Sammanfattning	125
	Rekommendationer	125
16	BRÖSTCANCER I SAMBAND MED GRAVIDITET.....	126
16.1	Inledning	126
16.2	Utredning	126
16.2.1	Metastasutredning.....	126
16.3	Kirurgi	127
16.3.1	Portvaktsskörteln.....	127
16.4	Strålbehandling.....	127
16.5	Cytostatikabehandling	127
16.6	Endokrin behandling och anti-HER2-baserad behandling	129
16.7	Graviditet efter bröstcancerbehandling.....	129
16.8	Förlust av fertilitet vid bröstcancerbehandling	130

16.8.1	GnRH-profylax	131
16.8.2	Embryofrysning.....	131
16.8.3	Äggfrysning	131
16.8.4	Vävnadsfrysning	132
16.9	Preventivmedel efter bröstcancerbehandling	132
	Sammanfattning	133
	Rekommendationer	133
17	BRÖSTCANCERBEHANDLING AV ÄLDRE KVINNOR	134
17.1	Bakgrund	134
17.2	Allmänna principer för primärutredning	136
17.3	Allmänna principer för kirurgi.....	136
17.4	Postoperativ strålbehandling.....	138
17.5	Postoperativ endokrin behandling.....	139
17.6	Postoperativ cytostatikabehandling.....	139
17.7	Postoperativ trastuzumabbehandling	140
17.8	Uppföljning efter behandling.....	140
	Sammanfattning och rekommendationer	141
18	UPPFÖLJNING	142
18.1	Planering.....	142
18.2	Konventionell uppföljning	142
18.3	Intensivuppföljning.....	142
18.3.1	Sjukhusspecialistuppföljning eller uppföljning av allmänläkare.....	142
18.3.2	Specialistläkaruppföljning med standardintervall jämfört med reducerade intervall.....	143
18.3.3	Patientbehovsstyrd uppföljning med bröstsjuksköterska jämfört med standarduppföljning av specialistläkare.....	143
18.3.4	Telefonuppföljning av sjuksköterska jämfört med standarduppföljning på sjukhus.....	143
18.4	Kontralateral bröstcancer	144
18.5	Riktlinjer	144
	Sammanfattning och rekommendationer	146
19	UTREDNING, UPPFÖLJNING OCH OMHÄNDERTAGANDE AV PERSONER MED MISSTÄNKT ÄRFTLIGT ÖKAD RISK FÖR BRÖST- OCH ÄGGSTOCKSCANCER	147
19.1	Ärftlighet vid bröst- och äggstockscancer	147
19.2	Cancergenetisk utredning och uppföljning	147

19.3	Mutationsscreening.....	148
19.3.1	Resultat av mutationsscreening.....	149
19.4	Presymtomatisk testning av tidigare friska familjemedlemmar	149
19.5	Sjukdomspenetrans vid ärftliga BRCA1- och BRCA2-mutationer	149
19.5.1	Kontralateral bröstcancer	150
19.6	Uppföljning och riskreducerande kirurgi	150
19.6.1	Mammografi	150
19.6.2	Ultraljud och magnetresonanstomografi (MR)	151
19.6.3	Screening av kvinnor med ökad risk för äggstockscancer	151
19.6.4	Riskreducerande mastektomi	151
19.6.5	Riskreducerande salpingooforektomi.....	152
	Rekommenderad uppföljning av individer utan tidigare cancerdiagnos men med ärftligt ökad risk för bröst- och äggstocks- eller äggledarcancer	153
	Rekommenderad uppföljning av kvinnor som behandlats för ärftlig bröst- alternativt äggstocks- eller äggledarcancer	155
	Rekommenderad uppföljning av friska kvinnor som har genomgått riskreducerande kirurgi av bröst eller äggstockar	156
	Sammanfattning	157
20	BEHANDLING AV METASTASERAD SJUKDOM.....	158
20.1	Bakgrund	158
20.2	Utredning vid MBC.....	158
	Sammanfattning	159
20.3	Endokrin behandling vid metastatisk sjukdom.....	160
	Sammanfattning	162
20.4	Cytostatikabehandling vid metastatisk sjukdom	163
20.4.1	Allmänna principer	163
20.4.2	Första linjens cytostatikabehandling	163
20.4.3	Andra och tredje linjens cytostatikabehandling vid MBC	165
	Sammanfattning	168
20.5	Målriktad läkemedelsbehandling vid metastatisk sjukdom.....	168
20.5.1	HER2-receptorblockerande läkemedel vid metastatisk sjukdom.....	168
	Sammanfattning	173

20.5.2	Angiogeneshämmande läkemedel.....	173
	Sammanfattning	174
20.6	Skelettstärkande behandling vid metastatisk sjukdom	174
	Sammanfattning	175
20.6.1	Tillväxtfaktorerna erythropoetin och G-CSF/GM-CSF.....	175
	Sammanfattning	175
20.6.2	Anti-emetikaterapier för att förhindra cytostatikainducerat illamående och kräkningar	175
20.6.3	Aktuella frågeställningar för behandling av metastatisk sjukdom.....	176
	Rekommendationer för MBC-utredning.....	176
	Behandlingsrekommendationer för metastaserad bröstcancer	177
	Rekommendationer för endokrin behandling vid MBC.....	178
	Rekommendationer för cytostatikabehandling vid MBC.....	178
	Rekommendationer för HER2-riktad behandling vid MBC	179
	Rekommendationer för bevacizumab vid MBC	179
	Rekommendationer för skelettstärkande behandling vid MBC	179
	Rekommendationer för antiemetika vid cytostatikabehandling	180
	Rekommendationer för tillväxtfaktorerna G-CSF och erythropoetin vid adjuvant cytostatikabehandling och metastatisk sjukdom	180
21	BEHANDLING AV OLIGOMETASTASER	181
21.1	Tidigare resultat av behandling av metastaserad bröstcancer med långtidsuppföljning.....	181
21.1.1	Lokalbehandling vid disseminerad sjukdom vid diagnos.....	181
21.2	Kirurgi vid solitära lung- och levermetastaser	182
21.2.1	Lungmetastaser	182
21.2.2	Levermetastaser	182
21.2.3	Skelettmetastaser	183
21.3	Stereotaktisk strålbehandling.....	184
21.4	Radiofrekvensbehandling	185
21.5	CNS-metastaser.....	185
	Sammanfattning	187
	Rekommendationer	188
22	PSYKOSOCIALT OMHÄNDERTAGANDE OCH REHABILITERING.....	189

22.1	Psykosociala problem i samband med bröstcancer och behandling	189
22.1.1	Fatigue	189
22.1.2	Sömnstörningar	189
22.1.3	Ångest	189
22.1.4	Depression	190
22.1.5	Försämrad livskvalitet.....	190
22.1.6	Kognitiv funktionsnedsättning	190
22.1.7	Hjärnans grå substans och kognitiv funktionsnedsättning	191
22.1.8	Cytostatikabehandling och kognitiv funktionsnedsättning	191
22.1.9	Endokrin behandling och kognitiv funktionsnedsättning.....	191
22.1.10	Subjektiv kognitiv funktionsnedsättning	191
	Sammanfattning	192
22.2	Icke-medicinska åtgärder för att behandla och förebygga psykosociala problem vid bröstcancer och behandling	192
22.2.1	Fysisk aktivitet.....	192
22.2.2	Fysisk aktivitet och risk för bröstcancer.....	192
22.2.3	Fysisk aktivitet och risk för död i bröstcancer.....	192
22.2.4	Fysisk aktivitet och psykosociala problem hos bröstcancerpatienter.....	192
22.3	Psykologisk behandling	193
22.3.1	Psykologisk behandling för att minska psykologiska problem hos nydiagnostiserade bröstcancerpatienter	193
22.3.2	Psykologisk behandling av smärta vid bröstcancer.....	194
22.3.3	Psykologisk behandling vid metastaserande bröstcancer	194
22.3.4	Positiv psykologisk behandling vid bröstcancer.....	195
22.4	Mindfulnessbehandling och yoga vid bröstcancer.....	195
22.4.1	Mindfulnessbehandling	195
22.4.2	Yoga och bröstcancer.....	196
22.5	Dans och rörelsebehandling för att påverka psykiska problem vid cancer	196
22.6	Konstterapi.....	196
22.7	Psykologiska problem och dess behandling hos män med bröstcancer	197
22.7.1	Psykologiska problem hos män med bröstcancer	197
	Sammanfattning och rekommendationer	198
22.8	Lymfödem, rörlighet och styrka i armen	199

	Rekommendationer	199
22.9	Kirurgisk behandling av avancerat lymfödem där gängse behandling sviktat	200
	Sammanfattning	201
	Rekommendation	201
23	OMVÅRDNADSASPEKTER	202
23.1	Kontaktsjuksköterska	202
	Sammanfattning	203
	Rekommendationer	203
23.2	Omvårdnad i samband med diagnostisering och diagnosbesked	203
23.2.1	Diagnosbesked	203
23.2.2	Uppföljningssamtal med kontaktsjuksköterska	203
	Sammanfattning	205
	Rekommendationer	205
23.3	Omvårdnad vid kirurgi	205
23.3.1	Information före hemgång	205
23.3.2	Utprovning av protes	205
23.3.3	Remiss till sjukgymnast	205
23.3.4	Återbesök	206
	Sammanfattning	206
	Rekommendationer	206
23.4	Omvårdnad vid strålbehandling	206
23.4.1	Vanliga strålreaktioner i huden	206
23.4.2	Daglig hudvård	207
23.4.3	Val av hudvårdsprodukter	207
23.4.4	Behandling av sår	207
23.4.5	Psykosocialt omhändertagande	208
	Sammanfattning	208
	Rekommendationer	208
23.5	Omvårdnad vid endokrin behandling	208
23.5.1	Information om biverkningar	208
23.5.2	Värmevallningar	209
23.5.3	Torra slemhinnor	209
23.5.4	Smärta från skelett och leder	209
	Sammanfattning	210

	Rekommendationer	210
23.6	Omvårdnad vid cytostatikabehandling.....	210
23.6.1	Uppföljning av symtom och biverkningar.....	210
23.6.2	Benmärgstoxicitet	211
23.6.3	Illamående och kräkningar	211
23.6.4	Mukosit.....	211
23.6.5	Håravfall – alopeci.....	212
23.6.6	Cytostatikainducerad perifer neuropati.....	212
23.6.7	Fatigue	213
	Sammanfattning	213
	Rekommendationer	213
23.7	Omvårdnad vid målriktad behandling.....	213
23.7.1	Hudbiverkningar	213
23.7.2	Diarré	213
23.7.3	Hjärtpåverkan.....	213
23.7.4	Fatigue	213
	Sammanfattning	214
	Rekommendationer	214
24	PALLIATIV VÅRD OCH INSATSER	215
24.1	Om kontaktsjuksköterskor i den palliativa bröstcancervården.....	215
25	UNDERLAG FÖR NIVÅSTRUKTURERING	216
25.1	Bakgrund	216
25.2	Nuvarande nivåstrukturering och utveckling	216
25.2.1	Regional strukturering	216
25.2.2	Nationell nivåstrukturering	217
25.3	Framtidsscenario.....	218
	Sammanfattning	218
26	NATIONELLA KVALITETSREGISTER FÖR BRÖSTCANCER	219
26.1.1	Registrets sammanfattning av svensk bröstcancervård	219
26.1.2	Områden med klar förbättringspotential	220
27	KVALITETSINDIKATORER OCH MÅLNIVÅER.....	221
27.1	Urval av indikatorer	221
27.2	Grunder för målnivåerna	221
28	REFERENSER	224

1 INLEDNING

1.1 Vårdprogrammets giltighetsområde

Detta vårdprogram inkluderar preventionsstrategier för bröstcancer, men denna version har ett starkt fokus på behandling av primär bröstcancer, behandling av återfall samt omvårdnadsåtgärder som är relaterade till dessa medicinska åtgärder. Så kallade ”senpalliativa” åtgärder och strategier beskrivs inte i detta program, utan vi hänvisar till det specifika vårdprogrammet för detta område.

Det nationella bröstcancervårdprogrammet har tillkommit i enlighet med den mer detaljerade beskrivningen i avsnitt 1.2 nedan, och bygger på upprepade evidensbaserade genomgångar av kunskapsläget sedan år 2000 av Swedish Breast Cancer Group/Svenska Bröstcancergruppen/SweBCG). Även det nuvarande programmet är evidensbaserat och det finns en utomordentlig tydlig samklang med Socialstyrelsens nationella riktlinjer som publicerades 23 april 2014.

<http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/19383/2014-4-2.pdf>. Samstämmighet har varit möjligt att uppnå genom att majoriteten av medlemmarna i SweBCG deltagit både i utarbetandet av Socialstyrelsens nationella riktlinjer och i skrivande av detta nationella vårdprogram. Vårdprogrammet betonar tydligt evidensen för olika åtgärder samt den relativa och absoluta nyttan med olika interventioner.

I något fall har central kunskap tillkommit sedan Socialstyrelsens nationella riktlinjer skrevs. För att ha ett levande nationellt vårdprogram har gruppen funnit det viktigt att även föra in denna typ av dokumentation eftersom det var frågan om tydlig ny medicinsk information med positiv effekt på överlevnaden för patienter med vissa undergrupper av bröstcancer.

Bakom vårdprogrammets skrivningar, tolkningar och behandlingsrekommendationer står hela SweBCG med medlemmarna listade i avsnitt 1.4, och de speciellt utsedda regionala representanterna i avsnitt 1.3.

1.2 Förändringar jämfört med tidigare version

De sex sjukvårdsregionerna i landet har haft regionala vårdprogram sedan 80-talet, även om någon enstaka region fick ett regionalt program först på 90-talet. Inom ramen för SweBCG utarbetades det första nationella vårdprogrammet (benämnt nationella riktlinjer) redan år 2000, i samverkan med de regionala representanter som hade varit ansvariga för sina respektive regionala vårdprogram. Dessa ”nationella riktlinjer” i SweBCG:s regi har sedan fortlöpande uppdaterats. Vissa avsnitt såsom systembehandlingskapitlet har uppdaterats med ett till två års mellanrum sedan år 2000, medan andra kapitel har uppdaterats mer sällan. År 2013 beslutade SweBCG att i stället kalla sina tidigare nationella riktlinjer för ett nationellt vårdprogram. Detta nationella vårdprogram i RCC:s regi är alltså baserat på SweBCG:s tidigare nationella vårdprogram eller nationella riktlinjer, men vissa kapitel är helt omskrivna och andra kapitel är helt nya.

1.3 Vårdprogrammets förankring

SweBCG har sedan 80-talet arbetat enligt principen att var och en av de sex sjukvårdsregionerna utser en onkolog- och kirurgrepresentant. Dessutom har gruppen innehållit speciellt utnämnda experter inom området patologi och morfologisk diagnostik, prognos- och behandlingsprediktiva faktorer, biostatistik, radiologi, vårdvetenskap omfattande kontaktsjuksköterskekompetens och omvårdnadsforskning. Utöver detta har SweBCG sedan många år haft patientrepresentation; traditionen har varit att ordföranden i Bröstcancerföreningarnas Riksorganisation (BRO) är medlem i gruppen.

SweBCG har hela tiden starkt betonat vikten och behovet av tydlig vetenskaplig meritering hos personerna som ska delta i vårdprogramarbetet. Verksamheten regleras via stadgar, se www.swebcg.se. SweBCG har haft en långvarig tradition av att parallellt med vårdprogramarbetet genomföra prospektiva och randomiserade studier inom olika delområden av bröstcancer. För detaljer, var god se SweBCG:s hemsida, www.swebcg.se. I detta vårdprogram har RCC i samverkan med SweBCG utsett en regional representant från respektive sjukvårdsregion, enligt följande lista.

Norra sjukvårdsregionen:	Överläkare Nils-Olof Bengtsson
Uppsala Örebro sjukvårdsregion:	Docent och verksamhetschef Johan Ahlgren
Stockholm Gotlands sjukvårdsregion:	Professor och överläkare Jan Frisell
Sydöstra sjukvårdsregionen:	Professor och överläkare Charlotta Dabrosin
Västra sjukvårdsregionen:	Medicine doktor och överläkare Zakaria Einbeigi
Södra sjukvårdsregionen:	Docent och överläkare Lisa Rydén

Vårdprogrammet har utarbetats på uppdrag av RCC i samverkan, som har utsett professor och överläkare Jonas Bergh till vårdprogramgruppens ordförande.

I den första remissrundan inbjöds nedanstående organisationer att lämna synpunkter på en preliminär version av vårdprogrammet. Flera av synpunkterna resulterade i förändringar i texten.

- Svenska Läkaresällskapet
- Svensk sjuksköterskeförening
- Sjuksköterskor i Cancervård
- Svensk förening för lymfologi
- Bröstcancerföreningarnas Riksorganisation – BRO
- Svenska ödemförbundet
- Legitimerade sjukgymnasters riksförbund – Sektionen för onkologi och palliativ medicin.

Efter den första remissrundan sammanställdes de inkomna synpunkterna och programmet reviderades. Sedan skickades vårdprogrammet på ytterligare en remissrunda, till landstingens linjeorganisationer för att få kommentarer kring organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av vårdprogrammet.

1.4 Vårdprogramgruppens sammansättning

SweBCG har följande medlemmar:

Jonas Bergh <i>ordförande RCC:s nationella vårdprogramgrupp för bröstcancer samt ordförande SweBCG</i>	Professor, överläkare	Onkolog	Radiumhemmet, Onkologiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset och Karolinska Institutet, Stockholm
Jan Frisell <i>vice ordförande SweBCG</i>	Professor, överläkare	Kirurg	Bröst- och endokrinkirurgiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm
Lisa Rydén <i>sekreterare SweBCG</i>	Docent, överläkare	Kirurg	Kirurgiska kliniken, Skånes Universitetssjukhus, Lund
Per Malmström <i>sekreterare SweBCG</i>	Professor, överläkare	Onkolog	Skånes Onkologiska klinik, Skånes Universitetssjukhus, Lund
Johan Ahlgren	Docent, verksamhetschef, överläkare	Onkolog	Onkologkliniken, Universitetssjukhuset, Örebro
Edward Azavedo	Docent, överläkare, sektionschef	Radiolog	Mammografiavd., Röntgenkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm
Pär-Ola Bendahl	Docent	Biostatistiker	Avdelningen för Onkologi, IKVL, Lunds Universitet, Lund

Nils-Olof Bengtsson	Överläkare	Onkolog	Onkologiska kliniken, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå
Elizabeth Bergsten Nordström	Ordförande BRO		Bröstcancerföreningarnas Riksorganisation, Sundbyberg
Yvonne Brandberg	Professor	Psykolog	Institutionen för onkologi/patologi, Karolinska Institutet, Stockholm
Charlotta Dabrosin	Professor, överläkare	Onkolog, gynekolog	Onkologiska kliniken, Universitetssjukhuset, Linköping
Zakaria Einbeigi	Med.dr, överläkare, sektionschef	Onkolog	Jubileumskliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg
Mårten Fernö	Professor		Avdelningen för Onkologi, IKVL, Lunds Universitet, Lund
Tommy Fornander	Docent, överläkare	Onkolog	Onkologikliniken, Södersjukhuset, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm
Irma Fredriksson	Med.dr, överläkare	Kirurg	Bröst- och endokrinkirurgiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna
Dorthe Grabau	Överläkare	Patolog	Labmedicin Skåne, Klinisk Patologi, Lund
Barbro Linderholm*	Docent, överläkare	Onkolog	Onkologiska kliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg
Henrik Lindman*	Med.dr, överläkare	Onkolog	Onkologiska kliniken, Akademiska Sjukhuset, Uppsala
Niklas Loman	Med.dr, överläkare	Onkolog	Skånes Onkologiska klinik, Skånes Universitetssjukhus, Lund

Roger Olofsson	Med.dr, överläkare	Kirurg	Jubileumskliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg
Elisabeth Rados	Leg. sjuksköterska	Bröstsjuksköterska	Bröstenheten, kirurgi, Västmanlands sjukhus, Västerås
Malin Sund	Professor, överläkare	Kirurg	Kirurgiska kliniken, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå
Marie Sundqvist	Med.dr, överläkare	Kirurg	Kirurgkliniken, Länssjukhuset, Kalmar
Fredrik Wärnberg	Docent	Kirurg	Kirurgkliniken, Akademiska Sjukhuset; Uppsala
Kala Hatti Önnerfelt	Leg. sjuksköterska	Bröstsjuksköterska	Skånes Onkologiska klinik, Skånes Universitetssjukhus, Lund

** Representant från den "Bröstonkologiska föreningen", roterande schema.*

1.4.1 Vårdprogramgruppen

Hela SweBCG står bakom programmet även om det finns en grupp med speciellt ansvar för vårdprogrammet. Ordförande har fungerat som redaktör, och följande personer har varit i huvudsak ansvariga för olika kapitel:

Ordförande

JONAS BERGH, professor och överläkare, Radiumhemmet, Onkologiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Karolinska Institutet, Stockholm

JOHAN AHLGREN, docent och överläkare, Onkologkliniken, Universitetssjukhuset, Örebro

EDWARD AZAVEDO, docent och överläkare, Röntgenkliniken, Mammografiavdelningen, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

NILS-OLOF BENGTTSSON, överläkare, Onkologiska kliniken, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå

ELIZABETH BERGSTEN NORDSTRÖM, Ordförande BRO, Sundbyberg

YVONNE BRANDBERG, professor och psykolog, Kliniken för onkologi/patologi, Karolinska Institutet, Stockholm

CHARLOTTA DABROSIN, professor och överläkare, Onkologiska kliniken, Universitetssjukhuset, Linköping

ZAKARIA EINBEIGI, med.dr, överläkare, Onkologiska kliniken, Jubileumskliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

MÄRTEN FERNÖ, professor, Avd. för onkologi, IKVL, Lunds Universitet, Lund

IRMA FREDRIKSSON, med.dr och överläkare, Bröst- och endokrinkirurgiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

JAN FRISELL, professor och överläkare, Bröst- och endokrinkirurgiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Karolinska Institutet, Stockholm

DORTHE GRABAU, överläkare, Labmedicin Skåne, Klinisk patologi, Lund

BARBRO LINDERHOLM, docent och överläkare, Onkologiska kliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

NIKLAS LOMAN, med.dr och överläkare, Skånes Onkologiska klinik, Skånes Universitetssjukhus, Lund

PER MALMSTRÖM, professor och överläkare, Skånes Onkologiska klinik, Skånes Universitetssjukhus, Lund

ELISABETH RADOS, leg. sjuksköterska, Bröstenheten, kirurgi, Västmanlands sjukhus, Västerås

LISA RYDÉN, docent och överläkare, kirurgiska kliniken, Skånes Universitetssjukhus, Lund

FREDRIK WÄRNBERG, docent, Kirurgkliniken, Akademiska Sjukhuset, Uppsala

1.4.2 Adjungerade författare

CHRISTINA ARIN-ÅKESSON, leg. sjuksköterska, Kirurgmottagningen, Höglandssjukhuset, Eksjö

CECILIA AREVALD, leg. sjuksköterska, Bröstcentrum, Bröst- och endokrinkirurgiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna

TINA BONDESSON, chefssjuksköterska Onkologkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm, processledare RCC, Stockholm Gotland

HÅKAN BRORSON, docent och överläkare, Plastikkirurgiska kliniken, Malmö

SUSSANNE BÖRJESON, leg. sjuksköterska, docent, klinisk lektor i onkologisk omvårdnad vid Avd. för omvårdnad, Institutionen för medicin och hälsa, Linköpings Universitet och Centrum för kirurgi, ortopedi och cancervård, Landstinget i Östergötland

CATHARINA ERIKSEN, med.dr, överläkare plastikkirurgi, Kirurgkliniken, Södersjukhuset och Capio S:t Görans sjukhus, Stockholm

MARGARETA GUNNARSSON, leg. sjuksköterska, Onkologkliniken, Universitetssjukhuset, Linköping

EVA GUSTAFSSON, tf områdeschef, med. mag., specialistsjuksköterska Onkologiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset

MARIANN IIRISTO, överläkare, Onkologkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm, projektledare, RCC, Stockholm Gotland

BIRGITTA JOHANSSON, universitetslektor i onkologisk omvårdnad, Institutionen för radiologi, onkologi och strålvetenskap, Uppsala universitet.

KARIN JOHANSSON, docent och sjukgymnast, Lymfödemmottagningen, Skånes onkologiska klinik, Skånes Universitetssjukhus

JONAS MANJER, professor i cancerrpidemiologi och underläkare, Plastikkirurgiska kliniken, Skånes Universitetssjukhus Malmö

KERSTIN SANDELIN, professor och överläkare, Bröst- och endokrinkirurgiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Karolinska Institutet, Stockholm

KARINA SANDSTRÖM, leg. sjuksköterska, Enhetschef, EFB Helsingborgs lasarett, Helsingborg

LENA SHARP, med. dr., leg. onkologisjuksköterska, Regionalt cancercentrum, Stockholm Gotland

YVONNE WENGSTRÖM, med.dr och docent, leg. onkologisjuksköterska, Institutionen för neurobiologi Vårdvetenskap och Samhälle för Omvårdnad, Karolinska Institutet

1.4.3 Jäv och andra bindningar

SweBCG har sedan många år på årlig basis uppdaterat jävsdeklarationerna för alla medlemmar. Jävsdeklarationerna för respektive författare finns tillgängliga på SweBCG:s webbplats (www.swebcg.se). Vi har också tagit in individuella jävsdeklarationer för författare som inte varit medlemmar i SweBCG och/eller som är adjungerade författare. Kapitelförfattare och övriga ansvariga är utvalda så att de ska ha expertkunskap inom sina respektive områden och utifrån befintliga jävsdeklarationer finns ingen relevant jävsproblematik visavi skrivningarna i kapitlen, inkluderande evidensgradering och slutsatser.

1.5 Evidensgradering

I dag används ett flertal system för evidensgradering i vården. I detta dokument används den modifierade version av GRADE-systemet som tagits fram av Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU). Läs mer om systemet här:

http://www.sbu.se/upload/ebm/metodbok/SBUshandbok_Kapitel10.pdf

Detta innebär att styrkan i behandlingsrekommendationerna graderas enligt följande:

Starkt vetenskapligt underlag (++++)

Rekommendationen bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet utan försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Måttligt starkt vetenskapligt underlag (+++)

Rekommendationen bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med förekomst av enstaka försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Begränsat vetenskapligt underlag (++)

Rekommendationen bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Otillräckligt vetenskapligt underlag (+)

När vetenskapligt underlag saknas, tillgängliga studier har låg kvalitet eller studier av likartad kvalitet är motsäggande anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

Utifrån evidensstyrkan har behandlings- och åtgärdsrekommendationer angetts för respektive åtgärd.

Behandlingsrekommendation A: *Konsistenta data utifrån flera* randomiserade studier eller metaanalyser.

Behandlingsrekommendation B: I allmänhet *konsistenta data* från en randomiserad studie med ”låg power”, en icke- randomiserad studie, en fall-kontrollstudie eller fallrapporter.

Behandlingsrekommendation C: Inkonsistenta data från en randomiserad studie med ”låg power”, en icke-randomiserad studie, en fall-kontrollstudie eller fallrapporter.

Behandlingsrekommendation D: Inga systematiska data.

2 MÅL MED VÅRDPROGRAMMET

SweBCG etablerade ett nationellt vårdprogram benämnt nationella riktlinjer redan år 2000. Syftet med programmet var att åstadkomma regional samverkan och försöka få en nationell samsyn avseende diagnostik, behandling och uppföljning av bröstcancer. Vårdprogrammet har kontinuerligt uppdaterats, speciellt inom de områden där utvecklingen har varit snabbast och tydligast vad det gäller medicinsk behandling vid primär bröstcancer samt inom återfallsbehandling. Denna typ av fortlöpande uppdatering, speciellt inom området medicinsk behandling, är en grundförutsättning för att vårdprogrammet ska reflektera moderna och evidensbaserade behandlingar, som på ett likvärdigt sätt måste komma alla patienter till del.

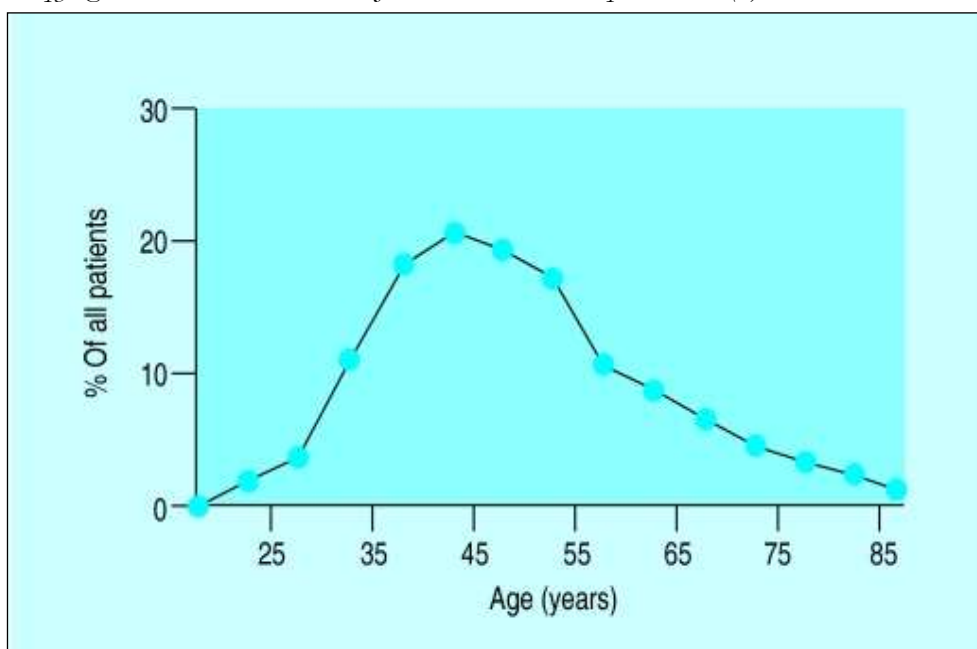
Några av medlemmarna i Svenska Bröstcancergruppen deltar också i arbetet med det nationella kvalitetsregistret, som arbetar i tät samverkan med respektive regionalt cancercentrum, allt med syftet att få en bröstcancersjukvård av högsta internationella klass.

Vårdprogrammet syftar till att erbjuda alla bröstcancerpatienter i hela Sverige sjukvård av högsta internationella klass, allt enligt beskrivningarna i detta vårdprogram.

3 EPIDEMIOLOGI

Mer än var tionde kvinna i Sverige kommer att drabbas av bröstcancer under sitt liv. År 2012 registrerades 8 490 diagnostillfällen med bröstcancer och 1 450 kvinnor avled i sjukdomen. Sjukligheten bland män är mycket låg och 2012 registrerades endast 41 fall bland män. Det fanns 2011 också 94 406 kvinnor som tidigare fått diagnosen och som fortfarande var i livet. Detta gör bröstcancer till den i särklass vanligaste cancerformen bland kvinnor (cirka 30 % av all cancer hos kvinnor); men prognosen är bättre än för många andra cancersjukdomar och 2012 dog fler kvinnor i Sverige av lungcancer ($n = 1\,705$) samtidigt som antalet döda kvinnor i tjock- och ändtarmscancer var nästan detsamma ($n = 1\,304$) (1-3). Bland de kvinnor som dör före 65 års ålder är dock bröstcancer en vanlig dödsorsak (4) (figur 1).

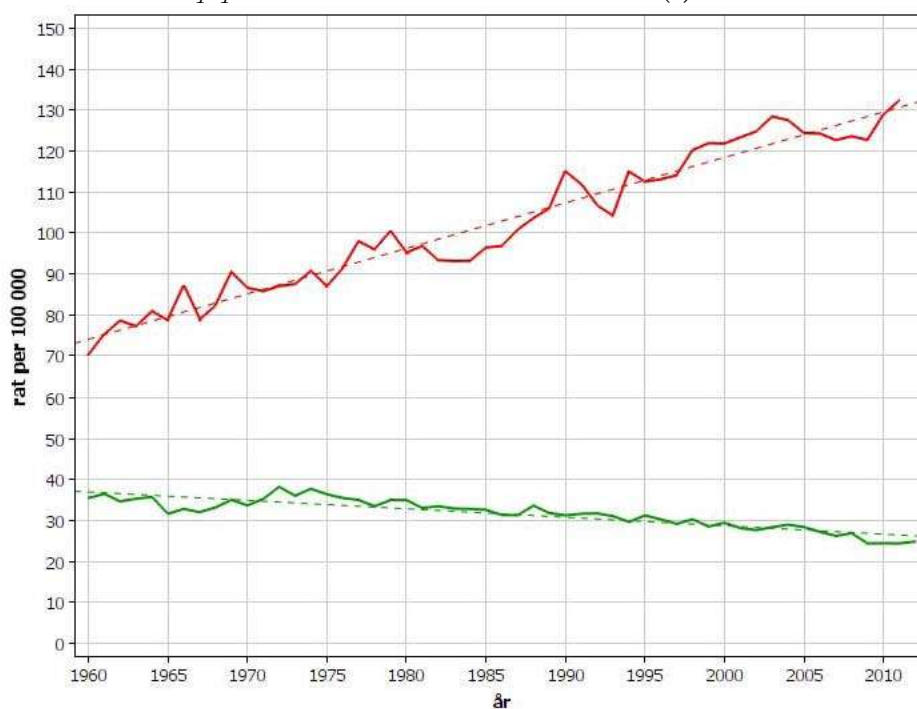
*Figur 1. Bröstcancer som dödsorsak bland kvinnor i olika åldrar.
Copyright 2000, British Medical Journal. Printed with permission (4).*



3.1 Insjuknande

Den åldersstandardiserade incidensen i bröstcancer har nära fördubblats sedan 1960 räknat per 100 000 kvinnor, se figur 2 (3). I absoluta tal var ökningen ännu mer påtaglig: från 2 406 diagnoser 1960 till 8 490 insjuknanden 2012 (1).

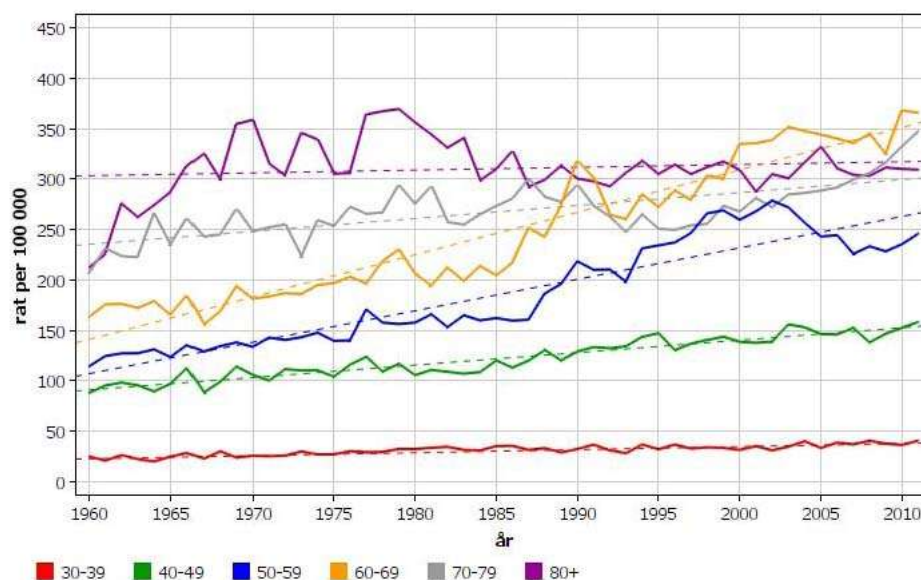
Figur 2. Insjuknande (röd) och dödlighet (grön) över tid. Åldersstandardiserat efter den nordiska standardpopulationen 2000. Källa: NORDCAN (3).



3.1.1 Insjuknande i olika åldersgrupper över tid

Studerar man insjuknande över tid uppdelat på olika åldersgrupper ser man att incidensen ökat mest i åldrarna 50–59 år och 60–69 år, se figur 3. En måttlig ökning ses sedan också i alla övriga åldersgrupper. Tidigare var insjuknandet högst bland de äldsta kvinnorna medan det nu är gruppen 60–69 år som har den högsta incidensen (3).

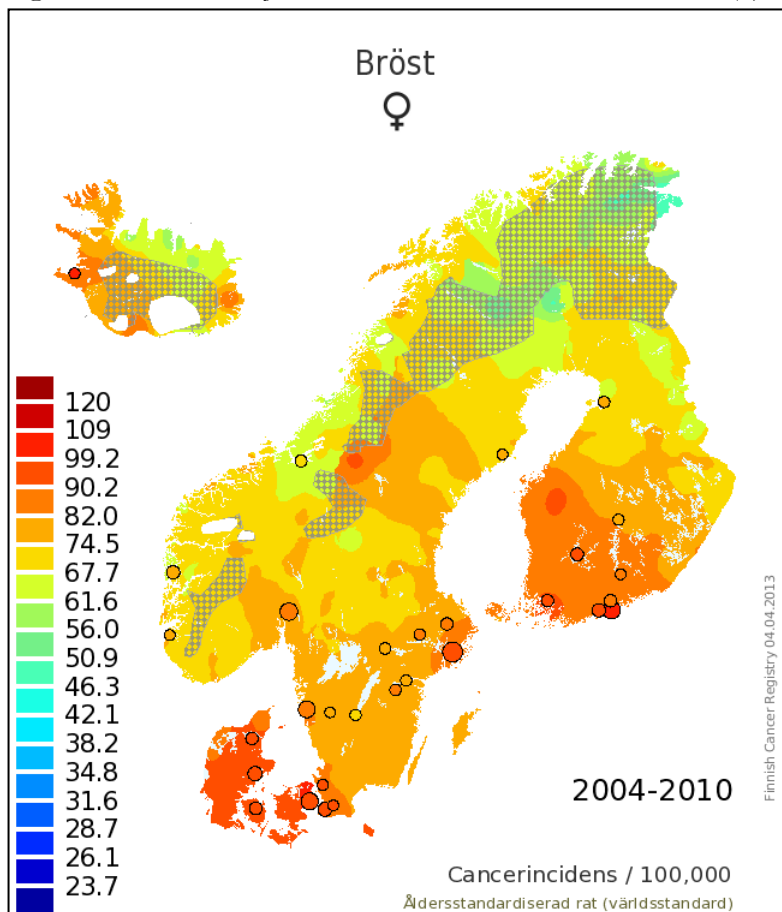
Figur 3: Insjuknande i olika åldersgrupper över tid. Källa: NORDCAN (3).



3.1.2 Geografiska skillnader i insjukande

Inom Sverige och Norden finns betydande geografiska skillnader i insjuknande, se figur 4. Sedan många år finns en nord-sydlig gradient med högst incidens i söder. Storstadsområdena har i förhållande till övriga delar av landet också en hög incidens (3).

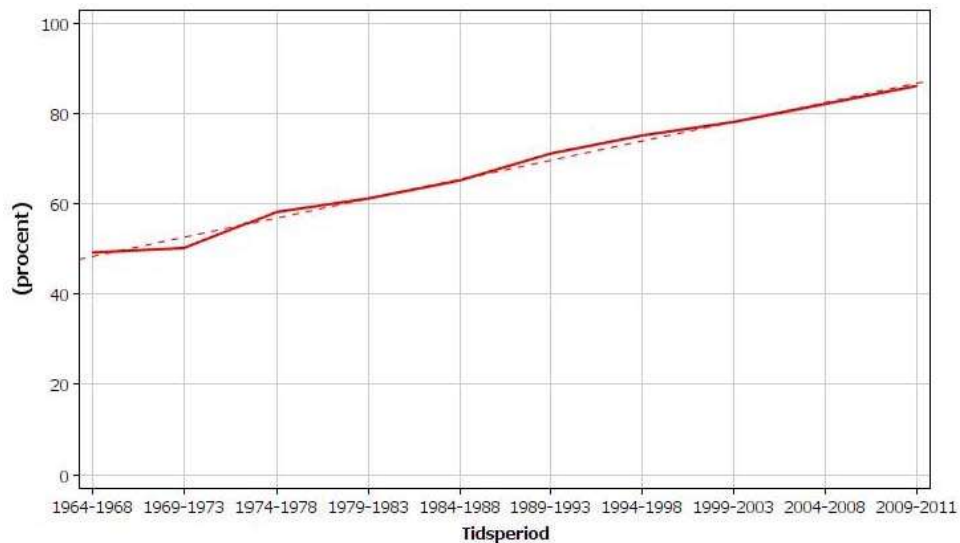
Figur 4: Skillnader i insjuknande i Norden. Källa: NORDCAN (3).



3.2 Överlevnad

Relativ 10-årsöverlevnad kan tolkas som den andel patienter som skulle ha levt i 10 år efter diagnosen i frånvaro av andra dödsorsaker. Sedan början av 60-talet har 10-årsöverlevnaden gått från knappt 50 % till drygt 80 %, se figur 5. På motsvarande sätt har 5-årsöverlevnaden ökat från drygt 60 % till cirka 90 % (3). Överlevnaden är mycket starkt beroende av stadium vid diagnos och 5-årsöverlevnaden för en kvinna med en stadium 0–1-tumör är nära 100 %, för stadium 2 cirka 80 %, för stadium 3 ungefär 60 % och för stadium 4 endast 20 % (2).

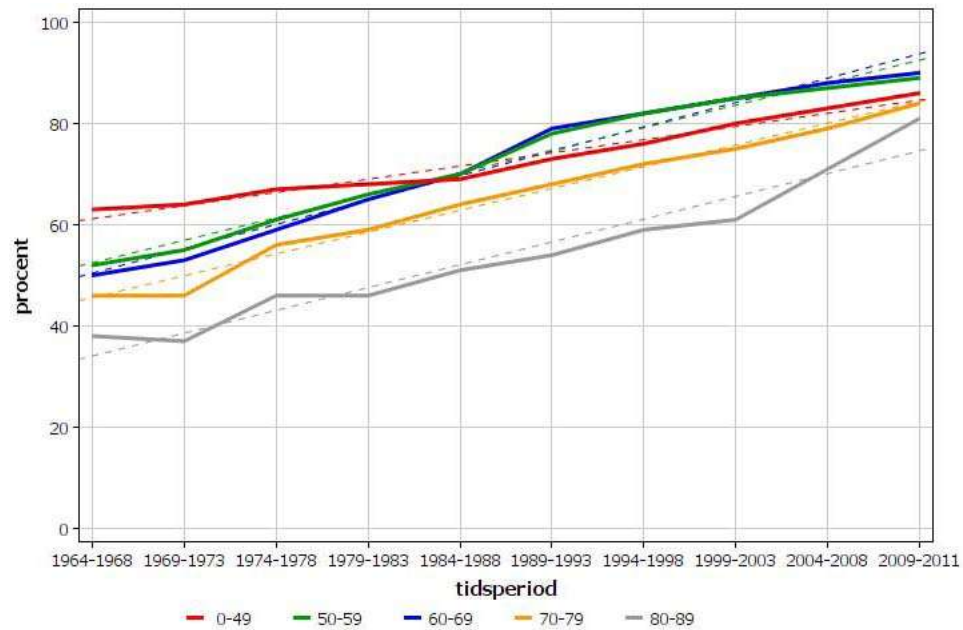
Figur 5: Relativ 10-årsöverlevnad över tid. Källa: NORDCAN (3).



3.2.1 Överlevnad i olika åldergrupper över tid

Då man studerar trender i överlevnad över tid ser man en förbättrad 10-årsöverlevnad i alla åldersgrupper; även bland de allra yngsta och de allra äldsta, se figur 6 (3).

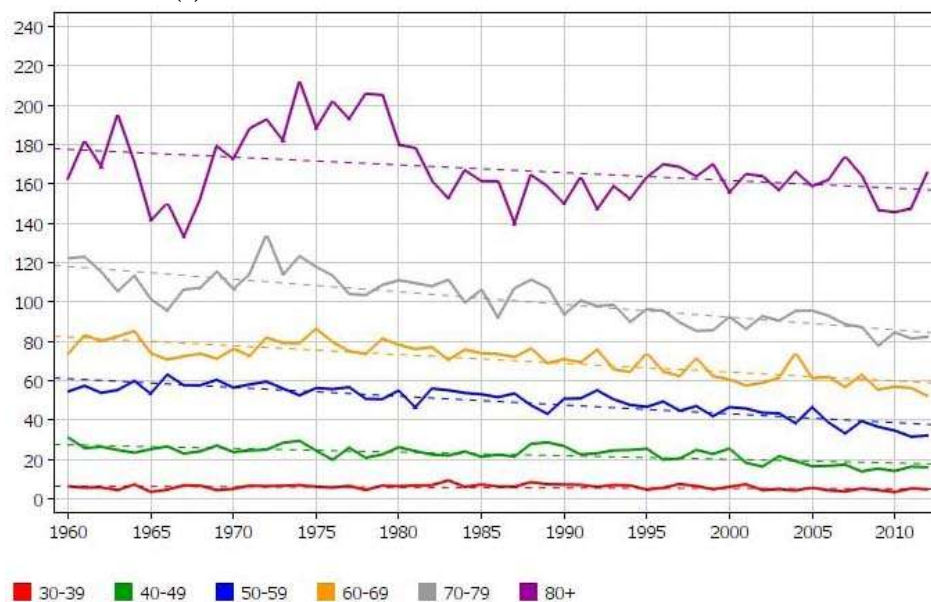
Figur 6: Relativ 10-årsöverlevnad i olika åldersgrupper över tid. Källa: NORDCAN (3).



3.3 Dödlighet

Dödligheten i bröstcancer/100 000 personer har minskat under senare decennier, se figur 2 och figur 7 (3).

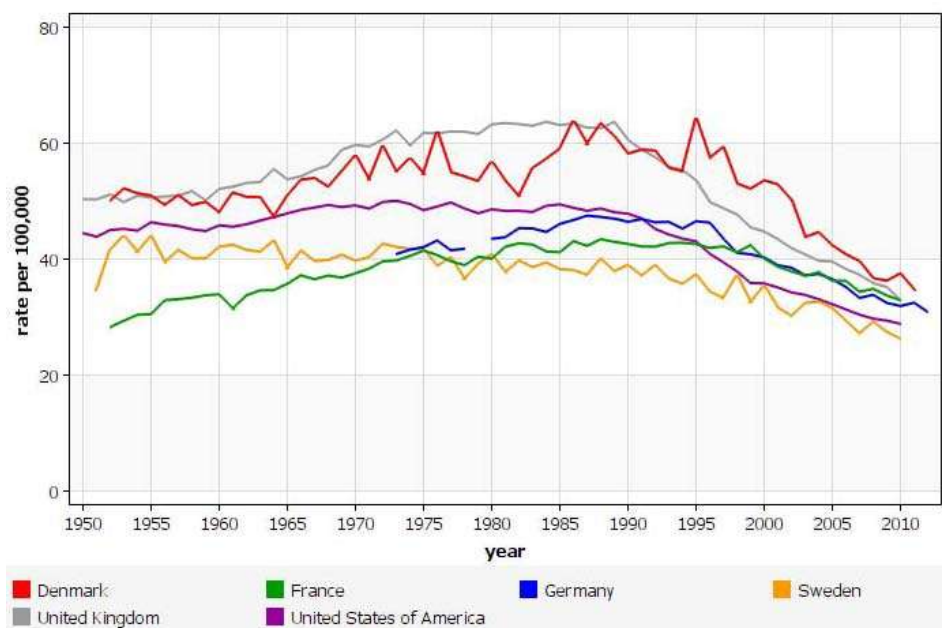
Figur 7: Dödlighet/ 100 000 personer i olika åldersgrupper över tid. Källa: NORDCAN (3).



3.3.1 Internationella skillnader i dödlighet

Bröstcancerdödligheten varierar betydligt mellan olika länder där Sverige har en relativt låg dödlighet sedan flera decennier, se figur 8. Figuren visar dödlighet i åldrarna 35–69 år, men mönstret är likartat då alla åldrar inkluderas.

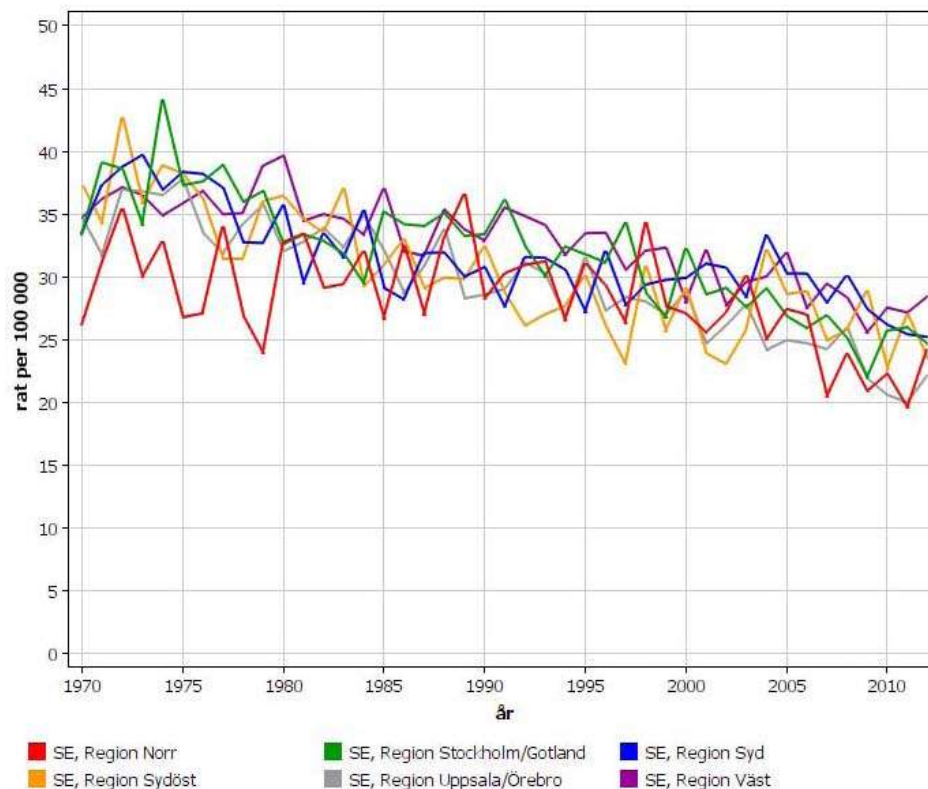
Figur 8: Dödlighet/100 000 personer 35–69 år i olika länder. Åldersstandardiserat efter "The World Standard Population". Källa: WHO (5).



3.3.2 Nationella skillnader i dödlighet

I Sverige kan man inte se några betydande skillnader i dödlighet mellan olika områden. Figur 9 visar dödlighet i alla åldrar, men mönstret är likartat då analysen begränsas till åldrarna 35–69 år.

Figur 9: Dödlighet/100 000 personer i olika sjukvårdsregioner över tid. Åldersstandardiserat efter den nordiska standardpopulationen 2000. Källa: NORDCAN (3).



3.4 Kan vi lita på statistiken?

3.4.1 Insjuknande

Sverige har sedan 1958 ett välfungerande cancerregister. Diagnostiserade fall ska anmälas av både behandlande läkare och av patolog. Detta gör registreringen mycket komplett och i en studie av alla vårdade på sjukhus med bröstcancer fanns 98,6 % med i cancerregistret (6). Viktigt är också att undersöka om data är korrekta. Under 2012 var 100 % av alla bröstcancerfall verifierade med cytologi eller histologi, vilket pekar på hög validitet (1).

Ett problem är att det inte framgår i cancerstatistiken om det är en förstagångscancer eller ett återfall alternativt en ny tumör. Dessutom skiljer sig definitionerna av återfall och rutinerna för rapportering åt över tid och mellan olika centrum. Det nationella vårdprogramsregistret kan nu förhoppningsvis likrikta registreringen, vilket kommer att underlätta jämförelser.

En viktig fråga är om den betydande incidensökningen under de senaste decennierna är en ”verklig” ökning av sjukligheten eller om det bara återspeglar screening och förbättrad diagnostik. Incidensökningen är mest betydande i åldersgrupper som omfattas av screening (figur 3). Detta är dock förväntat eftersom screening ska leda till just tidigarelagd upptäckt av tumörer. Dessa skulle annars ha hittats senare då incidensen är ”naturligt” högre. En viktigare fråga är om screeningen hittar kliniskt oviktiga tumörer, så kallad överdiagnostik. I en nyligen gjord metaanalys uppskattades överdiagnostiken under en inbjuden kvinnas hela livstid till 11 % och överdiagnostiken under den tid kvinnan ingår i screeningprogrammet till 19 % (7). Det som talar för en ”verklig” ökning av insjuknandet är att ökningen började redan innan screeningen infördes samt att man har sett en ökning i länder där man infört screening relativt sent. Sammantaget pekar detta på att ökningen under de senaste decennierna är ”verklig” men att en del även beror på screening.

3.4.2 Överlevnad

Överlevnad mätt som andelen av alla med sjukdomen som dör (case-fatality rate eller en kvot av dödligheten och incidensen) har förbättrats påtagligt under senare decennier. Detta är dock ett svårvärderat mått då en ökad diagnostik av cancer in situ (CIS) eller ”överdiagnostik” ökar nämnaren (antal sjuka), och med oförändrad täljare (antal döda) får man en skenbart förbättrad överlevnad. På samma sätt kan en förbättrad 10-årsöverlevnad vara en effekt av att tumörerna hittas tidigt och att tiden till eventuell död automatiskt förlängs (så kallad lead time bias). Information om stadium vid diagnos är därför viktig då överlevnad utvärderas. Ett problem är att cancerregistret tidigare inte samlade in denna information. Detta sker dock sedan ett antal år och framtida jämförelser kommer därför att underlättas.

3.4.3 Dödlighet

I Sverige registreras underliggande och bidragande dödsorsaker. I en studie rapporterade man att underliggande dödsorsak var korrekt hos 90 % av de som dött av en malignitet, och detta får anses vara bra (8). Man har tidigare befarat att validiteten gått ned på grund av en minskande obduktionsfrekvens men det har samtidigt föreslagits att detta kan ha kompenserats av förbättrad bilddiagnostik.

Antalet döda i bröstcancer ska sättas i relation till antalet kvinnor och åldersfördelningen i populationen, och detta görs vanligen genom att redovisa ålderstandardiserad dödlighet (till exempel per 100 000 kvinnor). Dödlighet är ett tilltalande mått för att följa sjukdomsutvecklingen då det är oberoende av överdiagnostik eller ett ”lead time bias”. I teorin kan dödligheten från en sjukdom öka av en verklig incidensökning eller sämre överlevnad (till exempel på grund av ogynnsamma individfaktorer eller sen upptäckt i vissa grupper). Samtidigt skulle dödligheten kunna minska av bättre överlevnad på grund av tidig upptäckt (till exempel genom screening) eller förbättrad behandling.

Den minskning i dödlighet som setts för bröstcancer kan troligen förklaras både av screening och av förbättrad adjuvant behandling (9-11). Utifrån dödlighetstrender är det dock svårt att bestämma hur stor effekt till exempel screeningen haft; för detta fordras individbaserade analyser (12). Det som ytterligare försvårar tolkningen av trenden för bröstcancerdödlighet är att en verklig incidensökning samtidigt motverkar effekten av förbättrad överlevnad. Tolkningen av regionala skillnader i dödlighet försvåras ytterligare av att områdena är relativt små, trots att hela regioner analyseras, vilket gör att dödligheten kan svänga betydligt från år till år.

Sammanfattning

Insjukandet i bröstcancer har ökat kraftigt under de senaste 50 åren (++++).

Överlevnaden blir allt bättre och nu är 5-årsöverlevnaden cirka 90 % (++++).

Dödligheten har minskat, främst under senare decennier (++++).

Underliggande data är av god kvalitet (++++).

Tolkningen av trender för överlevnad och dödlighet är mycket komplex.

4 NATURALHISTORIA OCH ORSAK

4.1 Definition

Tidigare ansågs bröstcancer uppkomma i bröstkörtelns gångar (ductal cancer), medan en mindre del ansågs utgå från körtellobuli (lobulär cancer). Man har dock till stor del övergivit denna modell och nu anses de flesta cancrar i bröstet i stället utgå från så kallade ”terminal duct lobular units” (TDLU) (13). Tumörer som utgår från annan vävnad, till exempel sarkom, definieras inte som bröstcancer. Bröstcancer finns i två former: invasiv och cancer in situ (CIS) där CIS respekterar basalmembranen i cellskiktet och anses inte ha förmåga att kunna invadera omgivande vävnad. CIS kan sedan vara ductal (DCIS) eller lobulär (LCIS) (14). Cancerregistret inkluderar både invasiv cancer och CIS i sin rapportering av ”bröstcancer” (15). Språkbruket vacklar dock och en del behandlare föredrar att kalla CIS för ett förstadium till bröstcancer.

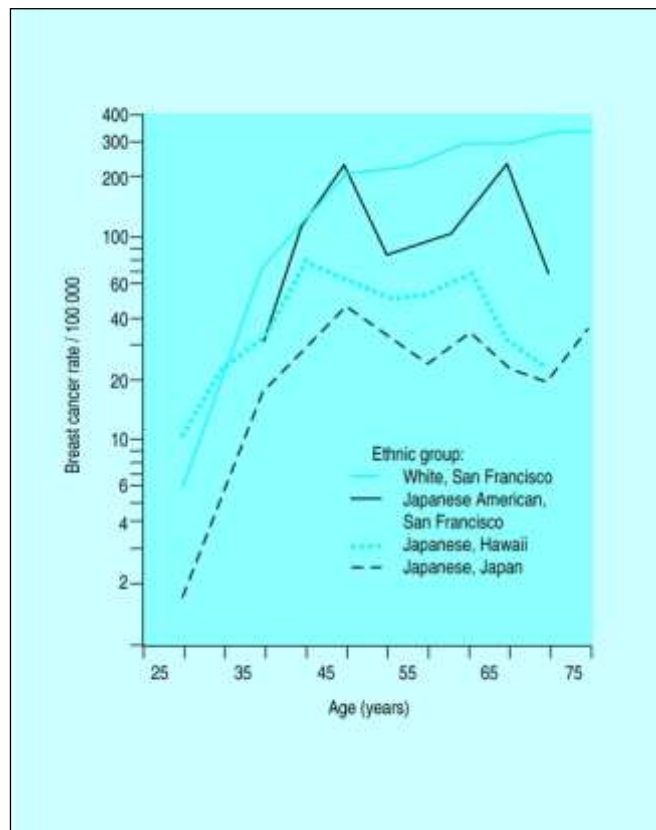
4.2 Naturalförlopp - patogenes

Bröstcancer är en multifaktoriell sjukdom där arv och miljöfaktorer såsom hormonnivåer och livsstil samverkar. En DNA-förändring kan uppkomma efter mutagen exponering (till exempel efter joniserande strålning), vara nedärvd eller spontan. Karcinogenesen påverkas starkt av balansen mellan onkogen (uppreglerade vid cancer) och tumörsuppressorgener (inaktiverade vid cancer). Bröstcancerprogressionen och tillväxten stimuleras sedan av hormoner (främst steroidhormoner) och av olika tillväxtfaktorer (14).

Kvinnliga könshormon har en tydligt stimulerande effekt på bröstkörteln och störst är effekten då både östrogen- och progesteronnivåerna är höga (16). Detta är fallet sent i menscykeln eller vid hormonsubstitutionsbehandling med kombinationspreparat.

Mycket pekar på att livsstil och miljöfaktorer har stor betydelse för cancerutvecklingen. Man har sett hur japanska kvinnor som emigrerar till USA drabbas av en ökad sjuklighet och deras döttrar får en incidens liknande den hos amerikanska kvinnor (4), se figur 10. Detta talar för att miljöfaktorer har en avgörande roll för utvecklingen av bröstcancer.

Figur 10. Insjuknande i bröstcancer bland kvinnor i Japan, japanska kvinnor på Hawaii och i USA samt amerikanska kvinnor i USA. Copyright 2000, British Medical Journal. Printed with permission (4).



Förloppet efter en bröstcancerdiagnos varierar kraftigt (se kapitel 3, Epidemiologi) och utgången är starkt kopplad till flera olika faktorer. Prognostiska faktorer förutsäger risken för återfall och förtida död. De starkaste prognostiska faktorerna är olika egenskaper relaterade till tumören, till exempel stadium vid diagnos. Dessa beskrivs utförligt nedan i kapitel 7, Kategorisering av tumören. Till detta kommer så kallade prediktiva faktorer som avgör hur effektiv en specifik behandling kan förväntas vara. Ett exempel är hormonreceptorstatus där enbart receptorpositiva tumörer svarar på antiöstrogen behandling. Prediktiva faktorer presenteras också närmare i kapitel 7.

Etablerade prognostiska och prediktiva faktorer är till största delen tumörrelaterade men man har allt mer försökt undersöka hur individrelaterade faktorer såsom reproduktiv historia och livsstil påverkar överlevnaden. Här är inte resultaten entydiga även om till exempel rökning och övervikt har kopplats till sämre överlevnad (17, 18).

4.3 Orsak

Strålning är den enda etablerade riskfaktorn som anses ge upphov till mutationer i bröstvävnad. **Joniserande** strålning ökar tydligt risken, men denna observation grundar sig på japanska kvinnor som exponerades kraftigt vid atombombsexplosionerna (4, 19). **Strålbehandling** vid Hodgkins lymfom

har i flera studier visats öka risken och detta gäller också efter strålbehandling av barncancerpatienter där strålfältet inkluderat bröstkörtlarna (20).

Mammografi har också förslagit öka risken för bröstcancer men detta är mycket svårvärderat då de flesta studier baseras på extrapoleringar från betydligt högre röntgenexponeringar (21). Modern mammografiteknik anses ge relativt låga stråldoser och risken för att utveckla bröstcancer kan betraktas som låg.

4.3.1 Orsak – riskfaktorer

Riskfaktorer kan vara markörer för sjukdom (till exempel ursprungsland eller utbildningsnivå) men de påverkar inte cancerutvecklingen i sig själva. Trots detta är det meningsfullt att studera sådana markörer då de kan ge information om ännu inte identifierade biologiska mekanismer. Dessutom kan de identifiera högriskgrupper där ökad övervakning kan vara av nytta. Riskfaktorer kan också vara determinanter (till exempel ålder eller ålder vid menarche). Detta är faktorer där man antar en direkt påverkan på cancerutvecklingen men de kan inte (rimligen) ändras. Slutligen finns modifierbara riskfaktorer (till exempel hormonsubstitution och livsstil), vilka är viktiga för att förstå biologiska mekanismer och för att ge underlag till hälsorekommendationer.

4.3.2 Socio-demografiska faktorer

Den starkaste riskfaktorn för bröstcancer är uppenbar – **kvinnligt kön**. En nästan lika uppenbar riskfaktor är **ökad ålder**. Vad gäller ålder såg man fram till 80-talet en ”klassisk” bild med en svag ökning fram till tiden för menopaus då det fanns en plåtå i insjuknandet perimenopausalt. Efter denna plåtå ökade sedan incidensen upp i de allra högsta åldrarna. Nu är mönstret delvis annorlunda med en puckel i incidensen för åldrarna 50–70 år, vilket troligen betingas av att det är just i dessa åldrar screening bedrivs. I dag har kvinnor i åldern 60–69 år den högsta incidensen (15).

En stark riskfaktor är **ursprungsland** där **Europa och USA** har den högsta incidensen följt av Asien och sist Afrika (4). Som diskuterats ovan påverkas risken snabbt vid migration och denna riskfaktor torde vara en markör för livsstil eller reproduktivt mönster.

En annan riskfaktor är **hög socioekonomisk status** och/eller lång utbildning (4). Man har uppfattat att detta skulle kunna vara en markör för andra riskfaktorer, till exempel sent barnafödande eller användning av hormonsubstitution (se nedan), men även efter justering för dessa kvarstår effekten. En ytterligare förklaring kan vara att högutbildade kvinnor deltar i screening i större utsträckning.

4.3.3 Genetiska faktorer

Risken för bröstcancer ökar då det finns andra i släkten med sjukdomen och detta beskrivs utförligt i kapitel 14. De identifierade bröstcancergenerna **BrCa1 och BrCa2** står för 2–5 % av alla sjukdomsfall (22). Dessa gener är högerpenetranta och en metaanalys rapporterade att den kumulativa risken vid

70 års ålder för en BrCa1-mutation var 57 % (95 % KI 47–66 %) och för en BrCa2-mutation 49 % (40–57 %) (23).

Två ytterligare grupper av genetiska faktorer har identifierats. En grupp består av tämligen ovanliga **genetiska riskfaktorer med intermediär penetrans**, till exempel CHEK2, PALB2 och ATM, och den andra gruppen består av så kallad **single nucleotide polymorphisms (SNPs)** som är relativt vanliga faktorer men med låg penetrans (24).

4.3.4 Reproductiva faktorer

Tidig menarche ökar risken för bröstcancer och på samma sätt ökar risken vid en **sen menopaus** (4, 19). En **sen första graviditet** ökar också risken (25). Kvinnor som **inte fött barn eller fött få** jämfört med många barn har en ökad risk, och för varje barnafödelse minskar risken med 7 % enligt en stor metaanalys (26). **Amning** har länge ansetts skydda mot bröstcancer och samma analys visade att risken minskar med 4 % för varje extra amningsår.

4.3.5 Exogena och endogena hormoner

Höga endogena nivåer av östrogen ökar risken (27). Detta återspeglas också i den tydliga riskökning som ses vid användning av **hormonsubstitution** i klimakteriet (HRT) (28). Under 90-talet använde en stor del av alla perimenopausala kvinnor något hormonpreparat och man har i Sverige beräknat att drygt 18 % av alla bröstcancrar i åldern 50–64 år då betingades av HRT (29). Framför allt är det kombinationspreparaten, med både östrogen och gestagener, som ökar risken. Man har dock samtidigt observerat att kvinnor som tar HRT ofta får relativt godartade tumörer (28). Den ökade risken har lett till att man nu rekommenderar behandling under en begränsad period. Det är svårt att utifrån tidigare studier bedöma vad som är en säker behandlingsperiod, men en av de få stora randomiserade studier som gjorts, The Women's Health Initiative, avbröts efter en medeluppföljning på 5,6 år då risken i gruppen som fick kombinationsbehandling var tydligt förhöjd. Samma studie visade ingen förhöjd risk efter 4 års användning och man såg också att överrisken försvinner relativt snart efter avslutad behandling (30).

P-piller introducerades på 60-talet och de första preparaten innehöll höga doser av både östrogen och gestagener. I en stor metaanalys från mitten av 90-talet visades en liten men ökad risk för bröstcancer i samband med p-pillerintag. Denna risk försvann 10 år efter avslutad behandling (31). Nyare preparat som innehåller lägre doser och andra typer av östrogen och gestagener är mindre studerat och olika studier har gett olika resultat (32). Enbart gestagenbehandling i form av perorala preparat, stavar eller spiral är betydligt mindre studerat, men enstaka studier med data som rör kvinnor över 40 år har visat en viss riskökning i samband med behandlingen (33, 34).

4.3.6 Livsstil - kroppskonstitution

Övervikt ökar klart risken för postmenopausal bröstcancer men paradoxalt ses i stället en något minskad risk för premenopausal bröstcancer. **Relativt**

långa kvinnor har också i många studier setts ha en ökad risk. **Alkohol** ökar klart risken medan **fysisk aktivitet** troligen skyddar mot (åtminstone) postmenopausal bröstcancer (22).

4.3.7 Mammografisk bröstdensitet

Hög mammografisk bröstdensitet (brösttätthet) gör att bröstet ser ”vitt” ut på mammografibilden, och detta betyder vanligen att bröstet innehåller relativt mycket körtelvävnad. Det är oklart vad skillnader i bröstdensitet betingas av men hög bröstdensitet ses hos unga kvinnor och hos dem som använder hormonsubstitution. **Hög bröstdensitet** har etablerats som en riskfaktor under senare år och hos friska kvinnor som följs prospektivt är risken för sjukdomen 4–5 gånger större hos en kvinna med ett ”tätt” bröst jämfört med en kvinna med ett bröst som domineras av fettväv (låg densitet) (35). Detta skulle kunna vara av stor betydelse då man vill identifiera ”hög-” respektive ”låg-riskgrupper” i samband med mammografiscreening.

4.3.8 Tidigare sjukdomar i bröstet

Både tidigare **invasiv bröstcancer** och **ductal CIS** ökar tydligt risken för senare bröstcancer. Detta gäller också för **lobulär CIS** (LCIS), och i en sammanställning uppskattades den efterföljande relativa risken till cirka 17 (19). LCIS kan dock närmast ses som en markör för ökad risk eftersom en efterföljande bröstcancer kan uppkomma på en helt annan lokal i bröstet och en eventuell invasiv cancer är ofta ductal och inte lobulär. **Hyperplasi** i epitelcellerna ökar också risken, speciellt vid atypisk ductal hyperplasi (ADH) där sammanställningen ovan uppskattade den relativa risken till drygt 5. Även vissa benigna tillstånd, till exempel skleroserande adenos, ger en viss riskökning men denna är tämligen måttlig (4).

4.3.9 Möjliga riskfaktorer för bröstcancer

Kostens betydelse har diskuterats i många decennier. De kanske mest övertygande utvärderingarna av tillgänglig evidens görs av The World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR) (22), vilka med jämna mellanrum sammanställer all tillgänglig data. Tidiga studier fann på gruppnivå ett tydligt samband mellan ett högt fettintag i ett land och dödligheten i bröstcancer. Dessa resultat har inte kunnat reproduceras entydigt och WCRF/AICR anger i sin senaste uppdatering 2010 att evidensen för fett som en riskfaktor är ”limited – suggestive” för postmenopausal bröstcancer. Detta är en svagare grad efter ”convincing” och ”probable”. För premenopausal bröstcancer är evidensen ytterligare svagare: ”limited – no conclusion” (22). Andra faktorer som har studerats är intaget av bland annat kolhydrater, mjölk, mejeriprodukter, soja, kött, fisk, frukt, grönsaker, fiber och vitaminer samt olika matmönster. Sammantaget är evidensen för ett samband mellan dessa kostfaktorer och bröstcancer svag: ”limited – no conclusion” (ibid.).

Det finns flera alternativa mått relaterade till kropps-konstitution.

Bröststorlek är en möjlig riskfaktor där enstaka studier har påvisat en ökad risk bland postmenopausala kvinnor som har relativt stora bröst, men många

analyser har inte funnit något samband (36). Ett betydande metodologiskt problem i dessa studier är dock svårigheten att uppskatta bröststorlek och att bröststorleken samvarierar med andra riskfaktorer såsom till exempel BMI (body mass index). En intressant faktor är **diabetes** där man i två metaanalyser har sett en ökad risk för bröstcancer med en relativ risk på 1,14 (37) respektive 1,20 (38). **Viktökning** i vuxenålder samt **bukfetma** anges av WCRF/AICR vara en "trolig" riskfaktor för postmenopausal, men inte premenopausal, bröstcancer. **Hög födelsevikt** anses samtidigt vara en trolig riskfaktor för premenopausal bröstcancer medan inget samband ses för postmenopausal bröstcancer (22).

Även den **intrauterina miljöns** betydelse har studerats och enstaka studier har visat att detta skulle kunna påverka senare bröstcancerrisk (39). Antalet studier inom detta område är dock fortfarande begränsat.

Det har föreslagits att **nattarbete** skulle kunna öka risken för bröstcancer. En nyligen genomförd metaanalys fann att för varje ytterligare 5-årsperiod med återkommande nattarbete ökade bröstcancerrisken med 1,03 (95 % KI 1,01–1,05) (40). Risken var mindre då analysen begränsades till de tre inkluderade kohortstudierna 1,02 (95 % KI 1,00–1,04).

Vitamin D är en möjlig skyddande faktor och en relaterad faktor är **parathyroidesjukdomar**, men analyser av kostintag, nivåer i blodet och registerstudier har inte varit entydiga (41). På samma sätt har man i ett stort antal fallserier och fall-kontrollstudier undersökt om det finns ett samband mellan **thyroidesjukdom och thyroideahormon** och bröstcancer men resultaten har inte varit entydiga (42). Här saknas dock till stor del prospektiva analyser med data på hormonnivåer, andra exponeringar och behandling.

4.3.10 Mindre troliga och omtvistade riskfaktorer

Rökning är en omtvistad möjlig orsak till bröstcancer. International Agency for Cancer Research (IARC) slog 2004 fast att rökning inte var en trolig orsak till bröstcancer. Detta var också slutsatsen som The US Surgeon General drog samma år (43). En kanadensisk expertpanel konstaterade dock 2009 att evidensen är förenlig med att det finns ett kausalsamband mellan rökning och bröstcancer (44). Sedan dess har flera studier publicerats och i IARC:s senaste expertutlåtande konstaterar man att rökning *kan vara* en orsak till bröstcancer (43). Sammantaget skiftar slutsatserna mellan olika (mycket kompetenta) grupper. Om något torde risken förenad med rökning vara tämligen liten.

Abort och missfall diskuterades tidigare mycket som potentiella riskfaktorer och ibland även som faktorer med en möjlig skyddande effekt. Sammantaget finns inget starkt stöd för någon påverkan på bröstcancerrisken (45).

Elektromagnetiska fält har diskuterats som en möjlig riskfaktor sedan 70-talet. En nyligen gjord metaanalys fann en liten risk (RR 1,07, 95 % KI 1,02–1,13) men detta har inte rapporterats av tidigare metaanalyser (46). Betydande problem kvarstår också vad gäller misssklassificering av exponering, selektion och confounding i dessa studier.

4.3.11 Framtida studier

Flertalet av tidigare studier av riskfaktorer har hanterat bröstcancer som en sjukdom. Allt fler studier görs nu där epidemiologiska metoder kombineras med tumörbiologiska analyser för att på så sätt kunna identifiera om olika riskfaktorer ökar risken för någon specifik undergrupp av bröstcancer. Dessa studier kan komma att ytterligare klargöra biologin bakom sjukdomen. En annan utveckling är studier där genetiska faktorer och miljöfaktorer kombineras. Nu publiceras allt fler studier där man undersöker interaktionen mellan olika SNP:ar och tidigare etablerade riskfaktorer. Ett problem vid dessa analyser är dock att de fordrar mycket stora material för att ge den statistisk styrka som behövs för interaktionsanalyser. Resultaten av dessa studier har dock potential att bidra till en djupare förståelse av samverkan mellan arv och miljö vad gäller bröstcancer.

Sammanfattning

- Miljöfaktorer har en avgörande roll för utvecklingen av bröstcancer (++++).
- Mutationer i BrCa 1 och BrCa 2 ökar risken mycket kraftigt (++++).
- Viktiga reproduktiva riskfaktorer är: få barn, hög ålder vid första barnets födelse och sen menopaus (++++).
- Hormonsubstitution i klimakteriet (HRT) ökar risken (++++).
- De första p-pillren ökade risken men effekten av moderna preparat är oklar (+++).
- Övervikt ökar risken för postmenopausal bröstcancer (++++).
- Alkohol ökar risken (++++).
- Hög brösttäthet (++++), och tidigare bröstsjukdomar ökar risken (++++).
- Amning (++++), och fysisk aktivitet (+++) ger ett visst skydd.
- Inget säkert samband finns mellan bröstcancer och kost (++), rökning (+++) eller mammografi (++)

5 PRIMÄR PREVENTION, SCREENING OCH TIDIG DIAGNOSTIK

5.1 Primär prevention

Med primärprevention avses möjligheten att förebygga en sjukdom innan den uppstår. Många kända riskfaktorer kan inte påverkas i preventivt syfte (till exempel ålder, ålder vid menarche, etnicitet och socioekonomiska faktorer). Det är inte heller realistiskt att påverka reproduktiva faktorer såsom antal barn och ålder vid första barnets födelse i preventivt syfte. Förändringar i levnadsmönster, paritetsmönster och socioekonomisk status är sannolikt det viktigaste för den nästan trefaldiga bröstcancerincidensökningen (från 600 000 till 1,6 miljoner fall/år) som man sett globalt under de senast 30 åren (47).

Amning ger något minskad risk för bröstcancer, och amning rekommenderas även av andra skäl. Fysisk aktivitet och viktkontroll minskar också risken och detta rekommenderas redan för att förebygga diabetes, cancer generellt och kardiovaskulär sjukdom. Det finns i nuläget inget stöd för generella kostrekommendationer avsedda att minska risken för bröstcancer. Alkohol är dock ett undantag där ett minskat intag skulle kunna vara en fördel ur bröstcancersynpunkt (48).

I en metaanalys med fler än 80 000 kvinnor med normal till ökad risk för att utveckla bröstcancer har man sett en tydlig statistiskt signifikant riskminskning på 38 % (kumulativ incidens i kontrollgruppen 6,3 % i kontrollgruppen och 4,2 % i behandlingsgruppen efter 10 år) när selektiva östrogenreceptormodulatorer (SERM) använts i preventivt syfte. Man såg å andra sidan samtidigt en statistiskt signifikant ökad risk på 73 % (375 respektive 215 individer) för att utveckla trombeembolisk sjukdom, en 56 % ökad risk för endometriecancer (105 vs 63 individer) och 34 % minskad risk för kotfrakturer (494 vs 798 individer) (49).

En påverkbar riskfaktor är hormonersättning för övergångsbesvär (hormon replacement therapy, HRT). Om sådan behandling sätts in bör det vara under en begränsad period. Hos postmenopausala kvinnor har man konstaterat att en kombination av östrogen och medroxiogesteron resulterade i en riskökning med 24 % för att utveckla invasiv bröstcancer (50). I en studie från samma grupp såg man däremot ingen riskökning av ren östrogensubstitution hos hysterektomerade postmenopausala kvinnor (51).

Man har i tre randomiserade undersökningar gett HRT till sjukdomsfria kvinnor med en tidigare bröstcancer. Man såg i dessa tre studier a) upp till 2,4 gånger ökad risk att få bröstcanceråterfall, b) en 40 % ökad risk och c) en 30 % ökad risk att få återfall (52-54). Den sistnämnda studiens resultat var inte statistiskt signifikant och man kan notera att denna studie var den enda där man specificerat vilka preparat som skulle användas. Dessutom var tillförseln av gestagen annorlunda och relativt sett fler kvinnor hade en samtidigt pågående tamoxifenbehandling (54).

Sammanfattning

- Regelbunden fysisk aktivitet minskar risken att utveckla bröstcancer (+++).
- Övervikt ökar risken för postmenopausal bröstcancer (++++).
- SERM till kvinnor med normal till hög risk att utveckla bröstcancer minskar risken med cirka 40 % (++++).
- HRT för övergångsbesvär, med en kombination av östrogen och progesteron, ökar risken att utveckla bröstcancer med drygt 20 % (++++).

Rekommendationer

- Regelbunden fysisk aktivitet (B).
- Postmenopausala kvinnor rekommenderas att eftersträva normalvikt (A).
- För kvinnor med hög risk att insjukna i bröstcancer kan man diskutera primär prevention med SERM. Dock måste man beakta risken för trombotisk sjukdom och frakturer (A).
- Om HRT sätts in för övergångsbesvär ska behandlingen tidsbegränsas (A).

5.2 Screening med mammografi

Socialstyrelsen rekommenderar att alla kvinnor i åldern 40–74 år erbjuds screening för bröstcancer med mammografi (<http://www.socialstyrelsen.se/riktlinjer/nationellascreeningprogram/brustcancer-screeningmedmammog>). Alla landsting i Sverige följer denna rekommendation. I randomiserade studier har mammografisk hälsokontroll visats minska dödligheten i bröstcancer i de screenade åldersgrupperna. Minskningen av dödlighet är i storleksordningen 25 procent i hela populationen, och ännu högre bland dem som har deltagit i screeningen (++++) (11, 55, 56). Effekten av screening har dock ifrågasatts och det finns även en diskussion om att screeningen leder till överdiagnostik (57, 58).

Tack vare effektivare adjuvant behandling kunde man tänka sig att minskningen av dödlighet är lägre i dag än när de första screeningstudierna gjordes (10). Detta motsägs dock av nyligen publicerade studier som snarare visar att minskningen av dödlighet ökar med tiden (11, 12, 56, 59-61). I dag finns det således inget som övertygande motsäger en minskad dödlighet genom mammografisk hälsokontroll, varför rekommendationen från Socialstyrelsen står fast.

Det vetenskapliga underlaget är inte entydigt när det gäller vilket tidsintervall som är det optimala mellan undersökningarna. Vedertagna tolkningar av de studier som gjorts kombinerat med beprövad erfarenhet har gett intervallet 18–24 månader. Många landsting erbjuder tätare undersökningar (var 18:e

månad) till kvinnor i det yngre åldersintervallet. Detta eftersom yngre kvinnor vanligtvis har tätare bröst där det kan vara svårare att upptäcka förändringar och dessutom ofta har en mer snabbväxande cancerform.

Utredningen av patologiska fynd vid screeningmammografi ställer särskilda krav. Många av de förändringar som detekteras är icke-palpabla och kräver punktion med ultraljudsvägledning eller stereotaxi.

5.3 Alternativa metoder

Det finns inte någon evidens för alternativa metoder för screening. Två stora studier som analyserat självundersökning som screening har inte kunnat visa någon minskning av dödligheten (62-64). Ultraljud har för låg sensitivitet och specificitet samt är för tidskrävande. Magnetisk resonanstomografi (MR) har hög sensitivitet men är mycket tidskrävande och kräver injektion av kontrastmedel eftersom det är en dynamisk undersökning, och den är mycket dyrare än en mammografiundersökning. MR kan dock vara av värde för selekterade grupper, till exempel kvinnor med BRCA1- eller BRCA2-mutation, något som det nya programmet för uppföljning av kvinnor med ärftlighet förordar.

6 SYMPTOM, KLINISKA FYND OCH DIAGNOSTIK

6.1 Symtom

Det vanligaste symtomet vid bröstcancer är att patienten känner en knöl i bröstet. Ett annat vanligt symtom är nyttillkommen smärta eller andra obehag från bröstet. Även om någon knöl inte kan kännas bör indikationen för mammografi eller ultraljudsundersökning vara generös.

Vätskning från bröstvärtan är ett annat vanligt symtom som föranleder att kvinnor söker konsultation. Om vätskningen är blodtillblandad eller om det gäller en ensidig serös vätskning bör utredning ske.

6.2 Diagnostik

Alla nyttillkomna knölar ska undersökas med trippeldiagnostik. Det innebär:

- a) klinisk undersökning
- b) röntgenologisk bilddiagnostik
- c) cytologi och/eller vävnadsbiopsi

6.2.1 Klinisk undersökning

I den kliniska undersökningen ska det ingå en anamnes som tar upp ärftlighet, menstruationsstatus, eventuell endokrin behandling och tidigare besvär, inklusive symptomens längd, typ och variation över tid.

Den fysikaliska undersökningen ska omfatta såväl palpation av bröst och regionala lymfkörtelstationer som inspektion av bröst och överliggande hud. Palpationsfynd ska beskrivas i termer av konsistens, läge och storlek i millimeter.

6.2.2 Bilddiagnostik

6.2.2.1 Klinisk mammografi

Mammografi är förstahandsvalet vid utredning av kliniska fynd i bröstet. Klinisk mammografi kallas också den mammografiundersökning som kvinnor blir kallade till om man har funnit något på mammografihälsokontrollen. Det finns inga absoluta kontraindikationer för mammografiundersökning, men om kvinnan är gravid, ammar eller är under 30 år kan ultraljudsundersökning i stället vara ett förstahandsval.

I Sverige används ett femgradigt kodsystém sedan mer än 30 år tillbaka:

1. Normalt fynd
2. Röntgenologiskt benígt fynd
3. Utredningsfall
4. Malignitetsmisstáinkt fynd
5. Röntgenologiskt malignt fynd

Den kliniska mammografiundersökningens sensitivitet uppgår till cirka 85–90 procent, vilket innebär att det trots en helt normal mammografiundersökning kan finnas en cancer i bröstet. Diffust växande cancrar, framför allt lobulära, kan vara svåra att diagnostisera mammografiskt. Bedömningen försåras också i bröst med tät körtelvåvnad.

Inför riskreducerande kirurgi, det vill säga profylaktisk mastektomi, ska adekvat bilddiagnostik utföras inom tre månader före operationen. För yngre kvinnor och kvinnor med hög mammografisk densitet bör man överväga MR, i analogi med bilddiagnostiken vid uppföljning av kvinnor med ärftlighet för bröstcancer. Övriga patienter bör undersökas med mammografi.

6.2.2.2 *Ultraljud*

Ultraljud bör vara förstahandsmetod för kvinnor som är under 30 år, gravida eller ammande. Ultraljud används också ofta som komplement till klinisk mammografi.

Kvaliteten och tekniken på ultraljudundersökningar har förbättrats mycket under de senaste 10 åren och det är allmänt känt att kvaliteten på en ultraljudsundersökning i hög grad avgörs av den undersökande läkarens skicklighet. Det finns i dag möjlighet att använda kontrastmedel samt elastografi, där framför allt den senare tekniken kan vara av värde för totalbedömningen av oklara fall.

Vid icke-palpabla ultraljudsfynd bör finnålspunktion och/eller våvnadsbiopsier genomföras med hjälp av ultraljudsstyrning. Vid en misstáinkt eller konstaterad malignitet i ett bröst bör axillerna undersökas med ultraljud, och eventuella avvikande fynd bör punkteras för en cytologisk diagnos.

6.2.2.3 *Magnetisk resonanstomografi (MR)*

MR kan vara av värde för kvinnor med oklara fynd och täta bröst. Särskilt yngre kvinnor har en tätare körtelvåvnad och därför har MR kommit att bli värdefullt vid kontroller av unga kvinnor med en ärftlig överrisk för bröstcancer. MR har hög sensitivitet och något lägre specificitet, men specificiteten är mycket en fråga om erfarenhet (65). Låg specificitet leder ibland till omfattande utredning av oklara fynd, och till och med onödiga diagnostiska ingrepp. När det gäller MR-undersökningar i den preoperativa utredningen av patienten har en brittisk randomiserad studie inte visat någon skillnad mellan frekvensen av reoperationer eller återfall vid MR jämfört med standardutredning (66).

6.2.2.4 Galaktografi

Vid serös eller blodig sekretion från bröstvårtan bör man göra en galaktografiundersökning. Kontrast injiceras då i den mjölkgång från vilken sekretionen kommer, varvid man kan upptäcka vidgade mjölkgångar, papillom och intraduktala förändringar såsom epitelproliferaationer. Proov för cytologisk diagnostik av sekretvätska kan tas, men sensitiviteten för tumördiagnostik är låg.

6.2.2.5 Preoperativ indikering och preparatröntgen

Icke-palpabla förändringar indikeras i dag med hjälp av ultraljud eller stereotaktisk teknik inför en operation. De vanligast förekommande metoderna för indikering är med ståltråd eller genom injektion av en kolsuspension. Indikeringen hjälper kirurgen att ta bort ett adekvat område ur bröstet, och man använder den ena av metoderna – inte båda tillsammans.

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

Det finns flera fördelar med kolsuspension: Indikeringen av en icke-palpabel förändring kan göras samtidigt som man tar cell- och vävnadsprover, kirurgen kan planeras utan ett besök på röntgenavdelningen på operationsdagen för att få en ståltråd insatt, och kolmarkeringen följer förändringen ända fram till mikroskopisk nivå, vilket är av värde för att verifiera att rätt förändring är uttagen. Dessutom kan kolsuspension användas för markering av en tumör eller en tumörs gränser inför en neoadjuvant systembehandling, vilket kan underlätta vid en eventuell bröstbevarande operation. En nackdel med kolsuspension är att det blå bläcket som injiceras för detektion av portvaktsskörteln ofta stör indikeringen vid mer centralt belägna tumörer. Många kirurger föredrar ståltrådsindikering då de upplever att kirurgen blir mer precis eftersom man kan följa tråden från periferin mot bröstets centrum.

Det bortopererade preparatet ska röntgas under operationen för att bekräfta att förändringen är uttagen. Röntgenläkaren ska också markera dessa förändringar vid preparatröntgen för att underlätta patologens utskärning av preparatet. Även ett formalinfixerat preparat och paraffinklossar kan röntgenundersökas om behov finns, till exempel i de fall där det mikroskopiska fyndet och bilddiagnostiken visar olika resultat.

6.2.2.6 Utvecklingslinjer för bilddiagnostik

”Functional imaging” kommer rimligtvis att få en ökad betydelse för diagnostik av primär bröstcancer och utredning av metastatisk sjukdom, och troligen i ännu högre grad för analys av behandlingseffekter även vid utvecklingen av ”targeted drugs”.

Det är viktigt att korrelera olika röntgenfynd med histopatologiska fynd, och det är också viktigt att nya teknikers sensitivitet och specificitet blir definierade. Innan nya metoder kan införas måste effekten av dem vara känd. Minskar de till exempel risken för återfall? Förbättrar de den bröstcancerspecifika överlevnaden? Minskar de behovet av reoperation?

MR kommer troligen att användas allt mer i framtiden, även om det förutom vid screening av yngre högriskpatienter ännu är oklart när undersökningen är indicerad. Utveckling av flera andra intressanta metoder pågår också, till exempel tomosyntes, spektralmammografi och kontrastförstärkt ultraljud. PET (positron emission tomografi) har testats som alternativ till lymfkörtelutrymning som en staging-metod vid bröstcancer. PET:s sensitivitet kan inte mäta sig med portvaktsskörtelbiopsins (67), men det kan vara användbart för att följa behandlingseffekterna vid cytostatikabehandling (68, 69).

6.2.3 Cytologi och vävnadsbiopsi

Ett kvalitetsmål är att 90 procent av all bröstcancer ska vara diagnostiserad före operation. Om det finns ett entydigt kliniskt och bilddiagnostiskt fynd och patienten primärt ska opereras räcker fin nålpunktion (FNA – fine needle aspiration) i allmänhet som preoperativt vävnadsprov. FNA har en mycket hög specificitet och även en hög sensitivitet (69), och har länge varit standard i utredning av bröstcancer i Sverige.

Man använder samma kodsystém för cytologi (C) och vävnadsbiopsi (B) som radiologerna använder. Bokstaven C respektive B kombineras med den kod som beskriver fyndet:

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

I många fall behöver dock diagnostiken drivas vidare med en vävnadsbiopsi (mellan- eller grov nål). Det är i princip omöjligt att med cytologi avgöra om en bröstcancer är invasiv eller så kallad in situ, och då har biopsi fördelen att man med hjälp av den oftast kan avgöra invasivitet och att man också kan göra en bra bestämning av hormonreceptorstatus och HER2-status (human epidermal growth factor receptor 2) (70). Man kan också få ett mått på tumörens celldelningshastighet med proliferationsmarkör Ki-67.

I undantagsfall kan man göra en receptorbestämning på ett fin nålpunktat men metoden är inte helt kvalitetssäkrad och bör därför endast användas då biopsi inte är möjlig av tekniska skäl. Icke-palpabla förändringar punkteras eller biopseras ultraljudsstyrt eller med stereotaktisk punktion, om förändringen inte syns vid ultraljudsundersökning.

Om neoadjuvant behandling planeras ska en vävnadsbiopsi göras för att fastställa invasivitet och för att bestämma tumörkaraktistika. Svaret kan påverka valet av behandling men det kan också vara det enda tillfället att göra dessa analyser om tumören helt försvinner innan en eventuell operation. Även lymfkörtelstatus bör undersökas innan en neoadjuvant behandling inleds, eftersom behandlingen kan utplåna tumörinfiltrat i lymfkörtlarna. Annars riskerar man att göra en felaktig klassificering av tumören.

Kliniskt eller radiologiskt misstänkta lymfkörtlar bör finnålspunkteras. Detta kan ofta göras med hjälp av ultraljud. Det pågår en nationell studie där man utför en portvaktskörtelbiopsi innan den neoadjuvanta behandlingen påbörjas, för att undersöka lymfkörtelstatus i de fall där man inte har kunnat påvisa metastasering med ultraljud eller klinisk undersökning.

Utredningen av mammografiskt misstänkt malign mikrokalk kan vara svår. För att undvika onödiga kirurgiska diagnostiska biopsier måste man förvissa sig om representativa vävnadsbiopsier. Ett sätt att bekräfta representativiteten av biopsierna är att göra en radiologisk undersökning för att se att provet verkligen innehåller förkalkningar. Ett annat sätt är att ta stereotaktiska röntgenbilder där man kan visa att nålspetsen är inom kalkområdet. Det som ska bekräftas är att proverna är tagna från området med förkalkningarna. Det handlar inte om att de kommer från just den mjölkgång där det finns kalk med eller utan tumörceller, eftersom det kan finnas tumörceller i angränsande icke-förkalkade mjölkgångar (71)8). Det händer att patologen inte kan verifiera kalk i de histopatologiska snitten och då är en total nedsnittning av biopsin ett krav, speciellt om det fanns förkalkningar i biopsierna.

Ytterligare ett sätt att underlätta diagnostiken är med så kallad vakuumbiopsi. Man använder grövre nålar, upp till 8 gauge, som kan roteras för flera prover utan att man behöver sticka flera gånger. Dessa prover ger en vävnadskolv som är cirka 4 mm i diameter.

Vid utredning av misstänkta metastaser ska man alltid eftersträva att histologiskt verifiera metastasen. Radiologiska förändringar som misstänks vara metastaser kan i stället vara benigna, och metastaser kan ha en annorlunda tumörbiologi än primärtumören. Det har till exempel visat sig att det finns en diskordans avseende hormonreceptorstatus i upp till 30 procent av fallen och avseende HER2-status i 10 procent av fallen. Detta leder till att behandlingsstrategin ändras i vart sjätte fall (72-77). Vid förekomst av metastaser kan man göra en receptorbestämning och in situ-hybridisering av HER2 på cytologiskt material om det inte går att få en vävnadsbiopsi.

Sammanfattning

Ungefär hälften av alla bröstcancrar i Sverige upptäcks i dag inom mammografihälsokontrollen (screening). Övriga upptäcks antingen av patienten själv som en knöl i bröstet eller i andra fall då mammografi eller annan röntgen utförs utanför screeningprogrammet.

Diagnostiken av bröstförändringar bygger på så kallad trippeldiagnostik, vilket innebär klinisk undersökning, röntgenologisk bilddiagnostik samt cytologi eller vävnadsbiopsi (A).

Generellt kan man säga att om någon av de tre undersökningarna ger misstanke om cancer ska förändringen opereras bort (A).

Trippeldiagnostiken ska minimera risken för att man missar en cancerdiagnos men den ska också göra att man undviker onödiga operationer av godartade förändringar.

7 KATEGORISERING AV TUMÖREN

7.1 Faktorer i klinisk rutin

Prognostiska faktorer beskriver bröstcancers naturlförlopp och är mått på sjukdomens aggressivitet. En behandlingsprediktiv faktor används för att välja vilken systembehandling som är lämpligast för patienten. Den viktigaste prognostiska faktorn är TNM-stadium som står för (T) tumörstorlek (största diameter av största invasiva focus), (N) lymfkörtelstatus och (M) förekomst av fjärrmetastaser (13, 78). Dessutom är ålder, histologisk grad, östrogenreceptor (ER), progesteronreceptor (PgR), HER2 och proliferationsfaktorn Ki-67 av betydelse. ER och HER2 är även behandlingsprediktiva faktorer för effekten av endokrin behandling och anti-HER2-behandling.

T och N fastställs vid den histopatologiska undersökningen, som bland annat innefattar:

- Mikroskopisk storlek av invasiv cancer
- Mikroskopisk samlad storlek av *in situ* och invasiv cancer
- Avstånd till resektionskanter (radikalitet)
- Undersökning av portvaktscörteln med fryssnittsteknik och efterföljande nivå med immunhistokemi (färgning för cytokeratin) på paraffinbäddat material
- Undersökning av lymfkörtlar i axillen

Lymfkörtelstatus rapporteras med antal positiva och antal undersökta lymfkörtlar.

Enligt AJCC 7th (The American Joint Committee on Cancer) och UICC 7th (Union Internationale Centre de Cancer) definieras isolerade tumörceller som tumörhärdar $\leq 0,2$ mm/ < 200 celler, mikrometastaser som $> 0,2$ mm/ > 200 celler och $\leq 2,0$ mm, och makrometastaser definieras som $> 2,0$ mm.

Vissa studier har visat att kärlinvasion är en prognostisk faktor (79), medan andra inte gjort det (80). Kärlinvasion är därför ingen allmänt etablerad prognostisk faktor (81).

Mer information om den histopatologiska undersökningen och bestämningen av histologisk grad och biomarkörer finns i bröst KVASt-dokumentet (82). KVASt = Kvalitets- och standardiseringskommittén inom Svensk förening för patologi.

7.2 Genprofiler

Med genexpressionsanalys på RNA-nivå har bröstcancer indelats i olika subgrupper, den så kallade Sörliklassifikationen (83). Denna indelning i ”intrinsic subtypes”, baserat på genprofiler, har bland annat gett prognostisk

information (83, 84). I dag finns ett stort intresse av att integrera olika genprofiler i den kliniska handläggningen av bröstcancerpatienter för att förbättra den individanpassade behandlingen.

Den genprofil som är mest etablerad för detta ändamål är OncotypeDX, som baseras på analys av 21 gener (85). OncotypeDX används i dag på många håll i USA och ingår också i St. Gallen-rekommendationerna, i fall då man inte är nöjd med de konventionella faktorerna. Andra lovande genprofiler är MammaPrint och PAM50 (85-88). Betydelsen av dessa nya genprofiler i relation till de konventionella faktorerna utvärderas för närvarande i flera pågående kliniska studier: *TAILORx* (Clinical Trials (PDQ®); National Cancer Institute), *RxPonder* (OncotypeDX) och *MINDACT* (Mammaprint). Dessa genprofiler rekommenderas ännu inte att användas i klinisk rutin i Sverige.

7.3 "Intrinsic subtype"

Översättning av "intrinsic subtype" med konventionella markörer (ER, PgR, HER2 och Ki-67) används som bas för systembehandling (81), tillsammans med histologisk grad. Det är viktigt att vara medveten om att den nedanstående indelningen med de konventionella markörerna inte exakt motsvarar "intrinsic subtype" enligt Sørlie (83).

Indelning i subgrupper baserat på ER, PgR, HER2, Ki67 och histologisk grad:

- "*Luminal A-lik*": ER- och PgR-positiv, HER2-negativ och Ki-67 låg och histologisk grad 1 eller 2.
- "*Luminal B-lik (HER2-negativ)*": ER-positiv, HER2-negativ och en eller flera av antigen Ki-67 hög eller PgR-negativ/låg, eller histologisk grad 3.
- "*Luminal B-lik (HER2-positiv)*": ER-positiv, HER2-positiv (oberoende av Ki-67, PgR och histologisk grad).
- "*HER2-positiv (non-luminal)*": HER2-positiv, ER- och PgR-negativ.
- "*Trippelnegativ*": ER- och PgR-negativ och HER2-negativ.

Gränsvärdet mellan lågt och högt Ki-67 bör beräknas av den enskilda avdelningen så som det beskrivs i bröst-KVAST-dokumentet (82). I detta dokument framgår det också hur övriga biomarkörer skall klassificeras.

Frånsett skillnaden mellan *in situ* och invasiv cancer har de histologiska typerna av bröstcancer mindre betydelse.

7.4 Bestämning av biomarkörer på återfallspatienter

Innehållet av ER, PgR och HER2 är inte alltid detsamma i primärtumör och återfall, och därför bör valet av behandling vid spridd bröstcancer baseras på analysresultatet från återfallet (73, 75, 77).

7.5 Kvalitetssäkring

Svenska bröstcancergruppen, bröstcancergruppen inom KVASt och SweQA-bröstcancer (Swedish Quality Assurance) har till uppgift att organisera regelbundna kvalitetssäkringar av histologisk grad, ER, PgR, HER2 och Ki-67. Det är viktigt att alla metodförändringar görs på ett kontrollerat sätt och att man är medveten om vilka konsekvenser dessa får, exempelvis för andelen positiva fall och för analysens prognostiska och/eller prediktiva värde. Alla metodförändringar gällande ER- och PgR-analys ska valideras mot en tidigare kliniskt validerad metod (89). Detsamma gäller metodförändringar för HER2 och Ki-67. Dessutom ska alla patologavdelningar som utför analyserna ha intern kvalitetskontroll och delta i externa kvalitetssäkringsprogram.

I SweQA:s regi har det årligen skickats ut prover till patologavdelningarna i Sverige. Dessa undersökningar har visat att reproducerbarheten för analys och bedömning av ER, PgR och HER2 med immunohistokemi är god (kappa-värde kring 0,80), och mycket god när det gäller HER2 med *in situ*-hybridisering (kappa-värde drygt 0,90). Reproducerbarheten för histologisk grad är något sämre (kappa-värde kring 0,70 vid den senaste undersökningen), medan överensstämmelsen för Ki-67 är otillfredsställande (kappa-värde under 0,60). Den senaste undersökningen är baserad på överensstämmelsen mellan bedömningar gjorda i Sverige och central testning i Milano, och vid den var dock kappa-värdet för Ki-67 högre (0,70). Både nationellt och internationellt pågår ett mycket stort arbete för att göra bedömningen av Ki-67 säkrare och mer likvärdig mellan olika patologer.

7.6 Nya tekniker

Den allra senaste stora teknikutvecklingen för bland annat helgenomsekventiering har inneburit en mängd ny kunskap om bröstcancer (90-93). Den övergripande målsättningen är att förbättra bedömningen av bland annat tumöraggressivitet, behandlingssärlighet, resistensutveckling och risken att utveckla sena återfall. Analys av specifika tumörmarkörer, tumör-DNA och genetiska normalvariationer i blod skulle kunna användas för att få information om tumörspridning samt för att följa behandlingens effekt och biverkningsmönster.

De moderna teknikerna innebär sålunda stora möjligheter. Det är därför viktigt att spara vävnad i biobank. Den snabba utvecklingen inom den molekylära diagnostiken avspeglas av att Södra sjukvårdsregionen satt igång en prospektiv studie för att undersöka betydelsen av genprofilerings/RNA-sekvensering på samtliga primära bröstcancrar (SCAN-B). Insamlingen innefattar också blodprover. En liknande studie pågår i Stockholmsregionen.

Sammanfattning

Prognostiska och behandlingsprediktiva faktorer:

Tumörstorlek (++++), lymfkörtelstatus (++++), fjärrmetastaser (++++), histologisk grad (+++), ålder (++++), östrogenreceptor (ER) (++++), progesteronreceptor (PgR) (++++), HER2 (++++), och proliferationsmarkör (Ki-67) (+++).

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

Biomarköruttrycket kan kombineras i följande subgrupper:

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

Rekommendationer

Tumörstorlek, lymfkörtelstatus, förekomst av fjärrmetastaser och andra histopatologiska parametrar ska fastställas enligt KVAŠT-dokumentet. I detta dokument beskrivs också hur analys och bedömning av ER, PgR, HER2 och Ki-67 ska utföras.

8 MULTIDISCIPLINÄR KONFERENS

8.1 Multidisciplinär konferens

Multidisciplinär konferens för primär bröstcancerbehandling etablerades för mer än 25 år sedan i vissa delar av Sverige, och med tiden har den etablerats på allt fler sjukhus som behandlar bröstcancer.

För att få en fullödig och korrekt bedömning av varje ny bröstcancerpatient bör det multidisciplinära teamet bedöma patienten både före och efter operation.

8.2 Sammansättning av det multidisciplinära teamet

Dessa multidisciplinära team bör bestå av: kirurg med speciell kunskap om och fokus på bröstcancer, onkolog med speciell kunskap om och fokus på bröstcancer, diagnostiker med speciell kunskap om och fokus på bröstcancerdiagnostik samt morfolog-cytolog och/eller patolog med speciell erfarenhet och kunskap om morfologisk biopsidiagnostik och diagnostik på själva operationspreparaten. Utöver detta är det av stort värde om en kontaktsjuksköterska närvarar vid konferensen. Kontaktsjuksköterskan har ett speciellt ansvar för att se till att de beslutade diagnostiska och behandlingsmässiga åtgärderna genomförs med den skyndsamhet som varje fall kräver.

8.3 Vilka patienter bör diskuteras?

Varje patient med en tumörförändring i bröstet blir föremål för denna typ av konferens. Det är alltså inte en optimal strategi att bara diskutera vissa patienter med kanske mer komplexa frågeställningar, utan i princip varje patient ska dras och diskuteras i plenum för att få en dynamisk bedömning innefattande olika kompetenser. Denna diskussion bör alltså ske både pre- och postoperativt. Som ett exempel på värdet med multidisciplinär konferens kan anges att för patienter med tumörer som formellt är operabla, men som visar sig ha biologiska egenskaper som gör att neoadjuvant behandling står som en naturlig strategi, är det av vikt att konferensen tillsammans planerar för att indikera och markera tumörområdet inför den neoadjuvanta medicinska behandlingen. På så sätt blir den efterföljande kirurgin optimal och i förekommande fall kan den genomföras med bröstbevarande kirurgi.

8.4 Återfall av bröstcancer

Varje patient med återfall av bröstcancer bör diskuteras på interna konferenser på den klinik som handhar behandlingen av återfall av bröstcancer, i närvaro av kliniker och sjuksköterskor. Oftast sker detta på onkologkliniker. I förekommande fall kan det vara av värde att även diskutera dessa patienter i en multidisciplinär konferens. Detta bör absolut göras om

någon typ av kirurgi är tänkt i samband med medicinsk behandling och strålbehandling. Vid mer komplexa psykosociala frågeställningar ska denna kompetens adderas till teamet.

8.5 Kunskapsläge

Det finns litteraturdokumentation, oaktat med låg evidens, som visar en förbättrad (relativ risk 0,84, 95 % KI 0,75–0,94) överlevnad om patienten handläggs i en multidisciplinär konferens. Vidare finns det, med låg evidensstyrka, dokumentation från litteraturen som beskriver bättre patienttillfredsställelse när det gäller delaktighet i behandlingsbeslut, och att behandlingarna blir mer optimala. Även i det fallet är evidensstyrkan låg(94-99).

Sammanfattning och rekommendation

Alla patienter med primär bröstcancer ska diskuteras både preoperativt och postoperativt på en multidisciplinär konferens (+) (A).

Patienter med återfall av bröstcancer bör också diskuteras i teamkonferenser av handläggande klinik, oftast onkolgkliniker (+) (A).

9 NEOADJUVANT BEHANDLING

9.1 Neoadjuvant behandling av lokalt avancerad och operabel bröstcancer

9.1.1 Lokalt avancerad bröstcancer (LABC)

Neoadjuvant behandling rekommenderas alltid till patienter med lokalt avancerad/primärt inoperabla tumörer, det vill säga T3-/T4-tumörer, eller patienter med fixerade axillymfkörtelmetastaser eller parasternala eller supraklavikulära metastaser. Tack vare mammografiscreening har endast några procent av patienterna med primär bröstcancer i Sverige en lokalt avancerad sjukdom. I länder utan mammografiscreening och i tredje världen är dessa siffror väsentligt högre. Om det allmänna hälsotillståndet tillåter ska patienterna rekommenderas en behandling som består av neoadjuvant cytostatikabehandling, kirurgi och lokoregional strålbehandling. Kvinnor med en ER-positiv tumör ska rekommenderas efterföljande endokrin behandling, och anti-HER2-riktad behandling ska ges till kvinnor vars tumör överuttrycker eller uppvisar amplifiering av HER2. Det saknas till stor del moderna randomiserade studier av god kvalitet på lokalt avancerad bröstcancer, men i äldre studier anges ungefär 70 % lokal kontroll och en fem- och tioårsöverlevnad på 30–40 % (100). Motsvarande femårsöverlevnad utan systembehandling har rapporterats vara 3,5–15 % (100).

9.1.2 Betydelse och definition av patologisk komplett remission (pCR)

Totalt i alla typer av bröstcancer är pCR korrelerat till långtidsöverlevnad (101). Dock står det klart att betydelsen av pCR varierar stort med vilken subtyp tumören är. I en metaanalys av 12 neoadjuvanta studier med drygt 12 000 patienter kunde man som väntat se att andelen med pCR också varierade utifrån vilken definition man använder (102). Om kravet är att all tumör ska vara borta i bröstpreparatet och axillen var frekvensen pCR 13 %. Om all invasiv cancer ska vara borta i bröstpreparatet och axillen medan DCIS är tillåten i bröstvävnaden var frekvensen pCR 18 %. Om definitionen slutligen är att endast invasiv cancer behöver vara borta i bröstpreparatet så var frekvensen pCR 22 %. De två första kategorierna var starkast kopplade till förbättrad överlevnad. Fortfarande måste man utröna huruvida denna förbättrade överlevnad specifikt beror på de använda medicinerna, eller om det mer handlar om inherent faktorer hos patienten eller tumören. Vidare visade man att pCR var ovanligt vid ER-positiv tumör (7 %), men vanligare vid ER-positiv tumör med hög grad (16 %), trippelnegativ (34 %), ER-positiv/HER2-positiv (30 %) och ER-negativ/HER2-positiv tumör (50 %). För samtliga subtyper utom ER-positiva grad 1–2-tumörer fanns en korrelation mellan pCR och sjukdomsfri överlevnad och total överlevnad (102). Denna koppling mellan pCR och sjukdomsfri överlevnad var mest uttalad för trippelnegativ subtyp (HR 0,24), HER2-positiv/ER-negativ (HR 0,25) och ER-positiv grad 3 (HR 0,27) (102).

9.1.3 Neoadjuvant behandling av bröstcancer

Mellan- och grovnålsbiopsi ska alltid utföras inför neoadjuvant behandling, för att dels säkerställa invasivitet, dels fastställa tumörens HER2-status i den invasiva portionen. Analys ska även göras av övriga rutinmarkörer (ER, PR Ki-67). I behandlingen av tumörer med HER2-positivitet (IHC 3+ /FISH amplifiering) ska det specifikt anti-HER2-riktade läkemedlet ingå.

9.1.4 Neoadjuvant behandling av kirurgiskt resektabel bröstcancer i stadium 2–3

I en Cochrane-översikt (101) som omfattade 14 randomiserade studier av 5 500 kvinnor med operabel bröstcancer som fick neoadjuvant behandling, kunde man inte påvisa någon skillnad i sjukdomsfri överlevnad eller totalöverlevnad beroende på om behandlingen gavs preoperativt eller postoperativt (+). Andelen som genomgick mastektomi var mindre efter neoadjuvant behandling med en relativ risk på 0,71 (95 % KI 0,67–0,75). Detta motsvarande drygt 16 % färre mastektomier efter neoadjuvant cytostatikabehandling jämfört med postoperativ. Antalet lokoregionala återfall var dock signifikant fler för dem som fick neoadjuvant behandling (RR) 1,21, 95 % KI 1,02–1,43, $p = 0,03$). Om man exkluderar de studier där kirurgi inte var obligatoriskt visar kvarvarande åtta studier inte någon statistiskt signifikant skillnad mellan neoadjuvant behandling och postoperativ behandling (HR 1,12, 95 % KI 0,92–1,37, $p = 0,25$). Vidare bekräftas kunskapen att patologisk komplett respons är korrelerat med bättre långtidsöverlevnad, HR 0,48 (95 % KI 0,33–0,69). Sju av studierna rapporterade biverkningar. Kardiotoxicitet var ovanligare bland dem som behandlats preoperativt. Det samma gällde för leukopeni, neutropeni och infektioner.

9.1.5 Val av cytostatika och behandlingsstrategi vid neoadjuvant cytostatikabehandling

I en randomiserad studie med 2 411 patienter med operabel bröstcancer undersökte man det potentiella tilläggsvärdet av docetaxel x 4 till en standardkombination av doxorubicin och cyklofosfamid x 4 (103). Medeltumörstorleken var 4,5 cm. Andelen kliniska kompletta remissioner var 63,6 % respektive 41,4 % för AC x 4 följt av docetaxel jämfört med AC x 4 enbart. Antalet histologiska kompletta remissioner var 26,1 i docetaxelarmen jämfört med 13,7 i standardarmen ($p < 0,001$). Patienter med receptornegativ sjukdom hade en högre responsfrekvens än de med receptorpositiv sjukdom. I en uppföljande artikel med 78 månaders medianuppföljning kunde man dock inte se någon ökning av vare sig sjukdomsfri eller total överlevnad (104).

Det finns även en stor europeisk studie med svenskt deltagande (EORTC10994/BIG1-00) som undersökt värdet av docetaxel- och epirubicinbaserad behandling jämfört med epirubicin i kombination med 5-fluorouracil och cyklofosfamid där E och C i Sverige doserades utifrån leukocyttoxiciteten, så kallad doseskalerad FEC, med G-CSF-stöd (105). I övriga länder gavs FE₁₀₀C som kontrollbehandling. Hypotesen att p-53-status skulle kunna användas som en prediktiv faktor för respons på docetaxel

kunde inte bekräftas. Skillnaden i patologisk komplett respons visade ingen signifikant skillnad: 26,5 % för docetaxelbehandling jämfört med 23,5 % för FEC. Däremot såg man en signifikant bättre progressionsfri överlevnad för docetaxelgruppen, HR 0,85 $p = 0,035$. Total överlevnad var lika för båda grupperna. Även en brittisk studie med totalt 363 patienter har undersökt värdet av neoadjuvant docetaxel i kombination med doxorubicin i 6 cykler. Kontrollarmen innehöll doxorubicin och cyklofosfamid i 6 cykler. Man kunde dock inte påvisa någon signifikant skillnad i den patologiskt kompletta remissionsfrekvensen, 21 % respektive 24 %, inte heller såg man någon skillnad i antalet återfall efter 32 månader (106).

I en randomiserad studie med 524 patienter undersöktes det potentiella värdet av paklitaxel där designen var paklitaxel x 4 följt av FAC x 4 jämfört med FAC x 8 (107). Sannolikheten för sjukdomsfri överlevnad vid 48 månader var 0,83 i FAC-standardarmen och 0,86 med paklitaxel – en skillnad som inte var signifikant. Sammantaget finns ett måttligt starkt stöd för att taxan ska ingå i neoadjuvant cytostatikabehandling.

Den tyska bröstcancergruppen har utfört en lång rad randomiserade kontrollerade studier inom det neoadjuvanta området. Största delen av dessa resultat från 7 studier med totalt 3 332 patienter finns samlade i en gemensam analys (108). Studien utgår från att pCR är starkt korrelerat till långtidsöverlevnad (101). Man fann att pCR var kopplat till antalet cytostatikabehandlingscykler; oddskvoten var 1,20 för varje 2 ytterligare kurer. Hög antracyklindos (OR 1,6) och hög taxandos (OR 1,6) och med kapecitabininnehållande regim (OR 1,62).

Av särskilt intresse av de tyska studierna är GeparTrio (109) vars resultat har lyft fram responsguidad neoadjuvant cytostatikabehandling. Totalt 2 072 patienter med primär bröstcancer gavs initialt 2 cykler med docetaxel, doxorubicin och cyklofosfamid (TAC) med 3 veckors mellanrum. Därefter följde utvärdering med ultraljud. Vid respons randomiserades kvinnorna mellan ytterligare 4 eller 6 cykler med TAC. De som inte svarat på TAC x 2 randomiserades mellan vinorelbin + kapecitabin (NX) som jämfördes med TAC x 4. Sjukdomsfri överlevnad var bättre för de med tidigt behandlingssvar som randomiserats till ytterligare TAC x 6 samt bland de som inte svarade tidigt på behandlingen och som hade randomiserats till NX. Studien är också intressant eftersom den visar på olika effekter på olika subtyper: hormonreceptorpositiva tumörer hade likartad sjukdomsfri överlevnad oberoende av pCR, men responsstyrd behandling gav bättre effekt än konventionell behandling. För hormonreceptornegativa tumörer såg man en relativt hög pCR oavsett behandlingsstrategi, men pCR var starkt kopplad till bättre sjukdomsfri överlevnad. Luminal B slutligen, visade resultat mitt emellan med marginell signifikans för pCR i relation till sjukdomsfri överlevnad och bättre effekt av responsstyrd behandling (109). Fynden i GeparTrio måste dock konfirmeras i ytterligare en stor prospektiv randomiserad kontrollerad studie för att kunna slås fast som standardstrategi.

9.1.6 Neoadjuvant behandling vid HER2-positiv bröstcancer

Trastuzumab

Trastuzumab är det anti-HER2-riktade läkemedel som använts rutinmässigt tillsammans med cytostatika i den neoadjuvanta situationen sedan flera år. I en metaanalys som omfattar 5 studier med totalt 515 patienter såg man signifikant högre chans att uppnå pCR med tillägg av trastuzumab till cytostatikabehandling, RR 1,85 (KI 95 % 1,39–2,46) (110). I den största enskilda studien (111) sågs även en förbättrad sjukdomsfri överlevnad efter 3 år på 71 % bland dem som behandlats med trastuzumab och cytostatika mot 56 % för cytostatika enbart. Ytterligare en studie som ingår i metaanalysen har redovisat överlevnadsdata. Studien innehåller dock endast 42 kvinnor eftersom den avbröts i förtid (112). Patienterna randomiserades mellan paklitaxel + FEC +/- trastuzumab, och av dessa har 3 patienter i gruppen utan trastuzumab drabbats av återfall motsvarande 3 års sjukdomsfri överlevnad på 85 %. Bland dem som behandlats med trastuzumab var samtliga sjukdomsfria (112). I en uppföljande randomiserad studie kunde man dock inte se någon fördel genom att kombinera FEC med trastuzumab (113).

Utfallet blev negativt för den tyska GeparQuattro-studien vars primära frågeställning var tilläggsvärdet av kapecitabin till EC- och docetaxelbaserad behandling (114). I studien med totalt 1 509 kvinnor ingick 445 med HER2-positiv tumör som fick trastuzumab som tillägg till cytostatikabehandlingen. pCR uppnåddes hos 31,7 % av kvinnorna. Av ytterligare intresse var att hjärttoxiciteten för de HER2-positiva inte skiljde sig från de HER2-negativa som inte fått trastuzumab (115), trots att de HER2-positiva fick trastuzumab samtidigt med både epirubicin och taxan. Detta innebär inte att man generellt bör ge trastuzumab tillsammans med epirubicin eftersom en måttlig riskökning för hjärtbiverkning inte kategoriskt kan uteslutas. Vid neoadjuvant behandling av LABC bedöms däremot denna potentiella riskökning vägas upp av den dåliga prognos som är knuten till LABC.

Dubbel HER2-receptorblockad

I metaanalysen av Valachis och medarbetare undersöktes även kombinationen trastuzumab och lapatinib kombinerat med cytostatika jämfört med trastuzumab och cytostatika (4 studier, 779 patienter). Detta visade att kombinationen gav större chans till pCR med en riskkvot på 1,39 (95 % KI 1,20–1,63). Dock var lapatinib mer toxiskt än trastuzumab med mer diarré och hudbiverkningar. Risken att avbryta behandlingen i förtid var 3,5 gånger högre för lapatinib (116). Neoadjuvant dubbelblockad med pertuzumab och trastuzumab har prövats i en randomiserad fas 2-studie (NeoSphere) med 4 armar som inkluderade 417 kvinnor med HER2-positiv bröstcancer (117). Den högsta frekvensen pCR uppnåddes med pertuzumab + trastuzumab + docetaxel, 45,8 %. Motsvarande siffror för docetaxel i kombination med trastuzumab eller pertuzumab var 29,0 % respektive 24,0 %. Bland kvinnor som fick pertuzumab och trastuzumab utan cytostatika var pCR 16,8 % (117).

Cytostatika med dubbelblockad (pertuzumab + trastuzumab eller lapatinib + trastuzumab) är alltså effektivare än standardbehandlingen cytostatika +

trastuzumab med avseende på pCR. Biverkningsprofilen för pertuzumab + trastuzumab + docetaxel skiljer sig inte markerat från trastuzumab + docetaxel, dock såg man en ökning av biverkningar av grad 3–4; febril neutropeni ökade från 3 % till 7 % och diarré från 5 % till 95 % (117) medan lapatinib har mer gastrointestinala- och leverbiverkningar, speciellt tydligt i den adjuvanta ALLTO studien (118).

Vidare kan man konstatera att trastuzumab + cytostatika och trastuzumab + pertuzumab + docetaxel ger tydliga överlevnadsvinster vid behandling av metastatisk sjukdom. Slutligen noteras en statistiskt sämre effekt av lapatinib enbart jämfört med trastuzumab i den adjuvanta situationen, ALTTO-studien (119).

Lapatinib hade alltså som ensam medicin sämre effekt i ALTTO-studien (denna behandlingsarm fick avbrytas och alla patienter erbjöds trastuzumab) Sammantaget gör det att man inte bör rekommendera neoadjuvant behandling med trastuzumab + lapatinib.

Med tanke på korrelationen mellan pCR och total överlevnad inom den HER2-positiva gruppen (HR 0,34, 95 % KI 0,24–0,47) (102) är den höga pCR-frekvensen vid behandling med pertuzumab + trastuzumab + docetaxel av utomordentligt intresse.

9.1.7 Antiangiogenes-riktad neoadjuvant behandling

Två randomiserade studier som undersöker värdet av bevacizumab som tillägg till cytostatika vid primär bröstcancer har publicerats (120–122). Den amerikanska studien omfattar 1 206 patienter. Patienterna randomiserades mellan tre olika cytostatikaregimer och också mellan bevacizumab eller inte, parallellt med de 6 första cytostatikakurerna (121). Tillägget av bevacizumab gav en måttlig ökning av andelen med pCR i bröstet: 34,5 % mot 28,2 % utan bevacizumab. Effekten var något mer uttalad hos kvinnor vars tumör var ER-positiva. Om pCR baserades på både bröst och lymfkörtlar var effekten inte signifikant: 27,6 % jämfört med 23,0 %. Tillägget av bevacizumab gav ökad frekvens biverkningar, hypertoni, nedsatt funktion av vänster hjärtkammare, hand-fotsyndrom och mukosit (120). Den andra studien visade större andel pCR efter bevacizumabkombination jämfört med cytostatika enbart, 18,4 % mot 14,9 % (121). Den ökade behandlingseffekten sågs i denna studie för den ”trippelnegativa gruppen” (121). Bröstbevarande kirurgi var möjlig hos 66,6 % av patienterna i båda grupperna. Tillägget av bevacizumab gav mer biverkningar: febril neutropeni, mukosit, hand-fotsyndrom, infektioner och hypertoni (121). Sammanfattningsvis finns stöd för att andelen pCR ökar något men den kliniska nyttan av detta återstår att bevisa.

9.1.8 Endokrin neoadjuvant behandling

Om man överväger endokrin primär eller neoadjuvant behandling ska man alltid utföra grov- eller mellannålsbiopsi för att på ett säkert sätt fastställa att tumören är ER-positiv. Att ge primär endokrin behandling till äldre sköra kvinnor i stället för kirurgi har studerats i ett antal studier. Om syftet inte är att senare utföra ytterligare behandling så ska inte benämningen neoadjuvant

behandling användas eftersom detta begrepp implikerar att man planerar kirurgi eller strålbehandling. Primär endokrin behandling har sammanfattats i en metaanalys (122) som visade att tamoxifenbehandling inte ger någon statistiskt signifikant försämring av överlevnaden jämfört med kirurgi men att chansen till lokal kontroll försämras med tamoxifen enbart. Författarna rekommenderar att primär endokrin behandling endast ska erbjudas kvinnor med ER-positiva tumörer som bedömts som inoperabla vid en multidisciplinär konferens. I en översiktsartikel angavs responsfrekvensen till 33–68 % vid primär tamoxifenbehandling (123).

Vid neoadjuvant endokrin behandling av primär bröstcancer är målet i regel att öka chansen till bröstbevarande kirurgi samtidigt som biverkningsprofilen är gynnsam jämfört med vid neoadjuvant cytostatikabehandling. Aromatashämmare visade tidigt bättre effekt än tamoxifen vid behandling av metastaserad bröstcancer varför det förstås även initierades ett antal randomiserade studier där aromatashämmare jämfördes med tamoxifen i den neoadjuvanta situationen. I p024-studien randomiserades 337 kvinnor till 4 månaders behandling med letrozol jämfört med tamoxifen (124). Den kliniska responsen var 55 % för letrozol och 36 % för tamoxifen, och andelen som kunde genomgå bröstbevarande kirurgi var större i letrozolgruppen, 45 %, jämfört med tamoxifen, 35 %.

Anastrozol har jämförts med tamoxifen i två studier. IMPACT-studien inkluderade 330 postmenopausala kvinnor med ER-positiv bröstcancer där den kliniska responsen efter 12 veckors endokrin behandling var likartad, 37 % för anastrozol jämfört med 36 % för tamoxifen (125). Andelen med bröstbevarande operation var större efter anastrozol, 44 %, jämfört med 31 % för tamoxifen. I PROACT-studien randomiserades 314 kvinnor mellan anastrozol och tamoxifen, båda i 3 månader (126). Andelen kliniska responser var 36 mot 26 % men skillnaden var inte statistiskt signifikant, $p = 0,07$. Däremot var andelen som kunde genomgå bröstbevarande operation signifikant högre för anastrozol jämfört med tamoxifen, 43 % jämfört med 31 %.

Slutligen har även exemestan jämförts med tamoxifen som neoadjuvant behandling. Studien omfattade totalt 151 postmenopausala kvinnor med ER-positiv bröstcancer där klinisk respons uppnåddes hos 76 % i exemestangruppen jämfört med 40 % i tamoxifengruppen. Även bröstbevarande kirurgi var vanligare efter exemestan, 37 % jämfört med 20 %. Det ska påpekas att denna studie aldrig har publicerats som refereegranskad full artikel.

Sammanfattningsvis kan vi med stor säkerhet slå fast att aromatashämmare är effektivare som neoadjuvant behandling av postmenopausal ER-positiv bröstcancer än tamoxifen.

9.2 Aktuella frågeställningar

Antalet randomiserade fas 3-studier för kvinnor med lokalt avancerad bröstcancer, eller då man av olika skäl vill erbjuda neoadjuvant behandling för operabel sjukdom, har varit relativt få i relation till antalet studier som

genomförts med adjuvanta behandlingskoncept. Detta kommer sannolikt att förändras eftersom det visat sig att man med neoadjuvant cytostatikabehandling får likvärdiga resultat som med motsvarande adjuvanta behandling. På senare år har patienter med lokalt avancerad bröstcancer eller operabel bröstcancer erbjudits inklusion i olika studier där man velat studera biologiska markörer i primärtumören och relatera deras uttryck till effekten av den givna behandlingen, inkluderande korttidsexpositions försök. Detta är ett högtintressant forskningsfält som sannolikt kommer att få en fortsatt och ökad betydelse. Utöver att behandlingsprediktiva markörer kommer att studeras kommer sannolikt nya studier också att försöka identifiera individer som svarar mindre bra på gängse behandlingar för att kunna erbjuda alternativa och potentiellt bättre behandlingsstrategier.

Sammanfattning

- Neoadjuvant cytostatikabehandling respektive endokrin behandling är standardbehandling för patienter med primärt inoperabel bröstcancer (++++).
- Neoadjuvant cytostatikabehandling av operabla cancrar ger likvärdig överlevnad som adjuvant cytostatikabehandling men ökar möjligheten till bröstbevarande kirurgi (++++).
- pCR predikterar förlängd överlevnad, förutom ER-positiva tumörer grad 1–2. Kopplingen är mest uttalad bland tumörer som är trippelnegativa, HER2-positiva/ER-negativa och ER-positiva grad 3 (+++).
- En randomiserad studie har visat förbättrad sjukdomsfri överlevnad vid responsstyrd behandling, det vill säga byte av cytostatika vid utebliven tidig respons och förlängd standardbehandling vid tidig respons (++).
- Vid HER2-positiv bröstcancer ska trastuzumab ges i kombination med cytostatika som neoadjuvant behandling (++++).
- Cytostatika tillsammans med anti-HER2-riktad dubbelblockad (pertuzumab plus trastuzumab) ger tydligt ökad frekvens pCR jämfört med cytostatika plus trastuzumab (+++).
- Aromatashämmare är effektivare än tamoxifen som neoadjuvant behandling av postmenopausala kvinnor med ER-positiv tumör (+++).

Rekommendationer för neoadjuvant behandling av lokalt avancerad och operabel bröstcancer

Patienter med lokalt avancerad bröstcancer eller tekniskt operabel bröstcancer som är aktuell för neoadjuvant behandling, ska bedömas av både onkolog och kirurg och också diskuteras på en multidisciplinär konferens (A).

Patienter med operabel bröstcancer större än 2 cm med riskfaktorer verifierade med mellannålsbiopsi som gör att adjuvanta cytostatika under alla omständigheter kommer att erbjudas, bör diskuteras på en multidisciplinär konferens avseende möjligheten att även ge cytostatika neoadjuvant (A).

Bedömningen ska göras tillsammans med patienten och mynna ut i bästa möjliga behandlingsbeslut för den enskilda patienten. Det är ett krav att bevisa invasivitet med histologisk undersökning av en mellannåls- eller grovnålsbiopsi, samt utnyttja biopsin för att göra en marköranalys av ER, PR, HER2 och Ki-67 som i sin tur är avgörande för att den medicinska behandlingen ska kunna optimeras (A).

Täta responsbedömningar ska göras under behandlingstiden, och om tumören progredierar bör fallet på nytt diskuteras gemensamt av bröstkirurg och onkolog (A).

För patienter som inte svarat på den neoadjuvanta behandlingen kan man postoperativt överväga en annan typ av behandling (B).

Patienter med lokalt avancerad sjukdom bör alltid, om det allmänna hälsotillståndet tillåter, erbjudas neoadjuvant cytostatikabehandling (A).

Även patienter som har operabla tumörer kan erbjudas neoadjuvant (preoperativ) cytostatikabehandling (A).

Behandlingen ska i båda fallen bestå av minst sex cykler med adekvat doserade cytostatika, gärna med taxaner (A), till exempel:

- $FE_{100}C$ x 3 följt av docetaxel₁₀₀ x 3
- TAC x 6

För patienter där tumörerna uppvisar mycket hög proliferation kan man diskutera dostät behandling (B).

För patienter som på grund av samsjuklighet inte förväntas tåla ovanstående regimer måste cytostatikabehandlingen individualiseras (A).

Vid HER2-positiv tumör rekommenderas behandling med trastuzumab (A) som vid lokalt avancerad sjukdom kan ges tillsammans med taxan- eller antracyklinbaserad cytostatikabehandling (C). En alternativ strategi är att ge 3 cykler med antracyklinbaserad behandling följda av taxanbaserad behandling som då kan kombineras med trastuzumab (A).

Vid HER2-positiv sjukdom ger dubbel HER2-blockad en kliniskt meningsfullt ökad frekvens av pCR, i allmänhet utan fler allvarliga biverkningar (pertuzumab) medan lapatinib tydligt ökar frekvensen av biverkningar (B).

Samtliga patienter rekommenderas postoperativ lokoregional strålbehandling (A). Om en portvaktskörtelbiopsi är gjord initialt och denna är utan tumörväxt kan lymfkörteltarget uteslutas.

Endokrin adjuvant behandling ges alltid till patienter med ER-positiv lokalt avancerad bröstcancer eller operabel bröstcancer efter genomgången cytostatikabehandling, kirurgi samt strålbehandling (A). Till postmenopausala kvinnor ges i första hand aromatashämmare (A), medan pre- och perimenopausala kvinnor ska erbjudas tamoxifen (A). Möjligheten att ge GnRH-analog till dem som är fortsatt premenopausala efter cytostatikabehandlingen kan övervägas för dem som är yngre än 40 år (B).

Till äldre patienter med lokalt avancerad bröstcancer med en primärt receptorpositiv sjukdom rekommenderas neoadjuvant aromatashämmarbehandling (B).

10 KIRURGISK BEHANDLING

10.1 Kirurgisk behandling av primärtumören – bröstbevarande kirurgi med partiell mastektomi

Flera randomiserade studier har jämfört bröstbevarande kirurgi med mastektomi med eller utan borttagande av pectoralismuskulaturen (127-133). Dessa studier, som nu har en betryggande uppföljningslängd, lämnar underlag för flera slutsatser:

Bröstbevarande kirurgi (partiell mastektomi följt av postoperativ strålbehandling) är ett säkert medicinskt alternativ till mastektomi för unifokala tumörer med jämförbar överlevnad oavsett behandling (128, 130, 133). Eftersom bröstbevarande behandling endast studerats för unifokala tumörer är det viktigt att preoperativt utesluta multifokalitet med mammografi, alternativt ultraljud eller MRT vid röntgentäta bröst, när bröstbevarande kirurgi övervägs. Tumörens övre storleksgräns för bröstbevarande kirurgi är inte säkert fastställd, men studierna har inkluderat få patienter med tumörer större än 4 cm (130). Samtliga studier har också använt en indikationsgräns där relationen mellan tumörens och bröstets storlek ska vara sådan att lokalt radikalt syftande kirurgi kan genomföras med gott kosmetiskt resultat.

Ju mer extensiv kirurgi som har gjorts, desto mer minskar risken för lokala återfall postoperativt, både med och utan tillägg av strålbehandling (till exempel vid en jämförelse mellan mastektomi och kvadrantektomi respektive lumpektomi är risken för lokala återfall mindre vid mer omfattande kirurgi) (128, 132).

Postoperativ strålbehandling mot det kvarvarande bröstet är standardbehandling. Flera stora randomiserade studier har entydigt visat att andelen lokala återfall ökar om strålbehandling utesluts efter partiell mastektomi (134). I den senaste versionen av Oxfordgruppens metaanalys ser man dessutom en bröstcanceröverlevnadsvinst i storleksordningen 3,8 %, total överlevnad 3,0 % efter 15 år (135). Att avstå från att ge strålbehandling vid tidig bröstcancer bör endast göras inom ramen för studier. Den acceptabla frekvensen för lokala återfall är arbiträr men bör inte överstiga 1 % per år. Risken för lokala återfall är högre hos yngre personer, och här bör kompletterande boost ges vid strålbehandling mot operationsområdet. Se kapitel 11, Postoperativ strålbehandling.

10.1.1 Marginaler vid bröstbevarande kirurgi

Det råder ingen internationell konsensus beträffande definitionen av lokal radikalitet vid bröstbevarande kirurgi. En noggrann histopatologisk undersökning av samtliga tumörmarginaler är dock viktig. Denna underlättas om kirurgen tydligt markerar vad som är olika resektionsytor, och orienterar preparatet så att patologen kan avgöra hur resektionen är gjord. Preparatröntgen rekommenderas för såväl palpabla som icke-palpabla

tumörer. De flesta studier visar att risken för lokala återfall ökar om resektionsmarginalen är involverad av tumören (136-139), men det finns undantag (140). Var gränsen för tillräcklig marginal går är dock oklart. Olika studier har använt olika definitioner, < 1 mm, < 2 mm och < 5 mm. Man kan dock inte se något tydligt mönster för när risken för lokala återfall ökar respektive minskar. En rimlig konklusion är att vid partiell mastektomi peroperativt excidera tumören med cirka 1 centimeters makroskopisk marginal, verifierad med preparatröntgen, *och att indikationen för reexcision är tumörväxt i resektionsranden ("tumour on ink")* (141-143).

Förutsättningar som ökar risken för icke-radikal kirurgi är diagnostiska ingrepp utan preoperativ cancerdiagnos, tumörstorlek (T2 jämfört med T1), multifokalitet och mammografisk diagnos av mikroförkalkningar (144, 145). Histopatologisk diagnos av lobulär cancer och DCIS försvårar även primärt radikal kirurgi vid partiell mastektomi (144). När man väljer operationsmetod för primär kirurgi och reoperation för icke-radikal partiell mastektomi kan man därför väga in dessa faktorer i beslutet mellan partiell mastektomi respektive reexcision och mastektomi (B). Effekten av preoperativ utredning med MR är ännu oklar avseende val av primär operationsmetod (mastektomi eller partiell mastektomi) i bröstet liksom reoperationsfrekvens.

Risken för lokala återfall påverkas också av en rad tumörfaktorer liksom ålder, och både risken för och tiden till lokalt återfall påverkas av tillägg av adjuvant behandling (143, 146).

10.2 Kirurgisk behandling av primärtumören – mastektomi

Andelen mastektomier har successivt minskat på grund av minskad tumörstorlek vid diagnos, bland annat beroende på mammografisk screening. Mastektomi är ett fullgott alternativ till bröstbevarande behandling med postoperativ strålbehandling och intar fortfarande en viktig plats i behandlingsarsenalen vid flera indikationsområden:

- Om patienten själv önskar mastektomi, även om bröstbevarande kirurgi kan vara ett säkert alternativ.
- Vid kontraindikation till postoperativ strålbehandling.
- Vid kliniskt eller mammografiskt multicentriska tumörer och tumörer där bröstpreparatet efter ett försök till partiell mastektomi visar en utbredd växt av tumör mikroskopiskt i flera resektionsränder.
- Om storleksrelationen mellan tumören och bröstet är sådan att ett bra estetiskt resultat inte kan åstadkommas med partiell mastektomi.
- Vid lokalt återfall efter tidigare partiell mastektomi följt av postoperativ strålbehandling. Ett nytt bröstbevarande ingrepp kan övervägas om patienten inte tidigare fått strålbehandling mot bröstet. Det finns dock inga randomiserade studier som ligger till grund för vilken kirurgisk behandling som är mest lämplig vid lokala återfall.

- Vid inflammatorisk tumör eller annan T4-tumör efter neoadjuvant behandling. Partiell mastektomi kan övervägas om tumören svarat väl på neoadjuvanta cytostatika eller endokrin behandling (downstaging). Studier har inte påvisat någon skillnad i överlevnad mellan dessa olika behandlingar, men det är något högre risk för lokalt återfall efter partiell mastektomi (147-149).
- Vid stora tumörer som progredierar under neoadjuvant behandling är kirurgisk behandling alltid ett alternativ. Plastikkirurgisk kompetens kan vara nödvändig för att uppnå maximal radikalitet och hudtäckning.
- Vid profylaktiska operationer är mastektomi med eller utan omedelbar rekonstruktion enda alternativet.

För vidare diskussion om mastektomi i samband med omedelbar eller sen rekonstruktion, se avsnitt 10.8, Rekonstruktiv kirurgi.

Betydelsen av resektionsmarginalerna har även diskuterats vid mastektomi. Marginalens storlek är också vid mastektomi otydligt definierad och varierar mellan olika studier. Risken för återfall tycks dock vara ökad om marginalen är snäv, speciellt om strålbehandling inte getts. Kompletterande strålning av bröstorgsväggen kan således rekommenderas om det finns tumör i anslutning till resektionsranden efter mastektomi och reexcision inte bedöms som möjlig (150). För indikationer hänvisar vi till kapitel 11, Postoperativ strålbehandling.

10.3 Kirurgisk behandling av axillen

Att undersöka axillstatus ger prognostisk information och vägledning om valet av adjuvant behandling. Axillkirurgi är därmed framför allt ett diagnostiskt ingrepp (151-154). Axillutrymning var tidigare standardingrepp för staging av axillen, men detta har nu ersatts av portvaktskörtelbiopsi.

Klinisk lymfkörtelstatus har låg sensitivitet och specificitet (155). Tumörkaraktäristika och kliniska data om tumören räcker inte för att identifiera patienter med lymfkörtelpositivitet (156). Inte heller är modern bilddiagnostik tillräckligt säker för att kunna ersätta axillkirurgi. Axillutrymning har en hög sensitivitet, 97–98 %, för att detektera metastaser, men den terapeutiska effekten är inte lika tydlig som för den primära bröstkirurgin. En utebliven eller dåligt genomförd axillkirurgi med få körtlar kan leda till att man underskattar tumörstadiet, vilket får konsekvenser för den adjuvanta behandlingen (157) (30).

Axillutrymning skyddar mot lokalt tumöråterfall i axillen och för en del patienter finns antagligen en överlevnadsvinst med behandling mot axillen (151, 152, 158, 159). För detta talar också att en minskning av lokoregionala återfall är associerad med förbättrad överlevnad (160, 161).

Axillkirurgi medför armsjuklighet med risk för lymfödem, smärta, rörelseinskränkning med mera (162-165). Uppgifterna om prevalensen armsjuklighet hos axillutrymda varierar, men sannolikt har omkring 20–30 % av patienterna subjektive arm besvär postoperativt. Graden av armbesvär ökar med ingreppets omfattning och ytterligare om strålbehandling ges mot

axillen. Utredning och behandling av lymfödem beskrivs i avsnitt 22.8 och 22.9.

I dag är portvaktsskörtelbiopsi vid bröstcancer rutin som stagingmetod av axillens lymfkörtlar. Metoden utvecklades under slutet av 1990-talet och innebär att den första lymfkörteln som dränerar brösttumören (portvaktsskörteln) identifieras med hjälp av en radioaktiv isotop och blå färg, och analyseras med fryssnittsteknik under operationen. Endast om körteln innehåller metastatiska cancerceller utförs axillutrymning enligt tabellen i avsnitt 10.6, men om körteln är frisk lämnas axillen utan ytterligare kirurgi. Kompletterande axillutrymning ska medföra att totalt minst tio lymfkörtlar undersöks. Portvaktsskörteltekniken har utvärderats i en rad valideringsstudier som visat hög identifieringsfrekvens och hög sensitivitet (166-173). Korttidsuppföljning av enbart portvaktsskörtelopererade patienter har visat en låg sjuklighet (174-176) och låg andel axillåterfall (176-183), vilket även bekräftats i en randomiserad studie som jämfört portvaktsskörtelbiopsi med axillutrymning (184). Den första randomiserade jämförelsen mellan portvaktsskörtelbiopsi och konventionell axillutrymning visar efter nära fyra års uppföljning inga axillåterfall och likvärdig överlevnad mellan grupperna (185).

Mot denna bakgrund och med de svenska erfarenheterna (172, 173, 183, 186) rekommenderas därför nu portvaktsskörtelbiopsi som enda stagingprocedur som standard för patienter med en negativ portvaktsskörtel och unifokal primärtumör (A). Vid multifokala tumörer rekommenderas i dag staging med portvaktsskörtelbiopsi eftersom de senaste systematiska översikterna visar att detektionsfrekvensen och den falskt negativa andelen är jämförbara med portvaktsskörtelbiopsi vid unifokala tumörer (187). Våra egna studier har talat för en hög andel falskt negativa fall, men detta motsägs av internationella studier och därför rekommenderas i dag portvaktsskörtelstaging även vid multifokal cancer. Resultaten från en svensk-dansk studie där man inkluderat multifokala tumörer med minst 2 centimeters avstånd mellan hårdarna har ännu inte publicerats.

Portvaktsskörteln är som regel lokaliserad i axillen, men kan i vissa fall, oftast hos medialt belägna tumörer, förekomma på andra lokalisationer, företrädesvis parasternalt. Frekvensen parasternalt belägna sentinel node-körtlar (SLN) varierar 5–16 %, mest beroende på om isotopen injiceras subkutant eller djupt peritumoralt (188). Värde av att identifiera parasternala SLN är dock oklart men är sannolikt mycket litet och utförs i dag inte rutinmässigt i Sverige.

Intraoperativ analys av SLN sker med fryssnitt och hematoxylineosinfärgning som uppvisar en sensitivitet på 75–80 % (189, 190). Det är främst förekomst av mikrometastaser (< 2 mm) i SLN som förbises vid fryssnitt med hematoxylineosinfärgning, och i dessa fall får patienten reopereras i axillen när det definitiva histopatologiska svaret har anlänt. Både seriesnittning av SLN och undersökning med immunohistokemi medför att man upptäcker en ökad frekvens av mikrometastaser i körteln. Cirka 10 % fler fall med positiva axillkörtlar identifieras med denna teknik. Vid vissa typer av bröstcancer, till

exempel lobulär bröstcancer, kan immunohistokemisk undersökning av lymfkörtlar vara av värde för att upptäcka metastaser.

Den prognostiska betydelsen av mikrometastaser har ifrågasatts, men resultat från den svenska kohortstudien talar för att prognosen vid mikrometastaser kan jämföras med den vid makrometastaser. Fynd av mikrometastaser bör därför medföra samma prognostiska bedömning som av makrometastaser (191).

10.4 Kirurgi vid lokoregionala återfall och metastaserande sjukdom

10.4.1 Kirurgi vid lokoregionala återfall

Mastektomi är standardbehandling vid isolerade lokala återfall i bröstet efter bröstbevarande kirurgi (A). I de fall postoperativ strålbehandling inte har getts, kan förnyad bröstbevarande kirurgi övervägas även om evidens saknas från kontrollerade studier (B). I samband med bröstoperation bör även en förnyad axillstaging utföras med portvaktskörtelbiopsi oavsett om patienten tidigare är opererad med axillutrymning eller portvaktskörtelbiopsi (B) (192). Portvaktskörtelbiopsi efter tidigare axillkirurgi har en lägre detektionsfrekvens, men motsvarande falskt negativa andel, och bedöms tillföra väsentlig information inför valet av system- och strålbehandling. Om portvaktskörteln inte återfinns hos patienter som tidigare genomgått axillkirurgi, rekommenderas att man avstår från axillutrymning.

Bröstkorgsåterfall och återfall i armhålan kan behandlas kirurgiskt för att uppnå lokal kontroll. För att uppnå kirurgisk radikalitet tillämpar man ofta rekonstruktiv teknik och använder hjälpmedel som lokala lambåer eller hudtransplantat. Strategin för behandling bör diskuteras vid multidisciplinära konferenser där det finns både onkologisk kompetens och kompetens för rekonstruktion.

I samband med diagnosen av lokoregionala återfall bör en metastasscreening utföras eftersom ungefär en tredjedel av patienterna med lokala återfall har samtidiga fjärrmetastaser och ytterligare en tredjedel av dessa kommer att få fjärråterfall (A) (193). För att minska risken för nya lokoregionala återfall och fjärråterfall bör systemisk behandling erbjudas efter radikalt syftande kirurgi och eventuell strålbehandling även vid isolerade lokoregionala återfall. Endokrin behandling med tamoxifen för hormonkänsliga lokala återfall minskar såväl risken för lokala återfall som sjukdomsåterfall med 10 respektive 21 % (194). Systembehandling med cytostatika minskar risken för såväl återfall som död hos patienter med isolerade lokoregionala återfall oavsett hormonreceptorstatus, även om effekten är mest uttalad hos patienter med hormonreceptornegativa återfall (195).

10.4.2 Tumörreducerande kirurgi av brösttumören vid metastaserande sjukdom

Om kirurgisk reduktion av brösttumören påverkar överlevnaden vid fjärrmetastasering är omdiskuterat, men några studier talar för att man kan ha en viss effekt av att avlägsna primärtumören även när fjärrmetastaser finns redan vid diagnostillfället (196). Det är en betydande del av patienterna som erbjuds kirurgi vid metastaserad sjukdom och därför kan man inte dra några säkra slutsatser av effekten av mastektomi på överlevnaden (196). Mastektomi kan vara indicerad som palliation vid hudnära eller ulcererade tumörer av hygieniska skäl och för att minska smärta och obehag för patienten.

Angående kirurgi av fjärrmetastaser hänvisas till kapitel 21, Behandling av oligometastaser.

10.5 Kirurgisk behandling vid ductal carcinoma in situ

Ductal carcinoma in situ (DCIS) diagnostiseras oftast som en asymtomatisk förändring vid hälsokontrollen med mammografi och utgör cirka 10 % av all bröstcancer i Sverige. Kirurgisk excision av förändringen i bröstet följer de principer som gäller för invasiv bröstcancer, och partiell mastektomi följt av strålbehandling kan erbjudas alla patienter där radikal excision av förändringen är möjlig med bevarad kosmetik (A). Indikationerna för postoperativ strålbehandling presenteras i kapitel 11.

Det saknas randomiserade studier som jämför partiell mastektomi och mastektomi avseende effekten på överlevnad och lokala återfall vid DCIS. DCIS har dock en högre risk för lokalt återfall vid bröstbevarande kirurgi än invasiv cancer och därför rekommenderas en större marginal (> 2 mm) vid partiell mastektomi än vid invasiv bröstcancer.

Mastektomi är förstahandsvalet vid utbredda förändringar av DCIS och omedelbar rekonstruktion ska övervägas för alla patienter som inte har någon kontraindikation för detta ingrepp (A).

Stadieindelning av axillen med portvaktskörtelbiopsi rekommenderas när grovnålsbiopsin påvisat DCIS med nucleargrade 3, eftersom en betydande andel av dessa uppgraderas till invasiv cancer i det definitiva PAD-utlåtandet (A). Vid accidentellt fynd av radikalt exciderad DCIS på definitivt PAD behöver man inte utföra axillstaging.

10.6 Nya utvecklingslinjer för bröstbevarande kirurgi

10.6.1 Partiell mastektomi och onkoplastikkirurgi

I samband med kirurgisk excision av stora tumörer med partiell mastektomi kan det vara aktuellt att omforma bröstvävnaden lokalt eller tillföra en lambå

för att uppnå ett bättre estetiskt resultat. Vid stora bröst kan en samtidig reduktionsplastik av cancerbrösten och/eller det kontralaterala bröstet förbättra förutsättningarna för ett gott estetiskt resultat och symmetri. I övrigt hänvisas till avsnitt 10.8, Rekonstruktiv kirurgi.

10.7 Utvecklingslinjer för axillkirurgi

10.7.1 Avstå från kompletterande axillutrymning vid positiv portvaktsskörtel

Portvaktsskörtelbiopsi är etablerat som standardingrepp i samband med primär kirurgi för invasiv bröstcancer, men det saknas långtidsuppföljning av patienter som opererats enbart portvaktsskörtel. En annan fråga som ifrågasätts är om man behöver utrymma axillen efter en positiv portvaktsskörtelbiopsi.

Två internationella studier har publicerats som randomiserat patienter med metastaser i portvaktsskörtelbiopsin till axillutrymning eller ingen ytterligare kirurgi, men båda studierna har avbrutits i förtid på grund av dålig inklusionstakt. De preliminära resultaten efter 6 års uppföljning antyder dock att risken för återfall inte är högre i gruppen där man avstått från axillutrymning än i den grupp där axillen utrymms (197, 198). Fortsatta analyser av dessa studier är därför högtintressanta. En svensk kohortstudie startades 2014 där patienter med mikrometastaser i portvaktsskörtelbiopsin kommer att inkluderas oavsett operationsmetod i bröstet eller val av adjuvant behandling. Dessa patienter kommer inte att genomgå kompletterande axillutrymning eller strålbehandlas mot axillen. Studieprotokollet återfinns på <http://sffb.se>.

Det pågår en EORTC-studie där man jämför strålbehandling mot axillen med axillutrymning efter en positiv portvaktsskörtel. Även dessa resultat blir intressanta att följa.

10.7.2 Portvaktsskörtelbiopsi i samband med neoadjuvant behandling

Portvaktsskörtelbiopsi har studerats både före och efter neoadjuvant behandling. Fördelen med att göra portvaktsskörtelbiopsi *före* behandlingen är att stadiindelningen blir korrekt. För patienter med kliniskt negativ axill finns i dag stöd för att portvaktsskörtelbiopsi *före* systembehandlingen har samma detektionsfrekvens och falskt negativa andel som primär kirurgi (199, 200). För patienter med metastaser i portvaktsskörteln bör axillen utrymmas i samband med bröstoperationen, medan de patienter som har en benign portvaktsskörtel före den neoadjuvanta behandlingen kan behandlas som vid primär kirurgi (B) (199, 200). Portvaktsskörtelbiopsi *efter* den neoadjuvanta behandlingen ger korrekt information om axillstatus vid operationen, men kan ha påverkats av systembehandlingen. Portvaktsskörtelbiopsi utförd *före* och *efter* systembehandling har en låg detektionsfrekvens (200).

I Sverige pågår en prospektiv studie av tillförlitligheten av portvaktsskörteln i anslutning till neoadjuvant behandling. Studien är tvådelad; i den första delen

av studien görs portvaktsskörtelbiopsi före den neoadjuvanta behandlingen med axillutrymning efter avslutad neoadjuvant behandling. I den andra finns det möjlighet att göra portvaktsskörtelbiopsi efter avslutad neoadjuvant behandling, det vill säga i anslutning till den definitiva operationen, följt av en kompletterande axillutrymning.

Sammanfattning

- Kirurgen intar en framträdande roll i bröstcancerbehandlingen och är för de flesta patienter det första steget i den multimodala behandlingen.
- Kirurgisk radikalitet ska i möjligaste mån kombineras med ett bra funktionellt och kosmetiskt resultat. Uppfylls inte dessa mål genom primär kirurgi är neoadjuvant behandling för att minska tumörstorleken eller onkoplastikkirurgisk teknik tänkbara alternativ (se rekommendationer för rekonstruktiv kirurgi i avsnitt 10.8). Indikationen för neoadjuvant behandling är i dag utvidgad och utöver stadium beaktas även tumörens biologi.
- För ungefär hälften av bröstcancerfallen leder primär kirurgi, enbart eller i kombination med lokal strålbehandling, till livslång tumörfrihet.
- Bröst- och axillpreparatet används som underlag för närmare tumörbiologiska analyser för att diagnostisera, karakterisera och stadiindela tumören. Denna information ligger till grund för prognosbedömningar och adjuvanta behandlingsbeslut. Vid neoadjuvant behandling ska en grovnålsbiopsi från primärtumören tas innan behandlingen påbörjas för att bestämma invasivitet och tumöregenskaper. Vid palpabla axillkörtlar eller ultraljudsmässigt patologiska lymfkörtlar bör finnålsbiopsi tas före den definitiva planeringen av kirurgi.

Faktaruta

- Bröstbevarande kirurgi följt av strålbehandling mot kvarvarande bröstvävnad är en säker kirurgisk behandlingsmetod och resulterar i samma överlevnad som mastektomi, men med en högre risk för lokalt återfall (++++).
- Stadiindelning av axillens lymfkörtlar är standardförfarande i samband med kirurgi i bröstet och utförs i dag som portvaktsskörtelbiopsi (++++).
- Axillutrymning utförs vid preoperativt fastställda axillmetastaser och vid makrometastaser i portvaktsskörteln, men vid mikrometastaser är värdet av axillutrymning oklart och vi rekommenderar inklusion av dessa patienter i en svensk prospektiv klinisk studie (+++).

Rekommendationer för kirurgisk behandling av patienter med primär invasiv bröstcancer	
Unifokala och multifokala tumörer där det är möjligt att radikalt exstirpera tumören med kosmetiskt gott resultat med kliniskt fri axill (+++) (A).	Partiell mastektomi + portvaktsskörtelbiopsi alternativt neoadjuvant behandling*.
Unifokala och multifokala tumörer där det inte är möjligt att radikalt exstirpera tumören med kosmetiskt gott resultat med kliniskt fri axill (++++) (A).	Mastektomi*; ** + portvaktsskörtelbiopsi alternativt neoadjuvant behandling*.
Verifierade axillmetastaser*** (B).	Partiell mastektomi + axillutrymning eller modifierad radikal mastektomi alternativt neoadjuvant behandling.
T3- eller T4-tumör eller kliniskt avancerat tumörstatus i axillen (körtlar fixerade mot varandra eller mot bröstkorgsväggen) (+++) (B).	Neoadjuvant cytostatikabehandling, endokrin behandling eller strålbehandling enligt vårdprogrammet. Individuellt anpassad kirurgi.
Fjärrmetastaser vid diagnostillfället (C).	Palliativ kirurgi. Individuellt anpassad kirurgisk strategi.

* Neoadjuvant behandling kan övervägas för att möjliggöra bröstbevarande ingrepp.

** Vid mastektomi bör man överväga rekonstruktion när det finns förutsättningar för det, och informera patienten om alternativen. Se rekommendationer för rekonstruktiv kirurgi i avsnitt 10.8.

*** Kliniskt eller ultraljudsmässigt misstänkta lymfkörtlar ska biopsieras före operation. Om biopsin är negativ kan man göra portvaktsskörtelbiopsi. Kliniskt misstänkta körtlar ska avlägsnas oavsett om de färgar in eller inte.

Rekommendationer för kirurgisk behandling av axillen efter portvaktsskörtelbiopsi	
Portvaktsskörtel negativ, unifokal tumör (++++) (A).	Ingen ytterligare kirurgisk åtgärd
Portvaktsskörtel negativ, multifokal tumör (+++) (B).	Ingen ytterligare kirurgisk åtgärd
Portvaktsskörtel positiv, makrometastas > 2 mm (+++) (A).	Axillutrymning
Portvaktsskörtel positiv, mikrometastas 0,2–2 mm (+++) (B).	Axillutrymning eller inklusion i studie http://sffb.se
Portvaktsskörtel negativ, submikrometastas < 0,2 mm (+++) (B).	Ingen ytterligare kirurgisk åtgärd

10.8 Rekonstruktiv kirurgi

Bröstrekonstruktioner efter mastektomi har utförts alltmer sedan 1970-talet. Initialt gjordes rekonstruktionerna ett eller flera år efter mastektomin, så kallad sen rekonstruktion, men sedan 1980-talet har andelen omedelbara rekonstruktioner ökat. Rekonstruktionerna görs med implantat, autolog vävnad eller båda.

Det nyare begreppet onkoplastikkirurgi vid bröstcancer (OPB) beskriver rekonstruktiv kirurgi samtidigt med cancerkirurgin. Här kombineras plastikkirurgisk teknik för att anpassa volym, form och symmetri med modern cancerkirurgi. Onkoplastikkirurgi innebär att man kan avlägsna en större volym bröstvävnad samtidigt som man uppnår ett gott kosmetiskt resultat och därmed i många fall undviker mastektomi. I begreppet onkoplastikkirurgi ingår omformning vid bröstbevarande kirurgi med mobilisering av bröstvävnad och körteladaptation, lokala lambåer, olika typer av bröstförminskningstekniker samt korrektion av det kontralaterala bröstet (201).

10.8.1 Känsломässiga reaktioner relaterade till bröstbevarande kirurgi, mastektomi och rekonstruktion

Ungefär en tredjedel av alla mastektomerade kvinnor har kvarstående psykosocial sjuklighet i form av nedsatt självkänsla, sömnproblem, ökad ångest, depression, störd kroppsuppfattning eller sexuella problem (202-205). De psykosociala besvären är sannolikt lägre hos de kvinnor som genomgått bröstbevarande kirurgi, men det saknas randomiserade studier som belyser detta (206-208).

Såväl omedelbar som sen rekonstruktion ger förhöjd självkänsla och förbättrad livskvalitet jämfört med enbart mastektomi hos kvinnor som önskar rekonstruktion (209-212). I en svensk randomiserad studie fann man inga skillnader i livskvalitet eller tillfredsställelse med det kosmetiska resultatet mellan tre olika sena rekonstruktionsmetoder. Jämförelser mellan omedelbara och sena rekonstruktioner avseende psykiska reaktioner försvåras av att patienterna befinner sig i olika faser av sjukdomsförloppet. Sammanfattningsvis tyder forskningen på att bröstrekonstruktion, både omedelbar och sen, leder till minskad psykosocial sjuklighet och förhöjd livskvalitet. Under de senaste åren har validerade formulär framtagits som bättre kan mäta och utvärdera detta område (213).

10.8.2 Onkoplastikkirurgi vid bröstbevarande kirurgi

I dag är bröstbevarande kirurgi i kombination med strålbehandling den dominerande behandlingsmetoden. Det är därför väsentligt att den bröstkirurgiska kompetensen innefattar förtrogenhet med både plastikkirurgiska och rent tumörkirurgiska tekniker. Onkoplastikkirurgiska ingrepp kräver i likhet med annan bröstcancerkirurgi noggrann planering och information till patienten. Likaså ska dessa operationer förankras inom det multidisciplinära teamet.

I de flesta fall bedöms det kosmetiska resultatet vid bröstbevarande kirurgi som gott till acceptabelt av både patienter och läkare, men på lång sikt kan det försämrats på grund av strålbehandlingens långtidsbiverkningar. I 10–30 % av fallen rapporteras deformation av bröstet med eller utan samtidig asymmetri (214–217). Resultatet beror bland annat på tumörens storlek i förhållande till bröstets volym samt tumörens lokalisering i bröstet (218). Om mindre än 5–15 % av bröstets volym tas bort är risken för ett dåligt kosmetiskt resultat liten (219). Neoadjuvant behandling av större tumörer kan skapa förutsättningar för bröstbevarande kirurgi (så kallad downstaging) (101, 148).

10.8.3 Rekonstruktiva tekniker vid bröstbevarande kirurgi

10.8.3.1 Mobilisering av körtelvävnaden +/- lokal lambå

Mindre volymdefekter kan förslutas efter mobilisering och suturering av vävnaden (220). Bröstbevarande kirurgi vid tumörer belägna inom bröstets centrala, mediala eller nedre delar innebär större risk för ett dåligt kosmetiskt resultat, men det kan förhindras med rekonstruktiv teknik. Större volymdefekter kräver mobilisering eller omflyttning av vävnad med lokala lambåer eller reduktionsplastiktekniker. Sutureteknik, incisionens placering och längd liksom om körtelvävnaden adapteras eller inte, påverkar slutresultatet (221–223). För tumörer över 4–5 cm saknas evidens för om metoden ger ökad risk för lokala tumöråterfall (224, 225). Vid stora resektioner kan en operation av det kontralaterala bröstet ge förbättrad symmetri.

Risken för postoperativa komplikationer är liten, men är ökad hos tidigare strålade patienter, överviktiga och rökare vid alla typer av bröstoperationer där omformning av bröstvävnaden ingår (226).

10.8.3.2 Anpassad reduktionsplastik (OPB-reduktion) +/- kontralateral reduktionsplastik

Anpassad reduktionsplastik vid tumörer i nedre delen av bröstet kan ge god kosmetik i över 90 % av fallen utan ökad risk för lokala återfall (227, 228). Hos patienter med stor byst underlättas dosplaneringen av den postoperativa strålbehandlingen om bröstet förminskas. Därmed minskar risken för akuta och sena strålbiverkningar (229, 230). Även det kosmetiska resultatet efter strålbehandling blir bättre om bröstet är litet (229, 231). Vid stora resektioner kan det kontralaterala bröstet behöva reduceras för att ge förbättrad symmetri, hindra snedbelastning och undvika en extern protes. Komplikationsfrekvensen är högre för obesa patienter (BMI $\geq$ 30), särskilt i kombination med rökning, varför restriktivitet rekommenderas för dessa (226).

10.8.3.3 Kirurgisk korrektion efter bröstbevarande kirurgi

Korrektion av ett dåligt kosmetiskt resultat efter bröstbevarande kirurgi kan vara tekniskt krävande, särskilt om strålbehandling getts mot den kvarvarande bröstvävnaden. Fettransplantation, Z-plastiker, reduktionsplastik eller anpassad latissimus dorsilambå är exempel på tekniker för att korrigera deformiteter efter bröstbevarande kirurgi och strålbehandling (221, 232–234). Med tanke på strålbehandlingen måste man beakta den ökade risken för

postoperativa komplikationer, och avancerad korrektion kräver plastikkirurgisk specialistkompetens. Patienter som genomgått strålbehandling löper ökad risk för fettvävsnekros och korrektion av ett dåligt kosmetiskt resultat efter bröstbevarande kirurgi kan vara tekniskt krävande.

10.8.4 Rekonstruktion efter mastektomi

I 40–50 % av all operabel bröstcancer görs mastektomi på grund av multifokalitet, utbredd DCIS, tumörens storlek och läge i förhållande till bröstets storlek, patientens val, samt vid lokalt återfall efter tidigare bröstbevarande kirurgi och strålbehandling. Mastektomi innebär att man avlägsnar areola-mamillkomplexet, med anpassad mängd hud. Hudlambådissektionen görs i nivå med Scarpas fascia och hela bröstvävnaden avlägsnas i nivå med pectoralis fascia.

Areola-mamillbevarande mastektomi utförs framför allt i samband med profylaktiska mastektomier men även i vissa fall hos patienter med bröstcancer. En generell regel är att tumören ska vara 2–3 cm från mamillen och att all vävnad under mamillen ska avlägsnas samt kombineras med ett separat fryssnitt från området (235).

Vid rekonstruktion återskapas bröstets volym och form med implantat, kroppsegen vävnad (autolog rekonstruktion) eller båda. För att uppnå symmetri kan man behöva korrektionsoperera det andra bröstet. Detta görs i samband med bröstcanceroperationen eller senare om man planerar adjuvant onkologisk behandling och det finns risk för fördröjning.

Operationsmetoden anpassas efter individuella förhållanden, såsom tidigare given strålbehandling, patientens kroppsbyggnad, medicinska orsaker, riskfaktorer samt patientens önskemål. För patienter där det finns indikation för en avancerad rekonstruktionsmetod med stjälkad eller mikrokirurgisk lambåkirurgi, bör dessa omhändertas på enheter där det finns plastikkirurgisk specialistkompetens. Rekonstruktion efter mastektomi kan ske antingen i samband med canceroperationen, så kallad omedelbar eller primärrekonstruktion, eller i ett senare skede, så kallad sen rekonstruktion eller sekundärrekonstruktion. Andelen kvinnor, av samtliga patienter med bröstcancer, som genomgår primär rekonstruktion varierar från 2–3 % upp till över 20 % inom olika regioner i Sverige (INCA 2012).

Rekommendation om omedelbar rekonstruktion bör diskuteras på en multidisciplinär bröstkonferens med onkologisk kompetens. Denna teknik anses, enligt icke-randomiserade studier, vara en säker metod utan ökad risk för lokalt återfall; den fördröjer heller inte upptäckten av lokala återfall om enbart implantat används (236–244). Det saknas dock randomiserade studier där omedelbar rekonstruktion jämförts med sen rekonstruktion eller ingen rekonstruktion avseende återfalls- och överlevnadsdata. Den onkologiska säkerheten vid sen rekonstruktion är inte lika väl studerad som vid primärrekonstruktion men har även den bedömts som god. En skandinavisk matchad kohortstudie (245) visar en högre risk för återfall hos kvinnor som genomgått sen rekonstruktion med lambå-rekonstruktion jämfört med kvinnor som enbart genomgått mastektomi.

10.8.5 Rekonstruktiva tekniker efter mastektomi

10.8.5.1 Rekonstruktion med implantat

Vid omedelbar rekonstruktion, där implantatkirurgi är helt dominerande, kan större delen av huden som omger bröstkörteln ofta sparas genom en så kallad hudsparande mastektomi med kortare incisioner utan ökad risk för lokalt återfall (246-251). Hos patienter med stor bröstvolym används förminskningssnitt för att avlägsna såväl bröstvävnad som hudöverskott. Denna teknik innebär en ökad risk för komplikationer, särskilt om patienten är rökare, och bör endast utföras av rekonstruktivt erfarna kirurger (250).

Implantatet som ersätter den borttagna bröstvävnaden placeras submuskulärt. Med expanderteknik avlastas cirkulationen i hudlambåerna då vävnaden successivt tänjs, vilket också kan ge större volym (238) och bättre kosmetik än med traditionella proteser. Expandertekniken utförs antingen som ett ettstegs- eller tvåstegsförfarande. Mindre korrigeringar av implantatläget kan behövas och vid ett senare tillfälle kan bröstvärta och vårtgård skapas. Detta kan till exempel utföras med en mamilltopp från det kontralaterala bröstet (så kallad nipple sharing) eller en lokal hudlambå. Areolan kan återskapas med ett fullhudstransplantat från ljumsken alternativt en tatuering.

Hos patienter med stor byst kan det vara aktuellt att minska det kontralaterala bröstet, och vid liten byst att förstora det kontralaterala bröstet. Man måste dock beakta en viss risk för nedsatt sensibilitet postoperativt. Vid obesitas (BMI ≥ 30) och hos rökare är komplikationsrisken större, vilket påkallar ökad restriktivitet.

Permanent implantat. Implantatet placeras submuskulofasciellt. Detta lämpar sig för kvinnor med mindre bröstvolym och bra vävnadskvalitet.

Expanderimplantat. Implantatet är påfyllningsbart och fylls successivt på under 1–2 månader via en subkutan påfyllningsnippel eller integrerad påfyllningsdosa till önskad volym. Detta kan ske som ett ettstegs- eller tvåstegsförfarande. Vid ett tvåstegsförfarande ersätts expandern med ett permanent silikonimplantat.

10.8.5.2 Rekonstruktion av bröst med implantat och vävnadsmatrix eller nät

För att bättre kunna återskapa ett bröst med en mer naturlig form, samt ge bättre förutsättningar att direkt använda ett permanent implantat utan att expandera vävnaden, har man börjat använda sig av vävnadsmatrix eller nät. Dessa material sutureras in som en förlängning av bröstmuskeln vilket skapar ett större utrymme för implantatet och därmed bättre möjligheter för att använda ett permanent silikonimplantat.

Vävnadsmatrix kan ha olika ursprung och komma från till exempel gris- eller kalvhud. Vid tillverkningsprocessen bearbetas vävnaden så att man bland annat avlägsnar celler involverade i avstöttningsreaktioner. Vissa studier visar en ökad komplikationsfrekvens med denna teknik (252), och en svensk, randomiserad multicenterstudie med start 2014 planeras för att utvärdera metoden. Även syntetiska nät har använts i samma syfte (253).

Hos patienter med större/ptotiska bröst kan man med fördel spara en del av patientens egna denuderade dermis och använda som en förstärkningsplatta på liknande sätt (254).

10.8.5.3 Rekonstruktion med stjälkade lambåer och implantat

Metoderna används framför allt på strålbehandlade patienter eller patienter som har vävnadsbrist efter mastektomi. Metoderna är följande:

- Fasciokutan lambå, till exempel lateral torakodorsal lambå (så kallad killambå eller Göteborgslambå) med samtidig implantatinläggning (254).
- Muskelokutan lambå, till exempel latissimus dorsilambå (LD-lambå) med samtidig implantatinläggning (255, 256).

Metoderna kan även vara ett alternativ för vävnadstäckning vid excision av utbredda lokala metastaser.

10.8.5.4 Rekonstruktion med autolog (kroppsegen) vävnad

Dessa tekniker används huvudsakligen vid sen rekonstruktion och kräver plastikkirurgisk kompetens, men även vid primärrekonstruktion kan autolog vävnad vara ett alternativ framför allt för lågriskpatienter samt vid profylaktiska mastektomier.

Om patienten tidigare fått postoperativ strålbehandling är risken för kapselkontraktur högre vid enbart implantatrekonstruktion och därmed ökar även risken för ett mindre fullgott estetiskt resultat. I sådana fall kan tillförsel av olika vävnader vara ett bra alternativ.

Exempel på olika metoder är följande:

- LICAP (lateral intercosto artery perforator) är en lokal fasciokutan perforator-lambå som kan ersätta vävnad i samband med större partiella mastektomier, så kallade "volume replacement" (257).
- LD-lambå (latissimus dorsilambå) kan användas som en minilambå vid partiella mastektomier men även som en total autolog rekonstruktion om mycket subkutan vävnad tas med i lambån, så kallad extended LD-lambå (258, 259).
- TRAM-lambå (transversell rectus abdominis muskulokutan lambå) innebär att bröstet rekonstrueras med hud, fett och muskelvävnad från buken. Det utförs antingen som en stjälkad lambå (260) eller med mikrokirurgisk teknik, så kallad fri TRAM (261). Risken för bukväggsbräck är 5–10 % och en tredjedel drabbas av en svaghet/buktning av främre bukväggen.
- DIEP-lambå (deep inferior epigastric perforator-lambå) (262, 263) är exempel på fria lambåer och SIEA (superficial inferior epigastric artery) (264), GAP (gluteal artery perforator) (264), TMG (transverse musculocutaneous gracilis) (265), är avancerade operationer som kräver rekonstruktiv mikrokirurgisk kompetens. Postoperativt innebär DIEP- och SIEA-lambåer mindre risk för bukväggsproblem jämfört med TRAM-lambån.

Operationsmetoderna rekonstruktion med lambå och implantat samt rekonstruktion med autolog vävnad ger patienten nya ärr, men de autologa rekonstruktionerna ger ett mer följsamt bröst med en naturlig och bestående form. Tidigare genomgången bukkirurgi, övervikt och rökning begränsar möjligheterna för denna kirurgi.

Lokala återfall efter mastektomi kommer i tre fjärdedelar av fallen i ärrområdet eller den omgivande huden/subcutis, och en fjärdedel är thoraxnära (236, 237, 266). Vid tillförsel av lambåvävnad för rekonstruktion ovanför muskulaturen kan därför, teoretiskt sett, upptäckten av ett återfall försvåras eller fördröjas hos en fjärdedel av patienterna. Hur stor klinisk betydelse detta har är inte känt då det saknas välde signerade studier.

10.8.5.5 Fettransplantation

Transplantation av kroppseget fett har successivt ökat de senaste 10 åren för att förbättra kosmetiken efter bröstcanceroperationer. Fettransplantation har visats sig förbättra vävnadskvaliteten i strålbehandlad vävnad, vilken då blir mer elastisk (267).

Metoden behöver oftast upprepas 2–3 gånger för att få optimal effekt och används i första hand för att plana ut ojämnheter efter bröstbevarande kirurgi och bröstrekonstruktioner (268). Att återskapa ett helt bröst med fettransplantation är möjligt men betydligt mer komplicerat.

Fettransplantation hos bröstcancerpatienter bör ske med noggrann uppföljning och helst inom ramen för studier på grund av viss osäkerhet om risken för lokala återfall med denna teknik (269).

10.8.5.6 För- och nackdelar med olika rekonstruktionsmetoder vid omedelbar rekonstruktion

Hos patienter som tidigare behandlats med postoperativ strålbehandling mot bröstet bör omedelbar rekonstruktion med enbart implantat utföras med stor försiktighet då risken för kapselkontraktur har rapporterats vara hög. Detta kan ge ett försämrat kosmetiskt resultat och smärta (238, 270–275) och därtill ökad risk för infektion som kan medföra att implantatet måste tas bort (274, 276). I en jämförande studie av bilaterala implantat-rekonstruktioner fanns ingen större skillnad vad gäller patienttillfredsställelse, men högre grad av kapselkontraktur och komplikationer för strålbehandlade jämfört med ostrålade bröst (240, 277). Detta har nyligen bekräftats i en svensk multicenterstudie där > 700 kvinnor som genomgått primärrekonstruktion med implantat har delats in i 3 grupper: icke-strålade, strålning före respektive efter operation (278). Även där postoperativ strålbehandling ska ges bör omedelbar rekonstruktion med implantat användas med försiktighet av samma skäl som ovan. Det innebär inte att omedelbar rekonstruktion är kontraindicerad utan studier visar att majoriteten av patienterna är nöjda och inte behöver genomgå stor lambåkirurgi (277, 278). Patienterna måste dock få information att det är högre risk för komplikationer och konvertering till autolog rekonstruktion i ett senare skede. Även ur onkologiskt perspektiv beträffande dosplanering och recidivrisk visar färskastudier ingen skillnad mellan patienter med eller utan implantat (241, 279). Primärrekonstruktion

med autolog vävnad kan övervägas om inte annan adjuvant behandling planeras.

Strålbehandling efter autolog rekonstruktion innebär ökad risk för fettnekros, fibros och lambåkontraktur. Detta kan orsaka deformation och asymmetri (272, 279-281) varför stor försiktighet bör iakttas. Risken för postoperativa komplikationer är något ökad vid omedelbar rekonstruktion med implantat jämfört med sen rekonstruktion (282) men fördröjer inte starten av den adjuvanta behandlingen (241, 283-286).

Långtidsresultaten efter implantatkirurgi har enligt en studie visat successivt försämrad symmetri med tiden (270). Implantaten har dock utvecklats till såväl form som ytskikt varför dessa resultat är svårvärderade. Autolog vävnad ger mer bestående symmetri då form och volym bättre följer kvinnans åldrande och viktförändring (270).

10.8.6 Riktlinjer för när omedelbar respektive sen rekonstruktion vid mastektomi kan tillämpas

Indikation för att diskutera rekonstruktion finns i alla fall där mastektomi utförts på grund av bröstcancersjukdom (se avsnitt 10.1 Kirurgisk behandling av primärtumören – bröstbevarande kirurgi med partiell mastektomi) eller där bröstet avlägsnas profylaktiskt på grund av ärftlighet (se avsnitt 10.8.7 Profylaktisk mastektomi vid ärftlig bröstcancer). Beslutet om rekonstruktion eller inte bör alltid diskuteras på den multidisciplinära konferensen. Antingen sker rekonstruktionen i samband med att bröstet avlägsnas, omedelbar rekonstruktion, eller i ett senare skede, sen rekonstruktion.

Kontraindikationer för omedelbar rekonstruktion är lokalt avancerad sjukdom och psykisk instabilitet. Relativa kontraindikationer är fetma (BMI > 30), rökning och tidigare given strålbehandling. Indikationer för sen rekonstruktion är patientens egen önskan, och kontraindikationer och relativa kontraindikationer skiljer sig inte från dem vid omedelbar rekonstruktion.

När det gäller tidpunkten för sen rekonstruktion finns inga klara regler som är evidensbaserade. Sen rekonstruktion efter mastektomi utan strålning kan utföras 6–12 månader efter primäroperationen vid DCIS och mindre tumörer med låg risk för återfall. Har strålning getts postoperativt, som ofta vid axillmetastaser och multifokal cancer i bröstet, bör man avvakta minst 12 månader efter avslutad behandling innan rekonstruktionen. Detta främst av vävnadstekniska skäl ("ärrmognad"). Den traditionella ståndpunkten att "invänta" den största risken för lokalt återfall, det vill säga 2 år (287) vid implantatkirurgi och 3 år vid lambåkirurgi, innan man rekonstruerar bröstet ifrågasätts mer och mer. Rekonstruktion med implantat försvårar inte möjligheten att hitta lokala återfall (242) men med större lambåkirurgi är evidensen mer osäker. Det är heller inte klarlagt om stora sena rekonstruktiva operationer hos patienter med subkliniska återfall kan försämra patientens fortsatta förlopp (245).

10.8.7 Profylaktisk mastektomi vid ärftlig bröstcancer

En speciell patientgrupp är friska kvinnor med hög risk för att utveckla bröstcancer, i första hand de som har en konstaterad mutation i BRCA 1- eller BRCA 2-generna eller där ärftlighetsträdet visar autosomalt dominant nedärvning av bröstcancer utan att man kunnat konstatera en mutation. En del av dessa kvinnor väljer, efter onkogenetisk konsultation och kanske flera års kontroller med palpation, mammografi och ultraljud, att utföra bilateral profylaktisk mastektomi och omedelbar rekonstruktion. Även här är det mycket viktigt att informera om de olika rekonstruktiva metoderna som erbjuds samt göra individuella bedömningar. Detta ingrepp beräknas minska risken för insjuknande i bröstcancer med minst 90 % (se referenserna i kapitel 19 om ärftlig bröstcancer).

Det är viktigt att vara radikal vid körtelexcisionen och avlägsna all vävnad även under areola-mamillkomplexet så att ingreppet kan räknas som en mastektomi. Provexcision under areola-mamill analyseras separat. Dessa ingrepp på friska relativt unga kvinnor bör göras på centraliserade enheter med teamverksamhet och endast efter genomgången utredning på en onkogenetisk enhet. Ett nationellt register för dessa patienter är under uppbyggnad.

För ytterligare detaljer samt referenser se kapitel 19 om ärftlig bröstcancer.

Sammanfattning

- Onkoplastikkirurgi är ett begrepp inom bröstcancerkirurgin där man kombinerar cancerkirurgi med plastikkirurgiska tekniker. Med denna teknik går det att få ett bättre estetiskt resultat vid bröstbevarande kirurgi och vid behov öka resektionsmarginalerna samt undvika mastektomi.
- Neoadjuvant behandling kan skapa förutsättningar för bröstbevarande kirurgi genom minskad tumörstorlek (downstaging).
- Korrigering av det kontralaterala bröstet för att få symmetri kan erbjudas vid behov. God bröstsymmetri ger bättre kroppsuppfattning och minskad psykosocial sjuklighet och ökad livskvalitet.
- Vid mastektomi kan bröstet rekonstrueras med implantat eller kroppsegen vävnad i samband med bröstcanceroperationen.
- Vid tidigare strålbehandling eller planerad postoperativ strålbehandling bör rekonstruktion med implantat utföras med försiktighet, och patienten informeras om risker och förlopp med ett förväntat sämre estetiskt resultat.
- Onkoplastikkirurgi vid bröstcancer (OPB) får inte interferera med eller fördröja den onkologiska behandlingen.
- Sen rekonstruktion, med antingen implantat/expander i kombination med lambåteknik eller endast autolog rekonstruktion, är att föredra vid strålbehandling.
- Rekonstruktiv kirurgi kräver erfarenhet och speciell träning och antalet fall per år får inte vara för få på respektive centrum.
- Den postoperativa vården är betydligt känsligare efter ett rekonstruktivt ingrepp än efter sedvanlig mastektomi. Hematom, infektion eller ett felaktigt anlagt förband kan äventyra resultatet.
- Risken för lokala återfall är inte större efter omedelbar rekonstruktion med enbart implantat än efter ingen eller sen rekonstruktion.
- Onkoplastikkirurgi förutsätter ett nära samarbete mellan bröst- och plastikkirurg och det multidisciplinära teamet, och har numera en given plats i modern bröstcancerbehandling.

Slutsatser med evidensgradering

- Med onkoplastikkirurgi går det att få ett bättre estetiskt resultat vid bröstbevarande kirurgi och vid behov öka resektionsmarginalerna och på så vis undvika mastektomi (++ till +++).
- Neoadjuvant behandling kan skapa förutsättningar för bröstbevarande kirurgi genom minskad tumörstorlek (++++).
- God bröstsymmetri ger bättre kroppsuppfattning, minskad psykosocial sjuklighet och ökad livskvalitet (++)
- Vid mastektomi kan bröstet rekonstrueras med implantat eller kroppsegen vävnad i samband med bröstcanceroperationen (++)
- Risken för lokala återfall är inte större efter omedelbar rekonstruktion med enbart implantat än efter ingen eller sen rekonstruktion. Omedelbar rekonstruktion försenar inte starten av adjuvant onkologisk behandling (++)
- Vid tidigare strålbehandling eller planerad postoperativ strålbehandling bör rekonstruktion med implantat utföras med försiktighet på grund av ökade komplikationsrisker såsom kapselkontraktur och sämre kosmetik, men det är ingen kontraindikation (+++)
- Rekonstruktiv kirurgi kräver erfarenhet och speciell träning och antalet fall per år får inte vara för få på respektive centrum (++)

Rekommendationer

- Onkoplastikkirurgi ska alltid ingå i planeringen av kirurgisk behandling av bröstcancer (A).
- Det är av yttersta vikt att patienten är väl insatt i planeringen av den kirurgiska behandlingen och att patientens egen önskan beaktas (A).
- Vid makromasti och samtidig bröstcancer är partiell mastektomi med bilateral reduktionsplastikteknik att rekommendera under förutsättning att patienten är normalviktig och inte röker (B–C).
- Vid mastektomi ska patienten alltid informeras om möjligheten till omedelbar eller sen rekonstruktion (A–B).
- Omedelbar rekonstruktion med implantat kan rekommenderas i de flesta fall och ökar varken risken för eller försvårar upptäckten av lokala återfall (B).
- Omedelbar rekonstruktion med implantat i kombination med strålbehandling är inte kontraindicerad men ökar risken för kapselkontraktur (B–C).
- Omedelbar rekonstruktion bör undvikas vid avancerad, inflammatorisk bröstcancer (A).
- Övervikt och rökning är relativa kontraindikationer vid omedelbar rekonstruktion (B).
- Rekonstruktiv kirurgi med implantat eller lokal lambå ska utföras på ett bröstcentrum med en stor volym av patienter (B).
- Rekonstruktiv kirurgi med kroppsegen vävnad som kräver mikrokirurgisk teknik ska utföras av en plastikkirurg med sådan kompetens (A).

11 POSTOPERATIV STRÅLBEHANDLING

11.1 Bakgrund

Postoperativ strålbehandling minskar risken för lokala återfall och ökar den bröstcancerspecifika överlevnaden efter både partiell mastektomi och mastektomi. I EBCTCG:s publikation (2005) med metaanalyser av 23 500 patienter i 46 studier påvisades för alla patientgrupper en relativ minskning av de lokala återfallen med två tredjedelar vid 5 år och en bröstcancerspecifik överlevnadsvinst efter 15 år (134).

2011 publicerades nya metaanalyser av bröstbevarande kirurgi med och utan postoperativ strålbehandling. Med ytterligare 5 års uppföljning sedan översikten 2005 påvisades en signifikant minskning av totalantalet återfall (lokala och fjärråterfall) och signifikant förbättrad total överlevnad (135). Analyserna av strålbehandling efter mastektomi har publicerats 2014 (288).

De senare metaanalyserna 2011 och 2014 visar att den absoluta vinsten avseende total minskning av återfall, lokoregionala och fjärråterfall, är helt beroende av hur stor grundrisken är för återfall beroende på tumörstorlek, tumörtyp, lymfkörtelstatus, patientens ålder och operationstyp (bröstbevarande kirurgi eller mastektomi) (135, 288).

Enligt internationella riktlinjer från EUSOMA och ASTRO anses strålbehandling indicerad om risken för lokalt återfall med enbart kirurgi överstiger 20 % på 10 år. Kliniskt motsvarar detta kvinnor opererade med partiell mastektomi (de flesta grupper), kvinnor opererade med mastektomi där tumören är > 50 mm eller kvinnor med fler än 3 axillära lymfkörtelmetastaser. I dessa situationer kan man förvänta sig en kliniskt relevant överlevnadsförbättring för patienter som fått postoperativ strålbehandling.

Äldre randomiserade studier har rapporterat små överrisker för annan dödlighet än i bröstcancer, huvudsakligen i hjärt-kärlsjukdom. En metaanalys av studier av mastektomier med eller utan strålbehandling som genomfördes 1960–1995 och som har följts till år 2000 visade att den bröstcancerspecifika överlevnadsvinsten var 5,4 % efter 15 år, medan den totala överlevnadsvinsten var 4,4 % (134). Skillnaden mellan bröstcancerspecifik och total överlevnadsvinst tillskrivs huvudsakligen en ökad risk för kardiovaskulär dödlighet men även en låg men signifikant ökad risk för lungcancer.

För de något modernare studierna i samma rapport av partiella mastektomier +/- strålbehandling genomförda 1976–1995 och följda till år 2000, var den absoluta bröstcancerspecifika överlevnadsvinsten efter 15 år 5,4 % och den totala överlevnadsvinsten 5,3 %. De modernare studierna i metaanalysen uppvisar inte samma mönster med överdödlighet i hjärtsjukdom som de äldre studierna. Observationstiden är dock kortare, och majoriteten av biverkningar blir manifesterade med minst 10 års latens. Att nyare

behandlingstekniker är säkrare bekräftas av EBCTCG-rapporten 2011, i vilken man med ytterligare 5 års uppföljning fortfarande inte kunde påvisa någon ökad dödlighet av strålbehandling efter bröstbevarande kirurgi (135). Stråldoserna till hjärta och centrala stora kärl kan minskas med andningsstyrd strålbehandling, så kallad gating, för patienter där detta bedöms indicerat. Läs mer hos Svenska BröstRadioterapiGruppen SBRG, www.swebcg.se.

Postoperativ strålbehandling kan också leda till andra akuta och sena biverkningar som inte manifesterar sig som försämrad överlevnad. Under pågående strålbehandling är sådana biverkningar rodnad och svullnad av bröstet och i sällsynta fall pneumoniter inom 1–3 månader efter avslutad strålbehandling (289). Det kan även finnas långtidseffekter på lungfunktionen, och studier pågår inom detta område. Vid strålbehandling av axillen ses på längre sikt också ökad risk för armlymfödem (290). Särskilt vid höga doser per fraktion, hypofraktionering, kan plexus brachialis påverkas med nervskadesymtom som följd (291). Vid konventionell fraktionering är dessa symtom mycket sällsynta, och latenstiden för majoriteten av fallen är över 10 år. Med tanke på risken för bieffekter gäller det att strikt hålla fast vid indikationerna för strålbehandling och begränsa stråldoserna till riskorganen genom att följa de rekommendationer för strålbehandling av bröstcancer som sammanställts av Svenska BröstRadioterapiGruppen SBRG, www.swebcg.se.

11.2 Strålbehandling efter partiell mastektomi vid invasiv bröstcancer

11.2.1 Konventionell strålbehandling mot bröstet efter partiell mastektomi

Den senaste av EBCTCG:s metaanalyser av strålbehandling efter bröstbevarande kirurgi 2011 omfattar 17 studier av 10 800 patienter med partiell mastektomi som randomiserats mellan postoperativ strålbehandling mot kvarvarande bröstparenkym eller ingen postoperativ behandling (135). Efter 10 års uppföljning fann man i den lymfkörtelnegativa gruppen med 7 287 patienter 22,8 % lokala återfall som första händelse utan strålbehandling jämfört med 7,3 % med strålbehandling. Frekvensen totala återfall (lokala och fjärråterfall) var 31,0 % för icke-strålbehandlade patienter och 15,6 % för strålbehandlade. Den bröstcancerspecifika överlevnadsvinsten var efter 15 år 3,3 % och den totala överlevnadsvinsten 2,8 % för de patienter som strålbehandlats. I den lymfkörtelpositiva gruppen hade 43,0 % fått lokala återfall efter 10 år av dem som inte strålbehandlats jämfört med 12,4 % av de strålbehandlade. Det totala antalet återfall var 63,7 % i den obehandlade gruppen och 42,5 % för strålbehandlade kvinnor. Motsvarande bröstcancerspecifik överlevnadsvinst efter 15 år var 8,5 %, och den totala överlevnadsvinsten var 10,7 % till förmån för de strålbehandlade. För körtelnegativa patienter innebär en minskning av fyra återfall vid 10 år av strålbehandling ett dödsfall mindre i bröstcancer vid 15 år (++++). Vid jämförelse av lumpektomi med mer extensiva operativa ingrepp som sektorresektion var risken för lokala återfall både utan och med strålbehandling lägre efter sektorresektion.

Även om överlevnadseffekten i totalgruppen är tydlig, varierar överlevnadsvinsten påtagligt beroende på hur stor grundrisken för återfall utan strålbehandling är. Den proportionella riskreduktionen varierar litet mellan olika riskgrupper, medan den absoluta effekten varierar mycket. Detta gör att effekterna av strålbehandling är mindre tydlig i lågriskgrupper. I en svensk randomiserad studie (CW-1) har man retrospektivt försökt identifiera grupper av kvinnor som har så låg risk för lokalt återfall efter partiell mastektomi att man kan överväga att avstå från postoperativ strålbehandling. En sådan grupp skulle kunna vara kvinnor > 60 år, med T1-tumörer utan lobulär cancer eller comedocancer (292). I SweBCG RT 91-studien visade man att hög ålder och screeningupptäckt tumör innebar lägre risk för lokala återfall (293). Det har dock aldrig prospektivt gått att verifiera en sådan lågriskgrupp. Det saknas således vetenskapligt stöd för att avstå från strålbehandling efter partiell mastektomi i lågriskgrupper (++).

Sju randomiserade studier har studerat lumpektomi med endokrin behandling (tamoxifen) med och utan strålbehandling. Dessa studier har inkluderat 4 004 kvinnor med låg risk för återfall. Av dessa var 3 100 ER-positiva. Uppföljningstiden för det stora flertalet har hitintills endast varit 5 år, och 10-årsrisken för återfall är 22,0 % utan strålbehandling och 8,7 % med strålbehandling (135).

I en svensk randomiserad multicenterstudie av bröstbevarande kirurgi med och utan strålbehandling sågs efter 15 år över 20 % återfallsrisk i gruppen ER-positiva > 64 år med screeningupptäckta tumörer. Det innebär att endokrin behandling alltid bör ges om man avstår från strålbehandling (294). Detta studeras för närvarande i den svenska kohortstudien av utelämnad strålbehandling efter bröstbevarande kirurgi. Det planerade antalet patienter har inkluderats i studien och uppföljning pågår.

En svensk retrospektiv populationsstudie har gjorts av bröstcanceråterfall bland cirka 4 700 kvinnor som behandlats med partiell mastektomi (295). Den visar risken med att extrapolera information från randomiserade studier till situationer som inte studerats, och vikten av att följa etablerade vårdprogram samt följa upp behandlingsresultaten även utanför studier. Trots att vårdprogrammen föreskrev strålbehandling fick 30 % inte någon sådan. Andelen icke-strålbehandlade var särskilt hög bland de äldsta patienterna, men över 20 % av patienterna under 70 år och cirka 15 % av dem under 50 år fick ingen strålbehandling. Trots att man kan förvänta sig att de som inte strålbehandlats hade valts ut på grund av förmodade lågriskskriterier för bröstcanceråterfall, hade över 30 % av dem fått återfall inom 10 år. Studien talar för noggrann uppföljning och registrering om man avstår från strålbehandling i förmodade lågriskgrupper.

11.2.2 Boostdos mot operationsområdet som tillägg till konventionell strålbehandling efter partiell mastektomi

Två randomiserade studier har undersökt värdet av boost mot tumörområdet som tillägg efter konventionell strålbehandling vid partiell mastektomi. I den större studien som inkluderade närmare 5 500 patienter minskade risken för återfall med 16 Gy boost. Efter 10 års uppföljning noterades 4,3 % lokala

återfall för boostgruppen jämfört med 7,3 % i gruppen som endast fått konventionell strålbehandling. Boost minskade återfallsrisken i alla grupper, och den största minskningen sågs hos yngre kvinnor (≤ 40 år), 23,9 % återfall jämfört med 13,5 % (296). Det estetiska resultatet var dock något sämre efter boost. Någon överlevnadsskillnad kunde inte påvisas i denna studie. En mindre studie (av drygt 1 000 patienter) visade liknande resultat (297).

Sammanfattningsvis minskar boostdoser risken för lokalt återfall, men den absoluta minskningen är stor endast hos unga kvinnor (≤ 40 år) (++++).

11.2.3 Alternativ fraktionering vid postoperativ strålbehandling efter partiell mastektomi

Den fraktionering som är mest använd och studerad är 2 Gy/dag. Hypofraktionering har i fyra studier jämförts med konventionell fraktionering, 50 Gy/25 fr. En metaanalys av dessa studier med 7 095 patienter gjordes av the Cochrane Collaboration 2010 (298). I de randomiserade studierna jämfördes konventionell fraktionering utan och med boost med hypofraktionering, 39–42,5 Gy på 13–16 fraktioner. Patienterna har följts i 5 år i två studier och i 10 år i de övriga två. Man kunde inte påvisa några skillnader i lokala återfall, total överlevnad, akuta strålreaktioner, sen fibros eller kosmetiskt utfall. För alla utfall var den relativa risken mycket nära 1. Whelanstudien och START-studierna har rapporterats med 10 års uppföljning efter Cochrane-analysen (299, 300). Båda dessa studier bekräftar att hypofraktionering ger likvärdiga resultat för lokala återfall, överlevnad och sena bieffekter av strålbehandling (++++). I START A och B ingick en stor andel patienter under 50 år (1 386) varför denna fraktionering bedöms vara säker även för yngre patienter (300).

Vid hypofraktionering rekommenderas 40 Gy/15 fraktioner enligt START A och B, eftersom dessa studier nu har 10 års uppföljning. Ett likvärdigt alternativ är enligt Whelan 42,5 Gy/16 fraktioner (298). Denna fraktionering rekommenderas i riktlinjer från ASTRO 2011 (301).

11.2.4 Accelererad strålbehandling mot tumörområdet efter partiell mastektomi

Majoriteten av återfall efter partiell mastektomi är lokaliserade i närheten av den ursprungliga tumörsektorn. Detta är bakgrunden till studier som jämfört strålbehandling mot tumörsektorn med strålbehandling mot hela bröstet. I en tidig studie från Manchester (302) randomiserades 708 patienter antingen till ”limited field radiotherapy” (LF) (operationssektorn) eller till ”wide field radiotherapy” (WF). Efter 8 års uppföljning var resultatet 20 % återfall vid ”limited field radiotherapy” jämfört med 11 % vid ”wide field radiotherapy”. Vid duktal bröstcancer var skillnaden i absoluta tal 4 % jämfört med 26 % vid lobulär cancer. Efter denna studie har flera studier av partiell bröstbestrålning, PBI, startats vid begränsade unifokala tumörer med antingen intraoperativ strålbehandling, brakyterapi eller 3D-planerad extern strålbehandling.

Tre randomiserade studier av partiell bröstbestrålning har rapporterats under 2013: Budapest-, TARGIT- och ELIOT-studierna. I Budapeststudien inkluderades 258 patienter som fick fraktionerad brakyterapi. Med 10 års observation rapporterades med brakyterapi 5,5 % vs 4,7 % lokala återfall med konventionell extern strålbehandling (303). TARGIT-studien inkluderade 3 451 patienter. Efter 5 år var återfallsfrekvensen 3,3 % efter PBI och 1,3 % med extern strålbehandling (304, 305). I ELIOT-studien inkluderades 1 305 patienter. Med intraoperativ elektronbestrålning var återfallsfrekvensen 4,4 % vs 0,4 % med konventionell strålbehandling efter 5 år (306).

Således har signifikant fler återfall rapporterats i två stora studier, TARGIT och ELIOT, omfattande 4 800 patienter. Partiell bröstbestrålning har därmed inte kunnat visas vara likvärdig med extern strålbehandling av hela bröstet trots att en stor del av patienterna som inkluderats i studierna uppfyller ESTRO:s och ASTRO:s lågriskkriterier för studier av partiell bröstbestrålning (307).

Någon etablerad indikation för partiell bröstbestrålning finns alltså inte (+++). Hypofraktionerad partiell bröstbestrålning är FOU och ska endast ges inom ramen för en kontrollerad klinisk studie.

11.3 Strålbehandling efter mastektomi vid invasiv bröstcancer

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

Enligt internationella riktlinjer anses strålbehandling indicerad om risken för lokalt återfall efter enbart kirurgi överstiger 20 % på 10 år. Denna risknivå överskrids vid mastektomi av tumörer > 5 cm, oberoende av lymfkörtelstatus (307, 308). Metaanalyserna från EBCTCG 2005 (134) visar generellt två tredjedelars relativ minskning av de lokala återfallen efter postoperativ (bröstbevarande kirurgi och mastektomi) strålbehandling och en bröstcancerspecifik överlevnadsvinst som är en fjärdedel så stor. Med längre uppföljning ses större riskreduktion (135, 287). I absoluta tal blir dessa relativa effekter betydelsefulla vid den risknivå som ses vid tumörer > 5 cm. Vid strålbehandling mot enbart thoraxväggen rekommenderas hypofraktionerad behandling enligt START-studierna (300).

11.3.2 Lokoregional strålbehandling efter mastektomi vid tumörer mindre än 5 centimeter med lymfkörtelmetastas

De randomiserade studierna av strålbehandling efter mastektomi är inkluderade i EBCTCG:s databas med två publicerade metaanalyser 2005 och 2014 (134, 288). Båda metaanalyserna visar en signifikant minskning av återfallen och en förbättrad total överlevnad. I metaanalysen från 2005 som omfattade 8 500 patienter med lymfkörtelmetastaser opererade med mastektomi, rapporterades en minskning av de lokala återfallen från 23 % till 6 % efter strålbehandling, av den bröstcancerspecifika dödligheten med 5,4 % och av den totala dödligheten med 4,4 %, det vill säga att den totala

minskningen av dödlighet vid 15 år utgjorde en fjärdedel av minskningen av återfall vid 5 år (134).

11.3.3 Konventionell lokoregional strålbehandling efter mastektomi vid tumörer mindre än 5 centimeter utan lymfkörtelmetastaser

För patienter utan lymfkörtelmetastaser som opererats med mastektomi och utrymning av nivå 1 och 2 i axillen minskade inte antalet lokala återfall, -1,4 %. Inte heller rapporterades någon minskning av det totala antalet återfall, -1,3 %. Bröstcanceröverlevnaden förbättrades inte, -2,2 %, och den totala överlevnaden försämrades med -6,0 % (288). Strålbehandling är således inte indicerad för dessa patienter efter radikal kirurgi (++++).

11.3.4 Konventionell lokoregional strålbehandling efter mastektomi vid tumörer mindre än 5 centimeter med 1–3 lymfkörtelmetastaser

I tre stora randomiserade studier (två danska och en kanadensisk) visades en tydlig överlevnadsvinst för patienter med lymfkörtelmetastaser, framför allt i subgruppen med 1–3 lymfkörtelmetastaser (160, 161, 308). En förklaring kan dock vara att nivån på de lokala återfallen i de obestrålade kontrollgrupperna i de danska studierna var hög, 30 % efter 10 år, möjligen beroende på utrymning av få lymfkörtlar i axillen (sju i medianantal) och icke-standardiserad kirurgi. I patientmaterial från andra adjuvanta medicinska studier, där patienter inte fått strålbehandling, har nivåer av lokoregionala återfall på 13–19 % rapporterats (309–313). I dessa studier var medianantalet utrymda lymfkörtlar 11–17. Med den höga nivå av lokala återfall som ses i de danska studierna finns det utrymme för en kliniskt relevant överlevnadsvinst, vilket inte är klarlagt att det gör efter adekvat kirurgi och adekvat systemisk behandling. Enligt ASTRO:s och Eusomas riktlinjer är rutinmässig strålbehandling inte indicerad vid detta tillstånd, eftersom risken för lokoregionalt återfall inom 10 år är < 20 %. Den vetenskapliga expertpanelen vid det senaste konsensusmötet i Sankt Gallen 2013 var inte enig, och en majoritet rekommenderade inte strålbehandling efter mastektomi för alla patienter med 1–3 lymfkörtelmetastaser (81).

I en analys som gjorts av den Internationella bröstcancerstudiegruppen (IBCSG) noterades en högre kumulativ incidens av lokoregionala återfall, > 15 % inom 10 år, i gruppen mastektomerade patienter med 1–3 positiva körtlar i följande tre fall: få utrymda fria lymfkörtlar (< 10), ålder < 40 år eller vaskulär invasion kring tumören (314).

Metaanalysen från EBCTCG som publicerades 2014 visade betydelsen av adekvat operationsteknik och lymfkörtelutrymning som omfattar nivå 1 och 2 i axillen (288). Den påvisade färre återfall (lokoregionala och fjärråterfall) i jämförelse med patienter som opererats med ”axillary sampling”. Någon minskning sågs dock inte vid N0-tumörer (700 patienter). De 1 133 patienter med 1–3 lymfkörtelmetastaser och lymfkörtelutrymning som fått systemisk behandling hade en signifikant minskning av lokala återfall, 21,0 % vs 4,3 %, det vill säga 16,7 % minskning av alla återfall, 45,5 % vs 33,8, det vill säga 8 % eller 11,7 % i absoluta tal efter 10 år, och en minskad

bröstcancerdödlighet efter 20 år, 49,4 % vs 41,5 %, det vill säga 7,9 % i absoluta tal. Även den totala dödligheten minskade med 7,5 % efter 15 år (++++).

Dagens patienter genomgår undersökning av portvaktsskörteln, vilket ökar antalet N+ med 10–15 %, och får mer intensiv cytostatikabehandling och längre endokrin behandling, vilket medför färre återfall. Riskfaktorer för återfall är låg ålder och grad 3-tumörer (288). Det är därför fortfarande oklart hur stor absolut nytta strålbehandling ger patienter med begränsad lymfkörtelspridning som fått modern adjuvant medicinsk behandling. Det är dock rimligt att anta att den proportionella riskreduktionen som rapporterats i den senaste metaanalysen från EBCTCG kan appliceras på dagens patienter (135). Det är därför väsentligt att kunna dela upp dessa patienter i subgrupper med olika risk för återfall eftersom denna risk varierar i gruppen med 1–3 lymfkörtelmetastaser.

En systematisk översikt av lokala återfall bland 86 000 patienter behandlade i 53 randomiserade studier 1990–2011 påvisade en minskning av återfallen från 30 till 15 %. Andelen lokoregionala återfall i senare studier rapporterades vara 10–15 % av totalantalet återfall (315).

Med dagens kunskapsläge rekommenderas strålbehandling till alla patienter med lymfkörtelmetastaser (++++). Man kan överväga att avstå lokoregional strålbehandling för patienter med 1 lymfkörtelmetastas och lägre återfallsrisk, som patienter med tumörer av histologisk grad 1 (288). Det finns således behov av ytterligare studier som SUPREMO, vilken studerar effekten av strålbehandling mot thoraxväggen efter mastektomi hos patienter med 1–3 lymfkörtelmetastaser (www.supremo.com).

11.3.5 Konventionell lokoregional strålbehandling efter mastektomi vid fler än 3 lymfkörtelmetastaser

För 1 772 patienter med fler än 3 lymfkörtelmetastaser efter mastektomi och axillutrymning är risken för lokoregionalt återfall efter 10 år över 30 %. Minskningen av lokala återfall som första händelse var i absoluta tal 19,1 % efter 10 år, minskning av alla återfall 8,8 % och den bröstcancerspecifika överlevnadsvinsten efter 20 år 9,3 % (++++). Denna subgrupp ska således alltid erbjudas postoperativ strålbehandling.

Majoriteten av studier som visat en minskning av de lokala återfallen och en förbättrad överlevnad har inkluderat parasternala lymfkörtlar i targetvolymen. Lokala återfall i detta område är ovanligt utan strålbehandling, och strålning av detta område kan öka risken för kardiovaskulära sena biverkningar. I en randomiserad EORTC-studie studeras betydelsen av strålning av parasternala men även mediala supraklavikulära lymfkörtlar (316). Tio års resultat för denna studie rapporterades vid en kongress i mars 2014 och visade signifikant förbättrad sjukdomsfri överlevnad, men inte signifikant förbättrad total överlevnad. Nyligen publicerades en randomiserad studie av parasternal strålbehandling som omfattade 1 334 patienter (317). Någon nytta kunde inte påvisas i denna studie. Analyser av om någon subgrupp skulle kunna ha nytta av strålbehandling är osäkra på grund av det begränsade patientantalet. I

avvaktan på ytterligare evidens och definitiva publikationer av studier som rapporterats vid kongresser, bedöms det inte finnas någon indikation för att inkludera parasternala lymfkörtelstationer i strålbehandlingsfältet (++)).

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

Strålbehandling mot bröstet efter partiell mastektomi minskar risken för både ny DCIS och ny invasiv cancer. I NSABP B-17 (318) randomiserades drygt 800 patienter +/- strålbehandling efter partiell mastektomi för DCIS. Efter åtta års uppföljning noterades 26,8 % lokala återfall (13,4 % invasiv cancer och 13,4 % DCIS) i kontrollgruppen jämfört med 12,1 % bland de strålbehandlade (3,9 % invasiv cancer och 8,2 % DCIS). Ytterligare två randomiserade studier med samma upplägg, fast med kortare uppföljning, visar överensstämmande resultat (319, 320). En stor studie från Svenska bröstcancergruppen med 1 046 patienter och en medianuppföljningstid på 5,2 år visar också den på liknande siffror. Den kumulativa femåriga frekvensen lokala återfall var 22 % bland dem som inte strålbehandlats jämfört med 7 % bland de strålbehandlade (321).

År 2010 publicerades en metaanalys av fyra randomiserade studier av strålbehandling vid DCIS (322). Denna visar att alla subgrupper av DCIS har signifikant färre lokala återfall efter strålbehandling. Således var det inte möjligt att identifiera någon subgrupp som kunde avvara strålbehandling (++++). Någon påverkan på överlevnadstiden påvisades inte (++++). Precis som vid invasiv cancer är dock vinsten med behandling beroende av den absoluta risken för återfall och begränsad för subgrupper med små screeningupptäckta tumörer. Eftersom det vetenskapliga underlaget för att avstå från strålbehandling är begränsat, rekommenderas strålbehandling för utbredd DCIS, DCIS med nukleargrad 3 och vid snäva marginaler runt tumören, mindre än 15 mm. Beslutet att avstå från strålbehandling förutsätter alltid en diskussion med den enskilda patienten (++)).

11.4 Ledtider för strålbehandling

Det finns inga randomiserade studier av intervallet mellan operation och påbörjad strålbehandling.

Betydelsen av intervallet mellan operation och strålbehandling har analyserats med multivariat teknik i studier där denna fråga inte var primär endpoint. Ett längre intervall var inte signifikant som riskfaktor för återfall (322). I en studie från IBCSG kunde man inte heller påvisa någon överrisk för lokala återfall inom upp till 20 veckor om patienterna fått adjuvant endokrin behandling (313). I en amerikansk registerstudie som omfattade 18 050 patienter över 65 år innebar dock start av strålbehandling mer än 6 veckor efter operation en högre risk för lokala återfall (323).

Operationssåret måste läka före strålbehandlingen påbörjas, och således bör intervallet vara minst 3 veckor. Ur patientsynpunkt är det samtidigt väsentligt att väntetiden inte blir för lång. Ledtiderna för strålbehandling är också

beroende av tillgängliga resurser för strålbehandling, något som varierar mellan de olika svenska sjukvårdsregionerna.

För patienter som får endokrin behandling bör ledtiden för att påbörja strålbehandling efter operation vara högst 6 veckor.

Endokrin behandling rekommenderas samtidigt med strålbehandling. Någon randomiserad studie av start av tamoxifen före eller efter strålbehandling har inte gjorts. I till exempel den stora DBCG 82c-studien gavs dock tamoxifen samtidigt med strålbehandling med signifikant förbättrad överlevnad (161). Efter avslutad cytostatikabehandling bör ledtiden vara 4–5 veckor. 80 % av patienterna bör påbörja behandling inom dessa tidsintervall (++).

Sammanfattning

- För invasiv bröstcancer finns det data med starkt vetenskapligt stöd för att postoperativ strålbehandling efter bröstbevarande kirurgi minskar risken för återfall med hälften, $RR = 0,52$, och minskar den bröstcancerspecifika dödligheten med en sjättedel, $RR = 0,82$ (290) (++++).
- Efter mastektomi finns också data med starkt vetenskapligt stöd för att strålbehandling minskar de lokala återfallen som första händelse med tre fjärdedelar och förbättrar överlevnaden efter 20 år med en sjättedel för tumörer större än 5 centimeter och tumörer med lymfkörtelmetastaser (308) (++++).
- Den absoluta nyttoeffekten beror på grundrisken för lokoregionala återfall utan strålbehandling. Om den lokala återfallsrisken är större än 20 % inom 10 år kan man förvänta sig en kliniskt relevant nyttoeffekt som överstiger risken för eventuella biverkningar (+++).
- Med modern 3D-planerad strålbehandling med mindre biverkningar kan en kliniskt relevant nyttoeffekt förväntas även vid lägre risknivåer, men detta bör bekräftas med ytterligare studier (++ till +++).

11.5 Rekommendationer för postoperativ strålbehandling

11.5.1 Indikationer

För alla bröstcancerpatienter medför strålbehandling minskad risk för lokala återfall. Denna positiva effekt måste dock vägas mot biverkningarna av strålbehandling. För några kan biverkningarna vara mycket besvärliga och irreversibla.

Faktorer som sjukdomens återfallsrisk och övrig behandling måste vägas samman med patientens önskemål om behandling samt hennes ålder och hälsotillstånd. Tillsammans utgör detta underlag för individuell rådgivning. Nedan följer översiktliga rekommendationer.

11.6 Invasiv bröstcancer

11.6.1 N0-sjukdom

Efter partiell mastektomi

- Standardbehandlingen är strålbehandling mot den kvarvarande delen av det opererade bröstet (A).
- Till kvinnor > 40 år: 40 Gy/15 fr, 2,66 Gy/fr, 5 fr/vecka, hypofraktionering (++++).
- Till kvinnor ≤ 40 år: 50 Gy/25 fr, 2 Gy/fr, 5 fr/vecka och boost med 8 extra 2 Gy-fraktioner mot operationsområdet i tillägg till den sedvanliga strålbehandlingen mot hela bröstkörteln (++++).
- Om tumören i bröstet inte är radikalt avlägsnad är i första hand utvidgad kirurgi indicerad. Om det efter denna fortfarande är oklart om tumören är radikalt avlägsnad föreslås boost mot operationsområdet till en total dos av 66 Gy (++++).

Efter mastektomi

- Vid T1–T2-tumörer (≤ 5 cm) som är radikalt avlägsnade ges ingen strålbehandling (++++).
- Vid T3–T4-tumörer (> 5 cm) eller utbredd multifokal växt ges strålbehandling mot thoraxväggen (hypofraktionering).
- Till kvinnor > 40 år: 40 Gy/15 fr, 2,66 Gy/fr, 5 fr/vecka (hypofraktionering) (++++).
- Till kvinnor ≤ 40 år: 50 Gy/25 fr, 2 Gy/fr, 5 fr/vecka.
- Om tumören i bröstet inte är radikalt avlägsnad är i första hand utvidgad kirurgi indicerad. Om radikalitet fortfarande inte uppnåtts ges alltid strålbehandling mot thoraxväggen med boostdos mot det icke-radikalt opererade området till en total dos av 66 Gy (vid behandling med boost rekommenderas 2 Gy/fraktion (++++)).
- Ingen strålbehandling mot lymfkörtelstationer.

11.6.2 N+-sjukdom – efter partiell mastektomi

T1–T2-tumörer

- Standardbehandlingen är strålbehandling mot den kvarvarande delen av det opererade bröstet, 50 Gy/25 fr, 2 Gy/fr, 5 fr/vecka. Gäller alla med N+-sjukdom (++++).
- Till kvinnor ≤ 40 år ges boost med 8 extra 2 Gy-fraktioner mot operationsområdet i tillägg till den sedvanliga strålbehandlingen mot hela bröstkörteln, 50 Gy/25 fr, 2 Gy/fr, 5 fr/vecka (++++). Vid behandling med boost rekommenderas 2 Gy/fraktion.
- Till kvinnor > 40 år ges hypofraktionerad strålbehandling, 40 Gy/15 fr, 2,66 Gy/fr, 5 fr/vecka. Denna fraktionering ges inte om boost är indicerad och inte heller vid lokoregional strålbehandling (++++).

Lymfkörtelmetastaser

- En mikrometastas.
Ingen postoperativ regional strålbehandling mot axill och fossa supraclavicularis.
- En makrometastas.
Strålbehandling mot lymfkörtelstationer är standardbehandling (++++).
Överväg att avstå från strålbehandling hos patienter med tumör av histologisk grad 1 (++).
- Strålbehandling mot axill och fossa scl, 2 Gy/fr, 5 fr/vecka till 46–50 Gy. Ingen rutinmässig parasternal bestrålning (++++).
- Om färre än tio lymfkörtlar utrymts ska strålbehandling övervägas även vid en lymfkörtelmetastas och grad 1 (++++).
- ≥ 2 lymfkörtelmetastaser.
Strålbehandling mot axill och fossa scl, 2 Gy/fr, 5 fr/vecka till 46–50 Gy (++++). Ingen rutinmässig parasternal bestrålning.

11.6.3 N+-sjukdom – efter mastektomi

T1–T2-tumörer

- Vid radikalt opererad tumör i bröstet och adekvat axillutrymning med minst tio utrymda lymfkörtlar, gäller följande för bestrålning av thoraxvägg och lymfkörtelstationer.

1 lymfkörtelmetastas

- En mikrometastas.
Ingen postoperativ strålbehandling.
- En makrometastas.
Strålbehandling mot lymfkörtelstationer är standardbehandling (++++).
Överväg att avstå från strålbehandling hos patienter med tumör av histologisk grad 1 (++).
- Strålbehandling mot thoraxvägg samt axill och fossa scl, 2 Gy/fr, 5 fr/vecka till 46–50 Gy (++++). Ingen rutinmässig parasternal bestrålning.
- Om färre än tio lymfkörtlar utrymtes ska strålbehandling övervägas även vid en lymfkörtelmetastas och grad 1.

≥ 2 lymfkörtelmetastaser

- Strålbehandling mot thoraxvägg samt axill och fossa scl, 2 Gy/fr 5 fr/vecka till 46–50 Gy (++++). Ingen rutinmässig parasternal bestrålning.

T3–4- och N+-tumörer

- Strålbehandling mot thoraxvägg och lymfkörtelstationer (även vid en mikrometastas) (++++).
- Om tumören i bröstet inte är radikalt avlägsnad är i första hand utvidgad kirurgi indicerad. Om radikalitet fortfarande inte uppnåtts ges alltid strålbehandling mot thoraxväggen med boostdos mot det icke-radikalt opererade området till en total dos av 66 Gy.

11.6.4 Duktal cancer in situ

Efter partiell mastektomi

- Standardbehandlingen är strålbehandling mot den kvarvarande delen av det opererade bröstet 50 Gy/25 fr, 2 Gy/fr, 5 fr/vecka (++++).
- Överväg att avstå från strålbehandling för patienter med låg risk för återfall om allt av följande föreligger (++):
 - tumör mindre än 15 mm
 - nukleargrad 1 eller 2 utan nekroser
 - resektionsmarginal större än 10 mm.

Efter mastektomi

- Ingen postoperativ strålbehandling (++++).

Tabell 1. Adjuvant strålbehandling vid invasiv bröstcancer

Adjuvant strålbehandling			
N-status	T-status (mm)	Operation	Strålbehandlingsområde
0			
	0–50	Bröstbev.	Bröst*#
	0–50	Mastektomi	Ingen strålbehandling
0	> 50	Mastektomi	Thoraxvägg#
1 mikromet.	> 50	Mastektomi	Thoraxvägg + regional
1 makromet.			
	0–50	Bröstbev.	Bröst*#, alt. bröst + regional**
	0–50	Mastektomi	Ingen strålbehandling alt. thoraxvägg + regional**
	> 50	Mastektomi	Thoraxvägg + regional
≥ 2 met.			
	0–50	Bröstbev.	Bröst* + regional
	0–50	Mastektomi	Thoraxvägg + regional
	> 50	Mastektomi	Thoraxvägg + regional
* Boost mot operationsområdet efter bröstbevarande kirurgi om kvinnan ≤ 40 år ** Strålbehandling mot regionala lymfkörtelstationer är standard. Överväg att avstå från strålbehandling vid tumörer med histologisk grad 1. Om färre än tio lymfkörtlar utrymts rekommenderas strålbehandling för alla patienter med en makrometastas. # Hypofraktionering vid vänster- och högersidiga tumörer, ålder > 40. Ges inte när boost är indicerad. Se riktlinjer för teknik vid strålbehandling vid bröstcancer från Svenska bröstradioterapigruppen, SBRG.			

12 ADJUVANT MEDICINSK BEHANDLING MED DIREKT ENDOKRINT VERKANDE MEDICINER

12.1 Allmänt om adjuvant medicinsk behandling

Syftet med detta kapitel är att sammanfatta alla former av medicinsk behandling av bröstcancer, i såväl anslutning till att den primära diagnosen ställs (neoadjuvant behandling och adjuvant behandling) som återfallssituationen (behandling av metastatisk bröstcancer).

Här tas i princip bara prospektiva och randomiserade studier upp till diskussion och evidensgradering.

Adjuvant behandling är behandling av mikrometastatisk sjukdom. Bedömningen av vilka patienter som ska behandlas är i dag baserad på riskanalyser på gruppnivå. Om den enskilda individen behöver adjuvant behandling eller kommer att ha nytta av den kan man dock inte säkert förutsäga. De prediktiva faktorer som används i dag är ER-positivitet som är en förutsättning för effekten av endokrin behandling, och HER2-positivitet som är en förutsättning för effekten av anti-HER2-riktad behandling, till exempel trastuzumab. Hög proliferation uppmätt med Ki-67 är en oberoende prognosfaktor, men det är oklart om den även kan förutsäga nyttan av cytostatikabehandling (324).

Om risken för återfall är 5–10 % med tio års uppföljning utan adjuvant behandling anser de flesta att den absoluta effekten av cytostatikabehandling är för liten för att vara motiverad. Däremot kan man överväga adjuvant endokrin behandling av receptorpositiv bröstcancer vid motsvarande risknivå. Om risken för återfall är större, som för lymfkörtelnegativa patienter med riskfaktorer och alla lymfkörtelpositiva patienter, är det allmänt accepterat att ge adjuvant behandling. För dessa är risken för återfall 20–30 % eller högre. Biologisk ålder och allmäntillstånd är också viktigt att ha med i diskussionen med patienten.

12.2 Adjuvant endokrin behandling

Upp till 80–85 % av alla diagnostiserade bröstcancrar innehåller östrogenreceptorer (ER). Via dessa receptorer kan det kvinnliga könshormonet östrogen bindas till tumörcellerna och stimulera dessa till celledelning vilket leder till tumörtillväxt. Det är känt sedan slutet av 1800-talet att bröstcancer kan behandlas genom att man minskar nivåerna av östrogen i kroppen. Fram till mitten på 1900-talet gjorde man det huvudsakligen genom att operera bort eller strålbehandla äggstockarna.

Det stora genombrottet kom med tamoxifen som började användas till palliativ behandling av metastaserad bröstcancer på 1970-talet. Under efterföljande decennier har tamoxifenets gynnsamma effekter vid adjuvant behandling av primärt operabel bröstcancer fastställts genom ett stort antal

randomiserade kontrollerade studier som har sammanfattats i flera metaanalyser gjorda av Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) (135, 325-328).

Följsamheten till endokrina behandlingar är ett problem för många patienter. I en svensk registerstudie (329) visade 31 % av kvinnorna bristande följsamhet vilket definierades som att man tagit ut mindre än 80 % av det ordinerade läkemedlet från apoteket eller att mer än 180 dagar gick emellan uttagen. God följsamhet var kopplat till lägre ålder, större tumör, att vara gift samt vara född i ett nordiskt land. Man kunde inte se någon koppling mellan socioekonomisk status och nedsatt följsamhet. Den vanligaste orsaken till att man avbryter behandlingen är biverkningar (330). Bristande följsamhet är ett viktigt skäl till att bröstcancerbehandlande kliniker har ett stort ansvar att ordna uppföljning på ett sådant sätt att patienterna kan få råd och stöd som underlättar den endokrina behandlingen.

12.2.1 Tamoxifen

Tamoxifen har lite förenklat beskrivits som ett antiöstrogen men är i själva verket en komplicerad drog med både östrogenantagonistiska och östrogenagonistiska effekter. Därför har man på senare år använt benämningen SERM (selektiv estrogen receptor-modulerare) som med modern terminologi kan beskrivas som ett signalhämmande läkemedel. Tamoxifen har den stora fördelen att det har samma effekt mot bröstcancer oavsett om patienten är premenopausal eller postmenopausal, det vill säga det fungerar även vid de höga östrogennivåer som finns hos unga kvinnor. Den senaste uppdateringen från Oxford-gruppen (331) innehöll 15 års uppföljning av 10 600 kvinnor med ER-positiv tumör som ingått i studier med tamoxifen i 5 år jämfört med ingen endokrin behandling, och visade en relativ minskning av risken för återfall med 39 % (95 % KI 0,57–0,65). Det motsvarar en absolut minskning på 13,2 % vid 15 år. Motsvarande effekt på bröstcancerdödligheten var en relativ minskning på 30 % (95 % KI 0,64–0,75) och en absolut minskning på 9,2 % vid 15 år (331). Den relativa effekten är väsentligen likvärdig oavsett lymfkörtelstatus, ålder, progesteronreceptor-innehåll samt om patienten fått cytostatika eller inte. Den absoluta effekten är däremot beroende av vilken risknivå patientgruppen har inför behandlingen, det vill säga en lågriskgrupp har lägre absolut effekt medan en högriskgrupp får en större absolut effekt. Tamoxifen i 5 år är fortfarande standardbehandling för premenopausala kvinnor samt för män med ER-positiv bröstcancer. Utöver ovanstående effekter är minskningen av kontralateral bröstcancer hos tamoxifenbehandlade kvinnor av betydelse. Den senaste metaanalysen visar att 5 års tamoxifen ger 38 % relativ riskminskning för kontralateral bröstcancer jämfört med ingen endokrin behandling (331).

Kunskapen om biverkningar av adjuvant tamoxifen i 5 år baseras till stor del på EBCTCG:s metaanalys från 2005 (328) som omfattar 7 512 behandlade och 7 005 obehandlade kvinnor. Tamoxifen ökar risken för endometriecancer med en faktor 3 (1,9 mot 0,6/1 000 kvinnor). Venös tromboemboli är också vanligare hos de tamoxifenbehandlade men man har inte kunnat påvisa någon statistiskt signifikant ökad dödlighet i vare sig endometriecancer eller

venös tromboembolism (328). Den vaskulära dödligheten i tamoxifen- respektive kontrollgruppen visade ingen signifikant skillnad men man fann numeriskt fler dödsfall i tamoxifengruppen, 189 mot 169 (328) vilket motsvarar 0,27 % i absoluta tal. Detta kan förklaras av att den sammanlagda observationstiden är längre i tamoxifengruppen på grund av minskad bröstcancerdödlighet.

Det senaste året har två större studier med 10 års jämfört med 5 års tamoxifen rapporterats. Den största är ATLAS-studien (332) som publicerades med en medianuppföljning på 7,6 år efter randomisering, det vill säga drygt 12 år efter primärdiagnosen. Av studiens 12 894 kvinnor hade 6 846 ER-positiva tumörer. Andelen med återfall bland de ER-positiva vid 15 år var signifikant lägre med 10 års tamoxifen, 21,4 % jämfört med 25,1 % för 5 års tamoxifen. För total överlevnad redovisades 639 respektive 722 händelser för 10 års behandling jämfört med 5 års dito, vilket motsvarar en kvot på 0,87 (95 % KI 0,78–0,97), $p = 0,01$. Analysen av oönskade händelser baserade sig på alla patienter oavsett ER-status ($n = 12\,894$). Man såg ingen skillnad i dödsfall av annan orsak än bröstcancer, 691 versus 679, $p = 0,84$. Däremot sågs en ökad incidens av endometriecancer medan antalet dödsfall av endometriecancer inte skilde sig signifikant (17 versus 11 fall). Antalet lungembolier var lågt men signifikant fler i gruppen med förlängd behandling, 41 versus 21, $p = 0,01$. Även ischemisk hjärtsjukdom var vanligare med förlängd behandling, 127 fall jämfört med 63, $p = 0,01$ (332).

Den andra stora studien som jämfört 5 och 10 års behandling med tamoxifen är aTTom (333). Studien inkluderade 6 953 kvinnor varav 2 755 var ER-positiva, resten hade okänt receptorstatus. Precis som i ATLAS-studien såg man en tidsberoende minskning av bröstcanceråterfallen för 10 års behandling jämfört med 5 års behandling med tamoxifen. Händelsekvoten var 0,99 för de första två åren efter randomisering, 0,84 (95 % KI 0,73–0,95) för år 3 och 4 efter randomisering och 0,75 (95 % KI 0,75–0,97) för de följande åren. Motsvarande kvoter för total överlevnad var 1,05 för de första 5 åren efter randomisering och 0,86 (95 % KI 0,75–0,97) till fördel för 10 år med tamoxifen > 5 år efter randomisering. Antalet avlidna av annan orsak än bröstcancer skilde sig inte, 457 för dem med tamoxifen i 10 år jämfört med 467 för dem med 5 års tamoxifen.

12.2.2 Aromatashämmande läkemedel

Det senaste decenniet har postmenopausala kvinnor alltmer kommit att behandlas med aromatashämmare (AI). Dessa läkemedel blockerar inte östrogenreceptorerna utan verkar genom att minska produktionen av östrogen hos postmenopausala kvinnor. Aromatashämmare ger alltså ingen minskning av den östrogenproduktion som äger rum i ovarierna hos premenopausala kvinnor (334).

Vid adjuvant behandling av postmenopausal ER-positiv bröstcancer har man använt sig av tre olika strategier: 1) 5 års monobehandling med AI; 2) sekvensbehandling med 2–3 års tamoxifen följt av 2–3 års behandling med AI till en total behandlingstid på 5 år, sekvensbehandlingen kan även ges med

AI följt av tamoxifen; 3) förlängd endokrin behandling med AI i 5 år till kvinnor som är sjukdomsfria efter 5 års behandling med tamoxifen. I en metaanalys som publicerades 2010 (335) inkluderades nio randomiserade studier med totalt nära 29 000 postmenopausala kvinnor. Fem års monobehandling med AI gav förbättrad sjukdomsfri överlevnad jämfört med tamoxifen i 5 år, HR 0,89 (95 % KI 0,83–0,96), liksom även sekvensbehandling med tamoxifen följt av AI, HR 0,72 (95 % KI 0,63–0,83). Däremot visade endast sekvensbehandling förbättrad total överlevnad med HR 0,78 (95 % KI 0,68–0,91). Förlängd behandling med AI efter cirka 5 års tamoxifen jämfört med 5 års tamoxifen enbart, visade ingen statistiskt säker skillnad i överlevnad. Den enskilt största och kvalitativt bästa studien (MA-17) med förlängd behandling med AI gav en minskad absolut risk för återfall på 4,6 % efter 4 år motsvarande HR 0,58 (336). Samma studie visade en trend mot förbättrad total överlevnad vid analys enligt ”intention to treat” (HR 0,82, 95 % KI 0,57–1,19). I en senare analys användes även statistiska metoder (IPCW respektive SCC) i syfte att korrigera för den övergång till letrozol som gjordes av 66 % av kvinnorna i placebogrupper; man fann då en minskad relativ risk för att avlida i förtid på 35–24 % (337). De två andra randomiserade studierna av förlängd behandling med AI är båda av sämre kvalitet (338, 339).

I ytterligare en metaanalys av adjuvant behandling med AI, där sammanslagna data på individnivå användes (340), kunde man visa att monobehandling med AI i 5 år är effektivare än tamoxifen i 5 år. Vid 8 års uppföljning var den absoluta minskningen av återfall 3,9 % med AI jämfört med tamoxifen, däremot var överlevnadsvinsten i denna metaanalys inte signifikant, < 1 %. Även AI givet sekventiellt jämfört med enbart tamoxifen under 5 år gav en absolut minskning av återfallen med 3,6 %, vilket var signifikant. Sekvensbehandling med AI jämfört med 5 års tamoxifen visade dessutom 2,2 % absolut minskning av den totala dödligheten 8 år efter operationen. Efter att metaanalyserna publicerats har båda de stora monobehandlingsstudierna uppdaterats (341, 342). I ATAC-studien med 10 års uppföljning fann man en fortsatt signifikant minskning av risken för återfall med 5 års AI (anastrozol) jämfört med tamoxifen i 5 år (HR 0,86, 95 % KI 0,78–0,95) medan överlevnadsvinst saknades (341). I BIG1-98 där medianuppföljningen var drygt 8 år var både sjukdomsfri överlevnad (HR 0,86, 95 % KI 0,78–0,96) och total överlevnad (HR 0,87, 95 % KI 0,77–0,99) signifikant bättre med 5 års AI (letrozol) jämfört med 5 års tamoxifen (342).

Några av sekvensbehandlingsstudierna har också uppdaterats, bland annat har resultatet från den österrikiska ABCSG 8 publicerats med 5 års medianuppföljning (343). Studien visade att sekvensbehandling med 2 års tamoxifen följt av 3 år med AI (anastrozol) gav en trend mot förbättrad sjukdomsfri överlevnad (HR 0,80, 95 % KI 0,63–1,01) medan effekten på total överlevnad saknades (343). Även IES (International Exemestan Study) har uppdaterats till 84 månaders medianuppföljning (344). IES visar att sekvensbehandling med tamoxifen följt av exemestan är effektivare än tamoxifen i 5 år med en signifikant förbättring av både sjukdomsfri överlevnad (HR 0,82) och total överlevnad (HR 0,86). Sekvensbehandling med letrozol följt av tamoxifen samt tamoxifen följt av letrozol har rapporterats i BIG1-98 (342). Resultaten för sekvensarmarna var inte

signifikant skiljda från resultatet med 5 års letrozol, men någon formellt säker slutsats kan inte dras eftersom jämförelserna mellan sekvensarmarna och letrozol i 5 år inte var dimensionerade för en så kallad non inferiority-analys, det vill säga en analys som syftar till att undersöka om en behandling är minst lika bra som en annan. Slutligen har sekvensbehandling med tamoxifen följt av exemestan jämfört med exemestan som monobehandling i 5 år undersökts i TEAM-studien (345) utan att någon skillnad i effekt har kunnat påvisas.

Biverkningsprofilen skiljer sig mellan AI och tamoxifen där AI ger ökad risk för ledbesvär, osteoporos, frakturer, muskelsmärter samt torrhet i slidan medan tamoxifen oftare ger svettningar samt en liten men väldokumenterad riskökning för blodproppsjukdom och livmoderkroppscancer (335, 346-349). Dessutom har en metaanalys visat att risken för kardiovaskulära händelser kan vara högre med AI än med tamoxifen (oddskvot 1,26 (95 % KI 1,10–1,43) (349) medan en annan metaanalys inte kunnat påvisa någon signifikant riskökning (335). Dessa skillnader i biverkningsprofil gör att sekventiell behandling med AI följt av tamoxifen till en total behandlingstid på 5 år är tilltalande för majoriteten av postmenopausala kvinnor med ER-positiv bröstcancer. Alternativet till sekventiell behandling är 5 års behandling med AI.

Vid behandling med AI måste man beakta den högre risken för osteoporos. Riskökningen för frakturer är dock måttlig; i en översiktsartikel om frakturincidens i 7 stora adjuvantstudier med AI jämfört med tamoxifen var den absoluta riskökningen för frakturer i ATAC-studien 3,3 % och i BIG1-98 2,8 %. I sekvensstudierna där tiden med aromatashämmare gavs 2–3 år var den absoluta ökningen 0,3–2,1 % och i MA-17 där letrozol jämfördes med placebo (endast 30 månaders uppföljning) var skillnaden icke-signifikant, 0,7 % (350). Utifrån dessa riskökningar kan man dra slutsatsen att man rimligen bör ge antiresorptiv behandling till de patienter som har en förhöjd risk för frakturer utöver den risk som behandling med AI innebär. Notera att tamoxifen motverkar osteoporos vilket har betydelse då man ger sekventiell behandling med AI följt av tamoxifen.

Flera av de stora randomiserade studierna som jämför AI med tamoxifen har även haft tilläggsprotokoll för att undersöka effekterna på den hälsorelaterade livskvaliteten. Några signifikanta skillnader mellan de olika typerna av hormonella läkemedel har dock inte framkommit (351-353).

12.2.3 Ooforektomi och ovariell suppression

I den Lancet-översikt som publicerades 2005 ingick kvinnor 50 år eller yngre med ER-positiv eller ER-okänd bröstcancer från studier med randomisering mellan suppression och ingen systemisk behandling samt studier med annan systemisk behandling. Den absoluta minskningen av återfall efter femton års uppföljning var 4,3 %; 51,6 % i kontrollgruppen jämfört med 47,3 % för suppression. Efter femton år var motsvarande siffror för bröstcancerdödlighet 43,5 % i kontrollarmen jämfört med 40,3 % i behandlingsarmen, det vill säga en absolut överlevnadsvinst på 3,2 % (328). Det finns inga direkt jämförande studier mellan radiologisk och kirurgisk ooforektomi respektive ovariell suppression med LHRH-analoger. Rimligtvis

är dessa tre strategier effektmässigt likvärdiga. Den senast publicerade metaanalysen begränsades till studier där LHRH-analoger använts (354) och omfattade 11 900 patienter med en medianuppföljningstid på 6,8 år. Samtliga analyser var begränsade till de cirka 9 000 ER-positiva patienterna. De data som belyste LHRH jämfört med ingen systemisk behandling visade en icke-signifikant relativ riskminskning på 28 % för återfall ($p = 0,08$). I denna analys ingick dock endast 338 patienter. Effektens storlek är dock i samma storleksordning som i tidigare metaanalys, vilken har visat en signifikant överlevnadsvinst efter oöforektomi (328). När LHRH + tamoxifen jämfördes med enbart tamoxifen ($n = 1\,013$) såg man ingen signifikant minskning av återfall eller död (354). Inte heller när LHRH gavs som tillägg till enbart cytostatika ($n = 2\,376$). Den jämförelse som är mest relevant, cytostatika *och* tamoxifen med eller utan LHRH, omfattar endast 365 patienter. Punktestimaten anger 16 % relativ riskminskning för återfall samt 30 % för total överlevnad, men ingen av dessa analyser uppnådde statistisk signifikans. När man däremot lade ihop de studier som studerade LHRH som tillägg till cytostatika, tamoxifen eller kombinationen av dessa fann man en signifikant relativ riskminskning på 12,7 % för återfall och 13,6 % för död ($p = 0,02$ respektive 0,4). I studierna med cytostatikabehandling var LHRH:s gynnsamma effekt begränsad till kvinnor upp till 40 års ålder ($n = 745$) för vilka man såg en HR på 0,75 (95 % KI 0,61–0,92) för återfall och 0,73 (95 % KI 0,56–0,94) för dödlighet (354). Den optimala behandlingens längden för LHRH-analoger är okänd, men i den senaste översiktsartikeln (354) hade två års behandling tillämpats i 12 av 16 studier. Den av tillverkaren rekommenderade behandlingstiden på tre år baseras på en enstaka klinisk studie som omfattar 1 034 receptorpositiva premenopausala kvinnor där man jämförde goserelin + tamoxifen med enbart CMF (355). Studien visade en sjukdomsfri femårsöverlevnad på 81 % för goserelin + tamoxifen jämfört med 76 % för CMF ($p = 0,037$). För död fanns ingen statistiskt signifikant skillnad.

En viktig fråga är om AI + LHRH-analog är effektivare än tamoxifen + LHRH-analog i den premenopausala gruppen. I en studie av den österrikiska bröstcancergruppen (356) randomiserades 1 803 premenopausala kvinnor med ER-positiv bröstcancer mellan tamoxifen + goserelin och anastrozol + goserelin. Efter nära fyra års uppföljning sågs ingen skillnad; den sjukdomsfria överlevnaden var 92,8 % respektive 92,0 %.

Sammanfattningsvis finns evidens för att LHRH som tillägg till cytostatika och/eller tamoxifen förbättrar överlevnaden för premenopausala kvinnor med ER-positiv bröstcancer, särskilt för patienter upp till 40 års ålder. Det bör dock understrykas att den specifika situation där LHRH ges som tillägg till cytostatika *och* tamoxifen baseras på ett litet antal patienter. SOFT-studien är därför viktig, då den bland annat studerar värdet av LHRH som tillägg till tamoxifen eller exemestan efter cytostatikabehandling hos premenopausala kvinnor med ER-positiva tumörer.

12.2.4 Hur fastställer man menopausalt status och vilka patienter bör inte få primär aromatashämmarbehandling?

Den allmänna definitionen av postmenopaus är när en period av tolv konsekutiva månader gått utan vaginal blödning. Detta i kombination med ett förhöjt follikelstimulerande hormon (FSH) och luteiniserande hormon (LH) ger en relativt säker bedömning av att en kvinna är postmenopausal. Perioden innan postmenopaus inträffar kallas perimenopaus. Denna period kan hos vissa kvinnor pågå i flera år med långa perioder utan vaginala blödningar och efterföljande perioder med blödningar igen. I Sverige är medianåldern för menopaus 51 år.

Aromatashämmare (AI) till den pre- och perimenopausala kvinnan är sannolikt generellt ineffektiva. Aromatashämmare sänker östrogenkoncentrationen vilket ger negativ feedback på hypotalamus och hypofys. Det resulterar i sin tur i en ökad gonadotropinutsöndring. Hos den perimenopausala kvinnan ökar detta i sin tur risken för att den kvarvarande funktionen i ovarierna ska få en extra skjuts och återuppta hormonproduktionen. Därmed kan folliklarna utvecklas, vilket i sin tur leder till en ökad produktion av androgen och östrogen från ovarierna. De ökade östrogennivåerna kan ligga långt över den terapeutiska intentionen och behöver inte alltid resultera i vaginal blödning. En kvinna som behandlas med AI kan alltså *inte* följas genom att mäta gonadotropinvärden för att säkerställa postmenopausalt status. I allmänhet är också de östrogenmetoder som finns på rutinlaboratorier inte tillräckligt känsliga för att upptäcka låga nivåer av östrogen. Ett högt östradiolvärde ger däremot direkt besked om ovariell aktivitet och sannolikt inadekvat behandling.

Kvinnor som menstruerat innan cytostatikabehandlingen påbörjats är mycket svårbedömda vad gäller menopausstatus efter genomgången behandling. Olika cytostatikakombinationer har rapporterats ge olika stor frekvens av ovariell insufficiens, vilken också är beroende av patientens ålder vid behandling. I studier har olika definitioner av amenorré använts, vilket försvårar tolkningen av de sparsamma data som finns. I en nyligen publicerad dansk-svensk studie var frekvensen amenorré 77 % efter FEC x 7. För kvinnor upp till 40 år var frekvensen 38 % och för de > 40 år 89 % (357). När det gäller regimer med taxaner tycks dessa i stort ligga inom samma risknivåer som rena antracyklinregimer (358-362).

De kvinnor man avser behandla med AI måste ha ett säkerställt postmenopausalt status innan man påbörjar behandlingen: bilateral ooforektomi eller > 60 år eller ≤ 60 år med spontan amenorré i minst 12 månader utan tidigare cytostatikabehandling, endokrin behandling, bröstcancerbehandling eller inga hormonella preventivmetoder såsom p-spruta, hormonspiral, p-stav eller p-piller.

Kvinnor som haft regelbundna menstruationsblödningar före cytostatikabehandlingen bör betraktas som pre- eller perimenopausala även om blödningarna upphört direkt efter cytostatikabehandlingen. Det finns en risk att AI kan framkalla östrogenproduktion i perimenopausala ovarier vilket kan leda till att man inte uppnår en adekvat antiöstrogen effekt. Tamoxifen

har samma kapacitet att påverka feedbackmekanismen till hypotalamus och hypofys, vilket leder till ökad insöndring av gonadotropiner som i sin tur stimulerar till ovulation. Gonadotropinnivåer kan alltså *inte* användas för att bedöma postmenopausalt status om kvinnan behandlas med tamoxifen, till exempel inför byte till aromatashämmare. Den perimenopausala kvinnan bör alltid erbjudas adekvat preventivmedelsrådgivning.

Sammanfattning

- Fem års adjuvant tamoxifenbehandling till receptorpositiva patienter ger cirka 13 % absolut minskning av återfallen samt 9 % absolut minskning av bröstcancerdödligheten vid femton års uppföljning. Effekten är i princip åldersoberoende (++++).
- Förlängd behandling med tamoxifen till totalt 10 år kan ge ytterligare drygt 3 % minskning av återfallen samt drygt 2 % förbättrad bröstcanceröverlevnad (++++).
- Adjuvant behandling med aromatashämmare (AI) som monobehandling ger en absolut minskad risk för återfall på cirka 4 % jämfört med tamoxifen i 5 år. Data tyder på att åtminstone monobehandling med letrozol kan ge en marginell eller liten överlevnadsvinst. Sekvensbehandling som innehåller AI ger en absolut minskning av återfallen med cirka 4 % samt en minskad total dödlighet med cirka 2 % (++++).
- Förlängd behandling med AI av patienter som är postmenopausala efter 5 års behandling med tamoxifen ger en absolut riskminskning på cirka 5 % jämfört med ingen endokrin behandling (++++).
- Adjuvant behandling med AI är endast dokumenterad för den postmenopausala gruppen (++++).
- Före AI-behandling ska postmenopausalt status vara säkerställt genom:
 - bilateral ooforektomieller
 - ålder > 60 åreller
 - ≤ 60 år och menopaus minst 12 månader innan cancerbehandling och i frånvaro av annan endokrin (hormonell) behandling.
- Postmenopausal status kan inte kontrolleras med FSH och LH hos kvinnor som nyligen behandlats med cytostatika eller tamoxifen.
- LHRH-agonist som tillägg till cytostatika eller tamoxifen ger en ytterligare relativ riskminskning av dödligheten på cirka 25 % för kvinnor upp till 40 år med ER-positiv bröstcancer. Riskminskningen för LHRH som tillägg till cytostatika och tamoxifen är dock inte statistiskt säkerställd (++) .

Rekommendationer

Endokrin behandling bör i princip alltid ges till patienter med hormonreceptorpositiv bröstcancer (A). För patienter med mycket låg risk för återfall (tumör ≤ 10 mm som är lymfkörtelnegativ och luminal A-lik (kraftigt ER-positiv och PR-positiv och låg proliferation och HER2-negativ) kan man avstå från adjuvant endokrin behandling förutsatt att patienten är informerad om balansen mellan risk och nytta.

Den endokrina behandlingen, tamoxifen och aromatashämmare (AI), ska startas efter eventuell cytostatikabehandling och kan startas före eller efter eventuell strålbehandling.

För pre- och perimenopausala kvinnor rekommenderas tamoxifen (A). För pre- och perimenopausala kvinnor med lymfkörtelpositiv bröstcancer som är fria från återfall efter 5 års tamoxifen, bör förlängning upp till totalt 10 års tamoxifen erbjudas (A).

För initialt pre- och perimenopausala kvinnor med lymfkörtelpositiv bröstcancer som är fria från återfall och säkert postmenopausala efter 5 års tamoxifen, bör ytterligare 5 års behandling med AI erbjudas (A).

För postmenopausala kvinnor med hormonreceptorpositiv cancer med intermediär risk (lymfkörtelnegativ cancer med minst en riskfaktor eller 1–3 positiva lymfkörtlar) eller hög risk för återfall (4 eller fler positiva lymfkörtlar) rekommenderas AI i 5 år (A). AI i 2 år följt av tamoxifen i 3 år kan också ges (B). För kvinnor som får biverkningar av AI är byte till annan AI eller till tamoxifen ett rimligt alternativ (B).

För postmenopausala kvinnor med lymfkörtelpositiv tumör som behandlats med tamoxifen i 5 år, bör ytterligare 5 års behandling med AI erbjudas (A).

För kvinnor upp till 40 års ålder, som genomgått cytostatikabehandling och fortfarande är premenopausala, kan LHRH-analog under 2–3 år ges som tillägg till tamoxifen (B).

Kvinnor som planeras få AI i 5 år och som har riskfaktorer för osteoporos såsom hög ålder, tidigare lågennergifraktur, höft- eller kotfraktur hos förälder eller kortison > 3 månader, ska remitteras för bentäthetsmätning (DEXA), och antiresorptiv behandling ska ges om tidigare fraktur och T score < 2 eller om minst 1 annan stark riskfaktor och T score $< 2,5$ (A). Vid tveksamhet angående riskfaktorer bör en generös attityd till DEXA gälla.

Vid manlig bröstcancer rekommenderas i första hand tamoxifen då AI sannolikt är suboptimala (C).

Samtliga patienter som erbjuds endokrin behandling ska få muntlig och skriftlig information om de mest relevanta biverkningarna samt vart man ska vända sig om de uppstår (C).

Enheter som förskriver endokrin behandling ska erbjuda hög tillgänglighet för information om behandlingen samt råd och åtgärder mot biverkningar för att motverka att patienter avslutar sin behandling i förtid (C).

Patienter som är aktuella för förlängd endokrin behandling (> 5 år) ska aktivt erbjudas detta av den behandlande enheten samt informeras om den potentiella nyttan samt risken för biverkningar (C).

12.3 Östrogenbristsymtom

Värmevallningar drabbar 65–85 % av kvinnor med bröstcancer med eller utan behandling (363-365). Det är en något högre prevalens jämfört med friska kvinnor i klimakteriet. Det förefaller också som svettningarna och vallningarna är något värre och håller i sig längre hos kvinnor som behandlats för cancer (366). Svettningar och vallningar kan i sin tur orsaka sömnstörningar (367). HRT (hormone replacement therapy) lindrar vallningar med 75 % jämfört med placebo (368). Placeboeffekterna är dock stora, 30–50 %, i undersökningar om svettningar och vallningar sannolikt på grund av naturalförloppet av dessa symtom (368).

Tre randomiserade studier med HRT till kvinnor med bröstcancer har genomförts varav två har visat en ökad risk för återfall (53, 369, 370). En 10-årsuppföljning av den s.k. Stockholmsstudien visade ingen ökad risk för bröstcanceråterfall men en signifikant ökad risk för ny kontralateral bröstcancer (HR 3,6, 95 % KI 1,2–10,9; $p = 0,013$) (54). HRT anses därför kontraindicerat vid tidigare bröstcancer. En rad alternativa behandlingar mot svettningar och vallningar har därför prövats.

Kognitiv beteendeterapi och motion tillsammans eller var för sig har visat sig ge mindre besvär av bortfallssymtom jämfört med kontroll (371). Flera studier med akupunktur har utförts med olika typer av kontrollbehandlingar men inga tydligt signifikanta förändringar kan uppvisas med aktiv akupunktur (372, 373).

Vad gäller läkemedelsbehandling mot svettningar och vallningar har SSRI, SNRI, gabapentin och klonidin prövats i randomiserade kontrollerade studier. Generellt kan man säga att SSRI-preparat har måttlig effekt på svettningar och vallningar (374). Flera SSRI-preparat, särskilt paroxetin och fluoxetin, hämmar leverenzymet cytokrom P-450 2D6 (CYP2D6) vilket i sin tur kan påverka nedbrytningen av tamoxifen och sänka nivåerna av aktiva metaboliter vilket kan behöva beaktas. SNRI-preparatet venlafaxin påverkar CYP2D6 i mindre utsträckning och har i doser om 37,5–75 mg/dag visats ge 40–60 % mindre svettningar och vallningar jämfört med placebo (375-377). Liknande data finns för klonidin (376, 377) och gabapentin (373, 377, 378). Det saknas långtidsstudier på samtliga ovan nämnda preparat. Behandlingarna kan också orsaka mer eller mindre uttalade biverkningar som förstoppning, huvudvärk, torr mun, yrsel och aptitförändringar, vilket begränsar användandet av de olika läkemedlen (377).

Inga naturpreparat har visat sig ge effekt på svettningar och vallningar och kan dessutom innehålla östrogenlika substanser vilket gör dem olämpliga att använda till bröstcancerpatienter.

Rekommendationer

Samtliga redovisade behandlingar mot svettningar och vallningar har svag-måttlig evidens.

- Motion och akupunktur ger inte svåra biverkningar.
- Venlafaxin och gabapentin kan prövas medan klonidin ofta ger svåra biverkningar vilket begränsar användandet.
- Paroxetin och fluoxetin bör undvikas vid samtidig tamoxifenbehandling.
- Alla så kallade naturpreparat ska undvikas till bröstcancerpatienter.

12.4 Lokala östrogenbristsymtom

12.4.1 Bakgrund

Torra slemhinnor är ett vanligt symtom vid såväl cytostatikabehandling som vid antiendokrin behandling för bröstcancer. Det har rapporterats drabba upp till 50 % av alla kvinnor med bröstcancerbehandling (364). Torra slemhinnor ger urinvägsproblem och samlagssmärta och har en negativ effekt på livskvaliteten. Kvinnor som står på AI (aromatshämmare) och GnRH-analoger drabbas i större utsträckning av torra slemhinnor jämfört med dem som får tamoxifen (348, 364).

12.4.2 Patogenes

Sänkta östrogennivåer efter klimakteriet leder till flera förändringar i vaginalslemhinnan som minskat blodflöde, minskat kollageninnehåll, minskad tjocklek av slemhinnan samt ökat pH. Detta kan leda till torra slemhinnor, klåda, samlagssmärta och återkommande underlivsinfektioner såsom bakteriell vaginos och svampinfektioner. ATAC-studien av postmenopausala kvinnor visade att flytningar och klåda var signifikant vanligare hos kvinnor behandlade med tamoxifen, medan torra slemhinnor och samlagssmärta var signifikant vanligare hos kvinnor som fått anastrozol (348).

12.4.3 Behandling

12.4.3.1 Lokalbehandling med endokrina preparat

Lokal östrogenbehandling är en effektiv behandling av närmare 90 % av de lokala östrogenbristsymtomen efter klimakteriet (379). I Sverige finns två olika typer av lokal östrogenbehandling, medelpotenta och lågpotenta östrogener. Ingen skillnad mellan terapeutiska effekter kan påvisas, men eventuellt skillnader i biverkningar.

12.4.3.2 Östriol

Östriol är ett lågpotent östrogen. Den biologiska aktiviteten är minst 10 ggr lägre jämfört med östradiol (380, 381). Det finns i dag två östriolpreparat på den svenska marknaden, Ovesterin (vaginalkräm 1 mg/g eller vagitorium 0,5 mg) och Blissel 50 µg/g. Ovesterin vaginalkräm har visats minska

dyspareuni och klåda signifikant jämfört med placebo (382), och har inte associerats med systembiverkningar. Vaginal resorption har visats även efter 56 dagars behandling vid daglig användning av Ovesterin (383). Den normala doseringen är 2 ggr/vecka. Även mycket låg östriolkoncentration (Blissel 50 µg/g) har visats ge signifikant bättre effekt på vaginal torrhet jämfört med placebo (384).

Östriol i peroral tablettform (Ovesterin) kan orsaka endometrieblödning samt har associerats med en högre risk för endometriecancer. Det rör sig sannolikt om systemiska östrogeneffekter som även kan innefatta bröstet.

12.4.3.3 Östradiol

Vagifem vaginaltablett innehåller naturligt 17beta-östradiol, ett medelpotent östrogen. I en liten studie av kvinnor som står på AI har man visat upp till premenopausala nivåer av östradiol efter vaginalt applicerat östrogen även efter flera veckors behandling (385). I större studier har man också visat att vaginal resorption av östradiol sker även efter lång tids behandling (12, 36 och 52 veckor) med Vagifem doserat 2 ggr/vecka till kvinnor i menopaus utan bröstcancer (386-388). Läkemedlet har god effekt på lokala besvär.

12.4.3.4 Lokalbehandling med icke-endokrina preparat

I dagsläget finns två typer av hormonfri behandling för vaginal atrofi: dels Replens som i en liten randomiserad studie har visat samma effekt på klåda, irritation och dyspareuni som östriolkräm (389), dels hyaluronsyra som vagitorium, Repadina Plus, vilket också i en liten randomiserad studie visat effekt på vaginal atrofi och symtomlindring av vaginala besvär (390).

Preparaten har inga systembiverkningar.

Vid torra slemhinnor ökar risken för underlivsinfektioner (vulvovaginit) som ska behandlas beroende av agens. En gynekologisk undersökning behövs för diagnostik. Vanligen rör det sig om återkommande symtom av bakteriell vaginos och candidainfektioner. Vid klåda och flockig fluor kan receptfria lokala antimykotika rekommenderas i första hand. Vid behandlingssvikt på dessa rekommenderas en gynekologisk bedömning.

Sammanfattning

För kvinnor som behandlas med aromatashämmare (++):

- undvik samtidig behandling med vaginalt applicerat östrogen
- rekommendera i första hand östrogenfria behandlingar såsom Replens eller Repadina Plus
- rekommendera glidmedel vid samlag
- vid klåda, tänk på svampinfektion och bakteriell överväxt, remittera till gynekolog vid behov
- vid fortsatta besvär, överväg byte till tamoxifen
- vid tamoxifenbehandling, välj lågpotent vaginalt östrogen i första hand om hormonfria alternativ inte är tillräckliga.

Rekommendationer

Behandling med aromatashämmare (AI) syftar till att minska östrogenproduktionen hos postmenopausala kvinnor (A).

Patienter utan behandling med aromatashämmare:

- I första hand ska lågpotenta lokala östriolpreparat (Ovesterin® eller Blissel) väljas om hormonfria alternativ inte är tillräckliga. Perorala beredningar bör undvikas.

Patienter behandlade med aromatashämmare:

Så länge bevis saknas för att vaginala östrogen inte minskar effekten av aromatashämmare rekommenderas följande:

- Vaginalt applicerat östrogen till kvinnor behandlade med aromatashämmare är på grund av ovanstående olämpligt. Data angående återfallsrisk och död vid en sådan kombination saknas dock (D).
- **Hormonfri behandling enligt ovan är förstahandsalternativ vid vaginal torrhet** för patienter som behandlas med AI. Vid samlagssmärta kan vanligt glidmedel rekommenderas. Vidare kan också barnolja i stället för tvål rekommenderas vid underlivstvätt samt vattenexponering högst en gång dagligen. Naturmaterial i underkläder och löst sittande plagg är att föredra (A).
- Vid behandlingssvikt på hormonfri gel och där följsamheten till aromatashämmare är dålig på grund av vaginal torrhet rekommenderas ett, åtminstone tillfälligt, byte till tamoxifen med tillägg av lågpotent lokalt östrogenpreparat (Ovesterin® eller Blissel) för de patienter som behandlas adjutant (D).
- För patienter med metastaserad bröstcancer kan lågpotenta lokala östriolpreparat (Ovesterin® eller Blissel) prövas om hormonfria alternativ inte är tillräckliga. Förnyad remissionsbedömning bör göras inom 3 månader efter insättandet (A).

13 ADJUVANT CYTOSTATIKABEHANDLING

13.1 Cytostatikabehandling, data från EBCTCG:s metaanalyser

Att adjuvant behandling med cytostatika efter primär kirurgi kan eliminera mikrometastasering och därmed förbättra 5-årsöverlevnaden vid bröstcancer var något som man kunde påvisa i den första systematiska översikten från EBCTCG (325). Genom sammanslagna resultat från 40 randomiserade cytostatikastudier med totalt över 13 000 patienter kunde man även visa att kombinationsbehandling är effektivare än behandling med enstaka cytostatika, samt att cytostatika med 8–24 månaders duration inte gav någon överlevnadsvinst jämfört med 4–6 månaders behandling (325).

I den senaste metaanalysen kunde man presentera data från 123 randomiserade studier med totalt 100 000 deltagare avseende effekten av kombinationsbehandling med cytostatika. För första gången innehöll rapporten data från studier av taxaner (paklitaxel och docetaxel). Totalt för alla studier som jämförde regimer med och utan taxaner var den relativa minskningen av bröstcancerdödlighet 13 % och motsvarande absoluta minskning av andelen döda efter 8 år var 1,4–2,8 % beroende på kontrollarmens design. Analysen bekräftade också att den äldre typen av cytostatika, CMF, är likvärdig med fyra antracyklinbaserade kurer av typen AC – båda minskar den relativa risken för bröstcancerdödlighet med 20–25 %. Däremot är regimer med högre totaldos av antracyklin ($> 360 \text{ mg/m}^2$ epirubicin eller $> 240 \text{ mg/m}^2$ doxorubicin) som FEC eller FAC effektivare än CMF, med en relativ riskminskning på 20 % för att avlida av bröstcancer. Motsvarande absoluta minskning av dödligheten efter 10 år var 4,1 %. I studier som testade antracyklinbaserade cytostatika (FAC) mot ingen adjuvant cytostatikabehandling var den relativa riskminskningen för bröstcancerdödlighet 36 % med en absolut minskning på 6,5 % efter 10 år. Motsvarande effekt av CMF jämfört med ingen behandling var en relativ riskminskning på 24 % respektive 6,2 % (391).

Analysen av olika subgrupper visade att ålder, lymfkörtelstatus, tumörstorlek, differentieringsgrad, östrogenreceptorstatus och tamoxifenanvändning inte på något tydligt sätt påverkar den relativa riskminskningen för bröstcancerrelaterad död, som ligger på cirka en tredjedel efter de bästa taxan- och antracyklinbaserade regimerna. Den absoluta vinsten av att den relativa bröstcancerdödligheten minskar med en tredjedel, beror givetvis på den absoluta risk patienten skulle ha utan cytostatikabehandling, vilket hos ER-positiva är den risk som återstår efter lämplig endokrin behandling. En sammanräkning av de absoluta riskminskningar av bröstcancerdödligheten som beskrivs i den senaste Lancetöversikten innebär en total effekt på cirka 13 % efter 10 år för de bästa regimerna (391).

I EBCTCG:s översikt från 2005 redovisas även långtidstoxiciteten efter genomgången kombinationsbehandling med cytostatika. Icke-bröstcancerrelaterad dödlighet beräknat på sammanlagt nära 29 000 patienter visade ingen skillnad, med en incidensrat på 0,7 % per år både för de

cytostatikabehandlade och för dem som ingått i kontrollgrupper. För de kvinnor som ingått i studier med antracyklin jämfört med kontroll ($n = 23\,000$) var motsvarande dödlighet 0,7 % respektive 0,6 %. För vaskulärt betingad dödlighet sågs ingen skillnad medan man för hjärtrelaterad dödlighet kunde se en ökad dödlighet för regimer med antracyklin jämfört med regimer utan antracyklin. Dessutom sågs en numerisk trend för ökad risk för leukemi med antracyklinbehandling jämfört med ingen cytostatikabehandling. Sammantaget bedöms denna överdödlighet ligga på några få promille per 10 år, det vill säga betydligt mindre än det tilläggsvärde på cirka 4 % som antracyklinet ger utöver CMF-liknande behandling (328). En översikt med data från 19 randomiserade studier med totalt 9 800 patienter där epirubicin ingått, visade att regimer med $< 600\text{ mg/m}^2$ totaldos epirubicin, respektive $< 6\,000\text{ mg/m}^2$ cyklofosfamid, medför en risk på $< 1\%$ för att drabbas av akut myeloisk leukemi/MDS (392).

5-fluorouracil är en av komponenterna i FEC-regimen, och läkemedlet kan ge biverkningar framför allt från kroppens slemhinnor. Nyligen presenterades en randomiserad studie med drygt 2 000 kvinnor med lymfkörtelpositiv bröstcancer som bekräftar att EC är lika effektivt som FEC (393). Patienterna randomiserades mellan $\text{FE}_{90}\text{C} \times 4$ följt av $\text{paklitaxel}_{175} \times 4$, och $\text{E}_{90}\text{C} \times 4$ följt av $\text{paklitaxel}_{175} \times 4$. Ytterligare en randomisering gjordes mellan 3 och 2 veckors intervall (se nedan under dostät taxanbehandling). Riskkvoten för EC mot FEC var 0,98 och 0,93 för sjukdomsfri överlevnad respektive total överlevnad; slutsatsen är att tillägg av 5-fluorouracil till EC inte förbättrar utfallet (393). E_{90}C är standardbehandling i bland annat Tyskland och Danmark.

Sammanfattning

- Behandling med CMF-liknande regimer ger 24 % relativ minskning motsvarande cirka 6 % absolut minskning av bröstcancerdödligheten efter 10 år (++++).
- Antracyklinbaserad cytostatikabehandling av typen FEC/FAC ger jämfört med CMF-baserade regimer 4 % absolut förbättring av överlevnaden efter 10 år (++++).
- Regimer med höga doser av antracyklin innebär en ökad risk för hjärtrelaterad dödlighet. Antracyklin, särskilt i kombination med cyklofosfamid, medför 0,5–1,0 % ökad risk för leukemi/MDS med moderna regimer om man iakttar numera rekommenderade dosnivåer (++++).
- I stället för FEC kan EC ges utan att bröstcanceröverlevnaden försämras (+++).
- Cytostatikabehandling med taxan ger jämfört med behandling utan taxan 13 % relativ minskning samt 1,4–2,8 % absolut minskning av bröstcancerdödligheten (++++).
- De bästa regimerna med antracyklin och taxan beräknas ge cirka 13 % absolut minskad bröstcancerdödlighet (++++).

13.2 Cytostatikabehandling, data från andra relevanta studier

13.2.1 Dosintensiv adjuvant cytostatikabehandling

Den amerikanska NSABP-gruppen har undersökt den potentiella betydelsen av dosintensitet för cyklofosfamid i två adjuvantstudier (B-22 och B-25). Olika dosintensitet och kumulativa doser av cyklofosfamid har jämförts i olika behandlingsarmar där doxorubicin 60 mg/m² har använts i samtliga. Resultaten ger inget stöd för att gruppvis och konventionell doseskalering av cyklofosfamid över 600 mg/m², tillsammans med doxorubicin i dosen 60 mg/m², ger en signifikant överlevnadsvinst (394, 395).

För antracyklinbaserad adjuvant behandling finns en metaanalys baserad på 6 studier med 6 866 kvinnor där regimer med antracyklin i högre doser jämfördes med lägre doser (391) (webbappendix). Av dessa var sammanlagt 4 studier med 3 876 kvinnor designade så att endast antracyklindosen varierade, övriga studier innehöll olika doser av antracyklin samt övriga komponenter. I studierna med god design varierade skillnaden i kumulativ epirubicindos 75–200 mg/m² och för doxorubicin var skillnaden 120 mg/m² för den kumulativa dosen. Högre dos antracyklin jämfört med lägre dos gav en minskad risk för återfall med 0,88 (standardfel 0,05). Den årliga händelsekvoten minskade med 0,7 % vilket ger en måttlig absolut förbättring motsvarande knappt 7 % efter 10 år. Man fann också en icke-signifikant minskning av förtida död 0,93 (standardfel 0,06) (391) (webbappendix).

Det potentiella tilläggsvärdet av benmärgsstödd högdos-cytostatikabehandling har analyserats i en metaanalys av 13 randomiserade studier med sammanlagt 6 210 patienter (396). Överlevnaden utan återfall var signifikant bättre för högdosgruppen medan den totala överlevnaden inte skiljde sig åt. Behandlingsrelaterade dödsfall var signifikant vanligare med högdosbehandling, RR 8,6 (95 % KI 4,1–17,8) (396). Fyra publicerade studier med mer omfattande cytostatikabehandling i kontrollarmen visar en trend till färre bröstcanceråterfall för den icke-benmärgsstödda behandlingsarmen (397–400). Sammanfattningsvis har man inte kunnat påvisa någon fördel för benmärgsstödd högdos-cytostatikabehandling.

13.2.2 Veckovis taxanbehandling

I en stor adjuvant fyrarmad studie (AC x 4 → pakli₁₇₅ givet var 3:e vecka x 4, jämfört med AC x 4 → pakli₈₀ givet veckovis x 12, vs AC x 4 → doce₁₀₀ givet var 3:e vecka x 4, vs AC x 4 → doce₃₅ givet veckovis x 12) visade veckovis paklitaxel signifikant bättre 5-årsöverlevnad än paklitaxel givet var 3:e vecka, 89,7 % vs 86,5 %. Resultatet för veckovis paklitaxel var likvärdigt med docetaxel var 3:e vecka (401).

13.2.3 Dostät taxanbaserad behandling

I strikt bemärkelse är skillnaden mellan dostät och konventionell behandling att man ger samma läkemedel med samma totaldos men på kortare tid i de

dostäta regimerna. Det finns två systematiska översikter avseende dostät cytostatikabehandling (402, 403).

I den ena artikeln (402) har 10 randomiserade studier med totalt 12 000 patienter ingått i analyserna. Av dessa har 3 studier ($n = 3\,337$) haft en design som kan svara på om dostät behandling är mer effektivt. Denna delanalys visade att dostät cytostatika resulterade i bättre total överlevnad (OS) med HR 0,84 och bättre sjukdomsfri överlevnad (RFS) med HR 0,83. Den andra delen innehöll 7 randomiserade studier med totalt 8 652 deltagare som randomiserats mellan dostät regim och kontroll, men där kontrollregimen innehöll standardintervall men olika totaldoser och olika läkemedel jämfört med experimentarmen. Resultatet var även här att regimerna med kortare intervall gav bättre OS och RFS. Det var endast 2 studier som kunde ligga till grund för subgruppsanalys av ER-positiva respektive ER-negativa, och den visade att effekten var begränsad till den ER-negativa gruppen.

I den andra publicerade metaanalysen (403) har man identifierat totalt 4 studier ($n = 3\,418$) som samtliga är designade för att kunna avgöra om dostät behandling i strikt bemärkelse leder till bättre effekt. Resultatet visade en bättre sjukdomsfri överlevnad för dostät jämfört med konventionellt given cytostatikabehandling med en riskkvot på 0,83. Motsvarande utfall för OS gav ett punktestimat på 0,86 som inte var signifikant (95 % KI 0,73–1,01). Man kunde inte se någon säkerställd effektskillnad i ER-positiva respektive ER-negativa.

En nyligen rapporterad studie som inte ingår i metaanalyserna undersökte värdet av 5-fluorouracil i FEC-regimen, och innehöll dessutom en dubbelrandomisering mellan $FE_{90}C/E_{90}C \times 4$ följt av paklitaxel₁₇₅ $\times 4$ med 3 jämfört med 2 veckors intervall (393). Studien som inkluderade drygt 2 000 kvinnor med lymfkörtelpositiv bröstcancer visade att dostät behandling gav en bättre sjukdomsfri överlevnad med en relativ riskminskning på 22 %. Motsvarande effekt på den totala överlevnaden var 32 % (393).

En konventionellt doserad standardregim, $E_{90}C_{600} \times 4$ följt av paklitaxel₁₇₅ $\times 4$ givet var 3:e vecka, var kontrollarm i den tyska AGO-studien (404).

Experimentarmen innehöll dostät **och** doseskalerad $E_{150} \times 3 \rightarrow Pacli_{225} \times 3 \rightarrow Cyklo_{2500} \times 3$, samtliga läkemedel givna med 2 veckors intervall och med stöd av G-CSF. I en uppdaterad analys (405) med 8 års uppföljning kvarstod en signifikant bättre sjukdomsfri överlevnad på 62 vs 51 % för dostät och doseskalerad behandling jämfört med konventionell antracyklin- och taxanbehandling, HR 0,71. Även den totala överlevnaden skiljde till den dostäta och doseskalerade behandlingens förmån, 6 % absolut skillnad och HR 0,76. Studien visade ingen skillnad i effekt på ER-status (405). I en nyligen publicerad trearmad studie med 4 900 deltagare, som inte ingår i de två systematiska översikterna, och där kontrollarmen är en konventionell standardregim (TAC) såg man dock ingen vinst med en dostät behandling ($A_{60}C_{600} \times 4 \rightarrow Pacli_{175} \times 4$, 2 veckors intervall). Den tredje armen var en modifiering av den dostäta armen där man lagt till gemcitabin vilket inte gav någon positiv effekt (406).

De dostäta regimerna med kurer givna varannan vecka, med samma doser som man rutinmässigt ger var tredje vecka, måste ges med G-CSF (402, 403).

Man måste också ge G-CSF om man använder antracyklin-cyklofosfamidbaserade regimer givna var tredje vecka, med eller utan taxaner, och där cytostatika används i högre doser.

De uppdaterade riktlinjerna från ASCO rekommenderar vidare att primär G-CSF profylax bör användas om risken för febril neutropeni är över 20 % (407). Exempel på sådana regimer är FE₁₀₀C100 och docetaxel₁₀₀, och TAC; här måste man ge G-CSF för att minska risken för febril neutropeni och infektionskomplikationer.

Vid anemi sekundärt till cytostatikabehandling så ska erytropoetiner i princip inte användas, eftersom data visar försämrad prognos (408).

13.2.4 Kapecitabinbaserade regimer

Totalt 4 100 kvinnor ingår i en metaanalys som inkluderar en finsk och en amerikansk randomiserad studie där man använde regimer med epirubicin och docetaxel i båda armarna med tillägg av kapecitabin i experimentarmen. Man fann en förbättrad sjukdomsfri överlevnad med en relativ riskminskning (RR) på 0,83 (95 % KI 0,71–0,98) med fördel för kapecitabinbehandlingen. Även den totala överlevnaden var bättre för de kapecitabinbehandlade med RR 0,71 (95 % KI 0,57–0,88). Subgruppsanalyser visade bättre effekt bland patienter med trippelnegativa, ER-negativa samt HER2-negativa tumörer (409). I den finska studien fick behandlingen avbrytas oftare i kapecitabinarmen på grund av biverkningar jämfört med i kontrollarmen (24 % vs 3 %) (410).

13.2.5 Ledtider för cytostatikabehandling

Inom bröstcancersjukvård är den vanligaste definitionen på ledtid för cytostatikabehandling tiden från operation till start av cytostatikabehandlingen. En metaanalys omfattande 4 studier med 15 327 patienter med överlevnadsresultat har rapporterats som mötesabstract (411). Huvudfyndet var att varje 4-veckorsperiod gav en relativ riskökning på 6 % för förtida död. I en nyligen publicerad retrospektiv studie från en amerikansk institution ingick 6 827 patienter med bröstcancer i stadium 1–3 (412). De delades in i tre grupper efter tiden till start av cytostatikabehandlingen: ≤ 30 dagar, 31–60 dagar samt ≥ 61 dagar. För samtliga patienter var riskökningen för att avlida i förtid 19 % vid en jämförelse mellan ≤ 30 dagar och ≥ 61 dagar. Effekten var tydligast för stadium 3, trippelnegativa samt HER2-positiva tumörer som fått trastuzumabbehandling.

Mot bakgrund av ovanstående bedöms 30 dagar vara en rimlig övre gräns för tiden mellan operation och start av cytostatikabehandlingen.

Sammanfattning

- Högre antracyklindos ger måttligt förbättrad sjukdomsfri överlevnad jämfört med lägre dos, relativ riskminskning 12 % (++++).
- Benmärgsstödd högdos-cytostatikabehandling jämfört med olika typer av kontrollregimer har inte visat någon ökad total överlevnad (++++).
- Paklitaxel givet veckovis är mer effektivt än paklitaxel givet var 3:e vecka (+++).
- Dostät taxanbaserad cytostatikabehandling ger bättre sjukdomsfri överlevnad jämfört med konventionell cytostatikabehandling var 3:e vecka med 17 % lägre relativ risk (++++).
- Tillägg av kapecitabin till regimer med antracyklin och taxan har visat en förbättrad total överlevnad, relativ riskminskning 31 % (+++).

Rekommendationer

- För både pre- och postmenopausala patienter där tumören har bristande endokrin känslighet och patienter med lymfkörtelnegativ bröstcancer med riskfaktorer eller lymfkörtelpositiv bröstcancer rekommenderas behandling med kombinationscytostatika (A).
- För patienter med måttlig riskökning eller kontraindikation mot taxan kan man ge adekvat doserad antracyklinregim såsom FEC x 6 givet var 3:e vecka (A).
- För patienter med lymfkörtelnegativ bröstcancer med minst en riskfaktor samt lymfkörtelpositiv bröstcancer bör man ge taxanbaserade cytostatika (A), till exempel:

$FE_{100}C \times 3 \rightarrow docetaxel_{80-100} \times 3$ givet var 3:e vecka, eller

$E_{90}C_{600} \times 3 \rightarrow docetaxel_{80-100} \times 3$ givet var 3:e vecka, eller

TAC x 6 givet var 3:e vecka, eller

AC x 4 $\rightarrow$ paklitaxel₁₇₅ x 4 givet var 3:e vecka, eller

FEC x 3 $\rightarrow$ paklitaxel x 12 givet veckovis, eller

$E_{90}C_{600} \times 3 \rightarrow$ paklitaxel x 12 givet veckovis

- För patienter med bröstcancer av högrisktyp, exempelvis N 1 och ER-neg eller N + 4, kan man överväga dostät eller doseskalerad taxanbaserad cytostatikabehandling (A).
- För patienter med bröstcancer av högrisktyp, exempelvis N 1 och ER-neg eller N + 4, kan man överväga cytostatikabehandling som innehåller kapecitabin (B):

$Docetaxel_{80} (capec_{900} \times 2 \text{ d } 1-14) \times 3 \rightarrow E_{90}C_{600} (capec_{900} \times 2 \text{ d } 1-14 \times 3,$
givet var 3:e vecka.

- För patienter där antracykliner och taxaner bedöms mindre lämpliga kan man ge klassisk CMF i sex kurer (A).
- För patienter med 1–3 positiva lymfkörtlar som har en starkt endokrint känslig tumör kan man, om det inte finns andra riskfaktorer, överväga att enbart ge endokrin behandling (B).

Rekommendationer för tillväxtfaktorerna G-CSF och erytropoetin vid adjuvant och neoadjuvant cytostatikabehandling

- För kurativt syftande cytostatikabehandling är adekvat dosintensitet av betydelse. Tillägg av G-CSF bör då ges till de patienter som riskerar för låg dosintensitet (A).
- Om patienten har anemi som är associerad med försämrad funktionsförmåga bör man ge transfusion (A).
- Erytropoetin bör i princip inte användas när man har kurativ intention med behandlingen (A).

14 MÅLINRIKTAD ADJUVANT LÄKEMEDELSBEHANDLING

14.1.1 Adjuvant trastuzumab

HER2/ neu- (c-erbB-2) är en onkogen som överuttrycks i primär bröstcancer i frekvensen 10–30 % beroende på vilken bröstcancerpopulation som studerats och med vilken metod genen analyserats. De tumörer som överuttrycker HER2 har en sämre prognos än HER-negativa (413).

I en numera legendarisk utveckling av ett modernt målriktat cancerläkemedel fick man fram den humaniserade monoklonala antikroppen trastuzumab (T) som var riktad mot HER2-proteinet och visade mycket lovande aktivitet mot bröstcancer (414). Redan 2001 kunde man publicera resultat från en randomiserad studie som visade att T tillsammans med cytostatikabehandling gav förlängd överlevnad jämfört med cytostatika utan T hos kvinnor med HER2-positiv metastaserad bröstcancer (415).

De första studierna med T som tillägg till adjuvant cytostatika vid primärt operabel bröstcancer publicerades 2005, och data från 8 randomiserade studier avseende T i den adjuvanta situationen har sammanfattats i en systematisk översikt som nyligen publicerats (416). Metaanalysen omfattar totalt 12 000 patienter varav 9 945 ingick i huvudanalysen avseende total överlevnad (OS), där tillägg av T utöver sedvanlig cytostatikabehandling gav en riskminskning motsvarande HR 0,66 (0,57–0,77). Motsvarande resultat för sjukdomsfri överlevnad (RFS) var HR 0,6 (0,5–0,71). I författarnas exempel för en HER2-positiv medelriskgrupp motsvarar riskminskningen för OS respektive RFS en förbättring på 9 % respektive 11 % i absoluta tal vid 3 års medianuppföljning. En analys av 7 studier med sammanlagt 7 939 patienter visade att T ökar risken för klinisk hjärtsvikt med RR 5,1 (3–8,7) vilket innebär en ökning på 2–3 % i absoluta tal jämfört med cytostatika enbart. På grund av detta rekommenderas undersökning av hjärtats vänsterkammarfunktion (LVEF) inför och under behandling med trastuzumab.

I de randomiserade studierna har inga kvinnor med lymfkörtelnegativa tumörer ≤ 10 mm inkluderats. Några retrospektiva studier ger ett visst stöd för användande av trastuzumab i kombination med cytostatika hos patienter med små lymfkörtelnegativa tumörer (417–419).

14.1.1.1 Behandlingens längd

HERA-studien som flera svenska centrum deltog i är en trearmad studie där HER2-positiv bröstcancer randomiserades till cytostatika följt av T i 1 år, cytostatika följt av T i 2 år samt en kontrollarm med enbart cytostatika. Jämförelsen mellan cytostatika enbart och cytostatika $\rightarrow$ T rapporterades för flera år sen och visade att den sjukdomsfria överlevnaden förbättrades med tillägg av T (420). I den senaste publikationen från HERA-studien (421) rapporterades äntligen data för 1 års adjuvant trastuzumab jämfört med 2 års trastuzumab. Med 8 års medianuppföljning var det ingen skillnad i sjukdomsfri överlevnad mellan 1- och 2-årsarmarna. Hjärtpåverkan (minskad

LVEF) var dock vanligare i 2-årsarmen, 7,2 % jämfört med 4,1 % i 1-årsarmen.

Ytterligare en studie (PHARE) som undersöker olika durationer av T har nyligen publicerats (422). Studien inkluderade 3 384 patienter med HER2-positiv bröstcancer som randomiserades mellan adjuvanta cytostatika och tillägg av T i 6 eller 12 månader. HR för sjukdomsfri överlevnad var 1,28 (med 95 % KI 1,05–1,56); enligt studiens predefinierade design var resultatet formellt ej statistiskt signifikant eftersom den övre gränsen för non-inferiority (0,85–1,15) överskreds. Signifikant fler patienter i 1-årsarmen drabbades av hjärtsvikt/LVEF-minskning, 5,7 % jämfört med 1,9 % i 6-månadersgruppen. I FinHer-studien som innehöll 9 veckors T finns det inga uppgifter om någon allvarlig hjärtsvikt, men 3,5 % utvecklade systolisk dysfunktion (423). Konceptet med bara 9 veckors T som ges tillsammans med docetaxel x 3 följt av FEC x 3 utgör experimentarmen i en finsk studie (SOLD) där den andra hälften av patienterna randomiseras till samma inledande behandling men som efter FEC x 3 fortsätter med T enbart till ett års total behandling. Studien har rekryterat ett relativt stort antal svenska patienter, även om inklusionen har gått långsammare än förväntat.

14.1.1.2 Samtidig eller sekventiell behandling

Den enda studien som innehåller en direkt jämförelse mellan T givet samtidigt med cytostatika och T givet i sekvens efter cytostatika är den amerikanska N9831-studien (424). Resultaten för samtidig start av trastuzumab och taxan jämfört med sekventiell behandling, visade en fördel för den förstnämnda med HR på 0,77 och en absolut förbättring av den sjukdomsfria överlevnaden med 3,3 %. Beroende på multipla analysstillfällen var inte p-värdet formellt signifikant. För total överlevnad sågs en icke-signifikant förbättring med trastuzumab tillsammans med taxan jämfört med sekventiell behandling, HR 0,79 (0,5–1,08). Rekommendationen att ge trastuzumab tillsammans med neoadjuvant epirubicinbaserad behandling vid lokalt avancerad bröstcancer kan **inte** utvidgas till den adjuvanta behandlingen, eftersom risknivån vid LABC i regel är väsentligt högre vilket bör anses rättfärdiga en potentiellt ökad risk för hjärtpåverkan.

14.1.1.3 T tillsammans med platinumbaserad cytostatika

BCIRG 006-studien (425) är av särskilt intresse eftersom det är den enda studien som innehåller en antracyklinfri cytostatikaregim given tillsammans med T: docetaxel + karboplatin x 6 givet samtidigt med T och därefter T enbart i ytterligare 34 veckor. Den platinumbaserade armen jämfördes med kontrollarmen AC x 4 följt av docetaxel x 4 och slutligen en tredje arm med AC x 4 → docetaxel x 4 med T i ett år som startades samtidigt med docetaxel. Det fanns ingen skillnad i effekt mellan de två T-armarna men incidensen av klinisk hjärtsvikt var 2 % för AC→D + T, 0,7 % för AC → D och 0,4 % för DC+T (425).

14.1.1.4 Lapatinib

Lapatinib (L) är en liten molekyl som har visad effekt mot metastaserad HER2-positiv bröstcancer i kombination med kapecitabin. I en studie med HER2-positiv primärt opererad bröstcancer randomiserades patienterna till fyra olika alternativ: cytostatika + T i ett år, cytostatika + L i ett år samt två

armar cytostatika + T och L i ett år. ALTTO- studien med 8381 randomiserade patienter fick modifieras efter den första interimsanalysen; alla patienter i lapatinibarmen erbjöds att få ett år med adjuvant trastuzumab. Därutöver sågs besvärande toxicitet av L. Trots dessa åtgärder visade det sig att den relativa riskökningen att dö var statistiskt signifikant ökad med 36 % i armen med enbart L. Kombinationsarmarna visade numeriskt något färre dödsfall (ej statistiskt signifikant) jämfört med enbart T (119).

14.1.2 Bevacizumab som adjuvant behandling vid trippelnegativ bröstcancer

Bevacizumab (B) är en monoklonal antikropp som är riktad mot VEGF som i sin tur är ett protein som finns i blodet och kan stimulera nybildning och tillväxt av blodkärl. B är alltså ett angiogeneshämmande läkemedel som givet tillsammans med cytostatika har visat aktivitet mot flera olika cancerformer. BEATRICE-studien hade frågeställningen om cytostatika med tillägg av bevacizumab i 12 månader kunde förbättra den sjukdomsfria överlevnaden jämfört med enbart cytostatika hos patienter med trippelnegativ bröstcancer. Sammanlagt 2 591 deltagare med 32 månaders uppföljning gav underlag till den analys som tyvärr visade ett negativt resultat med 3 års frihet från invasivt återfall på 83,7 % för bevacizumabarmen jämfört med 82,7 % för cytostatika enbart. Man såg heller ingen skillnad i den totala överlevnaden (426).

Sammanfattning

- Tillägg av trastuzumab till standard-cytostatikabehandling med antracyklin och taxan ger en relativ minskning av risken för förtida död med 34 % för patienter med primär HER2-positiv bröstcancer (++++).
- Den totala behandlingstiden med trastuzumab (T) är 1 år. T bör påbörjas samtidigt med taxanbehandling, men T ska inte ges parallellt med antracyklin (++++).
- Docetaxel + karboplatin i kombination med trastuzumab är ett alternativ för patienter med förhöjd risk för hjärtsjukdom, men denna kombination ger numeriskt flera bröstcanceråterfall jämfört med motsvarande antracyklinkombination (+++).
- Angiogeneshämmande behandling med bevacizumab har inte visat någon signifikant effekt som tillägg till adjuvant cytostatikabehandling vid trippelnegativ bröstcancer (++++).

Rekommendationer för HER2-positiv primär bröstcancer

- Patienter med säkerställd HER2-positivitet (starkt immunohistokemiskt överuttryck, IHC 3+, eller FISH/CISH/SISH-positivitet) från laboratorium med deltagande i kvalitetssäkringsarbete bör erbjudas 1 års adjuvant trastuzumabbehandling (A). För vissa patienter med i övrigt mycket gynnsam prognos, såsom ≤ 5 mm ER-pos och grad 1–2, är det efter avvägning mot risken för biverkningar och samsjuklighet rimligt att avstå från trastuzumab.
- Om man ska erbjuda adjuvant trastuzumabbehandling ska patienten ha fått adjuvant cytostatikabehandling. Trastuzumab ges i första hand samtidigt med taxan. Om patienten bedöms ha förhöjd risk för hjärtsjukdom kan docetaxel + karboplatin kombineras med trastuzumab (B).
- Det finns ingen dokumentation av adjuvant trastuzumabbehandling utan tillhörande cytostatikabehandling, det vill säga enbart T tillsammans med endokrin behandling är inte indicerat (A).
- Regelbundna kliniska kontroller kombinerat med EKG och undersökning av hjärtfunktionen (LVEF) med hjärtekokardiografi eller MUGA ska utföras inför behandling med trastuzumab och var 3:e månad under pågående behandling (A).

15 ADJUVANT BEHANDLING MED BISFOSFONATER

15.1 Bakgrund

Bisfosfonater (från början kallade disfosfonater) har utvecklats under en 45-årsperiod. För bröstcancer studerades de först för att behandla skelettmetastatisk sjukdom men redan under 90-talet gjordes adjuvanta behandlingsstudier. Bisfosfonaterna verkar genom att hämma osteoklastfunktionerna, vilket gör att benresorptionen minskar. I upprepade studier i den metastatiska situationen har man med olika preparat påvisat en minskning av skelettrelaterade händelser. I den adjuvanta situationen har studiedata dock varit motsägelsefulla. Vissa studier har visat en gynnsam behandlingseffekt, medan enstaka studier har visat en ogynnsam effekt (356, 427-434).

På basen av data från dessa randomiserade studier beslutade Early Breast Cancer Collaborative Group (EBCTCG) att genomföra en metaanalys baserad på en analys av individdata med predefinierade målsättningar: tid till återfall, tid till första händelse och bröstcancerdödlighet i de randomiserade studierna där bisfosfonatbehandling studerades som tillägg till gängse adjuvant behandling, mestadels bestående av olika cytostatikabehandlingsregimer (434).

Totalt identifierades 36 studier med totalt 22 982 randomiserade patienter. Individdata erhöles från 22 studier, motsvarande 17 791 patienter, alltså saknas data från några studier. Målsättningen är att vi inom ramen för EBCTCG ska få individdata även från dessa studier.

15.2 Resultat

I hela studiepopulationen såg man en absolut minskning av skelettåterfall efter 10 år med 1,5 % ($p = 0,0009$) (434), men i övrigt gjordes inga statistiskt signifikanta fynd.

I den postmenopausala gruppen, bestående av 11 036 kvinnor, såg man efter 10 års uppföljning en 2,9 % minskning av skelettåterfall ($p < 0,00001$) (434). Man såg också en minskning av fjärrmetastaser med 3,5 % ($p = 0,0003$). För den premenopausala gruppen sågs däremot ingen signifikant minskning av skelettåterfall.

Aminobisfosfonater, mestadels zoledronsyra, och klodronat åstadkom i princip likvärdiga effekter för den postmenopausala gruppen med en HR på 0,7 respektive 0,57. För den postmenopausala gruppen noterar man att ”osteoporosdoser” av bisfosfonater gav en riskkvot på 0,76, och ”cancerdoser” av bisfosfonater gav en riskkvot på 0,63; konfidensintervallen var dock tydligt överlappande.

För bröstcancerdödlighet såg man inget i studiepopulationen som helhet. Man såg däremot en statistiskt signifikant minskning av

bröstcancerdödligheten hos den postmenopausala gruppen efter 10 år med 3,1 %, motsvarande en 17 % relativ minskning ($p = 0,004$). För total dödlighet såg man även en statistiskt signifikant effekt efter 10 år med 2,3 % hos den postmenopausala gruppen ($p = 0,007$) (434).

Det är i dagsläget oklart varför man ser så stora skillnader i effekt i den pre- respektive postmenopausala gruppen, men det kan bero på olika regleringar av skelett och matrixfunktioner hos den pre- och postmenopausala patienten. Innan man inleder bisfosfonatbehandling ska man skaffa sig en uppfattning om patientens tand- och munhålestatus, eftersom bisfosfonater ökar risken för komplikationen ”osteonecrosis of the jaw”. Vid behov rekommenderas patienten tandläkarkontakt. Risken med den föreslagna regimen, zoledronat intravenöst 4 mg var sjätte månad i tre år, måste dock bedömas som låg till mycket låg. Man bör kontrollera kreatinin, albumin och kalcium vid varje kur. När bisfosfonater används ska man också i princip ge kalcium och vitamin D3.

Oaktat ovanstående skrivning skall bröstcancerpatienter med påvisad osteopeni eller osteoporos handläggas enligt gängse rutiner för dessa tillstånd; bisfosfonatbehandling är standard i många fall.

Sammanfattning

- Adjuvant bisfosfonatbehandling som tillägg till gängse adjuvant behandling för den premenopausala gruppen påverkar vare sig risken för skelettåterfall eller bröstcancerdödlighet (++++).
- Adjuvant bisfosfonatbehandling som tillägg till gängse adjuvant behandling för den postmenopausala gruppen ger en statistiskt signifikant minskning av antalet skelettmetastaser samt förbättrar bröstcanceröverlevnaden och totalöverlevnaden med några enstaka procent (++++).

Rekommendationer

Adjuvant bisfosfonatbehandling som tillägg till gängse adjuvant behandling rekommenderas inte till den premenopausala gruppen (D).

Adjuvant bisfosfonatbehandling som tillägg till gängse adjuvant behandling rekommenderas till den postmenopausala gruppen. Den rekommenderas i första hand till patienter med primär lymfkörtelmetastaserande sjukdom eller lymfkörtelnegativ sjukdom med ogynnsamma riskfaktorer (B).

16 BRÖSTCANCER I SAMBAND MED GRAVIDITET

16.1 Inledning

Bröstcancer är en av de vanligaste cancerdiagnoserna under pågående graviditet med en uppskattad incidens av 1 per 3 000 graviditeter. Med en allt högre ålder vid första graviditet hos kvinnor i västvärlden beräknas denna incidens att öka. Behandling av bröstcancer under pågående graviditet ställer stora krav på ett multidisciplinärt samarbete, för att få optimal behandling av mamman med minsta möjliga risk för fostret.

16.2 Utredning

Adekvat trippeldiagnostik gäller även vid utredning av gravida kvinnor. Två-bildsmammografi med abdominal avskärmning ger en beräknad stråldos av 0,004 Gy till fostret (435) men sensitiviteten är lägre än hos icke-gravida kvinnor och har uppskattats till 63–87 % (436–438). Ultraljud är sannolikt ofarligt för fostret och har i små serier visats ha en bättre sensitivitet än mammografi vid graviditet (436–438).

Finnålsaspiration (FNA) kan användas vid graviditet men diagnostiken kan försvåras av de förändringar som normalt sker i bröst vid graviditet och amning, och de bör tolkas med försiktighet (439). På grund av den lägre sensitiviteten vid FNA rekommenderas i stället mellan- eller grovnålsbiopsi (440, 441). Risken att utveckla mjölkfistelgångar efter mellannålsbiopsi är liten men sker utredningen postpartum rekommenderas nedläggning av amning för att minska risken ytterligare (442, 443).

16.2.1 Metastasutredning

Alla tekniker med joniserande strålning innebär en risk för fostret där dosen och vävnadsdistributionen av strålningen liksom graviditetslängden spelar roll. Under den första veckan efter befruktning, implantationsstadiet, kan strålning orsaka embryodöd (444). De första åtta veckorna, organogenesen, är fostrets mest känsliga stadium, och då finns störst risk för fosterskador vilka kan förekomma efter stråldoser om 0,05 Gy eller mer (444). Längre fram i graviditeten finns risk för tillväxthämning, mikrocefali och mental retardation. En stråldos om 0,06–0,31 Gy kan orsaka svår mental retardation hos foster i vecka 8–25. Det är sannolikt det högre intervallet, omkring 0,30 Gy, som krävs för svår mental retardation hos foster i vecka 16–25 (445).

Datortomografi av buk och bäcken, vilken kan ge stråldoser om 0,0036–0,089 Gy till fostret, liksom skelettscintigrafi bör undvikas under graviditet (440, 441, 446). Kunskapen om risker för foster vid MR under graviditet är ännu otillräcklig för att ge några generella rekommendationer. Kontrastmedlet gadolinium passerar placenta och bör undvikas under första trimestern (435).

Lungröntgen med abdominal blyavskärmning och ultraljud av lever anses dock säkert och kan utföras under graviditet (440, 446).

16.3 Kirurgi

Den kirurgiska behandlingen av bröstcancer vid graviditet bör följa de generella kirurgiska riktlinjerna och baseras på stadium och kvinnans önskemål. Kirurgi kan utföras under graviditet oavsett graviditetslängd. Risken för spontanabort är störst före 12:e veckans utgång. Beroende på graviditetslängd kan fostermonitorering och eventuell värkhämmande medicinering under kirurgen övervägas tillsammans med obstetriker.

16.3.1 Portvaktskörteln

Portvaktskörteln är inte systematiskt utvärderad för bröstcancer under graviditet. Det finns begränsade data som rör risker vid graviditet med isosulfanblått och möjliga teratogena effekter av metylenblått, och därför avråds från användning av dessa substanser vid graviditet (440, 441). Vad gäller användning av teknetiumisotop är de beräknade stråldoserna till fostret små, 0,00045 Gy till buken, vilket är långt under gränsvärdet för fosterexponering: 0,1–0,2 Gy (441, 447). För gravida patienter med kliniskt och radiologiskt fri axill kan portvaktskörtelbiopsi med enbart isotop övervägas efter noggrann information till patienten.

16.4 Strålbehandling

Extern strålbehandling är kontraindicerad vid pågående graviditet och ska startas först efter förlossning. Stråldoser om 0,1–0,9 Gy under första trimestern ökar risken för mental retardation, och doser om mer än 1 Gy kan orsaka embryodöd (448). Stråldosen till fostret är beroende av närheten till strålfältet. I ett rapporterat fall uppmättes stråldosen till fostret, som var i första trimestern, till 0,085 % av tumörens stråldos (449). Det finns en fantommodell av en gravid i kvinna i första, andra respektive tredje trimestern som utsätts för tangentiell strålbehandling om 50 Gy mot bröst och bröstorgsvägg, och genom den har man visat att stråldosen till fostret blir 0,002–0,008 Gy i första trimestern, 0,002–0,24 Gy i andra trimestern och 0,002–0,58 Gy i tredje trimestern (450).

16.5 Cytostatikabehandling

Bröstcancer under graviditet är ovanligt och därför saknas stora randomiserade studier av cytostatikabehandling till gravida kvinnor. Kunskapen baseras i dag på retrospektiva studier och fallrapporter. Risken för fostret är beroende av graviditetslängd. Registerdata visar att risken för missbildning och/eller abort efter given cytostatikabehandling i första trimestern är 10–20 % (440, 451, 452). Cytostatikabehandling under första trimestern, upp till vecka 12, är därför kontraindicerat. I andra och tredje trimestern är organogenesen avslutad och risken för fosterskador liten. Registerdata har inte visat större risk för fosterskador hos barn som

exponerats för cytostatikabehandling efter vecka 16 (14 veckors graviditet) (441).

Indikationer för (neo-)adjuvant cytostatikabehandling bör följa de standardprinciper som finns fastställda i vårdprogram.

I en nyligen publicerad artikel har man gått igenom ett patientmaterial om 2 594 kvinnor med bröstcancer i stadium 1 och 2 vad gäller generell överlevnad och sjukdomsfri överlevnad, beroende på starttid för adjuvant cytostatikabehandling efter kirurgi (453). Man fann att effektiviteten av cytostatikabehandling är lika oavsett tidpunkt, upp till 12 veckor efter kirurgi (453). Cytostatikabehandling given mer än 12 veckor efter kirurgi minskar överlevnaden signifikant, HR 1,6 (95 % KI, 1,2–2,3, $p = 0,005$) (453). Andra retrospektiva studier har inte heller visat någon skillnad av utfallet av given cytostatikabehandling upp till 13 veckor efter kirurgi (454, 455).

Den gravida kvinnan har en fysiologisk förändrad plasmavolym, levermetabolism, renalt plasmaflöde och förändrad plasmaproteinbindning, vilket påverkar såväl farmakokinetik som farmakodynamik. Detta försvårar i sin tur dosering av cytostatikabehandling. Vad gäller passage av cytostatikabehandling över placentabariären förefaller metotrexat och 5-fluorouracil att passera medan doxorubicin och epirubicin passerar placenta i begränsad omfattning (456). Metotrexat är särskilt förknippat med fosterskador när det ges i första trimestern (457). I en nyligen publicerad översiktsartikel beskrivs 50 kvinnor behandlade med epirubicin under graviditet, 3 i första trimestern och 47 i andra och tredje trimestern (458). Av de 3 behandlade i första trimestern fick 2 spontan abort och den tredje förlöstes prematurt. Av de 47 som behandlades senare i graviditeten förelåg 1 intrauterin fosterdöd, 1 neonatalt dödsfall och 1 barn med föddes med missbildning (458). I en retrospektiv översikt av 160 gravida kvinnor behandlade med doxorubicin vid olika typer av maligniteter fann man låg toxicitet för fostret efter första trimestern vid doser mindre än 70 mg/m^2 (459). Studier har visat liknande passage över placenta av både doxorubicin och epirubicin, cirka 3 % av given dos (460, 461). I en prospektiv studie om 24 patienter fann man inga signifikanta komplikationer hos mamma eller barn behandlade med FAC i andra och tredje trimestern (462). Sammantaget förefaller de kortsiktiga biverkningarna vara acceptabla för antracyklinbaserad cytostatikabehandling till kvinnor i andra och tredje trimestern, given i samma dosering som till icke-gravida (440, 463). Det saknas dock fortfarande långsiktiga biverkningar hos barn födda efter exponering av cytostatikabehandling in utero. Förlossning bör undvikas inom tre veckor efter given cytostatikabehandling. Då prematurbörd är vanligare hos dessa kvinnor bör behandling ske i tätt samarbete med obstetriker.

Vad gäller säkerhet för paklitaxel, docetaxel, vinorelbin, trastuzumab och lapatinib vid graviditet är kunskapen i dag mycket begränsad. I en översiktsartikel av Mir et al. publicerad 2008 sammanfattar man de enstaka gravida patienter som behandlats med dessa läkemedel (464). Nio kvinnor med olika typer av maligniteter behandlades med paklitaxel i kombination med annat cytostatikum under andra och tredje trimestern (464). Inget av barnen uppvisade missbildningar och var friska vid uppföljning vid 3–36 månaders ålder. Sex kvinnor var behandlade med docetaxel singelläkemedel i

andra och tredje trimestern (464). Ett barn hade redan vid starten av cytostatikabehandlingen hydrocefalus som inte förändrades under behandlingstiden och inga andra barn uppvisade missbildningar. Sex kvinnor behandlades med vinorelbin i kombination med annat cytostatikum, och av dem förlöstes en kvinna 4 dagar efter första behandlingen på grund av respiratorisk svikt, men inget barn uppvisade missbildningar (464). Anti-HER2 gavs till sju gravida kvinnor, varav sex behandlade med trastuzumab och en med lapatinib. Oligohydramnios förelåg hos tre kvinnor, vilken reverserades hos en kvinna efter utsättning (464). HER2 har betydelse för utvecklingen av njurfunktionen hos foster, vilket kan förklara den minskade fostervattenmängden. Anti-HER2-behandling ska undvikas under graviditet.

Anti-angiogen behandling kan, förutom att ge svåra missbildningar hos foster (välkända efter talidomidskandalen på 60-talet), även orsaka proteinuri och preeklampsi hos mamman. Bevacizumab och annan anti-angiogen behandling ska därför undvikas under graviditet. Bisfosfonater är kontraindicerade under graviditet (441). Sammanfattningsvis kan antracyklinbaserade regimer såsom FEC, FAC, EC och AC användas under andra och tredje trimestern medan data vad gäller taxaner är mer sparsamma. Passage av paklitaxel och docetaxel över placenta har inte på ett systematiskt sätt mätts på människa, men i en preklinisk modell med babian är den mycket låg (465). I första hand ska man välja att ge antracyklinbaserade regimer under graviditeten. Är taxan indicerat kan det ges under graviditet (441, 466). Trastuzumab ska ges efter partus. All behandling av gravida kvinnor ska ske i samråd med obstetriker.

Prematurlbörd ökar risken för sjuklighet hos barnet i större utsträckning än cytostatikabehandling given under sen graviditet och ska därför undvikas.

16.6 Endokrin behandling och anti-HER2-baserad behandling

All endokrin behandling och anti-HER2-baserad behandling ska skjutas upp till efter förlossningen. Tamoxifen har teratogena effekter och ska inte ges under graviditet eller amning (467). Aromatashämmare har visats ge fosterskador i djurmodeller (468). Erfarenheten av GnRH-analoger under graviditet är mycket liten och sådan behandling ska undvikas (469).

16.7 Graviditet efter bröstcancerbehandling

Flera studier har visat att en graviditet efter genomgången behandling för bröstcancer inte påverkar prognosen (470-472). I detta sammanhang har man diskuterat en selektionsbias i form av att det är friska kvinnor som väljer att bli gravida (473). I ett danskt material där man samlat populationsbaserade data sedan 1977 har man följt över 10 000 kvinnor med bröstcancer och identifierat 371 kvinnor som blivit gravida efter bröstcancerbehandling. I en multivariat analys inkluderande ålder vid diagnos, sjukdomsstadium och paritet före diagnos fann man en reducerad risk för död hos kvinnor som genomgick graviditet efter en bröstcancerdiagnos jämfört med kvinnor med bröstcancer utan efterföljande graviditet, RR 0,73 (95 % KI 0,54–0,99) (472). Varken inducerad eller spontan abort hade heller någon påverkan på prognosen (472). Det finns även en nyligen publicerad studie där man jämfört

333 patienter med graviditet efter bröstcancerbehandling med 874 utan graviditet, där patienterna matchade vad gäller ER-status, körtelstatus, adjuvant cytostatikabehandling och antiöstrogen behandling samt ålder och år för diagnos. I den fann man ingen ökad dödlighet i den gravida gruppen. Detta gällde såväl ER-positiva som ER-negativa patienter (474). Med kan man därför inte direkt avråda från graviditet efter en bröstcancerdiagnos. Patienten och dess partner behöver dock noggrant informeras om riskerna för sena återfall och patienten bör även utredas vad gäller eventuell förekomst av generaliserad sjukdom innan hon försöker bli gravid. Det finns ingen evidens för att rekommendera när en graviditet kan påbörjas efter en bröstcancerdiagnos, men med tanke på den högre återfallsrisken under de första åren efter diagnos bör i alla fall två år ha förflutit (466). Vad gäller tamoxifen bör man vänta 2–3 månader efter utsättande innan ett graviditetsförsök på grund av dess teratogena effekter och långa halveringstid. Det finns mycket lite data vad gäller effektivitet och säkerhet med ovariell stimulering efter bröstcancerbehandling (466). Individuell bedömning och försiktighet rekommenderas.

I de fall patienten önskar avbryta en pågående antiöstrogen behandling i förtid måste den individuella återfallsrisken noggrant bedömas och kommuniceras med patienten. Det finns i dag inga data som stödjer att återinsättande av tamoxifen efter graviditet och amning minskar återfallsrisken. Internationella studier angående detta är i planeringsstadiet.

Amning efter bröstcancer är möjligt men mjölkproduktionen i strålat bröst är ofta nedsatt. Om det finns ett friskt bröst är produktionen i detta inte påverkad.

16.8 Förlust av fertilitet vid bröstcancerbehandling

Nästan 20 % av alla kvinnor som drabbas av bröstcancer är 49 år eller yngre och 4 % är 39 år eller yngre (Cancerregistret 2013). I den yngre ålderskategorin kan förlusten av fertiliteten till följd av bröstcancerbehandlingen påverka kvinnans val av behandling. Incidensen av cytostatikabehandlingsinducerad menopaus varierar i litteraturen: 22–61 % hos kvinnor under 40 års ålder och 61–97 % hos kvinnor över 40 års ålder (475, 476). De olika regimerna har rapporterats ge något olika risk för amenorré; CMF i 6 cykler (i 20–75 % av fallen (477), FEC x 6 hos 50–64 % (478), AC x 4 hos 34 % (477), FAC x 6 hos 51 % (359) respektive TAC x 6 hos 61 % (359).

Fertila kvinnor kan behöva ta ställning till assisterad befruktning innan start av bröstcancerbehandling. Assisterad befruktning har betydligt större chans att lyckas om behandlingen startar före cytostatikabehandlingen, jämfört med efter då eventuella skador redan har uppkommit på äggstocksfunktionen (479). Vid all assisterad befruktning finns det en tidsfaktor att ta hänsyn till som bör bedömas inför behandling av patientens cancersjukdom. Det är också rimligt att diskutera lyckandefrekvensen vid de olika typerna av interventioner. Vad gäller assisterad befruktning är det frysning av embryon som betraktas som etablerad behandling i dag. Äggdonation är numera tillåtet i Sverige.

16.8.1 GnRH-profylax

Det har gjorts försök att nedreglera äggstocksfunktionen genom att behandla med GnRH-analog samtidigt eller helst med start före cytostatikabehandlingen. Tanken är att permanenta skador på äggstocksfunktionen ska minimeras. I en systematisk översikt som omfattar 5 randomiserade studier med cytostatika + GnRH-analog jämfört med cytostatika enbart ingick totalt 265 premenopausala kvinnor (480). Individer som fått tamoxifen adjuvant var exkluderade eftersom detta kan påverka återkomst av menstruation. Chansen att återfå menstruation efter kemoterapi var numeriskt högre för de som fått samtidig GnRH-analog, relativ risk 1,47 (95 % KI 0,60–3,62) men skillnaden var inte signifikant (480). Två studier som inte ingår i ovanstående metaanalys men som rapporterats som mötesabstracts är OPTION- och POEMS-studierna (481, 482). Den förstnämnda randomiserade 227 ER-negativa kvinnor men någon signifikant skillnad i andelen med återupptagen mens vid 12 månader kunde inte påvisas (481). POEMS-studien inkluderade 257 premenopausala kvinnor med ER- och PR-negativa tumörer (482), primär effektvariabel var ovariesvikt (FSH postmenopausalt och amenorré i minst 6 månader) efter 2 år. Det var en signifikant skillnad, 8 % versus 22 % till fördel för gruppen som fått goserelin som tillägg till cytostatika jämfört med de som endast fick cytostatika. Andelen som blev gravida skiljde sig också till goserelingroupens fördel, 21 % jämfört med 11 %. Både sjukdomsfri överlevnad och total överlevnad var bättre i goserelingroupen. Svagheten i studien var att den fick stängas i förtid samt att uppföljningsdata för primär effekt byggde på 135/257 patienter (482). Det betyder att evidensläget inte är helt klart eftersom de två största studierna inte har rapporterats fullständigt. Därför kan någon entydig rekommendation för GnRH-profylax inte ges. Åtgärden kan övervägas till premenopausala kvinnor med ER-negativ tumör med stark önskan om bevarad fertilitet.

16.8.2 Embryofrysning

För att embryofrysning ska vara aktuellt måste kvinnan befinna sig i en parrelation där mannen har fungerande spermier. Embryofrysning föregås av en stimulering av ägglossning. Beroende på menstruationstidpunkten tar denna stimulering cirka 2 veckor med modern teknik. Stimulering av ägglossning innebär en period med mycket höga östrogennivåer. I dag finns dock stimuleringsprotokoll med aromatashämmare som sänker östrogenproduktionen väsentligt. En onkolog bör bedöma om hormonexponeringen och/eller tidsförskjutningen är lämplig för den individuella patienten. Chansen att bli gravid är 25–30 % och förlossningar per återfört pre-embryo är cirka 20 % (Q-IVF 2011). Embryofrysning kräver enligt svensk lagstiftning att man har en fast partner liksom vid vanlig provrörsbefruktning.

16.8.3 Äggfrysning

För att frysa ägg krävs oftast en stimulering av ägglossning liksom vid embryofrysning. Kvinnans onkolog bör ta ställning till om detta är lämpligt ur bröstcancersynpunkt innan detta alternativ diskuteras med kvinnan. Metoden

för nedfrysning av ägg har utvecklades under de senaste åren och chansen att bli gravid är 25–30 % (483). Frysta ägg kan förvaras tills kvinnan har fyllt 42 år.

16.8.4 Vävnadsfrysning

Frysning av äggstocksvävnad för senare transplantation betraktas fortfarande som en rent experimentell behandling (483). Totalt i världen finns 25 rapporter som barn som fötts efter reimplantation av äggstocksvävnad (483). Äggstocksvävnaden kan tas ut via laparoskopi och kräver inte någon förbehandling. Efter bröstcancerbehandlingen planteras vävnaden in subkutant eller på plats invid eller i den kvarvarande äggstocken. En endokrin stimulering krävs för äggplockning precis som vid vanlig IVF-behandling. Både spontana och IVF-stimulerade graviditeter har rapporterats (483). Innan retransplantation ska vävnaden undersökas för förekomst av cancerceller. Hos patienter med leukemi har man funnit förekomst av tumörmarkörer i den frysta ovarialvävnaden hos 8 av 16 patienter (483). I sammanlagt drygt 100 patienter med bröstcancer har man med histologi och immunhistokemi inte funnit tecken på kontamination av cancerceller i den frysta vävnaden (484, 485).

16.9 Preventivmedel efter bröstcancerbehandling

Unga kvinnor kan fortfarande vara fertila trots given cytostatikabehandling och oregelbundna menstruationer eller till och med helt utebliven menstruation. I de fall man ger tamoxifen kan dessutom fertiliteten öka på grund av tamoxifenets påverkan på hypotalamus och hypofys, med efterföljande ökade FSH-nivåer och ovariell stimulering. Det gör att preventivmedelsrådgivning till dessa kvinnor är helt nödvändig. Rådgivningen är beroende av kvinnans och hennes partners önskemål om att bevara fertiliteten eller inte. I de fall man önskar bevara fertiliteten ska icke-endokrina preparat såsom barriärmetoder (kondom och pessar) eller kopparspiral rekommenderas. Om man inte önskar fler barn kan sterilisering av kvinnan eller hennes fasta partner diskuteras. Hormonella preventivmedel innehållande östrogen och/eller getagener bör avrådas ifrån (466). Detta gäller framför allt kvinnor med ER-positiv bröstcancer, men då det råder osäkerhet kring återfallsrisken hos ER-negativa bröstcancrar ska man vara mycket försiktig med sådana preparat även hos dessa kvinnor (466). Risken för bröstcancer med hormonspiral är av samma dimension som med HRT (OR 1,53, 95 % KI 1,33–1,75) (34). I ett litet patientmaterial fann man också en ökad risk för återfall hos kvinnor som hade en hormonspiral och behöll den efter bröstcancerbehandling (486). Hormonspiral bör därför undvikas efter en bröstcancerdiagnos.

Sammanfattning

- Adekvat trippeldiagnostik ska utföras även hos gravida (++++).
- Mellannålsbiopsi rekommenderas på grund av lägre sensitivitet för fin nålsaspiration. Kirurgi kan utföras under alla delar av graviditeten (++++).
- Portvaktskörtelbiopsi med enbart isotop kan utföras (++)

Rekommendationer

- Cytostatikabehandling under första trimestern är kontraindicerat.
- Efter 14 veckors graviditet (vecka 16) kan cytostatikabehandling ges. Företrädesvis ges antracyklinbaserade regimer. Metotrexat ska inte ges. Taxaner kan ges men om möjligt bör man överväga att vänta till efter förlossningen (A).
- Prematur förlossning innebär större risk för sjuklighet hos barnet jämfört med cytostatika given i andra och tredje trimestern.
- Trastuzumab och antiöstrogeen behandling är kontraindicerat under graviditet och ska ges efter förlossningen. Strålning ska ske efter förlossningen.

17 BRÖSTCANCERBEHANDLING AV ÄLDRE KVINNOR

17.1 Bakgrund

Hälften av alla nyinsjuknanden i bröstcancer drabbar kvinnor > 65 år. Av dessa är 35 % > 70 år vid diagnos, och 20 % är > 75 år. Andelen äldre kvinnor som kommer till behandling för nyupptäckt bröstcancer ökar också stadigt, i och med att befolkningen blir allt äldre. År 2011 diagnostiserades primär bröstcancer hos 4 152 kvinnor som var 65 år eller äldre (15).

Risken för bröstcancerdöd ökar med ökande ålder, och den lägsta relativa överlevnaden ses hos de allra äldsta (487-492). Den totala dödligheten i bröstcancer har minskat dramatiskt under de senaste 20 åren. För kvinnor > 80 år, och kvinnor > 70 år med ER-negativ sjukdom ses dock ingen förbättrad överlevnad (3, 493). Då dödligheten över tid minskar mer för yngre kvinnor, blir skillnaden i överlevnad mellan yngre och äldre allt större (494).

Andelen tumörer med gynnsamma karakteristika ökar med ökande ålder, men den bröstcancerspecifika överlevnaden är lägre hos äldre. Tumörer hos kvinnor > 65 år är något oftare ER-positiva, lågproliferativa och HER2-negativa samt har lägre grad av vaskulär invasion än tumörer hos yngre kvinnor (495-497). En inte obetydlig andel av äldre kvinnors tumörer har dock prognostiskt ogynnsamma karakteristika. Hos kvinnor > 70 år är 20 % av tumörerna ER-negativa, 7 % HER2-positiva, 20 % högproliferativa (Ki-67 > 25 %) och nära 30 % Elstongrad 3 (498). Den metastatiska potentialen hos äldre kvinnors bröstcancrar förefaller heller inte vara lägre än för yngre kvinnor (499).

En viktig förklaring till den lägre överlevnaden för äldre är att de äldre kvinnornas tumörer diagnostiseras i senare stadier än hos yngre kvinnor (488, 497, 500, 501). Detta kan delvis förklaras av att de äldsta kvinnorna inte kallas till hälsokontroller med mammografi. Andra förklaringar är att många inte känner till att bröstcancer är en vanlig sjukdom även i högre åldrar (502, 503), att äldre självundersöker sina bröst mer sällan med ökande ålder (504) och att uppmärksamheten på förändringar i den egna kroppen avtar med åldern. En del äldre kvinnor tycker dessutom att de är för gamla för behandling, och de väntar därför med att söka vård för sina symtom (505).

Den relativt höga dödligheten i bröstcancer hos äldre kan dock endast delvis förklaras av sen diagnostik. Det finns även ett massivt vetenskapligt underlag som visar att äldre kvinnor i många fall får en inadekvat behandling under hela vårdkedjan, från diagnos till behandling av metastaserande sjukdom (488, 497, 500, 506-514). En svensk studie baserad på det regionala bröstcancerregistret i Uppsala–Örebro-regionen visar att äldre kvinnor genomgår mindre omfattande diagnostik, oftare opereras med mastektomi, opereras med mindre omfattande axillkirurgi samt mindre ofta får strålbehandling och cytostatikabehandling än yngre kvinnor med tumörer i jämförbart stadium (501).

Suboptimal behandling av äldre kan förklaras av:

- brist på data från randomiserade studier av denna åldersgrupp
- osäkerhet om tolerans för och toxicitet av behandling kontra behandlingsvinst
- osäkerhet om behandlingens påverkan på andra sjukdomar och läkemedel (samsjuklighet)
- osäkerhet om en patients kvarvarande förväntade livslängd
- brist på data om äldre kvinnors behandlingspreferenser

Trots att hälften av de kvinnor som drabbas av bröstcancer är > 65 år, utgör de bara 9 % av dem som inkluderas i kliniska prövningar (515). Med stigande ålder inkluderas allt färre; av cancerpatienter ≥ 75 år inkluderas 0,5 % i studier (516).

Samsjuklighet i form av hjärtsjukdom, kronisk obstruktiv lungsjukdom, diabetes, hypertoni eller ledbesvär föreligger hos cirka 50 % av kvinnorna i 70-årsåldern. Antalet samsjukliga åkommor ökar med ökande ålder, men på grund av selektion är andelen patienter utan samsjuklighet tämligen konstant. Hälften av kvinnorna som diagnostiseras med bröstcancer vid ≥ 85 år är inte sjuka i övrigt (500). Samsjuklighet har i studier inte visat sig påverka valet av behandling (500) eller endast marginellt påverka valet av behandling (497, 506). Samsjuklighet är dock förklaringen till att andelen kvinnor som dör i bröstcancer i relation till andra åkommor minskar med ökande ålder. Över 65 års ålder är andra orsaker till död vanligare än bröstcancer, och ett större antal samsjukliga åkommor ökar denna risk. Bröstcancer är dödsorsak hos 32,4 % av kvinnor diagnostiserade vid 67–69 år och hos 17,8 % vid ≥ 90 år. Äldre kvinnor som inte opereras för sin bröstcancer har en högre risk för bröstcancerdöd än de som opereras, och denna risk överstiger risken för död i annan åkomma (489).

Med ökande ålder minskar den kvarvarande förväntade livslängden. Den individuella variationen är stor inom varje åldersgrupp, men också variationen minskar med ökande ålder. Enligt amerikanska data är den förväntade kvarvarande livslängden för kvinnor i median 16 år vid 70 års ålder, 12 år vid 75 års ålder, 9 år vid 80 års ålder och 6 år vid 85 års ålder (517).

Många studier visar att subjektiva bedömningsgrunder och personliga preferenser hos patienter, närstående och behandlande läkare till stor del styr valet av behandling (518, 519). Det finns till exempel studier som visar att etniskt ursprung, åldersskillnad mellan patient och läkare liksom doktors kön spelar roll för valet av behandling (509, 512, 520, 521).

Det finns såväl epidemiologiska som randomiserade studier som visar att en adekvat kirurgisk och adjuvant behandling kan förbättra den bröstcancerspecifika överlevnaden även för kvinnor > 80 år (522). I studien från Uppsala såg man att den statistiskt säkerställda överdödligheten i bröstcancer hos kvinnor 70–84 år, jämfört med kvinnor 50–69 år, försvann då analyserna korrigerades för diagnosår, stadium och given behandling (501).

De nationella riktlinjerna för behandling av bröstcancer som gäller i dag omfattar behandling av bröstcancerpatienter i alla åldrar. Den behandling som de facto erbjuds äldre bröstcancerpatienter skiljer sig dock inte obetydligt från gällande rekommendationer.

Behandlingsrekommendationerna för äldre är i lägre utsträckning än i andra åldersgrupper evidensbaserade och variationerna i given behandling är stor. Kronologisk ålder bör inte ligga till grund för behandlingsrekommendationer, utan dessa bör i stället styras av tumördata, biologisk ålder samt förekomst av samsjuklighet.

17.2 Allmänna principer för primärutredning

Utredning av misstänkt bröstcancer hos äldre skiljer sig inte på någon väsentlig punkt från de principer som gäller för yngre och medelålders kvinnor. Vid misstanke om bröstcancer ska utredningen innefatta klinisk undersökning, mammografi och biopsi. Målet med utredningen ska vara att ställa en klar diagnos. Vikten av en klar preoperativ diagnos är snarast större för en äldre kvinna, eftersom man i ännu högre utsträckning vill minimera antalet kirurgiska ingrepp.

17.3 Allmänna principer för kirurgi

För majoriteten av kvinnor innebär primärbehandlingen ett kirurgiskt ingrepp. Bröstkirurgi är generellt förenat med en låg risk för sjuklighet och dödlighet. Åldern i sig innebär heller inte ökad risk – en frisk äldre kvinna har lika låg risk som en yngre kvinna (523-525). Förekomsten av samsjuklighet påverkar däremot den perioperativa risken, men de allra flesta äldre kan med moderna anestesilogiska metoder genomgå bröstkirurgi med en låg incidens av perioperativa komplikationer (524).

Precis som hos yngre kvinnor ska målet med kirurgin vara att åstadkomma god lokal tumörkontroll. Man bör inte kompromissa med radikaliteten i tron att man därmed ger en skonsammare behandling eller att äldre kvinnor inte har nytta av radikal kirurgi på grund av sin ålder. De allra flesta lokala återfall uppkommer inom tre år från primäroperationen, och även 90-åriga kvinnor har i median en längre förväntad överlevnad än så. Betydelsen av ett adekvat kirurgiskt ingrepp är snarast större för äldre kvinnor eftersom det finns färre alternativ för postoperativ behandling.

De stora randomiserade studierna om bröstbevarande kirurgi och mastektomi inkluderade inga kvinnor över 70 år. Det finns dock kompletterande randomiserade studier av den äldre åldersgruppen, vilka bekräftar att resultaten är tillämpliga även här (526, 527). Bröstbevarande kirurgi ger en lika god överlevnad och en bättre livskvalitet än mastektomi. Hos kvinnor > 70 år, precis som hos yngre kvinnor, är mastektomi associerad med fler armproblem och en försämrad kroppsuppfattning jämfört med bröstbevarande kirurgi (528, 529). För unga kvinnor väger den förbättrade livskvaliteten tungt vid behandlingsbeslut. Kosmetik kan vara av mindre betydelse med ökande ålder, men en majoritet av de äldre föredrar

bröstbevarande kirurgi trots behovet av postoperativ strålbehandling (530, 531). Bevarad kroppsuppfattning har visat sig ha stor betydelse för livskvalitet och psykisk hälsa i alla åldrar, liksom patientens eget inflytande i beslutsprocessen (529). Ett bröstbevarande ingrepp bör således vara standard för kvinnor utan allvarlig samsjuklighet, vilket innebär att indikationerna ska vara desamma som hos yngre och medelålders kvinnor. Vid allvarlig samsjuklighet, vid större tumörer och då kvinnan själv inte anser att en bröstförlust har någon betydelse för livskvaliteten är dock mastektomi ett bättre alternativ för att om möjligt kunna avstå från strålbehandling.

Vid operationen är det, precis som hos yngre, viktigt att fastställa axillstatus då detta kan påverka den postoperativa onkologiska behandlingen vad gäller både strålbehandling och adjuvant systemisk behandling. Förutom adekvat diagnostik är målet med axillingreppet att åstadkomma en så god lokal tumörkontroll som möjligt. Den armsjuklighet som är förenad med axillarytrymning har lett till diskussioner kring ingreppets nödvändighet, i synnerhet när det gäller äldre kvinnor med hormonreceptorpositiv, körtelnegativ sjukdom och reducerad förväntad överlevnad (532, 533). Risken för armsjuklighet minskar med ökande ålder (164), och statistiskt ses en sänkt livskvalitet endast under de första 6 postoperativa månaderna (533). Sedan införandet av portvaktsskörteltekniken behöver dock vinsterna med ett axillaringrepp sällan ifrågasättas. Portvaktsskörtelbiopsi kan utföras på samma indikationer som för yngre och medelålders kvinnor (534), och studier visar att portvaktsskörtelbiopsi hos äldre ger tilläggsinformation som signifikant påverkar beslutet om onkologisk efterbehandling (535, 536). Med tanke på den långa förväntade överlevnaden även i hög ålder bör en axillarytrymning utföras vid känd metastasering eller positiv portvaktsskörtel för att uppnå en så god lokal tumörkontroll som möjligt.

Behandling av äldre med primär tamoxifenbehandling utan efterföljande kirurgi har studerats inom ramen för sex olika randomiserade studier (537-541). År 2006 publicerades en Cochranerapport med en metaanalys av resultaten (122). Studien visade att tamoxifenbehandling enbart ger en sämre lokal kontroll än kirurgi, men inte någon statistiskt signifikant försämring av överlevnaden. Cirka 80 % av patienterna svarade initialt på primär tamoxifenbehandling, men responsen kvarstod i medeltal endast i 1,5–2 år. Vid progress krävs behandling med kirurgi alternativt strålbehandling för att uppnå lokal kontroll, och detta i ett senare och mer avancerat stadium av sjukdom samt i en högre ålder. I Cochranerapporten drog man slutsatsen att primär endokrin behandling endast ska erbjudas kvinnor med hormonreceptorpositiva tumörer, vilka man vid en multidisciplinär konferens bedömt som icke-operabla (A).

Behandling med aromatashämmare till postmenopausala kvinnor har i den neoadjuvanta situationen visat bättre resultat än behandling med tamoxifen med avseende på klinisk och radiologisk respons. Den leder dessutom till en ökad andel som genomgår bröstbevarande kirurgi (124, 542). Det saknas dock studier med långtidsuppföljning av patienter som inte fått efterföljande kirurgi.

17.4 Postoperativ strålbehandling

EBCTCG:s översikt av postoperativ strålbehandling visar att den relativa risken för lokalt återfall minskar med två tredjedelar och att den bröstcancerspecifika överlevnaden ökar efter såväl bröstbevarande kirurgi som mastektomi (134). Även om äldre var underrepresenterade i analysen får resultaten anses ha god evidens avseende lokala återfall, men mer tveksamt när det gäller överlevnad. Vid en uppdaterad analys av EBCTCG:s översikt av postoperativ strålbehandling 2011 presenterades också data stratifierat på ålder (135). För kvinnor 70 år och äldre innebar strålbehandling efter bröstbevarande kirurgi en absolut reduktion av risken för återfall vid 10 år på 8,9 % (17,7 % utan RT, och 8,8 % med RT). Från overview-studien har nyligen data för patienterna > 70 år publicerats i modifierad form i en översikt (543).

Tabell från Williams et al (543), sin tur modifierad från Darby et al (135): Risk för bröstcanceråterfall vid 10 år för patienter i randomiserade studier av strålbehandling eller ej och/eller tamoxifen eller ej.

Patient Characteristics		10-Y Risk of Any Recurrence (%)		
		Grade 1	Grade 2	Grade 3
		No RT vs RT	No RT vs RT	No RT vs RT
T1	ER positive	27 vs 15	41 vs 23	59 vs 21
	No tamoxifen			
	ER positive with tamoxifen	10 vs 5	16 vs 7	27 vs 7
	ER negative	23 vs 19	34 vs 28	40 vs 27
T2	ER positive	39 vs 24	57 vs 34	75 vs 32
	No tamoxifen			
	ER positive with tamoxifen	15 vs 7	24 vs 11	38 vs 10
	ER negative	34 vs 29	49 vs 41	56 vs 39

Risken för lokala återfall efter bröstbevarande kirurgi minskar med ökande ålder (292, 544), och därmed minskar också den absoluta vinsten av strålbehandlingen (134). Då även adjuvant systembehandling sänker risken för lokala återfall har flera randomiserade studier genomförts där man i väldefinierade grupper med extra låg risk för lokala återfall avstått från strålbehandling. Man har här noterat en låg incidens av lokala återfall även då man avstått från strålbehandling, men strålbehandlingen har alltid inneburit en vinst (545-547). I en nyligen publicerad långtidsuppföljning av CALGB 9343-studien randomiserades kvinnor > 70 år med ER-positiva stadium 1-tumörer mellan tamoxifenbehandling enbart och tamoxifen i kombination med strålbehandling. Enligt resultatet var risken för lokoregionalt återfall vid 10 år 10 % respektive 2 % (548).

Den absoluta vinsten av strålbehandling på lokoregionala återfall efter mastektomi är oberoende av ålder (134), och för kvinnor ≥ 70 år med högrisksjukdom ses även en förbättrad överlevnad (549).

Äldre förefaller tolerera strålbehandling lika bra som yngre; de har varken ökad risk för hudkomplikationer eller fler behandlingsavbrott (550-553).

Värdet av strålbehandlingen måste dock alltid ställas mot behandlingens potentiella risker för bieffekter på hjärta och kärl.

Postoperativ strålbehandling efter bröstbevarande kirurgi och mastektomi ges således enligt de vårdprogram som gäller regionalt och nationellt, precis som till yngre kvinnor.

17.5 Postoperativ endokrin behandling

Eftersom cirka 80 % av äldre kvinnor med bröstcancer har en hormonreceptorpositiv sjukdom utgör endokrin behandling basen i den postoperativa systemiska behandlingen. De goda effekterna av postoperativ endokrin behandling är väl dokumenterad även hos äldre kvinnor (134). De två viktigaste läkemedelsgrupperna är tamoxifen och aromatashämmare, och effekten av dessa läkemedel är i stort sett likvärdig. Aromatashämmarna har dock i studier visat sig ge en något bättre fjärrmetastafri och sjukdomsfri överlevnad samt en reducerad risk för kontralateral bröstcancer jämfört med tamoxifen (347, 554-556). De randomiserade studierna rörande behandling med aromatashämmare har inkluderat ett signifikant antal kvinnor ≥ 65 år, och publicerade subgruppsanalyser har visat att effekten av behandling är oförändrad i hög ålder (557). Rekommendationerna rörande endokrin behandling i de regionala och nationella vårdprogrammen gäller också för äldre kvinnor.

När det gäller äldre kan biverkningspanoramat ha en stor betydelse för valet av endokrin behandling. Vid behandling med aromatashämmare ses en lägre incidens av tromboembolism och cerebrovaskulära komplikationer, medan frakturer och muskel- och skelettsmärter är mer frekventa.

Vid endokrin behandling bör man också undvika kliniskt relevanta läkemedelsinteraktioner; med ökande ålder ökar också läkemedelsanvändningen. Genom sin påverkan på cytokrom P450 kan vissa antidepressiva, antiarytmika och antihistaminer minska effekten vid tamoxifenbehandling (558).

17.6 Postoperativ cytostatikabehandling

Äldre kvinnor med gott allmäntillstånd och utan komplicerande sjuklighet tolererar i regel postoperativ cytostatikabehandling lika bra som yngre (559, 560). Behandlingseffekten vid cytostatikabehandling förefaller också vara oberoende av ålder, enligt en metaanalys med långtidsuppföljning. Den relativa vinsten med avseende på överlevnad ses oberoende av hormonreceptorstatus och lymfkörtelstatus (391). Risken för allvarliga biverkningar på bland annat hjärta och benmärg ökar dock med stigande ålder och måste vägas mot den individuella risken för återfall (561). Det faktum att de flesta tumörer hos äldre är hormonreceptorpositiva gör att cytostatikabehandling mer sällan behöver övervägas. För äldre kvinnor med hormonreceptorpositiv lymfkörtelnegativ sjukdom är den absoluta vinsten av cytostatikabehandling begränsad (391, 562, 563). För friska kvinnor med hormonreceptornegativ eller hormonreceptorpositiv lymfkörtelpositiv

bröstcancer ger cytostatikabehandling ungefär samma reduktion av återfallsrisken som för yngre kvinnor (391, 564-568).

Eftersom dokumentationen för cytostatikabehandling hos äldre är svag är det angeläget att de kvinnor som genomgår sådan behandling inkluderas i de studier som görs just på äldre kvinnor. Alltför enkla regimer och dosreduktioner kan påverka resultaten negativt. I en randomiserad studie inkluderande 633 kvinnor > 65 år jämfördes standardcytostatikabehandling (CMF eller AC) med monobehandling kapecitabin – en behandling som förväntades ha en lägre toxicitet i den äldre åldersgruppen (569). Vid en medianuppföljning på 2,4 år visade sig standardcytostatikabehandling dock ge en avsevärt bättre sjukdomsfri och total överlevnad jämfört med kapecitabin. Toxiciteten var måttlig oavsett regim.

17.7 Postoperativ trastuzumabbehandling

Dokumentationen för postoperativ behandling med trastuzumab som tillägg till cytostatikabehandling saknas till stora delar för kvinnor > 70 år (423, 570-572). Ingen av de randomiserade studierna har redovisat data från subgruppsanalyser baserade på ålder. I HERA-studien är endast 16 % av de 5 000 inkluderade patienterna > 60 år, vilket innebär en otillräcklig statistisk styrka för subgruppsanalys (420). Det finns inte några medicinska skäl för att effekten av behandling skulle skilja mellan åldersgrupperna, och därför rekommenderas äldre kvinnor med gott allmäntillstånd och utan komplicerande sjuklighet behandling på samma indikationer som yngre kvinnor (D). Vid behandling av äldre måste man dock rikta extra uppmärksamhet mot den ökade risken för hjärttoxicitet som har noterats i samband med trastuzumabbehandling (420, 573).

17.8 Uppföljning efter behandling

Precis som hos yngre kvinnor bör uppföljningen avgöras utifrån tumörens allvarlighetsgrad, den givna postoperativa behandlingen och kvinnans övriga hälsotillstånd.

Vid låg risk för återfall räcker det i de flesta fall med årliga mammografikontroller i kombination med möjlighet att kontakta bröstsjuksköterska vid behov. Mammografikontrollerna sköts med fördel via de kallelsesystem som redan finns på landets mammografienheter. Eftersom mammografihälsokontrollerna upphör senast vid 74 års ålder måste därefter lokala lösningar sökas.

Vid tumörer med större risk för återfall är det rimligt med kliniska kontroller i kombination med årliga mammografikontroller i 5 år.

Vid förekomst av annan komplicerande sjuklighet kan kontrollerna med fördel överföras till patientens ordinarie läkare.

Sammanfattning och rekommendationer

- Äldre inkluderas alltför sällan i kliniska studier, varför evidensstödet för olika behandlingar bland äldre är väsentligen sämre.
- Det är ytterst angeläget att även äldre patienter inkluderas i framtida studier.
- Diagnostik och stadieindelning för äldre bör ske enligt samma principer som för yngre (++++).
- Kronologisk ålder bör inte ligga till grund för behandlingsrekommendationer, utan dessa bör i stället styras av tumördata, biologisk ålder samt förekomst av samsjuklighet (++++).
- Kirurgi, strålbehandling och endokrin behandling bör i allmänhet erbjudas äldre på samma indikationer som yngre (A).
- Risken för biverkningar av cytostatikabehandling är något större för äldre. Trots detta bör man för den äldre åldersgruppen inte exkludera cytostatikabehandling utan göra en detaljerad estimerad nytta–risk-analys.
- Vid HER2-positiv sjukdom bör även äldre patienter i allmänhet erbjudas en kombination av cytostatikabehandling och trastuzumab (A).

18 UPPFÖLJNING

18.1 Planering

Efter den primära behandlingen av bröstcancer brukar vanligen någon form av organiserad uppföljning av den behandlade kvinnan ta vid. Det finns dock inga starka evidensbaserade data för uppföljningens utformning och omfattning. Trots organiserad uppföljning är en kvalificerad majoritet av händelserna efter behandling intervallhändelser (574). Generellt är antalet intervallhändelser beroende av risken för återfall och antalet kontroller per tidsenhet.

18.2 Konventionell uppföljning

En Cochrane-analys (575) redovisar femton olika internationella expertgruppers slutsatser mellan 1997 och 2004 samt ASCO guidelines (576) om uppföljning av patienter behandlade för bröstcancer. Här finns uppgifter om kliniska och mammografiska kontrollintervall och duration reglerade. ESMO (577) tog år 2009 fram liknande rekommendationer, men de är mindre strikta än ASCO:s.

18.3 Intensivuppföljning

Det finns två randomiserade studier (578, 579) som jämfört konventionell uppföljning med mer intensiv uppföljning omfattande regelbundna laboratorieprover, skelettskintigrafi, lungröntgen och ultraljud av levern. En uppdaterad metaanalys (575) av dessa två studier, med sammanlagt 2 563 kvinnor och med mer än 10 års uppföljning, visade ingen skillnad i sjukdomsfri överlevnad eller total överlevnad.

18.3.1 Sjukhusspecialistuppföljning eller uppföljning av allmänläkare

I en studie randomiserades 296 behandlade kvinnor i remission (580) till uppföljning hos en sjukhusspecialist eller allmänläkare vilken hade fått en kort skriftlig utbildning om hur uppföljningen skulle genomföras. Studien drevs under 1,5 år. Resultatmåtteten var livskvalitet, antalet registrerade återfall och hur lång tid det tog innan diagnosen ställdes. Av återfallen var 70 % intervallhändelser, men några statistiskt signifikanta skillnader framkom inte. I en senare uppföljning av samma material (581) visade en fördjupad enkät om livskvalitet att patienterna genomgående var mer nöjda med den uppföljning som gjorts av allmänläkare. En utökad studie med samma design och frågeställning omfattande 968 patienter har nyligen publicerats (582). Några skillnader i antalet återfall eller livskvalitet kunde man dock inte registrera. Studierna genomfördes i Storbritannien (581) respektive Kanada (582) och avspeglar respektive länders sjukvårdssystem speciellt gällande primärvård.

18.3.2 Specialistläkaruppföljning med standardintervall jämfört med reducerade intervall

Vid en sammanslagen bröstklirik randomiserades 211 bröstcancerbehandlade kvinnor till standarduppföljning alternativt läkarkontroll enbart i samband med mammografikontroller (580, 581), (582). Samtliga kvinnor hade möjlighet att snabbt komma i kontakt med bröstkliniken via telefon. De kvinnor som accepterade randomisering hade ofta en flera år lång uppföljning bakom sig och deras bröstcancer var generellt av lågriskkaraktär. De kvinnor som hade färre läkarkontakter besökte inte sin allmänläkare i någon större utsträckning, och de var också nöjda med det reducerade antalet läkarbesök. Två tredjedelar av patienterna i båda grupperna ansåg att antalet läkarbesök kunde reduceras ytterligare.

18.3.3 Patientbehovsstyrd uppföljning med bröstsjuksköterska jämfört med standarduppföljning av specialistläkare

Av de kvinnor som behandlats för bröstcancer i stadium 1 och 2 randomiserades 264 till standardläkaruppföljning respektive behovsstyrd kontakt med bröstsjuksköterska (583). Mammografikontrollerna var lika i grupperna. Resultatmåttan var livskvalitet, antalet kontakter med sjukvården, antalet diagnostiska åtgärder och tiden till återfall och död. I den behovsstyrda gruppen halverades antalet sjukhuskontakter medan antalet telefonsamtal tredubblades. I övrigt fanns inga statistiskt signifikanta skillnader mellan grupperna. I en uppföljande kvalitativ studie av den experimentella armen framkom att trygghet, tillgänglighet, information och utbildning i egenvård var det som patienterna främst efterfrågade (584). Studierna har alla låg styrka vad avser frågan om skillnader i överlevnad, men data är ändå intressanta och ansluter till data i två stora italienska studier (578, 579).

En liknande randomiserad studie från 2009 visade likvärdiga data, avseende patienttillfredsställelse, livskvalitet och tid till upptäckt av återfall för traditionella sexmånaders kontroller jämfört med uppföljning på patientens begäran. Totalt 30 %, främst äldre, tackade nej till studien. Av de patienter som fick uppföljning på begäran ville 95 % fortsätta med detta även efter att studien avslutats. Detta talar för att patienten själv i de flesta fall kan ta dessa beslut men det är viktigt med god information och tillgänglighet när patienten behöver uppsöka bröstcancervården. Att 30 % avböjde studien kan indikera att de föredrog traditionell uppföljning och inte ville ha uppföljning på eget initiativ (585).

18.3.4 Telefonuppföljning av sjuksköterska jämfört med standarduppföljning på sjukhus

I en studie randomiserades 374 kvinnor till traditionell sjukhusuppföljning hos läkare med telefonuppföljning av specialistsjuksköterska. Resultatet visade att uppföljningssätten var jämförbara. Kvinnorna i telefonuppföljningen var inte mera oroliga och var lika nöjda. Det fanns fördelar i telefongruppen avseende bemötande kring patienternas behov. Det fanns ingen signifikant skillnad i tid till läkarbesök eller i antal kliniska

undersökningar, och ingen signifikant skillnad i upptäckt av återfall (586, 587).

18.4 Kontralateral bröstcancer

För kvinnor med kontralateral bröstcancer är riskökningen 3–6 gånger högre än hos normalpopulationen, och i absoluta tal cirka 0,5–1,0 procent per år (588). I en sammanställning av mammografins nytta i uppföljningen av bröstcancerpatienter, fann man i två av nio observationsstudier att den kontralaterala cancer hade ett lägre stadium än den ipsilaterala cancer (589). Regelbunden mammografi skulle sålunda kunna leda till tidig upptäckt och bättre chans till bot av kontralateral bröstcancer.

I Socialstyrelsens nationella riktlinjer från 2014 rekommenderas strukturerad årlig uppföljning med bröstradiologi i minst 5 år (nivå 4). Hos kvinnor med bröstcancer som avslutat kurativt syftande primär behandling leder strukturerad regelbunden uppföljning med bröstradiologi jämfört med avsaknad av bröstradiologi till ökad möjlighet (25 procent absolut skillnad) att upptäcka asymtomatiska lokoregionala recidiv liksom kontralateral bröstcancer.

Effekten på överlevnad av tidigare upptäckt av lokalrecidiv är svår att uppskatta men borde likna effekten på överlevnad av allmän mammografiscreening, det vill säga 20 procent mortalitetsminskning (590).

Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för bröstcancersjukvård 2014, <http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/19383/2014-4-2.pdf>

18.5 Riktlinjer

Regelbundna kontroller med täta intervaller har inte kunna bevisats öka överlevnaden i bröstcancer. Uppföljning efter bröstcancerbehandling fyller däremot andra patientbehov. Vården bör beakta ett bredare perspektiv för att optimera långsiktigt välbefinnande för långtidsöverlevande. Det framkommer i studier att uppföljningen kan individualiseras och bygga på att patienten själv görs delaktig i beslut om hur uppföljningen ska ske utifrån aktuell evidens och risksituation (591).

En viktig aspekt under och efter cancerbehandlingen är återgång till arbete. Många patienter upplever återgång i arbete som en del av normalisering och som en symbol för ett friskt liv (592-594).

Patienternas följsamhet till de endokrina behandlingarna utgör en viktig uppgift i uppföljningssituationen. En etablerad kontakt mellan patienten och vårdgivaren underlättar för patienten i behandlingssituationen. En översiktsartikel beskriver att tillgänglighet, patienttillfredsställelse, biverkanshantering, patientutbildning samt kommunikation mellan patient och vårdgivare är viktiga för följsamheten samt att hindrande faktorer är missade eller försenade besök och upplevt dåligt bemötande (595).

Studier har visat att patienterna har god acceptans till andra uppföljningsformer än läkarbesök. Uppföljning via sjuksköterska, läkare, fysiska besök eller telefonuppföljning möjliggör fokus på individuell uppföljning och ett optimalt utnyttjande av sjukvårdens resurser enligt LEON-principen (lämpligast effektiva omhändertagandenivå).

Rutinmässiga blodprover eller radiologiska undersökningar av patienter utan symtom är inte motiverade (576). En kvalitetsaspekt som betonas av patienter och patientföreträdare är möjligheten för patienter att ta direktkontakt med enheten vid nytillkomna symtom samt snabba utredningar om det finns misstanke om återfall. Se avsnitt 20 om behandling av metastaserad sjukdom och avsnitt 21 om behandling av oligometastaser.

En nyligen publicerad studie visar att det finns indikation för ökad individualisering även när det gäller uppföljningens längd. Studien visar att kvinnor med tumör som är ER-positiv, lymfkörtelpositiv och > 20 mm hade stor risk för fjärrmetastasering efter 5–10 år (596).

Uppföljningen av bröstcancerpatienter kan organiseras på många olika sätt och varierar i landet. Förutom tidig diagnos av lokala recidiv och kontralateral bröstcancer, bör fokus skifta till biverkansuppföljning efter genomförda cancerbehandlingar, återgång till arbete, livsstilsfrågor och följsamhet till endokrin behandling.

Patienter som ingår i studier ska följas enligt studieprotokoll. För patienter som behandlas enligt nya rutiner eller med nya läkemedel kan ibland krävas tätare kontroller och längre uppföljning. En organiserad uppföljning inom bröstcancerverksamheten möjliggör införande av nya riktlinjer på individnivå under pågående uppföljningsperiod. Vid uppföljning utanför en bröstcancerspecifik verksamhet kan det behövas rutiner för kunskapsspridning till dessa vårdgivare.

En organiserad uppföljning underlättar ifyllande av kvalitetsregister vid 1 respektive 5 år.

Sammanfattning och rekommendationer

- Man har inte kunnat påvisa någon skillnad i sjukdomsfri eller total överlevnad mellan intensivuppföljning och konventionell uppföljning (++).
- Det finns data som visar att uppföljningen kan göras av olika professionella utövare och på olika sätt (++).
- Patienter med bröstcancer ska erbjudas en strukturerad årlig uppföljning inklusive bröstradiologi i minst 5 år (nivå 4).
- Omhändertagandet ska inkludera uppföljning och hantering av biverkningar efter genomförda och pågående behandlingar (A).
- Kontroller efter bröstcancerdiagnosen bör syfta till att upptäcka botbara lokoregionala återfall. Erbjud alltid återbesök vid symtom som inger misstanke om återfall eller biverkan av given behandling (A).
- Uppföljningen kan individualiseras och bygga på att patienten själv görs delaktig i beslut om hur uppföljningen ska ske utifrån aktuell evidens och risksituation.

19 UTREDNING, UPPFÖLJNING OCH OMHÄNDERTAGANDE AV PERSONER MED MISSTÄNKT ÄRFTLIGT ÖKAD RISK FÖR BRÖST- OCH ÄGGSTOCKSCANCER

19.1 Ärftlighet vid bröst- och äggstockscancer

Den kumulativa risken för en kvinna i Sverige att före 75 års ålder insjukna i bröstcancer är cirka 11 % (15). Ett stort antal faktorer påverkar risken att insjukna, varav ärftligheten har bland den största betydelsen för den enskilda individen. Upptäckten av BRCA1- och BRCA2-generna har i hög grad ökat förståelsen för och påverkat handläggningen av familjer och individer med bröstcancerärftlighet. Dessa gener har därför en särställning vid cancergenetisk vägledning, men även andra ärftliga faktorer kan tydligt påverka den individuella risken för att insjukna i bröstcancer.

Den kumulativa risken för en kvinna i Sverige att före 75 års ålder insjukna i primär cancer i äggstockar eller äggledare (äggstockscancer) är cirka 1,1 % (15). Ärftlig risk för att insjukna i äggstockscancer är huvudsakligen knuten till mutationer i BRCA1, BRCA2 eller en HNPCC-associerad gen, varför utredningen av ärftlig risk för äggstockscancer till stor del bygger på att söka fastställa om någon sådan mutation kan påvisas i familjen. Detta vårdprogram belyser BRCA1 och BRCA2. För detaljer om HNPCC hänvisas till dokument om detta syndrom.

19.2 Cancergenetisk utredning och uppföljning

Vid en cancergenetisk utredning är utgångspunkten det individuella släkträdet med aktuella cancerfall och ålder vid diagnos. Utifrån släkträdet ska man om möjligt verifiera diagnoserna, och vid misstanke om autosomt dominant nedärvning ska man erbjuda en molekyärgenetisk utredning. I mutationspositiva familjer kan man erbjuda friska släktingar ett anlagstest som kan fungera som grund för riskbedömningen. I de fall mutationsanalysen utfaller negativt eller inte kan utföras baseras den individuella riskbedömningen på epidemiologiska modeller. Kvinnor med misstanke om ärftlig cancerrisk kan erbjudas utökade kontroller eller andra riskreducerande åtgärder, men det beslutet ska baseras på en kvalificerad bedömning av släkträdet, eventuell molekyärgenetisk utredning samt en tolkning av vilken risk detta innebär för den enskilda kvinnan.

Patienter med nydiagnostiserad cancer i bröst, äggstockar eller äggledare ska noggrant utfrågas avseende sin släktanamnes på både modernet och fädernet. Bröstcancer är ärftlig då det finns en sjukdomsassocierad mutation i BRCA1 eller BRCA2 (eller annan påvisad bröstcancer-gen), och ska misstänkas när flera fall av bröst och/eller äggstockscancer finns hos nära släktingar. Dessa arvsanlag är inte könsbundna och kan därför ärvas från en far likaväl som från en mor. Faktorer i familjen som talar för ärftlighet är fall av bröstcancer vid låg ålder (< 40 år), bilateral bröstcancer, förekomst av äggstockscancer, bröst- och äggstocks- eller äggledarcancer hos samma person samt fall av

manlig bröstcancer. Även fall av cancer i prostata och bukspottkörtel är av särskilt intresse då dessa diagnoser förekommer i ökad frekvens hos individer med mutation i BRCA2-genen. Familjer kan dock ha en ökad bröstcancerrisk även om man inte kan påvisa mutation i en bröstcancerassocierad gen. I dessa familjer uppskattas den individuella risken med stöd av en epidemiologisk riskuppskattningsmodell, till exempel BOADICEA (597) som värderar risk baserat på släkthistoria: Gail- (598) eller Tyrer-Cuzick-modellen (599) där de två senare modellerna även tar hänsyn till icke uppenbart ärftliga riskfaktorer.

I följande situationer ska man erbjuda remiss till en onkogenetisk klinik för rådgivning samt en mutationsundersökning av BRCA1 och BRCA2:

- I familjen finns tre fall av bröstcancer, varav minst ett ska ha inträffat före 50 års ålder, och/eller äggstocks- eller äggledarcancer (oavsett ålder) hos förstagrads släktingar eller andragsrads släktingar via en man.
- I familjen finns två fall av bröst-, äggstocks- eller äggledarcancer hos förstagrads släktingar eller andragsrads släktingar via en man, där minst ett fall av bröstcancer inträffat före 40 års ålder. Vid två fall av äggstocks- eller äggledarcancer ska man överväga en utredning oberoende av patienternas ålder.
- Det finns fall av bröstcancer före 35 års ålder.
- Det finns fall av bröstcancer hos en man.
- En kvinna i familjen har haft både bröst- och äggstocks- eller äggledarcancer.
- Fall av prostatacancer och/eller pancreascancer i familjen ökar indikationen för testning då de är associerade med mutation i BRCA2.
- Fall av bilateral bröstcancer liksom så kallad trippelnegativ bröstcancer (östrogon- och progesteronreceptornegativ bröstcancer utan tecken till HER2-positiv ökar indikationen för BRCA-testning).

Man kan överväga en cancertgenetisk vägledning och mutationsundersökning även med en mindre uttalad släkthistoria, i synnerhet om det finns ett begränsat antal kvinnor i familjen.

19.3 Mutationsscreening

Mutationsscreening (mutationsundersökning) ska föregås av en genetisk vägledning. Om någon av ovanstående situationer kan bekräftas finns det indikation för mutationsscreening av BRCA1 och BRCA2. Man bör eftersträva att analysera den familjemedlem som mest sannolikt bär på en mutation, eftersom så kallad sporadisk cancer kan förekomma även i mutationspositiva familjer.

Mutationsscreening ska omfatta BRCA1- och BRCA2-generna. Sensitiviteten vid mutationsscreening av dessa gener skattas till omkring 90 % på de laboratorier som rutinmässigt utför analysen. Den laboratoriemässiga specificiteten är mycket hög, nära 100 %. Vid mutationsscreening påträffas

regelbundet varianter med oklar klinisk signifikans. När dessa rapporteras ska det tydligt anges att de inte kan användas för presymtomatisk testning eller annan individuell riskvärdering. För att kunna erbjuda en högkvalitativ mutationsscreeningsverksamhet fordras alltså dels en hög laboratoriemässig kvalitet, dels kompetens att bedöma den kliniska relevansen av gjorda fynd. Eftersom detektionsmetoderna successivt har förbättrats kan det finnas skäl att upprepa analysen i familjer som genomgått mutationsscreening med äldre tekniker. Om färskt DNA inte är tillgängligt från någon familjemedlem som behandlats för cancer ska man överväga att analysera DNA utvunnet från paraffinbäddat material från avliden släkting med en relevant canceranamnes.

19.3.1 Resultat av mutationsscreening

En mutationsscreening kan ge olika resultat:

- Screeningen visar en mutation som är förenad med en ökad risk för att utveckla bröst- och äggstocks- eller äggledarcancer. I en sådan familj kan presymtomatisk testning erbjudas individer utan tidigare cancer.
- Resultatet visar en avvikelse med okänd betydelse. I dessa fall kan presymtomatisk testning sällan erbjudas.
- Screeningen påvisar inte någon avvikelse i BRCA1- eller BRCA2-generna. Ett sådant fynd utesluter dock inte att familjens medlemmar kan ha en ärftligt ökad bröstcancer- och eventuellt äggstockscancerrisk. Misstanken om ärftlig risk för äggstockscancer är emellertid i dessa fall reducerad och bör endast misstänkas om släkktträdet starkt talar för detta. I dessa familjer bedöms den individuella risken i första hand med hjälp av BOADICEA.

19.4 Presymtomatisk testning av tidigare friska familjemedlemmar

Om en mutation i BRCA1 eller BRCA2 påvisas i familjen kan man erbjuda presymtomatisk testning efter en noggrann genetisk vägledning. Analysen visar om vederbörande bär eller inte bär på den genetiska förändring som medför hög risk för bröst- och äggstocks- eller äggledarcancer. Om presymtomatisk testning är möjlig ska man alltid erbjuda sådan till kvinnor som överväger profylaktisk kirurgi.

19.5 Sjukdomspenetrans vid ärftliga BRCA1- och BRCA2-mutationer

Det är rimligt att ange livstidsrisken för bröstcancer vid BRCA1- eller BRCA2-mutation till 50–80 %. Livstidsrisken för äggstockscancer vid sjukdomsassocierad BRCA1-mutation kan anges till 30–60 % respektive 10–25 % vid BRCA2-mutation (600) (Starkt vetenskapligt underlag ++++). Populationsbaserade undersökningar visar i allmänhet, men inte alltid, lägre penetranssiffror (601-604) än studier som baseras på familjer som sökt på grund av ansamling av cancer i familjen (605, 606). En sammanställning av

publicerade populationsbaserade studier anger att penetransen för bröstcancer hos BRCA1- respektive BRCA2-mutationsbärare upp till 70 år är 57 % respektive 49 %. För äggstockscancer är den 40 % respektive 18 % (23).

19.5.1 Kontralateral bröstcancer

Släkthistoria och åldern vid insjuknandet påverkar risken för kontralateral bröstcancer. Kontralateral bröstcancer observeras oftare hos BRCA1- och BRCA2-mutationsbärare än hos sporadiska fall, men även i en hög frekvens hos yngre kvinnor med misstänkt ärftlig bröstcancer utan identifierad mutation i BRCA1 eller BRCA2. I ett antal retrospektiva studier har den kumulativa incidensen, 10–15 år efter den initiala canceren, redovisats till 25–30 % för mutationsbärare och kvinnor med bröstcancerärftlighet utan mutation i BRCA1 eller BRCA2. En tysk studie angav att den kumulativa incidensen efter 25 år var 47 % för kontralateral bröstcancer hos mutationsbärare, medan en nordamerikansk studie angav den kumulativa incidensen 15 år efter det första insjuknandet till 36 % vid BRCA1-mutation och 28 % vid BRCA2-mutation. I den senare studien, som inkluderade 810 kvinnor i stadium 1–2 vid det första insjuknandet, var risken större för kvinnor vilkas första insjuknande inträffade före 50 års ålder än för kvinnor som insjuknade efter 50 års ålder. Risken var också större för kvinnor som hade släktingar med bröstcancer än för dem utan släkthistoria. Även andra studier bekräftar att tidigt insjuknande i en första bröstcancer är en viktig riskfaktor för kontralateral bröstcancer (607–612). Den individuella risken för kontralateral bröstcancer kan i familjer värderas med hjälp av BOADICEA-modellen. En sådan bedömning bör göras i de fall man överväger kontralateral riskreducerande mastektomi baserat på ärftlig risk. Resultatet ska värderas tillsammans med andra faktorer.

19.6 Uppföljning och riskreducerande kirurgi

19.6.1 Mammografi

Invitation till mammografiscreening av kvinnor över 50 års ålder kan under gynnsamma omständigheter minska bröstcancerdödligheten med upp till 30 % (55, 613) (++++). Det är oklart om denna riskreduktion också gäller kvinnor med en ärftligt ökad risk, i synnerhet när de undersöks från en lägre ålder då sensitiviteten hos mammografi generellt sett är lägre (614). Det finns inga randomiserade studier avseende mammografiscreening i en population med uteslutande ärftlig bröstcancer risk. Den mammografiska densiteten hos BRCA1- och BRCA2-mutationsbärare är inte högre än hos andra kvinnor, men det faktum att premenopausala kvinnor generellt sett har täta bröst är ett problem vid screening av kvinnor med ärftlig bröstcancer risk, särskilt för dem under 40 års ålder (615–617). Vidare kan risken för strålinducerad bröstcancer vara något högre eftersom kvinnorna kommer att undersökas med flera mammografier under livstiden och i lägre åldrar (618).

19.6.2 Ultraljud och magnetresonanstomografi (MR)

Ultraljudsundersökning som tillägg till mammografiscreening medför en något ökad sensitivitet när det gäller att finna bröstcancer (614, 619), framför allt hos kvinnor med mammografiskt täta bröst (+++). Ett antal studier av magnetresonanstomografi (MR) talar för att denna metod erbjuder en markant ökad sensitivitet avseende bröstcancer i jämförelse med andra screeningmetoder hos yngre kvinnor med ärftlig bröstcancer risk, men specificiteten är lägre (+++). Randomiserade data från mutationsbärare saknas, och sådana studier kommer knappast att kunna genomföras (620). Av redovisade cancerfynd i dessa studier har majoriteten diagnostiserats i stadium 0 eller 1 (621-626), och i en icke-randomiserad jämförande studie observerades att kvinnor med ärftlig risk som undersöktes med MR i tillägg till MG hade 70 % lägre risk att diagnostiseras med bröstcancer i stadium 2 eller högre (+++).

19.6.3 Screening av kvinnor med ökad risk för äggstockscancer

Kvinnor med ärftligt ökad risk för äggstockscancer har i enlighet med tidigare riktlinjer erbjudits äggstockscancerscreening innefattande gynekologisk undersökning 1–2 gånger per år, inklusive vaginalt ultraljud samt kontroll av CA-125. Det saknas emellertid stöd för att dessa kontroller reducerar dödligheten i äggstockscancer (Otillräckligt vetenskapligt underlag för nytta av screeningundersökningar) (627, 628), och i detta vårdprogram rekommenderas i första hand riskreducerande salpingooforektomi för BRCA1- och BRCA2-mutationsbärare efter avslutad reproduktion (Starkt vetenskapligt underlag ++++ för dödlighetsreduktion).

19.6.4 Riskreducerande mastektomi

Vid riskreducerande eller profylaktisk mastektomi genomförs vanligen en omedelbar rekonstruktion. Risken för bröstcancer är relaterad till bland annat bröstkörtelmassan, och retrospektiva och prospektiva data talar för att man vid profylaktisk mastektomi hos friska kvinnor reducerar bröstcancer risken med minst 90 %. Detta gäller både BRCA1- och BRCA2-mutationsbärare liksom individer med en på epidemiologisk grund definierad riskökning (629-632) (Starkt vetenskapligt underlag ++++ avseende reduktion av bröstcancer incidens hos mutationsbärare).

Det finns inga säkra data som bekräftar en gynnsam effekt på bröstcancerspecifik och total överlevnad. Vid kontralateral mastektomi hos kvinnor som tidigare opererats för bröstcancer ser man på samma sätt relativa riskreduktioner avseende bröstcancer incidens på minst 90 % (+++). Någon signifikant överlevnadsvinst har däremot inte kunnat påvisas i dessa relativt små studier, men skulle kunna finnas i de fall prognosen hos den initialt behandlade tumören är god. I en större studie var den absoluta individuella vinsten avseende bröstcancer incidens i denna situation större hos premenopausala än hos postmenopausala kvinnor (633, 634). För detaljer kring rekonstruktion i samband med riskreducerande kirurgi, se avsnitt 10.8, Rekonstruktiv kirurgi.

19.6.5 Riskreducerande salpingooforektomi

Riskreducerande salpingooforektomi (SOE) minskar effektivt risken för att insjukna i äggstockscancer (628, 635) (++++). Efter en sådan operation kvarstår dock en viss risk att drabbas av primär peritoneal karcinomas. I en studie inträffade detta i 4–5 % av fallen efter 20 års uppföljning (636), i en annan i 1,2 % respektive 1,8 % av fallen efter cirka 4 års uppföljning hos BRCA1-mutationsbärare utan respektive med tidigare bröstcancerdiagnos. Detta kan jämföras med en äggstockscancerincidens om cirka 6 % hos dem som inte opererats (632). Vid riskreducerande operation är det av största vikt att äggledarna tas bort eftersom dessa inte sällan är ursprunget för tumörutvecklingen (637).

Kvinnor med identifierad mutation i BRCA1 eller BRCA2 samt potentiella mutationsbärare bör ha en regelbunden gynekologisk kontakt, dock inte nödvändigtvis årligen. Syftet är bland annat att kunna föra en diskussion om eventuell framtida riskreducerande kirurgi. En profylaktisk salpingooforektomi bör utföras laparoskopiskt och av en van gynekologisk kirurg som är väl förtrogen med äggstockscancer. Hela ovariet inklusive hilus och äggledare ska avlägsnas. Noggrann histologisk analys med seriesnittning ska utföras. Cirka 5 % ockult cancer har påvisats hos BRCA-mutationsbärare vid profylaktisk kirurgi (637, 638). Ooforektomi som utförs premenopausalt minskar risken för bröstcancer bland kvinnor med BRCA1- och BRCA2-mutationer (Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++ avseende reduktion av risk för bröstcancer). I två studier sågs en relativ riskreduktion avseende bröstcancer. Reduktionen var 53 % i den ena (639), och i den andra, som var en prospektiv kohortstudie, minskade bröstcancerincidensen med 75 % (640). Effekten på bröstcancerrisken är större hos kvinnor som genomgår operationen före 40 års ålder än efter (641). En prospektiv kohortstudie som inkluderade sammanlagt 2 482 mutationsbärare i Europa och Nordamerika visade att de som genomgått en riskreducerande salpingooforektomi hade en signifikant lägre dödlighet i såväl äggstockscancer (HR 0,21, 95 % KI 0,06–0,80) som bröstcancer (HR 0,44, 95 % KI 0,26–0,76) som avseende alla dödsorsaker (HR 0,40, 95 % KI 0,26–0,61) (632) (Starkt vetenskapligt underlag ++++ avseende reduktion i äggstockscancerincidens, Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++ avseende dödlighetsreduktion). I denna studie sågs ingen effekt avseende reducerad bröstcancer risk för de kvinnor som tagit bort äggstockarna efter 50 års ålder (HR 1,36, 95 % KI 0,26–7,05), men däremot en halverad bröstcancer risk i gruppen som opererats med SOE före 50 års ålder (HR 0,51, 95 % KI 0,32–0,82).

Hormonell substitution i klimakteriet (HRT) ökar risken för bröstcancer, troligen är det framför allt den eventuella gestagena komponenten i substitutionen som leder till riskökningen. Ren östrogenbehandling påverkar sannolikt inte risken att utveckla bröstcancer i samma utsträckning. I en svensk studie fann man en lätt riskökning för bröstcancer vid HRT-bruk både bland kvinnor som hade förstagsradsanhöriga och bland sådana som saknade familjehistoria (642). Substitution efter riskreducerande SOE salpingooforektomi till cirka 50 års ålder har föreslagits (643). Ooforektomin genomförs i första hand för att minska risken för äggstockscancer, men den

leder även till en reduktion av bröstcancerrisken och data talar inte för att hormonsubstitutionen utsläcker hela denna gynnsamma effekt (644).

Rekommenderad uppföljning av individer utan tidigare cancerdiagnos men med ärftligt ökad risk för bröst- och äggstocks- eller äggledarcancer

1. Vid identifierad mutation i BRCA1 eller BRCA2:

1A. Individen bär den i familjen identifierade mutationen i BRCA1 eller BRCA2 och har inte tidigare haft bröst- eller äggstockscancer.

Livstidsrisken för bröstcancer kan bedömas till cirka 50–80 %, och risken för äggstocks- eller äggledarcancer till 30–60 % vid BRCA1-mutation och 10–25 % vid BRCA2-mutation (++++).

Kvinnor som uppfyller kriterierna i 1A rekommenderas centraliserad uppföljning hos specialintresserad bröstkirurg, onkolog, bröstsjuksköterska, bröstradiolog eller gynekolog (se punkterna nedan). Uppföljningen ska vara föremål för en prospektiv kvalitetsregistrering. Ett anpassat psykosocialt omhändertagande bör erbjudas (+++).

Denna uppföljning rekommenderas:

- Ha årlig klinisk kontakt från 25 till minst 74 års ålder.
- Gör årlig bilddiagnostik (bröst) från 25 till cirka 74 års ålder, inkluderande bröst-MR upp till cirka 55 års ålder (++++ för sensitivitet jämfört med mammografi enbart, +++ för diagnos i mer gynnsamt stadium [A]).
- Ge information om möjlighet till riskreducerande mastektomi (+ avseende förbättring av bröstcancerspecifik överlevnad efter mastektomi, ++++ för reduktion i bröstcancerincidens efter riskreducerande mastektomi [A]).
- Upprätta en regelbunden individuellt anpassad kontakt med gynekolog som kan ge information om riskreducerande salpingooforektomi och andra aktuella gynekologiska frågeställningar. Det är lämpligt att denna kontakt initieras vid cirka 30 års ålder. *Riskreducerande salpingooforektomi rekommenderas för kvinnliga BRCA1- och BRCA2-mutationsbärare efter avslutad reproduktion* (++++ för reduktion av incidens i äggstockscancer, +++ för gynnsam effekt på total överlevnad och reduktion av bröstcancerincidens [A]). Efter riskreducerande salpingooforektomi bör HRT erbjudas upp till cirka 50 års ålder (C).
- Manliga bärare av mutation i BRCA2 ska erbjudas information om att prostatacancerscreening är möjlig från 40–50 års ålder (++) .

1B.	Individen (utan tidigare bröst- eller äggstockscancer) är förstagradssläkting till en bärare av mutation i BRCA1 eller BRCA2 men har inte låtit testa sig. För en ung kvinna i denna situation är livstidsrisken för bröst- och äggstockscancer ungefär hälften av den som uppges i situationen 1A. Denna uppföljning rekommenderas: • Erbjud möjlighet till presymtomatisk testning inom ramen för cancerogenetisk vägledning. • Gör samma uppföljning som vid 1A ovan. • Presymtomatisk testning är i dessa fall ett krav innan riskreducerande kirurgi.
1C.	Vid presymtomatisk testning visar sig individen <i>inte</i> bära den i familjen påvisade mutationen. För kvinnor i situationen enligt 1C är någon speciell uppföljning utöver populationsscreening inte motiverad under förutsättning att signifikant ärfthet inte finns i en annan släktgren (A).
2.	Mutationsscreening har inte påvisat mutation i familjen, eller så har den inte utförts. Den individuella bröstcancerrisken har därför bedömts epidemiologiskt.
Rekommendationer för kvinnor med minst 20 % livstidsrisk enligt BOADICEA:	
• Gör regelbunden bilddiagnostik (bröst) från cirka 5 år före det yngsta fallet i familjen upp till cirka 74 års ålder. Vid uppföljning före 50 års ålder och vid mammografiskt täta bröst bör man, för ökad sensitivitet, komplettera med till exempel ultraljud (++) (C). • Information om möjlighet till riskreducerande mastektomi kan eventuellt övervägas vid en livstidsrisk om minst 20 % enligt BOADICEA (++++ för reduktion av bröstcancerincidens, + för reduktion i bröstcancerrelaterad dödlighet [C]). • Äggstocks- och äggledarcancerrisken varierar kraftigt i dessa familjer. Om en familj testats negativt för BRCA1 och BRCA2 och fall av äggstocks- eller äggledarcancer saknas finns det ingen anledning att misstänka en ökad risk som motiverar speciella åtgärder. • När släktträdet ändå talar för att det även finns en ökad risk för äggstocks- eller äggledarcancer i familjen rekommenderas regelbunden individuellt anpassad kontakt med gynekolog som kan ge information om riskreducerande salpingooforektomi och andra aktuella gynekologiska frågeställningar. Denna kontakt initieras lämpligen vid cirka 30 års ålder.	

Kvinnor med 17–20 % livstidsrisk enligt BOADICEA: I dessa fall är grunden populationsscreening med mammografi.

Tidigarelagd bilddiagnostik (årlig mammografi och ultraljud) från cirka 5 år före det yngsta fallet i familjen kan dock övervägas om det finns ytterligare faktorer som talar för en ökad risk, vilket gör att livstidsrisken i praktiken med stor sannolikhet ligger över 20 % (+++ för MG-screening, ++ för ultraljudsscreening). Exempel på faktorer som talar för ökad risk är:

- mammografiskt täta bröst
- tidigt insjuknande i familjen (< 45 års ålder)
- atypisk hyperplasi i den egna anamnesen
- minst två tidigare bröstbiopsier i den egna anamnesen

Rekommenderad uppföljning av kvinnor som behandlats för ärftlig bröst- alternativt äggstocks- eller äggledarcancer

Behovet av kontroller eller åtgärder måste i dessa fall i första hand bedömas i förhållande till den behandlade cancers prognos. Följande riktlinjer kan vara vägledande:

Kvinnor som har fått kurativ behandling för ärftlig eller misstänkt ärftlig bröstcancer enligt 1A, 1B eller 2 ovan:

- Erbjud remiss för cancergenetisk utredning.
- Gör årlig bilddiagnostik upp till cirka 74 års ålder i syfte att upptäcka samsidig och kontralateral bröstcancer.
- Riskreducerande kontralateral eller kompletterande mastektomi kan övervägas när prognosen för den behandlade cancersjukdomen bedöms som god.
- Vid BRCA-mutation eller ett släkträd som tydligt pekar mot en ärftlig äggstocks- eller äggledarcancerrisk bör man skapa en regelbunden individuellt anpassad kontakt med gynekolog som kan ge information om riskreducerande salpingooforektomi samt andra aktuella gynekologiska frågeställningar. Om bröstcancer är kurativt behandlad rekommenderas riskreducerande salpingooforektomi för BRCA1- och BRCA2-mutationsbärare med tidigare bröstcancer.

Kvinnor som behandlats kurativt för ärftlig äggstocks- eller äggledarcancer:

- Erbjud remiss för cancergenetisk utredning.
- Gör en individuell bedömning avseende uppföljning av bröstet.

Kvinnor som får palliativ behandling för (misstänkt) ärftlig bröst- alternativt äggstocks- eller äggledarcancer:

- Erbjud remiss för cancergenetisk utredning. Om detta inte är möjligt med tanke på sjukdomens svårighetsgrad, kan patienten erbjudas att spara blod för senare genetisk utredning av familjen. I sådana fall bör den regionala cancergenetiska mottagningen omgående kontaktas.

Rekommenderad uppföljning av friska kvinnor som har genomgått riskreducerande kirurgi av bröst eller äggstockar

Det är sannolikt inte medicinskt befogat att regelbundet undersöka dessa kvinnor för att identifiera cancerfall efter riskreducerande kirurgi, även om enstaka fall av cancer kan uppkomma (exempelvis så kallad primär peritoneal karcinomas).

Det finns emellertid starka skäl för uppföljning inom ramen för kliniska kvalitetsregister. Erfarenhetsmässigt har dessa kvinnor också många frågor även efter utförd kirurgi, till exempel angående postmenopausal hormonersättning, hormonell antikonception hos dem själva och yngre kvinnliga släktingar, genetisk testning av nästa generation etc. Det kan därför vara värdefullt med en möjlighet till en individualiserad kontakt med sjukvården, till exempel med en cancertgenetisk vägledare eller sjuksköterska vid en uppföljningsmottagning för kvinnor med ärftlig bröstcancerrisk.

Uppföljning för kvalitetssäkring kan ske genom utskickade frågeformulär.

Sammanfattning

- Ärftlighet och i synnerhet påvisad mutation i ärftlig högpenetrant bröstcancer-gen (framför allt BRCA1 eller BRCA2) är den riskfaktor som har den största potentiella betydelsen för den enskilda kvinnans hälsa.
- Livstidsrisken att insjukna i bröstcancer för en tidigare frisk kvinna med mutation i BRCA1 eller BRCA2 är 50–80 %. Den årliga risken att insjukna i åldern 30–55 år är i storleksordningen 2 %, och sjunker något därefter.
- Livstidsrisken att insjukna i äggstocks- eller äggledarcancer för en tidigare frisk kvinna med mutation i BRCA1 är 30–60 %. Motsvarande risknivå vid BRCA2-mutation är 10–25 %.
- I familjer med misstänkt ärftlighet, men utan påvisad mutation i högriskgen (BRCA1 eller BRCA2), ska den enskilda kvinnans bröstcancer-risk värderas med en epidemiologisk riskmodell innan man rekommenderar eventuella åtgärder utöver populationsscreening med mammografi i åldrarna 40–74 år.
- Kvinnor utan tidigare cancerdiagnos med konstaterad BRCA1- eller BRCA2-mutation:
 - ska erbjudas regelbunden klinisk uppföljning vid en enhet med adekvat kompetens inom cancer-genetisk vägledning och uppföljning
 - ska erbjudas utökad årlig bilddiagnostisk bröstcancerscreening från 25 års ålder, inkluderande MR-undersökningar upp till cirka 55 års ålder, och därefter mammografi upp till minst 75 års ålder
 - ska erbjudas riskreducerande salpingooforektomi efter avslutad reproduktion
 - kan efter riskreducerande salpingooforektomi utan tidigare bröstcancerdiagnos erbjudas HRT upp till cirka 50 års ålder
 - ska erbjudas att genomgå en riskreducerande mastektomi, vilket i de flesta fall åtföljs av en omedelbar bröstrekonstruktion.
- Kvinnor med konstaterad mutation i BRCA1 eller BRCA2 som behandlats för tidig bröstcancer:
 - bör erbjudas riskreducerande salpingooforektomi
 - bör erbjudas bilddiagnostisk screening enligt ovan
 - kan erbjudas kontralateral riskreducerande mastektomi om prognosen för den första bröstcancer-n bedöms vara god.
- Kvinnor med en epidemiologiskt fastställd livstidsrisk om minst 20 % kan erbjudas utökad bilddiagnostisk screening från en ålder om 5 år före det yngsta fallet i familjen. Vid screening före 50 års ålder och vid mammografiskt täta bröst bör man i dessa fall komplettera med till exempel ultraljud för ökad sensitivitet.

20 BEHANDLING AV METASTASERAD SJUKDOM

20.1 Bakgrund

Sedan åtskilliga år har antalet avlidna av bröstcancer i Sverige legat mellan 1 400–1 500 per år, och av dem har nästan alla haft metastaserad sjukdom. Systemiska återfall med fjärrmetastaser anses med konventionella behandlingsmodaliteter vara en icke-kurabel sjukdom. Dödligheten har dock sedan början av 80-talet minskat från cirka 30 per 100 000 kvinnor och år till cirka 20 per 100 000 år 2012 (Källa: Socialstyrelsen Dödsorsaker i Sverige 2012) (645).

Minskningen anses bero på införandet av hälsoundersökning med mammografi och bättre adjuvant behandling, men även på ökad överlevnad efter diagnosen. Retrospektiva studier visar att medianöverlevnaden, från 1920-talet fram till 1970–80, ökat från 21 till 43 månader (646). Införandet av cytostatika anses ha ökat medianöverlevnaden för metastaserad bröstcancer (MBC) med cirka nio månader jämfört med perioden innan cytostatikabehandling användes (647). Tillägg av antracykliner anses ge ytterligare några månader förlängd överlevnad (100).

I en fransk registerstudie av patienter med primärt generaliserad bröstcancer (648) analyserades överlevnad i två tidskohorter: 1987–93 samt 1994–2000. Då infördes både taxaner och moderna aromatashämmare. Total överlevnad var i median 23 respektive 29 månader i den tidigare respektive senare kohorten, och 5-årsöverlevnaden ökade från 11 till 28 %. I stort sett hela effekten låg hos den ER-positiva gruppen, vars medianöverlevnad ökade från 28 till 45 månader över tid, medan ER-negativa hade en medianöverlevnad på 12 månader under båda perioderna (648).

I en populationsbaserad kohort från Stockholm som omfattade ungefär 5 500 patienter med MBC fram till 2004 såg man att överlevnaden endast förbättrades för dem yngre än 60, sannolikt beroende på att de behandlats mer aggressivt (649). I en systematisk översikt (650) som omfattade 13 000 patienter med MBC i 36 cytostatikastudier under åren 1999–2009 visade man att medianöverlevnaden efter inklusion i respektive studie var cirka 22 månader. Patienter med HER2-positiv MBC som fått behandling med trastuzumab visade den längsta medianöverlevnaden, 38 månader.

20.2 Utredning vid MBC

Förutom anamnes och status bör alla patienter med metastaserad bröstcancer undersökas med blodprover som åtminstone bör omfatta blodstatus (Hb, vita blodkroppar och trombocyter), serumkemi (Na, K, kreatinin, Ca, albumin) samt leverenzymmer (LD, alat, ALP och bilirubin).

Tumörmarkören Ca 15-3 kan vara av värde för att bättre kunna utvärdera behandlingseffekten vid bildmässigt icke-mätbar sjukdom, till exempel malign pleuraeffusion eller sklerotisk skelettmetastasering.

Bilddiagnostiken bör i första hand omfatta CT-thorax och CT-buk vilket även ger möjlighet att bedöma centrala delar av skelettet. Ultraljud eller MR kan ses som alternativa metoder att undersöka bukorganen (651, 652).

Skelettscintigrafi har ett värde som screeningundersökning av skelettet och ska helst utföras med SPECT-teknik som gör att isotopupptaget kan visualiseras i 3D. Så kallad hybrid-SPECT/DT ökar tillförlitligheten ytterligare eftersom det radiologiska fyndet (DT) kan korreleras med isotopupptaget. SPECT- eller SPECT/DT-undersökning med fynd som vid multipel skelettmetastasering anses diagnostiskt, medan enstaka eller oklara upptag som kan orsakas av metastaser bör verifieras med röntgen/MR.

Magnetkameraundersökning av skelettet kan påvisa metastaser då scintigrafi eller röntgen ger oklart resultat (651-653).

DT eller MR av hjärnan utförs vid klinisk misstanke om hjärnmetastaser, patienter med ”trippelnegativ” och Her-2 positiv bröstcancer har en större risk att utveckla CNS metastasering (651, 652).

PET-DT ska inte användas rutinmässigt vid staging av bröstcancer utan bör användas då DT/MR/ultraljud ger motsägelsefulla eller tveksamma resultat. PET-DT är också motiverat då man önskar säkerställa att det enbart rör sig om ett lokoregionalt återfall eller en isolerad fjärrmetastas inför försök till en lokalt radikal behandling (651, 652).

Biopsi av metastaser bör utföras rutinmässigt för att verifiera MBC och för att utesluta annan malignitet eller godartad sjukdom. Analysen av markörer ska utföras på vävnadsmaterialet eftersom förändrat ER-/PR-status jämfört med primärtumören förekommer i upp till en tredjedel av fallen samt i 5–10 % för HER2 (75, 654), vilket leder till förändrad handläggning av var 6–7:e patient (73, 655). Det är förstås rimligt att avstå från biopsi för patienter med betydande samsjuklighet där de eventuella vinsterna med vävnadsanalys inte bedöms överstiga riskerna. Men biopsi ska givetvis alltid genomföras för dem som har ett isolerat återfall eller anamnes på en annan malignitet utöver bröstcancer.

Sammanfattning

Basal utredning vid upptäckt av metastaserad bröstcancer (MBC) är:

- Blodprover.
- CT-thorax och CT-buk.
- Skelettscintigrafi.
- Tumörmarkör Ca 15-3 kan användas som hjälp vid utvärdering av MBC som inte går att utvärdera bildmässigt.
- Biopsi av metastas för marköranalys bör alltid övervägas. *Biopsi bör alltid genomföras* vid ett isolerat återfall eller hos en patient med tidigare malignitet.

20.3 Endokrin behandling vid metastatisk sjukdom

En allmän princip är att patienter med hormon känsliga återfall i första hand bör erbjudas endokrin behandling. För patienter med receptorpositiva återfall ansåg man tidigare att tamoxifen (toremifen) var förstalinjespreparat. Flera randomiserade studier som har publicerats visar att tiden till sjukdomsprogress är längre för dem som behandlas med aromatashämmare (AI) än för dem som fått tamoxifen i första linjens behandling (656-659). De enskilda studierna har inte kunnat visa någon överlevnadsvinst men i en metaanalys av tredje generationens aromatashämmare och aromatasinaktivatorer (vorozol, letrozol, exemestan och anastrozol), jämfört med tamoxifen, gav AI en förbättrad total överlevnad motsvarande en relativ risk på 0,87 (95 % KI 0,82–0,93) (660). Dessa data innebär att aromatashämmare är första linjens behandling vid receptorpositivt återfall hos postmenopausala kvinnor.

För postmenopausala patienter med ER-positiv MBC som tidigare fått tamoxifen är andra linjens behandling en aromatashämmare (anastrozol, letrozol) eller aromatasinaktivator (exemestan). I en sammanslagen analys av två separata anastrozolstudier där kontrollarmarna innehöll medestrolacetat och där patienterna tidigare sviktat på tamoxifen, var medianöverlevnaden 22,5 månader i megestrolacetatgruppen och 26,7 månader i anastrozolgruppen ($p < 0,025$) (661).

Även för letrozol finns det två randomiserade studier i denna situation (662, 663) där den först publicerade studien visade en signifikant bättre respons och tid till försämring med letrozol 2,5 mg jämfört med megestrolacetat (663). I den andra studien, trearmad med 602 patienter, var 0,5 mg letrozol signifikant bättre än megestrolacetat när det gällde tiden till progression, 6 månader jämfört med 3 månader ($p = 0,044$), men megestrolacetat var i denna studie inte sämre än letrozol 2,5 mg (662).

Exemestan i dosen 25 mg har också jämförts med megestrolacetat (664) med en signifikant ($p = 0,037$) förlängd tid till progress och förlängd överlevnad ($p = 0,039$) för exemestan jämfört med megestrolacetat.

För patienter som sviktat på tamoxifen och icke-steroidal aromatashämmare (anastrozol/letrozol) är exemestan ett möjligt alternativ (665). Flera studier har visat en varierande responsfrekvens 0–20. En responsfrekvens på endast 0,4 % uppnåddes med exemestan i kombination med placebo ($n = 239$) som kontrollarm i en fas 3-studie där tiden till försämring av sjukdomen var 2,8 månader (666). En annan möjlighet är behandling med progesteronpreparat av typen megestrolacetat eller medroxiogesteron som tredje linjens behandling.

Fulvestrant är ett rent antiöstrogen som kan användas vid postmenopausal bröstcancer. I tidigare studier användes dosen 250 mg i.m. var 4:e vecka. Två randomiserade studier har samanalyserats där denna dosnivå av fulvestrant jämfördes med anastrozol som andra linjens behandling för totalt 851 patienter med metastaserad bröstcancer (667). Resultaten var likvärdiga med en överlevnad på cirka 27 månader i båda grupperna. Man noterade

signifikant mindre besvär av ledbiverkningar med fulvestrant jämfört med anastrozol ($p = 0,0234$). Fulvestrant 250 mg var 4:e vecka har också jämförts med tamoxifen som första linjens behandling. Tiden till sjukdomsprogress var 6,8 månader för fulvestrant och 8,3 månader för tamoxifen (HR 1,18, 95 % KI 0,98–1,44, $p = 0,088$) (668). Responsfrekvensen var drygt 30 % i båda grupperna.

Fulvestrant 500 mg i.m. var 4:e vecka som första linjens behandling jämfört med anastrozol undersöktes i en randomiserad fas 2-studie (669). Studiens primära effektvariabel clinical benefit rate (CBR) visade ingen skillnad (36 vs 35,5 %) medan tiden till progression var signifikant längre med fulvestrant 500 mg var 4:e vecka. Data som stödjer att fulvestrant 500 mg var 4:e vecka tycks vara effektivare än 250 mg var 4:e vecka har också publicerats (670). Studien rekryterade 736 kvinnor med ER-positiv MBC som tidigare behandlats med adjuvant endokrin behandling eller första linjens behandling för metastatisk sjukdom. Studien visade signifikant längre tid till progression med den högre dosen, 6,5 versus 5,5 månader (HR 0,80, 95 % KI 0,68–0,94). Sammantaget talar detta för att fulvestrant ska användas i dosen 500 mg var 4:e vecka (671).

Det har nyligen publicerats en ”svensk studie” som jämförde fulvestrant + anastrozol med enbart anastrozol som första linjens behandling för receptorpositiv MBC (672). I studien användes fulvestrant 500 mg som initial laddningsdos och en underhållsdos på 250 mg var 4:e vecka. Huvudfyndet var att kombinationen inte gav högre effekt än anastrozol enbart. Ytterligare en studie med samma frågeställning (673) visade däremot att fulvestrant + anastrozol var mer effektivt än anastrozol enbart. Trots att 41 % av kontrollarmens patienter korsades över till fulvestrant vid progress var den totala överlevnaden bättre för dem som randomiserats till fulvestrant + anastrozol, 47,7 månader jämfört med 41,3 månader för anastrozol enbart (HR 0,81, 95 % KI 0,65–1,00). Det positiva resultatet i den nordamerikanska studien kan möjligen förklaras av att 39 % patienter av patienterna hade primärt metastatisk sjukdom (jämfört med 13 % i FACT), 40 % hade fått tidigare endokrin behandling (jämfört med 68 % i FACT) och 1/3 hade fått adjuvant cytostatikabehandling (jämfört med 45 % i FACT); sammantaget var patienterna i SWOG-studien mindre förbehandlade.

För premenopausala kvinnor har värdet av LHRH-analogbehandling klarlagts i en metaanalys av fyra randomiserade studier med totalt 506 patienter med MBC (674). Man jämförde LHRH-analog enbart jämfört med LHRH plus tamoxifen, och kombinationen visade en signifikant överlevnadsvinst med en HR på 0,78 (95 % KI 0,63–0,96). Även den progressionsfria överlevnaden var bättre med kombinationen, HR 0,70 (95 % KI 0,58–0,85) (674). Aromatashämmare ska inte användas vid pre- eller perimenopausal bröstcancer eftersom de inte sänker de perifera östrogennivåerna på samma sätt som hos postmenopausala kvinnor. Om aromatashämmare ges till premenopausala ska det vara i kombination med LHRH-analog. Denna kombination används troligen ofta i klinisk praxis trots att den formella evidensen är mycket sparsam. I en liten fas 2-studie gavs goserelin plus anastrozol till 16 premenopausala kvinnor som progredierat på goserelin plus tamoxifen (675). 75 % av kvinnorna uppnådde objektiv respons eller stabil

sjukdom i minst 6 månader, och effektduration i median var mer än 17 månader.

En helt ny möjlighet till endokrint baserad behandling är att kombinera tamoxifen eller exemestan med everolimus som är en mTOR-hämmare. Everolimus är ett peroralt läkemedel som hämmar PI3K/AKT-signalvägen (676, 677).

Denna hypotes har fått stöd i kliniska studier där den största inkluderade 724 kvinnor med ER-positiv MBC som hade progredierat på anastrozol eller letrozol (666). Patienterna randomiserades i förhållandet 2:1 mellan exemestan + everolimus och exemestan + placebo. Tiden till försämring var primär effektvariabel och för exemestan + everolimus noterades 6,9 månader jämfört med 2,8 månader för exemestan + placebo (HR 0,43, 95 % KI 0,35–0,54) enligt en lokal radiologisk bedömning. Skillnaden vid en central granskning av röntgenbilder var något mer markerad, 6,5 respektive 4,1 månader. I studien framkom att kombinationsbehandlingen gav mer biverkningar; grad 3–4 av stomatit, anemi, dyspné, hyperglukemi, fatigue och pneumonit var samtliga mer vanliga i samband med everolimusbehandling (666).

Everolimus har även kombinerats med tamoxifen i en randomiserad fas 2-studie med tamoxifen enbart i kontrollarmen (678). Studien rekryterade 111 kvinnor som alla hade fått tidigare behandling med AI. Den primära effektvariabeln CBR var gränssignifikant med 61 % och 42 % i everolimus + tamoxifen respektive tamoxifen enbart. Både tiden till försämring och den totala överlevnaden var bättre bland dem med tillägg av everolimus, med riskkvoten för TTP 0,54 (95 % KI 0,36–0,81) samt riskkvoten för total överlevnad 0,45 (95 % KI 0,25–0,81) (678).

Sammanfattning

- Vid första återfallet av verifierat endokrint känslig bröstcancer hos postmenopausala kvinnor är förstalinjesbehandlingen i allmänhet en aromatashämmare (++++).
- För patienter som har nytta av endokrin behandling kan flera linjers behandling prövas: tamoxifen, aromatashämmare (anastrozol, letrozol och exemestan), fulvestrant och gestagener (megestrolacetat och medroxiprogesteron) (+++ till ++++).
- Postmenopausala kvinnor som har progredierat efter icke-steroidal aromatashämmare kan behandlas med exemestan i kombination med everolimus. Visst stöd finns även för kombinationen tamoxifen + everolimus (+++).
- För premenopausala kvinnor med recidiverande hormonreceptorpositiv bröstcancer är tamoxifen + LHRH-analog förstahandsalternativ. Om patienten redan behandlats med tamoxifen kan man ge aromatashämmare i kombination med LHRH-analog (++++).

20.4 Cytostatikabehandling vid metastatisk sjukdom

20.4.1 Allmänna principer

Patienter som har ett receptornegativt återfall eller patienter som progredierat på tidigare endokrin behandling bör alltid erbjudas cytostatikabehandling om deras medicinska tillstånd tillåter det. Cytostatikabehandling bör även starkt övervägas hos receptorpositiva patienter vid kliniskt snabb progress, i synnerhet då risken för organsvikt bedöms som stor.

Det saknas välgjorda studier som svarar på om man ska ge cytostatika som monobehandling sekventiellt eller kombinations-cytostatikabehandling, men slutsatsen i en nyligen publicerad översiktsartikel (679) är att monobehandling sekventiellt i regel är att föredra. Visserligen ger kombinationsbehandling i regel högre responsfrekvens och även längre tid till progression men mer toxicitet. Däremot finns det inga entydiga bevis för att kombinationsbehandling leder till förlängd total överlevnad (679). Tidigare metaanalyser har indikerat att kombinationsbehandling kan leda till förlängd överlevnad men värdet av dessa resultat kan ifrågasättas då de ingående studierna till stor del omfattar omoderna cytostatika (680). Bland relativt sentida studier som visat förlängd överlevnad kan detta oftast förklaras av att patienterna inte konsekvent har korsats över till det experimentella läkemedlet vid progress (681-683).

Om det bedöms som väsentligt att optimera chansen till en objektiv respons, till exempel vid svåra eller livshotande symtom, bör dock kombinations-cytostatikabehandling övervägas i första hand. Metaanalyser har vidare visat en måttlig överlevnadsvinst för längre duration jämfört med kortare samt för högre dosintensitet jämfört med lägre (680).

Överlevnad anses vid sidan av livskvalitet vara det viktigaste effektmåttet vid studier av metastaserad bröstcancer varför toxicitetsprofilen för en viss behandling alltid måste vägas mot patientens tillstånd när man väljer läkemedel.

I en nyligen publicerad metaanalys sammanställdes data från 11 randomiserade studier med totalt 2 269 patienter, där behandlingsarmarna innehöll samma typ av cytostatika men med olika duration (684). Analysen visade att längre behandlingsduration gav en måttlig förlängning av den totala överlevnaden (HR 0,91, 95 % KI 0,84–0,99). Förlängningen av den progressionsfria överlevnaden var mer uttalad med en riskkvot på 0,64 (95 % KI 0,55–0,76). Det är accepterat att frånvaro av progress i allmänhet är kopplat till bättre livskvalitet men tyvärr var det endast en av 11 studier som visade detta med en adekvat analys av livskvalitet (684).

20.4.2 Första linjens cytostatikabehandling

Som första linjens cytostatikabehandling rekommenderas i regel antracyklinbaserad behandling vilket ger en signifikant förbättring av

medianöverlevnaden jämfört med CMF-baserad behandling (680). I Sverige har det varit vanligt med epirubicin kombinerat med cyklofosfamid och 5-fluorouracil (FEC). Skälet till detta är att FEC är en väl dokumenterad regimen med måttlig och i regel förutsägbar toxicitet även om det saknas formell evidens för att FEC-regimen i längden ger en bättre överlevnad än epirubicin som monobehandling (685).

För patienter som tidigare behandlats med antracyklin i den adjuvanta situationen är förstahandsvalet paklitaxel eller docetaxel. Doxorubicin (75 mg/m^2) har jämförts med paklitaxel (200 mg/m^2) i en randomiserad studie med 331 patienter (686). Signifikant bättre respons sågs i doxorubicinarmen, 41 % jämfört med 25 % ($p = 0,003$), och tiden till progression var 7,5 jämfört med 4,2 månader till förmån för doxorubicin ($p = 0,001$). Medianöverlevnaden var icke-signifikant skild, 18 månader för doxorubicin jämfört med 15 månader för paklitaxel (686).

I en annan studie av första linjens cytostatika randomiserades 326 patienter mellan 75 mg doxorubicin/ m^2 och docetaxel 100 mg/m^2 , båda givet var 3:e vecka (687). Den objektiva responsfrekvensen var 33 % för doxorubicinarmen och 48 % för docetaxelarmen ($p = 0,008$). Tiden till sjukdomsprogress var 21 veckor i doxorubicinarmen och 26 veckor i docetaxelarmen ($p = \text{icke-signifikant (ns)}$). Medianöverlevnaden var i stort sett identisk, 14 månader för doxorubicin och 15 månader för docetaxel ($p = \text{icke-signifikant (ns)}$). Man såg mer hjärttoxicitet, illamående, kräkningar, stomatit, febril neutropeni och allvarliga infektioner i doxorubicinarmen. Diarré, neuropati och vätskeretention var mer vanligt i docetaxelarmen (687).

Pegylerat liposomalt doxorubicin används i viss mån vid behandling av metastaserad bröstcancer på grund av mindre hjärtbiverkningar än vid konventionell antracyklinbehandling, vilket är visat i jämförelse med doxorubicin (688). I studien som inkluderade 509 patienter var även alopeci, kräkningar och illamående samt neutropeni mindre vanligt med det pegylerade läkemedlet. Hand-fotsyndrom och mukosit var dock mera vanligt. Man kunde inte se några signifikanta skillnader för responsfrekvens, progressionsfri överlevnad eller överlevnad (21 vs 22 mån) (688).

Det har publicerats ytterligare en randomiserad studie med pegylerat doxorubicin kombinerat med cyklofosfamid jämfört med epirubicin och cyklofosfamid för antracyklinnaiva kvinnor i första linjens situation. Totalt 160 patienter randomiserades och den primära effektvariabeln responsfrekvens visade ingen signifikant skillnad, däremot sågs en ökad förekomst av neutropeni samt mukosit för armen med pegylerat doxorubicin (689).

En tredje randomiserad studie av 751 tidigare antracyklinbehandlade patienter har nyligen publicerats (690). Patienterna randomiserades mellan pegylerat doxorubicin 30 mg/m^2 kombinerat med docetaxel 60 mg/m^2 , jämfört med docetaxel 75 mg/m^2 . Intervallerna var 3 veckor i båda armarna. Tiden till progress var signifikant längre med kombinationsbehandlingen 9,8 jämfört med 7,0 månader ($p = 0,000001$). Man såg ingen skillnad i överlevnad. Notabelt är att 34 % av patienterna i kombinationsarmen avbröt

behandlingen på grund av toxicitet jämfört med 9 % i armen med docetaxel enbart (690).

Paklitaxel har jämförts med CMF+prednisolon i en randomiserad studie med 209 patienter (691) (++). Paklitaxel gavs i dosen 200 mg/m² kontra klassisk peroral CMF. Den objektiva responsfrekvensen var i paklitaxelarmen 29 % medan den i CMF-armen var 35 % ($p = 0,37$). Tiden till sjukdomsprogress var 5,3 månader i paklitaxelarmen och 6,4 månader i CMF-armen ($p = 0,25$). Medianöverlevnaden var 17,3 månader i paklitaxelarmen jämfört med 13,9 månader i den andra armen ($p = 0,068$). I paklitaxelarmen såg man mer alopeci, perifer neuropati, myalgi och artralgi. I CMF-armen såg man mer allvarlig leukopeni, trombocytopeni, mukosit och sjukdomsvård på grund av allvarliga infektioner. Livskvaliteten bedömdes dock vara i likvärdig i de båda armarna (691).

Som första linjens behandling har 267 patienter med MBC randomiserats mellan 5-FU, doxorubicin och cyklofosfamid (FAC) och doxorubicin och paklitaxel (AT) (681). För AT sågs signifikant fler responser ($p = 0,032$) och längre tid till tumörprogression ($p = 0,034$). Medianöverlevnaden var likaledes signifikant bättre med AT, 23,3 jämfört med 18,3 månader ($p = 0,013$) (681).

Det finns även två studier med visad överlevnadsvinst av docetaxel kombinerat med antracyklin som första linjens cytostatikabehandling (692, 693). I dessa studier ingick 142 respektive 216 patienter som randomiserades mellan ET och FEC respektive AT och FAC (692, 693). Medianöverlevnaden för den taxanbaserade regimen var 34 jämfört med 28 månader respektive 22,6 jämfört med 16,2 månader (692, 693). Utöver dessa studier finns det fyra ytterligare studier som inte har kunnat påvisa någon överlevnadsvinst genom taxantillägg (694–697). Genomgående visar dock också dessa studier en något högre responsfrekvens för den taxanbaserade armen.

Inom ramen för Cochrane-samarbetet har man identifierat 20 studier av taxanbaserad behandling. Sjutton av dessa har publicerats med någon typ av resultat och 12 med någon typ av eventdata (698). Man finner en statistiskt signifikant överlevnadsvinst då alla linjers behandling tagits med och man registrerar 2 659 dödsfall av 3 643 randomiserade patienter. Om analysen däremot inskränker sig till första linjens behandling är HR inte längre signifikant (HR 0,92, 95 % KI 0,84–1,02, $p = 0,12$). I den globala sammanställningen finner man dock en signifikant förlängning av tiden till sjukdomsprogress (HR 0,87, 85 % KI, 0,81–0,93, $p < 0,0001$). Studierna visade dock markanta tecken på heterogenitet.

20.4.3 Andra och tredje linjens cytostatikabehandling vid MBC

För patienter som tidigare behandlats med antracyklin är vanligen en taxan förstahandsvalet. I en direkt jämförande studie med 449 patienter som randomiserades mellan docetaxel 100 mg/m² och paklitaxel 175 mg/m² gav docetaxel längre överlevnad, 15,4 månader jämfört med 12,7; HR 1,41 (95 % KI 1,15–1,73) (699). Även responsfrekvensen och tiden till progress var bättre för docetaxel.

I en studie av 392 patienter som tidigare fått antracyklinbaserad behandling jämfördes docetaxel med mitomycin + vinblastin. Responsfrekvensen var signifikant högre i docetaxelgruppen ($p < 0,0001$) (682). Tiden till sjukdomsprogress var signifikant bättre för docetaxelarmen, 19 jämfört med 11 veckor ($p = 0,001$). Medianöverlevnaden var likaledes förlängd, 11,4 jämfört med 8,7 månader till förmån för docetaxel ($p = 0,0097$) (682). I en liknande, i huvudsak skandinavisk, studie med 283 patienter, där docetaxel jämfördes med 5-fluorouracil + metotrexat gjorde man samma principiella observationer med en signifikant förbättrad tid till progression till förmån för docetaxel, 6,3 jämfört med 3 månader ($p < 0,001$) (700). I denna studie sågs dock ingen skillnad i medianöverlevnad, sannolikt beroende på studiens crossover-design.

Man kan dock inte dra slutsatsen att docetaxel alltid är att föredra framför paklitaxel. I de tre studierna ovan där docetaxel gett förlängd överlevnad har man genomgående använt dosen 100 mg/m^2 . På grund av biverkningsprofilen är denna dos svår att tolerera för många patienter med metastaserad bröstcancer. I praktiken används ofta doser kring 75 mg/m^2 givet var 3:e vecka vilket i en randomiserad studie gav mindre biverkningar (neutropen feber, perifera ödem, asteni) men även lägre responsfrekvens, 23 % jämfört med 36 % för 75 mg/m^2 versus 100 mg/m^2 (701). För docetaxel är inte veckovis behandling effektivare än behandling med 3 veckors intervall vilket styrks av en färsk metaanalys (702). Däremot får det anses visat att veckovis behandling med paklitaxel är effektivare än paklitaxel var 3:e vecka (703). Seidman och medarbetare rapporterade förlängd total överlevnad (24 vs 12 mån) för veckovis behandling, och även responsfrekvensen (42 % vs 29 %) samt tiden till progress (9 vs 5 månader) förbättrades, men det bör påpekas att av studiens 735 patienter var 158 historiska kontroller från en tidigare studie. Å andra sidan stöds resultatet av att man visat förbättrad överlevnad i den adjuvanta situationen i en stor randomiserad studie av paklitaxel veckovis mot var 3:e vecka (401) samt av en metaanalys i den metastatiska situationen (702). Den sistnämnda analysen präglas dock av stor heterogenitet i designen av de ingående studierna. För antracyklinrefraktära patienter har man visat en signifikant överlevnadsvinst för vinorelbin jämfört med melfalan (704).

Kapecitabin är en peroral 5-fluorouracil-analog som i kombination med docetaxel har jämförts med enbart docetaxel i en randomiserad studie med 511 patienter (683). Kombinationen av docetaxel och kapecitabin gav en statistiskt signifikant överlevnadsvinst ($p = 0,01$), 13,7 månader jämfört med 11,1 månader för enbart docetaxel (683). Båda behandlingarna gav dock hög frekvens av grad 3-biverkningar, 71 % för docetaxel + kapecitabin och 49 % för docetaxel enbart (683).

Kapecitabin har också jämförts med eribulin, som första-, andra- eller tredje linjens terapi, patienterna måste ha erhållit både antracykliner och taxander. Man såg en trend till förbättrad totalöverlevnad med fördel för eribulin HR 0,88 (95 % KI 0,77–1,00), $p = 0,056$) (705).

Biverkningarna skiljer sig åt mellan kapecitabin och eribulin; mer hudbiverkningar och diarré för kapecitabin medan man såg ett par procent

med neutropen feber hos eribulingruppen samt en något högre frekvens av neurotoxicitet.

Gemcitabin i kombination med taxan har också undersökts i en studie med totalt 529 kvinnor som tidigare fått antracyklinbehandling (706). Man gav paklitaxel 175 mg/m² var tredje vecka i båda armarna med tillägg av gemcitabin 1 250 mg/m² dag 1 och 8 i experimentarmen. Studien visade en förlängd tid till progression och förlängd överlevnad i kombinationsarmen, 6,1 vs 4,0 månader respektive 18,6 vs 15,8 månader. Samtidigt sågs mer neutropenier, trötthet och neuropati i kombinationsarmen (706). Gemcitabin har även testats som första linjens behandling hos 397 kvinnor > 60 år med metastaserad bröstcancer där man gav 1 200 mg/m² dag 1, 8 och 15. Kontrollarmen innehöll epirubicin 35 mg/m² dag 1, 8 och 15. Resultaten för gemcitabin enbart var nedslående med endast 16 % responser jämfört med 40 % för epirubicin, och även överlevnaden visade fördel för epirubicin med 19 vs 12 månader (p = 0,0004) (707).

För kvinnor med metastaserad bröstcancer som progredierar efter tidigare behandling med både antracykliner och taxaner är kapecitabin det bäst dokumenterade alternativet. Dock finns data endast från studier av fas 2-design, men 4 studier med totalt 500 patienter visar ändå konsistenta resultat med responsfrekvenser på 15–26 % och en medianöverlevnad på 10–15 månader samtidigt som toxiciteten är tolererbar, med grad 3–4-biverkningar som diarréer och hand-fotsyndrom hos 12 % respektive 15 % av patienterna (708).

Även pegylerat liposomalt doxorubicin har studerats i en studie av tidigare taxanbehandlade kvinnor där majoriteten även hade fått antracyklinbehandling (709). Totalt 301 patienter randomiserades mellan pegylerat doxorubicin och vinorelbin respektive mitomycin C kombinerat med vinblastin. Resultatet visade en jämförbar effekt mellan grupperna med en medianöverlevnad för liposomalt doxorubicin på 11 månader jämfört med 9 månader i kontrollarmarna (709).

Platinumbaserad behandling har historiskt använts sparsamt vid behandling av MBC och det finns ingen högkvalitativ studie som visar förlängd överlevnad. Man har dock sedan länge känt till att cisplatin/karboplatin i kombination med bland annat 5-fluorouracil eller paklitaxel kan ha god effekt vid MBC (710, 711).

Sentida studier har visat att trippelnegativ bröstcancer tycks ha en högre känslighet för platinumbaserad cytostatikabehandling, dock kommer denna kunskap framför allt från neoadjuvanta studier där man behandlat tumörer i stadium 2–3. I en nyligen publicerad systematisk översikt (712) såg man att trippelnegativa tumörer 3 gånger så ofta uppnådde patologisk komplett remission (pCR) vid platinumbaserad behandling jämfört med icke-trippelnegativa, samt att trippelnegativa oftare (RR 1,45) svarade med pCR på platinumbaserad behandling jämfört med icke-platinumbaserad behandling (712). Sammantaget anses det rimligt att erbjuda till exempel karboplatin kombinerat med paklitaxel eller gemcitabin i första eller andra linjens situation vid trippelnegativ MBC.

Det har saknats evidens för nyttan av cytostatikabehandling i tredje och fjärde linjen vid MBC. Studien som ändrade på detta, EMBRACE, inkluderade 762 patienter som var tungt förbehandlade med i median 4 tidigare cytostatikalinjer (713). Deltagarna randomiserades i proportionen 2:1 mellan eribulin och standardcytostatikabehandling med vinorelbin, gemcitabin och kapecitabin som vanligaste medel. Studien visade förlängd överlevnad med 2,5 månader med eribulin, 13,1 månader versus 10,6 motsvarande en riskkvot på 0,81 (95 % KI 0,66–0,99). I en uppdaterad överlevnadsanalys som krävdes av de europeiska läkemedelsmyndigheterna var den absoluta skillnaden 2,7 månader och överlevnaden vid 1 år var 54,5 % för eribulin jämfört med 42,8 % för standardgruppen. Neuropati är en vanlig biverkan vid behandling med eribulin. Studien saknade livskvalitetsanalys men en klinisk observation är att eribulin i allmänhet är väl tolerabel.

Under slutet av 1980-talet och början av 1990-talet genomfördes ett stort antal okontrollerade studier av konsoliderande högdoscytostatikabehandling hos patienter som svarat på konventionell induktionscytostatikabehandling (714, 715). Risken för selektionsbias som förklaring till dessa resultat framfördes (716). I dagsläget finns data rapporterade från tre randomiserade och prospektiva studier med totalt 469 patienter (717-719). Dessa studier visar ingen överlevnadsvinst för de patienter som fått högdoscytostatikabehandling som konsolidering. Det finns alltså inget stöd för att använda sig av konsoliderande högdoscytostatikabehandling med autolog stamcellstransplantation efter konventionellt doserad cytostatikabehandling (720).

Sammanfattning

- För patienter med påvisat receptornegativ cancer eller biologiskt aggressivt bröstcanceråterfall bör man direkt erbjuda cytostatikabehandling med hänsyn till tidigare given adjuvant behandling. Behandlingen omfattar oftast en antracyklin- och taxankombination i första linjens behandling (++++).
- Ytterligare läkemedel med god dokumentation vid cytostatikabehandling av metastaserad bröstcancer är kapecitabin, vinorelbin, eribulin (ger ett par månaders överlevnadsvinst givet i linje 3 till 6) och gemcitabin tillsammans med paklitaxel (++++).
- Patienter som svarat på flera linjers cytostatikabehandling bör alltså erbjudas ytterligare linjers behandling (++++).

20.5 Målriktad läkemedelsbehandling vid metastatisk sjukdom

20.5.1 HER2-receptorblockerande läkemedel vid metastatisk sjukdom

Trastuzumab som monobehandling är måttligt effektivt vid metastaserad HER2-positiv bröstcancer. I en fas-2 studie (721) som inkluderade 222 tungt förbehandlade kvinnor uppnåddes objektiv respons hos 15 %. Bland dem vars tumör visade starkt överuttryck av HER2 (IHC 3+) var

remissionsfrekvensen 18 %. Responsdurationen var 9,1 månader i median (721).

Trastuzumab givet tillsammans med cytostatika är en betydligt effektivare behandling än cytostatika enbart vid HER2-positiv MBC. I en epokgörande studie randomiserades 469 kvinnor med HER2-positiv MBC mellan cytostatika i kombination med trastuzumab eller enbart cytostatika (415). Medianöverlevnaden förlängdes genom tillägget av trastuzumab, 25,1 respektive 20,3 månader (HR 0,80, 95 % KI 0,64–0,99). Denna överlevnadsvinst är extra anmärkningsvärd eftersom ungefär två tredjedelar av patienterna i armen med enbart cytostatikabehandling erbjöds trastuzumab vid progress. Incidensen av hjärtsvikt (NYHA G3–4) var dock förhöjd bland de trastuzumabbehandlade, 16 % respektive 2 % bland dem som fått trastuzumab tillsammans med doxorubicin respektive paklitaxel. I kontrollgruppen var motsvarande siffror 3 respektive 1 % (415).

I ytterligare en prospektiv studie randomiserades 188 kvinnor till docetaxel med eller utan trastuzumab (722). Tillägget av trastuzumab till docetaxel gav i median 8,5 månaders förlängd överlevnad ($p = 0,0325$). Även i denna studie fick en majoritet (57 %) av dem som randomiserats till docetaxel trastuzumabbaserad behandling vid progress. Grad 3- och 4-neutropeni var vanligare i kombinationsarmen, 32 % jämfört med 22 % i enbart docetaxelarmen, likaså neutropen feber som sågs hos 23 % respektive 17 % (722).

I en nordisk studie (HERNATA) jämfördes docetaxel + trastuzumab med vinorelbin + trastuzumab (723) vid HER2-positiv MBC. Sammanlagt 284 patienter randomiserades men någon signifikant skillnad mellan armarna avseende tiden till progress kunde inte ses (doce + T 12,4 månader; vino + T 15,3 månader), vilket gav en HR på 0,94 (95 % KI 0,71–1,25). Riskkvoten för total överlevnad var 1,01.

Docetaxelkombinationen gav signifikant mer biverkningar i form av neutropeni, neutropen feber, infektioner, neuropati, ödem och nagelpåverkan (723).

Det är också visat att patienten kan ha nytta av fortsatt trastuzumab vid progress under pågående trastuzumabbehandling. I en randomiserad studie där 156 patienter med progredierande HER2-positiv MBC fick antingen kapecitabin enbart eller kapecitabin tillsammans med fortsatt trastuzumab såg man en förlängd tid till progression för kombinationen, 8,2 månader jämfört med 5,6 månader för kapecitabin enbart, HR 0,69; $p = 0,0169$ (724). Även responsfrekvensen var högre hos dem som fick fortsätta med trastuzumab, 48,1 % versus 27,0 %; $p = 0,0115$. Däremot var det inte någon skillnad i total överlevnad mellan grupperna. Värdet av fortsatt HER2-blockad styrks också av nedanstående studier som inkluderar lapatinib.

Endokrin behandling i kombination med trastuzumab är undersökt i en randomiserad studie (725). Tvåhundra-sju postmenopausala kvinnor med ER-positiv och HER2-positiv MBC randomiserades mellan anastrozol med eller utan trastuzumab. Det primära effektmåttet progressionsfri överlevnad var

signifikant bättre för kombinationsbehandlingen, 4,8 vs 2,4 månader (HR 0,63; 95 % KI 0,47–0,84). Medianöverlevnaden var dock inte signifikant bättre, 28,5 vs 23,9 månader. Den relativt korta tiden till progress i båda armarna stödjer hypotesen att ER-positiv och HER2-positiv bröstcancer är generellt mindre känslig för endokrin behandling, dock noteras att 21 % av patienterna hade ER-negativa tumörer vid centraliserad kontroll. En liten randomiserad studie där 31 kvinnor med ER-positiv och HER2-positiv MBC randomiserades till letrozol enbart och 26 till letrozol i kombination med trastuzumab (726) visade en mediantid till progression på 3,3 månader för letrozol och 14,1 månader för letrozol i kombination med trastuzumab (HR 0,67; $p = 0,23$).

Lapatinib är en liten molekyl som hämmar tyrosinkinasaktiviteten i HER2-receptorn, och den har även effekt på HER1, det vill säga EGFR. Lapatinib har studerats i en randomiserad studie med 399 patienter som sviktat på antracyclin/taxanbehandling/trastuzumabbehandling (727). Patienterna randomiserades mellan kapecitabin enbart och lapatinib + kapecitabin. Studiens primära effektvariabel var tiden till progression, som visade en signifikant skillnad till fördel för lapatinibkombinationen med 6,2 jämfört med 4,3 månader (HR 0,57, 95 % KI 0,43–0,77). För total överlevnad var det ingen signifikant skillnad (HR 0,78, 95 % KI 0,55–1,12). Ett sidofynd i studien var färre fall med progress i CNS bland dem som fick lapatinib + kapecitabin, jämfört med dem som fick kapecitabin enbart (727).

En fas 2-studie på 242 patienter med hjärnmetastaser visade dock en låg aktivitet av lapatinib enbart (6 % objektiva responser) (728). I samma studie gavs tillägg av kapecitabin till lapatinib till patienter som progredierat i CNS på lapatinib enbart. Denna kombinationsbehandling visade högre aktivitet med en responsfrekvens på 20 % (95 % KI 3,0–34 %). I en brittisk sammanställning av behandlingsresultat av kombinationen kapecitabin och lapatinib ingick 34 patienter med hjärnmetastaser och bland dessa noterades en responsfrekvens på 21 % (95 % KI 9–39) (729).

På begäran av den europeiska läkemedelsmyndigheten utfördes en stor internationell multicenterstudie för att säkerställa effekterna av lapatinib. Studien inkluderade 540 kvinnor med HER2-positiv MBC och jämförde lapatinib + kapecitabin med trastuzumab + kapecitabin. Den primära effektvariabeln var CNS som första progresslokal, men studien kunde inte påvisa någon skillnad mellan armarna, 3 % och 5 % för lapatinibkombinationen respektive trastuzumabkombinationen. Den progressionsfria överlevnaden var däremot längre med trastuzumabkombinationen, 8 jämfört med 6,6 månader, HR 1,30 (95 % KI 1,04–1,64). Den totala överlevnaden var 27,3 månader för trastuzumab med kapecitabin och 22,7 för lapatinib med kapecitabin, vilket dock inte var signifikant.

Ytterligare en stor ($n = 652$) direkt jämförande studie av lapatinib och trastuzumab som första linjens behandling av HER2-positiv MBC har rapporterats som ett mötesabstract (730). Studien avbröts efter en interimsanalys som visade signifikant sämre progressionsfri överlevnad med lapatinibkombinationen jämfört med trastuzumabkombinationen, i median

8,8 respektive 11,4 månader, HR 1,33 (95 % KI 1,06–1,67). Ingen skillnad i total överlevnad påvisades. Hudutslag och diarré var vanligare med lapatinib (730).

Även för lapatinib finns data som stödjer kombinationsbehandling med aromatashämmare. I en placebokontrollerad randomiserad studie som rekryterade 219 patienter med ER-positiv och HER2-positiv bröstcancer såg man en förbättrad progressionsfri överlevnad på 8,2 jämfört med 3,0 månader för letrozol + lapatinib respektive placebo + lapatinib (731). Relativ risk för progressionsfri överlevnad var 0,71 (95 % KI: 0,53 - 0,96). För total överlevnad sågs ingen skillnad, 33 månader i båda grupperna.

Lapatinib i kombination med trastuzumab jämfört med lapatinib enbart testades på 296 kvinnor med HER2-positiv MBC som hade progredierat på tidigare trastuzumabbaserad behandling (732). Den progressionsfria överlevnaden var signifikant bättre för trastuzumab i kombination med lapatinib jämfört med lapatinib enbart, motsvarande en riskkvot på 0,73 (95 % KI 0,57–0,93). Att även medianöverlevnaden förbättrades visades i en uppföljande publikation (733) total överlevnad för trastuzumab och lapatinib jämfört med lapatinib enbart gav en riskkvot på 0,74 (95 % KI 0,57–0,97) motsvarande en överlevnad som ökade från 9,5 till 14 månader.

Pertuzumab är en antikropp som binds till en annan del av HER2-receptorn än vad trastuzumab gör och förhindrar dimerisering av HER2 med framför allt HER3. En studie av HER2-positiv MBC (734), $n = 808$, där man som första linjens behandling jämförde pertuzumab + trastuzumab + docetaxel med trastuzumab + docetaxel + placebo, visade en progressionsfri överlevnad på 18,5 respektive 12,4 månader med en HR på 0,62 (0,51–0,75) till pertuzumabkombinationens fördel. Studien har nyligen publicerats med en uppdaterad medianuppföljningstid på 30 månader och visade då en signifikant förbättrad överlevnad i armen med pertuzumab; riskkvoten var 0,66 (95 % KI 0,52–0,84). Medianöverlevnaden var 37,6 månader i placebogruppen men hade ännu inte uppnåtts i pertuzumabgruppen, men den verkar vara minst 6 månader längre. Treårsöverlevnaden var 50,4 % för placeboarmen och 65,8 % för pertuzumabarmen. Det fanns ingen skillnad i hjärttoxicitet men diarréer och febril neutropeni var vanligare i samband med pertuzumabkombinationen (735). Hälsorelaterad livskvalitet har också analyserats i studien, utan att man kunnat påvisa någon negativ inverkan av pertuzumabtillägget (736). Den finala analysen presenterades på ESMO 2014 i Madrid, medianöverlevnaden i pertuzumabarmen var 56,5 månader och i placebogruppen (doxetaxel+ trastuzumab) var den 40,8 månader (HR 0,68, 95 % KI 0,56–0,84) (737).

Trastuzumab-emtansin (TDM-1) är ett läkemedel med betydande aktivitet mot HER2-positiv MBC. Det godkändes hösten 2013 som andra linjens behandling vid HER2-positiv MBC som tidigare behandlats med trastuzumab och cytostatika. I en studie med 991 patienter som progredierat efter trastuzumab i kombination med taxan randomiserades patienterna mellan TDM-1 och lapatinib i kombination med kapecitabin (738). Progressionsfri överlevnad i median var 9,6 månader för TDM-1 och 6,4 månader för lapatinibkombinationen. Det motsvarar en HR på 0,65 (95 % KI 0,55–0,77).

Även den totala överlevnaden var bättre med TDM-1 jämfört med lapatinib plus kapecitabin, 30,9 respektive 25,1 månader, HR 0,68 (95 % KI 0,55–0,85). Förutom att trombocytopeni var vanligare vid TDM-1 var ett flertal andra biverkningar vanligare vid lapatinib plus kapecitabin (738).

Hur ska då HER2-positiv metastaserad bröstcancer behandlas? Data för pertuzumab givet i kombination med trastuzumab och docetaxel är mycket uppmuntrande, och behandlingen måste därför anses vara den mest effektiva vid HER2-positiv MBC. Man kan också notera att i indirekta jämförelser så är biverkningarna jämfört med lapatinib väsentligen mindre.

Prisförhandlingar mellan representanter för Sveriges Kommuner och Landsting (SKL) och tillverkaren ledde oktober 2013 fram till att SKL kunde rekommendera pertuzumab i kombination med trastuzumab och docetaxel som första linjens behandling vid HER2-positiv MBC i Sverige.

I andra linjens situation, motsvarande patienter som progredierat på trastuzumab och taxan, är TDM-1 mest effektivt ur medicinsk synvinkel. NLT-gruppen (Nya läkemedelsterapier) har enligt detta samt utifrån TLV-analyser (Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket) i början på maj 2014 rekommenderat landstingen att trastuzumab-emtansin bör erbjudas patienterna. Detta var viktigt eftersom studien som låg till grund för EMA-godkännandet publicerades redan första oktober 2012.

Heterogeniteten i HER2-uttrycket i vissa tumörer kan möjligen göra att kombinationen cytostatika + trastuzumab + pertuzumab kan vara ett bättre alternativ, men detta måste undersökas i en prospektiv studie. Detta planeras inom ramen för en forskarinitierad studie i den neoadjuvanta situationen.

Sammanfattning

- För patienter med verifierat HER2-positiv sjukdom och som fått återfall bör cytostatikabehandling med taxaner ges i kombination med trastuzumab (++++).
- Pertuzumab i kombination med trastuzumab givet tillsammans med docetaxel ger en tydlig överlevnadsvinst jämfört med trastuzumab + docetaxel. Pertuzumab ökar inte på ett markerat sätt toxiciteten och försämrar inte livskvaliteten (+++).
- För ER-positiv och HER2-positiv bröstcancer ger tillägg av HER2-receptorblockad till endokrin behandling (trastuzumab + anastrozol, lapatinib + letrozol) förlängd progressionsfri överlevnad, men effekten tycks sämre än vid trastuzumab + cytostatika (++)
- För HER2-positiva patienter som sviktat på cytostatikabehandling + trastuzumab kan fortsatt behandling med trastuzumab i kombination med kapecitabin rekommenderas (+++).
- Lapatinib i kombination med kapecitabin kan också övervägas vid progress på trastuzumabbaserad behandling. Lapatinib + kapecitabin har även fördelen att vara en helt peroral regim, men biverkningarna av lapatinib är mer omfattande än av trastuzumab (+++).
- För patienter som sviktat på flera linjers behandling som innehåller trastuzumab ger kombinationen trastuzumab + lapatinib en tydlig överlevnadsvinst jämfört med enbart lapatinib (+++).
- För patienter som sviktat på en tidigare linje med HER2-baserad behandling ger trastuzumab-emtansin en tydlig överlevnadsvinst, i allmänhet utan besvärande biverkningar (+++).

20.5.2 Angiogeneshämmande läkemedel

Den monoklonala antikroppen bevacizumab är riktad mot VEGF (vascular endothelial growth factor). Flera studier har undersökt värdet av bevacizumab i kombination med cytostatika jämfört med cytostatika enbart. Ingen av studierna har visat någon överlevnadsvinst, vilket framgår i en metaanalys av 5 randomiserade studier med totalt 2 887 patienter där HR var 0,95 (95 % KI 0,85–1,06) (739). För den progressionsfria överlevnaden var riskkvoten 0,7 (95 % KI 0,57–0,86) till fördel för bevacizumab plus cytostatika jämfört med cytostatika enbart. En subgruppsanalys mellan ER-positiva respektive ER-negativa samt PGR-negativa visade ingen skillnad i progressionsfri överlevnad HR 0,77 respektive 0,66). Metaanalysen ger alltså inget stöd åt uppfattningen att trippelnegativa patienter skulle ha större relativ nytta av bevacizumab. Tillägget av bevacizumab ökade också risken för följande grad 3–4-biverkningar: hypertension, proteinuri, sensorisk neuropati samt hjärtpåverkan i form av nedsatt vänsterkammarfunktion och klinisk hjärtsvikt (739). Ytterligare ett problem är att det ännu inte finns några etablerade prediktiva markörer för bevacizumab även om genetiska polymorfismer i VEGF har rapporterats ha ett potentiellt prediktivt värde (740).

Sammanfattning

- Bevacizumab i kombination med cytostatika ger förlängd progressionsfri överlevnad jämfört med samma cytostatika enbart (++++).
- Ingen studie har kunnat påvisa någon överlevnadsvinst med tillägg av bevacizumab till cytostatika (++++).

20.6 Skelettstärkande behandling vid metastatisk sjukdom

Bisfosfonater (i första hand klodronat, pamidronat, ibandronat, zoledronat) anses ha effekt genom att hämma osteoklastaktiviteten. Det finns också data som indikerar en direkt antitumoral effekt av bisfosfonater. Bisfosfonater absorberas i allmänhet dåligt och ojämnt vid peroral tillförsel. De senare generationernas bisfosfonater har klart högre potens än första generationens bisfosfonater.

En ny möjlighet till skelettstärkande behandling vid skelettmetastaserad MBC är den humana antikroppen denosumab som binder sig till RANKL, vilket är en faktor som har betydelse för nybildning och funktion av osteoklaster. Denosumab kan på så vis förhindra osteoklastmedierad bennedbrytning. I de flesta studier är skelettrelaterade händelser (SRE) primär effektvariabel. SRE är en kombination av patologiska frakturer, strålbehandling mot skelettmetastaser, skelettkirurgi och kompression av ryggmärgen.

I en systematisk översikt har resultatet från 9 studier med 2 800 patienter med skelettmetastaserad bröstcancer ingått i jämförelser av bisfosfonatbehandling med placebo eller ingen bisfosfonat (741). Bisfosfonater minskade risken för SRE med 15 % (RR 0,85, 95 % KI 0,77–0,94). De lägsta risknivåerna uppnåddes med intravenösa behandlingar med zoledronsyra (RR 0,59), pamidronat (RR 0,77) och ibandronat (RR 0,80). I en stor randomiserad studie var zoledronat i.v. minst lika effektivt som pamidronat i.v. Enligt Cochrane-översikten har bisfosfonater jämfört med ingen skelettstärkande behandling visat minskad smärta i 6 av 11 studier, och i 2 av 5 studier förbättrad livskvalitet (741). Det finns dock inget stöd för att ge bisfosfonater till kvinnor med MBC utan skelettmetastaser.

I tre studier med 3 400 patienter med skelettmetastaserad MBC och engagemang av skelettet var denosumab mer effektivt än zoledronat för att minska risken för SRE (RR 0,78, 95 % KI 0,72–0,85). Det var ingen skillnad i överlevnad mellan denosumab och zoledronat (741). Andelen patienter med minst en SRE var 5 % lägre i absoluta tal för denosumab jämfört med zoledronat, 36 % respektive 31 % (742).

Zoledronsyra ger oftare njurpåverkan medan denosumab oftare ger hypokalcemi. Båda preparaten ger en ökad risk för osteonekros i känen. Denosumab har fördelen att ges subkutant. Tillskott av kalcium och vitamin D3 ska ges till patienter som behandlas med denosumab eller zoledronat. Behandlingen med bisfosfonat respektive denosumab ges till dess att det inte längre är meningsfullt utifrån patientens allmäntillstånd.

Sammanfattning

- Bisfosfonater, som helst ska ges intravenöst, eller denosumab subkutant, minskar de skelettrelaterade händelserna vid skelettmetastaserad bröstcancer (++++).

20.6.1 Tillväxtfaktorer erytropoetin och G-CSF/GM-CSF

Erytropoetinbehandling har i upprepade randomiserade studier visat sig höja blodvärdet hos en del av patienterna, vilket också beskrivits vara associerat med förbättrad livskvalitet. Ingen av de prospektiva och randomiserade studierna har dock säkerställt någon överlevnadsvinst. Däremot har en metaanalys av studier av erytropoetin vid cancerassocierad anemi visat en ökad risk för dödlighet samt ökad förekomst av tromboembolism hos erytropoetinbehandlade patienter (408). I dagsläget bör man därför vara mycket försiktig med användandet av erytropoetin.

Använder man G-CSF/GM-CSF kan man ge högre cytostatikabehandlingsdoser/högre dosintensitet, men i allmänhet ger det inte någon överlevnadsvinst (100). I ett par adjuvanta bröstcancerstudier har dock G-CSF-stödd cytostatikabehandling resulterat i färre bröstcanceråterfall och förbättrad överlevnad.

Sammanfattning

- Erytropoetin kan försämra grundsjukdomen varför det inte bör ges till patienter där behandlingen har en kurativ intention (+++).
- Vid cytostatikabehandling av MBC bör man överväga dosreduktion i stället för G-CSF-stöd (+).

20.6.2 Anti-emetikaterapier för att förhindra cytostatikainducerat illamående och kräkningar

Olika cytostatika är mer eller mindre emetogena och yngre individer har i allmänhet väsentligen mer problem. Moderna anti-emetika regimer medför att kurer kan genomföras med relativt ringa-inga problem hos patienterna. Basbehandling är 5-HT₃-receptorblockerare mot akut illamående och kräkningar.

Steroidbehandling rekommenderas också som basbehandling (743) mot illamående och kräkningar, alltså inkluderande steroider även dagarna efter behandlingen. Viktigt att notera att 5-HT₃-blockad efter dag 1 rekommenderas inte för behandling av fördröjt illamående.

För patienter med medel- eller högemetogen cytostatikabehandling (antracyklin-cyklofosfamidkombinationer (högre doser av dessa är associerade med ytterligare problem och cisplatin) bör man använda en substans P-antagonist (744) speciellt hos yngre patienter. Denna medicin är speciellt bra mot fördröjt illamående.

20.6.3 Aktuella frågeställningar för behandling av metastatisk sjukdom

En central fråga är att identifiera relevanta prediktiva biologiska faktorer som ger vägledning om effekten av endokrin respektive cytostatisk behandling och nya så kallade ”targeted drugs”. På sikt är målsättningen att kunna erbjuda mer skräddarsydda behandlingar utifrån tumörernas biologiska egenskaper visavi individen: allmäntillstånd, tidigare behandlingar och tumörbörda. Som ett framgångsrikt exempel på detta kan man se utvecklingen av användandet av olika anti-HER2-blockerande mediciner.

Ett flertal läkemedel testas för närvarande mot olika tyrosinkinaser bland annat med koppling till EGF- och VEGF-receptorfamiljerna, men hittills gjorda studier har i stort varit negativa (sunitinib) (745) för förbättrad totalöverlevnad, inklusive flertalet studier med bevacizumab (739).

Målsättningen är att dessa behandlingsstrategier ska vara mer selektiva och skräddarsydda utifrån tumörens egenskaper. Det vore mycket angeläget att få fram nya mediciner med hög och selektiv effekt mot basal-liknande/trippelnegativ bröstcancer, där nuvarande behandlingsstrategier ger modesta effekter.

Rekommendationer för MBC-utredning

- På samtliga patienter tar man anamnes och status, dessutom blodprover i form av blodstatus (Hb, leukocyter och trombocyter), serumkemi (Na, K, kreatinin, Ca, albumin) samt leverenzymmer (LD, alat, ALP och bilirubin). Tumörmarkören Ca 15-3 kan vara av värde för att bättre kunna utvärdera behandlingseffekten vid bildmässigt icke-mätbar sjukdom (A).
- I bildiagnostiken utgör CT av thorax och CT-buk förstahandsvalet. Skelettscintigrafi med SPECT eller SPECT/DT rekommenderas som screeningundersökning för att upptäcka skelettmetastaser. Eventuella misstänkta fynd bör undersökas vidare med röntgen (DT) eller magnetkameraundersökning (A).
- DT eller MR av hjärnan utförs vid misstanke om hjärnmetastas (A).
- PET-DT ska inte användas rutinmässigt vid staging av bröstcancer utan bör användas då DT, MR och ultraljud ger motsägelsefulla eller tveksamma resultat. PET-DT med de standardmässigt använda tracers såsom 18 FDG kan dock inte skilja på en inflammatorisk process eller annan malignitet (B).
- Biopsi av metastaser bör utföras rutinmässigt för att verifiera MBC och för att utesluta annan malignitet eller godartad sjukdom. Man bör ha etablerade rutiner med teamsamverkan med röntgen och patologi/cytologi. Om man inte har detta etablerat bör patienten remitteras, eftersom biopsiförfarandet kan vara associerat med allvarlig risk. Dessutom bör markörstatus (ER, PR och HER2) fastställas i metastasvävnaden eftersom markörer som speciellt ER och PR visar förändrat uttryck mellan primär- och dottertumör (A).

Behandlingsrekommendationer för metastaserad bröstcancer

- I första hand bör patienter med MBC behandlas inom kliniska studier och i andra hand enligt detta nationella evidensbaserade vårdprogram (A).
- Behandlingarna ska ges med bästa möjliga palliation som målsättning, det vill säga med syfte att förlänga överlevnaden och samtidigt upprätthålla en god livskvalitet (A).
- För patienter med ER-positiva tumörer är endokrin behandling förstahandsvalet så länge patienten har objektiv nytta av den och inte drabbas av oacceptabla biverkningar (A).
- För cytostatikabehandling gäller samma övergripande mål. Tidigare studier påtalar vikten av långvarig, kontinuerlig behandling jämfört med kort och intermittent behandling (A).
- I första hand ges sekventiell behandling med ett cytostatikum i taget. Kombinationsbehandling kan övervägas vid akut hotande visceral metastasering (A).
- För patienter med HER2-positiv metastaserad bröstcancer ska HER2-blockerande läkemedel ingå i behandlingen så länge nyttan överväger i relation till eventuella biverkningar (A).
- Patienter med skelettmetastaserad bröstcancer bör erbjudas bisfosfonat eller denosumab för att minska skelettsjukligheten (A).

Rekommendationer för endokrin behandling vid MBC

- Endokrin behandling ska endast användas till patienter med verifierat endokrinkänsliga, receptorpositiva tumörer.

Första linjens behandling:

- För postmenopausala kvinnor är aromatashämmare (anastrozol eller letrozol) standardbehandling (A).
- För premenopausala kvinnor är standardbehandlingen ooforektomi (medicinsk, radiologisk eller kirurgisk) kombinerad med tamoxifen (B).

Andra linjens behandling:

- För patienter som fått aromatashämmare som första linjens behandling är tamoxifen numera att betrakta som andra linjens standardbehandling (A).
- För patienter som fått tamoxifen (toremifen) som första linjens behandling är aromatashämmare att betrakta som andra linjens standardbehandling (A).

Tredje linjens behandling:

- Megestrolacetat eller fulvestrant bör ses som standardbehandling för patienter som tidigare fått aromatashämmare och tamoxifen (A). Huruvida megestrolacetat är överlägset fulvestrant eller vice versa är inte känt. Nackdelen med fulvestrant är att det måste ges intramuskulärt. Fulvestrant ska ges i 500 mg (A).
- Om första eller andra linjens behandling innehållit en icke-steroidal aromatashämmare kan exemestan i kombination med everolimus ses som ytterligare ett alternativ i tredje linjens situation. Denna kombination har dock betydligt mer biverkningar än endokrin behandling enbart, bland annat stomatit och risk för pneumonit (B).

Rekommendationer för cytostatikabehandling vid MBC

Första linjens behandling:

- Antracyklinbaserad cytostatikabehandling. I regel rekommenderas monobehandling vid MBC, men FEC/EC är en väl beprövad kombination som kan övervägas som alternativ till epirubicin monobehandling (A).
- *Trippelnegativ MBC:* Behandling med platinum i kombination med taxan eller gemcitabin kan övervägas i stället för antracyklinbaserad behandling (C).

Andra linjens behandling:

- Docetaxel eller paklitaxel eller vinorelbin som monobehandling eller i kombination, om dessa preparat inte ingått i första linjens behandling (A).

Tredje linjens behandling:

- Kapecitabin, eribulin eller vinorelbin. Behandlingen bör gärna ges inom ramen för studier, men ska i princip alltid erbjudas för patienter som svarat på tidigare linjers behandling (B).

Rekommendationer för HER2-riktad behandling vid MBC

- Patienter med IHC 3+ överuttryck/amplifiering har bäst nytta av behandlingen och bör i första hand bli föremål för denna typ av behandling. Patienter med IHC 2+ ska alltid testas med FISH-teknik för att konfirmera HER2-status. Testningen sker med fördel på någon av metastaserna eftersom dessa kan ha ett annorlunda HER2-status jämfört med primärtumören. Behandling med trastuzumab bör i första hand ske i kombination med cytostatikabehandling. Under speciella omständigheter kan man tänka sig behandling med enbart trastuzumab.
- Behandling med trastuzumab ska erbjudas patienter med tumörer som har starkt överuttryck (IHC3+/FISH-positivitet) av HER2 (A).
- Trippelkombinationen pertuzumab, trastuzumab och docetaxel är den effektivaste behandlingen vid första linjens behandling av HER2-positiv MBC (A).
- För HER2- och ER-positiva tumörer kan man också överväga trastuzumab kombinerat med endokrin behandling för dem som har svårt att tolerera cytostatikabehandling (B).
- Vid progress på första linjens behandling som i regel inkluderar trastuzumab och en taxan, rekommenderas fortsatt behandling med trastuzumab i kombination med kapecitabin (A).
- Randomiserade data i första och andra linjens behandling med samma cytostatikabehandling i båda armarna visar att trastuzumab har bättre effekt än lapatinib, och att lapatinib har mer biverkningar (A).
- Kombinationen lapatinib och kapecitabin kan övervägas i andra och tredje linjens behandling (B).
- Patienter som sviktat på anti-HER2-baserad behandling i första linjen bör diskuteras för trastuzumab-emtansin (B).
- Sammanvägda data visar alltså att flera linjers HER2-blockad, kombinerat med olika cytostatika ger tydliga överlevnadsvinster (A). Hur många linjers behandling man ska erbjuda är i dagsläget inte känt.

Rekommendationer för bevacizumab vid MBC

- Bevacizumab ger vid första linjens paklitaxelbehandling en förlängning av tiden till sjukdomsprogress men inte förlängd överlevnad. I senare linjers behandling ser man ingen liknande effekt (A).

Rekommendationer för skelettstärkande behandling vid MBC

För kvinnor med skelettmetastaser rekommenderas, utöver standardbehandling (strålbehandling, ortopedisk kirurgi, endokrin behandling till receptorpositiva tumörer, cytostatikabehandling) tillägg av bisfosfonatbehandling (A) eller denosumab (B).

Rekommendationer för antiemetika vid cytostatikabehandling

Behandling med 5-HT₃-receptorblockerare mot akut illamående och kräkningar är standardbehandling mot cytostatikainducerat illamående (A).

Högdos-steroidbehandling rekommenderas mot akut och fördröjt illamående och kräkningar (A). 5-HT₃-blockad efter dag 1 rekommenderas inte för behandling av fördröjt illamående.

För patienter med medel- eller högemetogen cytostatikabehandling (antracyklin-cyklofosfamidkombinationer, cisplatin) bör man använda en substans P-antagonist (A), speciellt hos yngre patienter.

Rekommendationer för tillväxtfaktorerna G-CSF och erytropoetin vid adjuvant cytostatikabehandling och metastatisk sjukdom

För kurativt syftande cytostatikabehandling är adekvat dosintensitet av betydelse. Tillägg av G-CSF bör då ges till de patienter som riskerar för låg dosintensitet (A).

För palliativt syftande cytostatikabehandling rekommenderas inte G-CSF. I stället rekommenderas i allmänhet dosreduktion (B).

Om patienten har anemi som är associerad med försämrad funktionsförmåga och livskvalitet bör man ge transfusion (A).

I princip är det en kontraindikation att använda erytropoetin hos cancerpatienter, speciellt om man har en kurativ intention, eftersom erytropoetinreceptorer kan vara uttryckta på cancercellerna (A).

21 BEHANDLING AV OLIGOMETASTASER

21.1 Tidigare resultat av behandling av metastaserad bröstcancer med långtidsuppföljning

Vid disseminerad sjukdom saknas oftast långtidsuppföljning eftersom majoriteten av kliniska prövningar avslutar denna efter ett par år. Detta gör att data angående patienter med eventuellt botbar metastatisk bröstcancer (MBC) är osäkra och varierar i olika studier mellan 1 och 10 % (746). MD Anderson Cancer Center har dock publicerat resultat från större konsekutiva grupper med långtidsuppföljning. Man har rapporterat att behandling av 1 581 patienter med MBC-diagnos 1973–82 med en kombination av antracyklin och alkylerare resulterade i en komplett remission (CR) hos 263 (16,6 %). Efter en uppföljningstid på 15,9 år var 26 patienter (1,5 %) fortsatt sjukdomsfria (747). Dessa patienter hade inte fått adjuvant cytostatikabehandling vilket gör att de sannolikt hade en mindre resistent sjukdom. Detta får ställas mot att vi i dag diagnostiserar återfall i ett tidigare skede och att det finns ett större antal effektiva bröstcancerbehandlingar där stort hopp ställs till de så kallade målstyrda behandlingarna.

Eftersom oligometastaser är sällsynt är inklusionstiden i publicerade studier mycket lång (ofta decennier) och innehåller patienter med olika typer av cancersjukdomar. Ibland studeras patienter med isolerade metastaser vid diagnos, ibland vid ett senare återfall eller en kombination av dessa. Med undantag av isolerade CNS-metastaser saknas data från randomiserade studier.

21.1.1 Lokalbehandling vid disseminerad sjukdom vid diagnos

Om primärtumören ska avlägsnas kirurgiskt är omdebatterat. Det som talat för detta har varit följande:

- Källan för fortsatt spridning av sjukdomen reduceras.
- Detta kan leda till högre effekt av antitumoral behandling (färre cirkulerande tumörceller, mindre risk för resistensutveckling, avlägsnande av nekrotiska områden som inte är känsliga för behandling) (748-751).
- Återställande av immunokompetens då primärtumören kan frisätta immunosuppressiva faktorer. Argument emot detta har varit en möjlig negativ effekt av tillväxtfaktorer som frisätts i samband med sårhäkning samt immunosuppression på grund av kirurgi och sövning (752, 753).

Sammanfattningsvis har retrospektiva kliniska studier visat att de patienter där man inte når radikalitet har en likvärdig prognos som patienter som inte opererats. Man fann också en klar selektion där patienter som genomgick kirurgi var yngre, hade små tumörer, enstaka metastaser och avsaknad av visceral spridning.

21.2 Kirurgi vid solitära lung- och levermetastaser

21.2.1 Lungmetastaser

Lungmetastaser är relativt vanligt och man kan med systemisk behandling nå en god palliation under längre tider. Effekten av kirurgi av lungmetastaser har inte konfirmerats i kontrollerade studier. Data finns framför allt från små retrospektiva studier där data samlats in under långa tidsperioder. En större studie där kirurgi genomfördes på 467 bröstcancerpatienter visade att radikal kirurgi var möjlig för 84 % av patienterna. Medianöverlevnaden var 37 månader och överlevnaden efter 5 respektive 10 år var 38 % och 22 % (754). Faktorer som var korrelerade till en bättre överlevnad var längre sjukdomsfritt intervall, mindre, solitära och ER-positiva metastaser samt radikal kirurgi. Det går därför inte att utesluta att det rör sig om patienter med mer gynnsam prognos och att kirurgin haft marginell betydelse. Jämförelser med patienter som inte genomgick kirurgi är inte relevant, på grund av selektion av yngre patienter med bättre allmäntillstånd och begränsad sjukdom.

Värdet av kirurgi kan framför allt vara att få korrekt diagnos; i olika serier har man visat att 7–66 % av de undersökta lungförändringarna inte var bröstcancermetastaser. Vid konstaterad bröstcancer kan man även få uppgifter om bröstcancermarkörer som steroidreceptorer och HER2. Detta kan man även få vid biopsi och trots att kirurgi i dag kan genomföras med lägre grad av komplikationer är långt ifrån alla bröstcancerpatienter lämpliga för detta.

21.2.2 Levermetastaser

Isolerade metastaser i levern är mycket ovanligt och drabbar cirka 5 % av alla bröstcancerpatienter med återfall (755). Bröstcancerpatienter med levermetastasdiagnos har en dålig prognos, men med moderna palliativa systemiska behandlingar har dock överlevnaden förbättrats. En nationell genomgång av patienter med levermetastasdiagnos från 2003 till 2007 i Nederländerna har visat en 5-årsöverlevnad på 21 % och en medianöverlevnad på 24 månader (756). Standardbehandlingen är systemisk behandling: cytostatikabehandling eller endokrin behandling tillsammans med anti-HER2-styrd behandling för patienter med HER2-positiv sjukdom (757). Vid begränsad sjukdom kan man överväga lokal behandling (kirurgi, radiofrekvensbehandling och stereotaktisk strålbehandling).

Kirurgisk behandling av levermetastaser hos patienter med bröstcancer har varit sällsynt jämfört med andra sjukdomar som kolorektal cancer och neuroendokrina tumörer. Att ingreppet har varit ovanligt vid bröstcancer beror på att sjukdomen vanligtvis har manifesterat sig även i andra organ (även vid negativ utredning), och att det i dag finns ett stort antal potentiellt effektiva systemiska behandlingar (757).

Resultaten från tidigare studier har varit heterogena. Randomiserade studier saknas och tillgängliga data kommer från registerstudier som ofta utgår från en institution och därmed är evidensvärdet svagt. Man har antingen studerat alla patienter som genomgått leverresektion på grund av misstanke om levermetastas, eller utgått från patologirapporter där patienter med histologiskt verifierade bröstcancermetastaser studerats. Studierna är små, och eftersom ingreppet varit ovanligt har inklusionstiden varit lång (10–20 år) med endast 1–4 opererade patienter per center. Det finns i dag fyra publikationer som systematiskt gått igenom tidigare studier (758-761) varav en inkluderade både bröstcancer och annan cancer som grundersjukdom (760). Totalt finns 14 studier publicerade sedan år 2000 och i dessa har 14–85 patienter inkluderats (761).

I de tio studier som rapporterar postoperativa komplikationer förekom detta hos 0–44 % av patienterna, inkluderande blödning, gallvägsstenos, galläckage, infektioner som ledde till förnyad kirurgi inklusive stomi alternativt behov av endoskopisk retrograd colangiopankreatografi (ERCP) och inläggning av stent (761). Dödlighet rapporteras för 0–6 % av patienterna. Man rapporterar en 5-årsöverlevnad på 21–80 % (758), 21–61 % (759, 761) och 20–60 % (760). De starkaste faktorerna för god effekt av behandlingen har varit begränsad sjukdom (endast levermetastaser vs annan fjärrmetastaser och en metastas vs flera) samt ER-positivitet i primärtumören.

Tilläggsvärdet av kirurgi till modern systemisk behandling är oklar. I de publicerade studierna jämför man effekten, progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS), med historiska kontroller alternativt patienter på den egna institutionen som diagnostiserats med levermetastaser men som endast fick konventionell systemisk behandling (758-761). Jämförelserna saknar relevans då de som genomgick kirurgi var yngre, i ett bättre allmäntillstånd och hade en mer begränsad sjukdom. Jämförelsen med historiska kontroller är också bristfällig då dessa patienter sällan haft tillgång till moderna systemiska behandlingar. Andra svagheter är att det framgår att en del patienter som genomgått kirurgi har fått systemisk behandling både preoperativt (i syfte att minska tumörlasten) och postoperativt utan att detta redovisas på ett tydligt sätt.

21.2.3 Skelettmetastaser

Data grundar sig på retrospektiva studier. Den vanligaste indikationen för kirurgi av skelettmetastaser är stabiliserande kirurgi profylaktiskt eller efter manifest fraktur genom en metastas. Den i särklass vanligaste operationen är femurkirurgi (50 % av all kirurgi vid skelettmetastaser). En annan är avlastande kirurgi i ryggraden på grund av medullapåverkan. Utvidgad kirurgi vid solitära metastaser har varit korrelerade med en ökad lokal kontroll. Patienter med sternala metastaser har i små retrospektiva studier haft lång överlevnad efter kirurgi. Kirurgi i ryggraden har utförts i avlastande syfte vid neurologiska symtom (762).

21.3 Stereotaktisk strålbehandling

Detta avsnitt inkluderar behandlingar som omnämns som stereotaktisk strålbehandling, stereotaktisk radiokirurgi inklusive så kallad gammakniv. CNS-metastasering är bäst studerat. I övrigt har de flesta publicerade studier av stereotaktisk behandling av patienter med metastaserande bröstcancer undersökt effekten på lungmetastaser medan effekten på levermetastaser är begränsad. Initialt gavs behandlingen med en fraktion, senare har man använt hypofraktionerad strålbehandling (vanligen 2–3 doser). Hypotesen var att användning av ett fåtal behandlingar med mycket höga doser skulle kunna leda till en förbättrad lokal kontroll. Randomiserade studier saknas varför evidensen för stereotaktisk strålbehandling vid metastaserande bröstcancer är begränsad till retrospektiva uppföljningar av ett fåtal patienter, enstaka prospektiva fas 1-studier samt pilotstudier.

Data om effekten på levermetastaser är begränsad. I en multicenterstudie med 153 patienter hade ett fåtal BC. Totalt rapporterades biverkningar hos 63 (41 %) av patienterna. Vanligast var trötthet och illamående (grad 1) (36 %); grad 2- och 3-toxicitet rapporterades i 2 respektive 3 %. Inga grad 4- eller 5-biverkningar registrerades. Endast grad 1- och 2-toxicitet registrerades för de få patienterna med BC (763). Den lokala tumörkontrollen av levermetastaser efter relativt kort uppföljningstid (1–3 år) är hög i dessa studier. Jämfört med konventionell strålbehandling eller leverkirurgi bedöms toxiciteten som betydligt lägre.

I studier som undersökt stereotaktisk strålbehandling av lungmetastaser ingår ett flertal tumorsjukdomar inklusive primär icke småcellig lungcancer (NSCLC) vilket gör det omöjligt att uttala sig om effekten för bröstcancerpatienter. Effekten i studier där patienter med olika grundsjukdom har redovisats i ett flertal retrospektiva och prospektiva fas 1-studier som sammanställts i en översiktsartikel (764). I 6 studier användes behandling med en fraktion och i 13 användes hypofraktionerad behandling. Patienterna hade vanligen 1–2 metastaser men enstaka studier inkluderade även patienter med upp till 5 metastaser. Estimerad lokal kontroll efter 2 år rapporterades för 67–100 %. Biverkningarna är få med huvudsakligen grad 1–2-toxicitet och endast 1,5–2 % grad 3-toxicitet (pericardvätska och pneumonit). Endast 1 patient avled på grund av behandlingen (patient med primär lungcancer). Större tumörvolym har varit korrelerad till sämre effekt och ökad risk för biverkningar (765).

I en prospektiv pilotstudie undersöktes effekten av stereotaktisk strålbehandling för patienter med metastaserande bröstcancer med 1–5 metastaser. Totalt inkluderades 51 patienter, och man beskriver en kurativ intention för 40 patienter och som en del i en palliativ behandling för 11 patienter. Strålbehandling gavs mot de olika tumörlokalerna i lunga, lever, bäcken och skelett (765). Levermetastaser behandlades kurativt hos 14 patienter (33 lesioner) och palliativt hos 8 patienter (16 lesioner). Behandlingen gavs med varierande fraktioneringsregimer beroende på närheten till riskorgan, vanligen 10 Gy x 5 fraktioner. Den planerade dosen ordinerades till 100 %. Planning target volume (PTV) täcktes av 80 %

isodosen. Resultaten visar en lokal kontroll på 89 %, en 4 års progressionsfri överlevnad på 38 % och en total överlevnad på 59 %.

Ingen av de 17 skelettmetastaserna recidiverade jämfört med 10/68 (14,7 %) metastaser från andra organ. Tre av 33 levermetastaser progredierade inom det strålade området efter 8–18 månader. Här redovisas systemisk behandling vilket 32 av patienterna fick, endokrin behandling (n = 13), cytostatikabehandling (n = 10) eller båda (n = 9). Faktorer som korrelerade till bättre prognos var singelmetastas, liten tumörvolym, skelettmetastas och god effekt av systemisk behandling given före den stereotaktiska strålbehandlingen.

21.4 Radiofrekvensbehandling

Radiofrekvensbehandling (RF) kan vara ett alternativ till kirurgisk behandling av mindre levermetastaser. Inga prospektiva eller randomiserade studier finns publicerade. Totalt 8 mindre studier med 12–164 patienter ingår i en systematisk genomgång. Respons- och överlevnadsdata finns bara i 5 studier, 5-årsöverlevnad bara i 2 studier. Med kännedom om dessa brister kunde man påvisa respons hos 63–97 % av patienterna, en medianöverlevnad på 10,9–60 månader och en 5-årsöverlevnad på 27–30 % (766).

De vanligaste komplikationerna är relaterade till applikationen av elektroden: blödning, abscess, skador på gallvägar och tarm. Utöver detta rapporteras allvarliga komplikationer som större blödningar i buken, tarmläckage eller perforation och leverabscess. Mindre allvarliga komplikationer rapporteras hos mindre än 5 % av patienterna och svårare hos 2,2 % (766). För att minimera biverkningarna rekommenderas behandlingen endast på lesioner som är 2,5 cm eller mindre.

21.5 CNS-metastaser

Patienter som utvecklar CNS-metastaser har en generellt sett dålig prognos. Allmänna prognostiska faktorer som varit korrelerade med en längre överlevnad är ett relativt gott allmäntillstånd, yngre patienter (< 65 år) och inga tidigare diagnostiserade metastaser i CNS eller övriga organ. Randomiserade studier finns publicerade, men i dessa har patienter med olika tumorsjukdomar inkluderats varför bevisläget för bröstcancerpatienter är lågt och grundar sig på retrospektiva data.

Traditionell strålbehandling av hjärnan har kortvarig effekt med återfall efter 3–5 månader (767, 768). Fyra retrospektiva studier med totalt 599 bröstcancerpatienter visade en hög lokal kontroll på 90–94 % (769–772) och en medianöverlevnad på 10–16 månader (770, 772) efter stereotaktisk behandling. Man har visat en varierande överlevnad beroende på bröstcancersubgrupp: trippelnegativ; Luminal A; HER2+/HR-; respektive HER2+/HR+ hade en medianöverlevnad på 7,3; 10; 17,9 respektive 22,9 månader (773).

Ett flertal randomiserade studier finns publicerade av olika behandlingar för CNS-metastaser (strålbehandling av CNS, kirurgi, stereotaktisk strålbehandling och ”best supportive care” inkluderande steroider) (774). Dessa studier har dock inkluderat heterogena patientpopulationer (olika typer av grundsjukdom respektive patienter med metastasering även till andra organ). Medianöverlevnaden var längst för bröstcancerpatienter (13,8 månader) och kortast för patienter med småcellig lungcancer (4,9 månader). Evidensbaserade riktlinjer för lokalbehandling av CNS-metastaser publicerades 2012 av American Association for Radiation Oncology 2012. Data saknas om det eventuella värdet av ytterligare systemisk behandling under uppföljningen. Evidens för behandling av oligometastaser finns i följande fall:

- Isolerad CNS-metastas > 3–4 cm.
 - Kirurgi (om möjligt radikal) och strålbehandling mot CNS.
- Isolerad CNS-metastas < 3–4 cm.
 - Stereotaktisk strålbehandling.
 - Stereotaktisk strålbehandling och strålbehandling mot CNS.
 - Kirurgi följt av strålbehandling mot CNS.
- Inoperabel isolerad CNS-metastas < 3–4 cm.
 - Stereotaktisk strålbehandling eller strålbehandling mot CNS.

Vid mindre metastaser har kirurgi följt av stereotaktisk strålbehandling alternativt boost mot tumörområdet visat lovande resultat i retrospektiva serier. Vid större (> 3–4 cm) inoperabla isolerade CNS-metastaser kan man överväga strålbehandling mot hjärnan. Speciellt vid enstaka CNS-metastas(er) av Her-2 positiv sjukdom är det viktigt att ge stereotaktisk strålbehandling/ eller kirurgi *och ej ge strålbehandling mot hela CNS*, eftersom dessa patienter numera, utnyttjande moderna anti-Her-2 terapier, kan få långa överlevnadsperioder enligt vad som beskrivs under systembehandling av Her-2 positiv sjukdom.

Sammanfattning

- Metastatisk bröstcancer betraktas som en kronisk sjukdom utan möjlighet till bot. Olika typer av palliativ behandling ges livet ut och med introduktionen av modernare läkemedel som taxaner och aromatashämmare har överlevnaden förlängts från 27 % till 44 % efter 3 års uppföljning när patienter med diagnos 1987–1993 jämfördes med patienter med diagnos 1994–2000 i olika mer eller mindre selekterade material (648). Detta har sannolikt ytterligare förbättrats efter introduktionen av nya målstyrda behandlingar.
- Retrospektiva data har dock visat att det finns en liten grupp på cirka 1–3 % som efter behandling som lett till en röntgenologisk komplett remission varit fortsatt fria från återfall under långa uppföljningstider på 10–20 år (775, 776) (+).
- Dessa patienter hade ofta en mycket begränsad grupp med enstaka eller få detekterbara metastaser i vanligtvis ett organ, så kallade oligometastaser (+).
- Riktlinjer för handläggning saknas. Initialt var kirurgi den dominerande behandlingen men under senare år har nya metoder fått ökad uppmärksamhet, framför allt stereotaktisk strålbehandling (+). Eftersom metoden inte är invasiv är den tillgänglig för en större grupp patienter och den har varit väl tolererad med mycket få allvarliga biverkningar. Med undantag av behandling av CNS-metastaser saknas randomiserade jämförelser mellan metoderna liksom det eventuella tilläggsvärdet av systemisk behandling.
- Retrospektiva data tyder på att en del av dessa patienter kan få en mycket lång överlevnad eller till och med botas med en mer aggressiv behandling. Evidens saknas dock och randomiserade studier efterfrågas (+).

Rekommendationer

- Evidensläget för lokalbehandling av lever-, lung- och skelettm metastaser (kirurgi, radiofrekvensbehandling samt stereotaktisk strålbehandling) är mycket lågt; randomiserade studier saknas (D).
- Om lokalbehandling tillför något utöver systemisk behandling är oklart.
- Rapporterad toxicitet för stereotaktisk strålbehandling är mindre än för kirurgi trots att patienterna i dessa studier både är äldre och kan ha fler metastaser, men direkta jämförelser saknas (C).
- Undersökningar som talar för en positiv effekt grundar sig på jämförelser mellan hårt selekterade patientpopulationer med gott allmäntillstånd och liten sjukdomsburda, och patienter med dåligt allmäntillstånd, hög ålder eller mer omfattande sjukdom. Detta gäller framför allt kirurgisk intervention (D).
- Vid solitära CNS-metastaser finns data från randomiserade studier som visar bättre resultat om man gett både radikal kirurgi och strålbehandling (hela hjärnan eller stereotaktisk strålbehandling med eller utan boost). Jämförelsen är gjord med en typ av behandling (kirurgi eller strålbehandling) (C).

22 PSYKOSOCIALT OMHÄNDERTAGANDE OCH REHABILITERING

22.1 Psykosociala problem i samband med bröstcancer och behandling

Ett särskilt vårdprogram för rehabilitering vid cancer kommer att publiceras under 2014. Detta kapitel behandlar studier av psykosociala problem samt psykosocialt omhändertagande och rehabilitering vid bröstcancer. Nästan alla studier av psykosociala problem och behandling av dessa vid bröstcancer har gjorts på kvinnor, och det finns en begränsad litteratur gällande hur män med bröstcancer reagerar. Texten nedan bygger därför huvudsakligen på studier av kvinnor.

22.1.1 Fatigue

Fatigue beskrivs som ett multidimensionellt subjektivt fenomen. Det yttrar sig som brist på fysisk energi, med känslomässiga, kognitiva och beteendemässiga aspekter som inte är i proportion till vanlig aktivitet och som påverkar den vanliga funktionen. Fatigue anses som en av de vanligaste och mest stressframkallande konsekvenserna av cancerbehandling (777, 778). Under behandling rapporterar 25–99 % av patienterna fatigue. Efter behandlingen är motsvarande siffror 34–66 % (779–782). Cirka 20 % av bröstcancerpatienterna har fatigue före start av behandling (783), och många patienter upplever fatigue under lång tid efter behandlingen (779, 782, 784). En översiktsartikel av prospektiva studier redovisade följande siffror gällande förekomsten av fatigue hos kvinnor med bröstcancer: 26–28 % direkt efter behandling, 17 % efter sex månader, 20–35 % ett till två år efter behandlingen, 20–56 % två till fem år efter behandlingen och 34 % mer än fem år efter behandlingen (785).

22.1.2 Sömnstörningar

Sömnstörningar innebär dålig sömnkvalitet eller brist på sömn som är stressande och som begränsar daglig funktion. Kvalitetsaspekten inkluderar försenad insomning och svårigheter att bibehålla sömnen (att man vaknar flera gånger, vaknar tidigt och har svårt att förbli sovande) (786). Cirka 40 % av bröstcancerpatienterna uppskattas ha sömnsvärigheter av klinisk grad (786). I en översiktsartikel rapporterades att 59 % hade sömnsvärigheter ett till två år efter behandling, samt att 14 % upplevde sömnsvärigheter två till fem år efter behandlingen (785).

22.1.3 Ängest

Ängest är en normal reaktion på ett hotande stimulus. Många bröstcancerpatienter upplever stor osäkerhet gällande framtiden, oro för att sjukdomen ska sprida sig och rädsla för fysiskt obehag och smärta. Hotet mot livet är förstås också ångestframkallande. Faktorer som bidrar till ångest hos bröstcancerpatienter kan klassificeras i fysiska, psykologiska, sociala och

omgivningsfaktorer (787). Prevalensen i en översiktsartikel var 45–48 % i upp till 6 månader efter behandling. En översiktsartikel visade att cytostatikabehandling väckte större ångest, särskilt före starten, än annan typ av bröstcancerbehandling. Det gäller framför allt hos yngre kvinnor och hos kvinnor som hade en ”ängslig” personlighetstyp. Strålbehandling tycktes inte påverka graden av ångest, men kvinnor som genomgick mastektomi var i flera studier mer ångestfyllda än de som fick bröstbevarande kirurgi (787).

22.1.4 Depression

Depression är ett kliniskt syndrom som varar i minst två veckor och som innebär betydande funktionsnedsättning (788). De vanligaste symtomen på depression är nedstämdhet, sömnproblem och fatigue. Depression kan leda till nedsatt medverkan i behandlingen (789). Siffror på prevalensen varierar men enligt en översiktsartikel kom de flesta studierna fram till att cirka 20–30 % av patienterna med bröstcancer upplevde symtom på depression. Förekomsten av klinisk depression var dock betydligt lägre (785, 788).

22.1.5 Försämrade livskvalitet

Det finns en mängd livskvalitetsstudier vid bröstcancer i olika stadier, vilka visar att diagnos och behandling har negativ effekt på patienternas livskvalitet, särskilt cytostatikabehandling (790). Endokrin behandling påverkar också livskvaliteten.

Majoriteten av bröstcancerpatienterna rapporterade en god övergripande livskvalitet i en översiktsartikel rörande livskvalitet hos ”långtidsöverlevare” efter bröstcancer, trots att dessa patienter hade vissa specifika problem såsom svullen värkande arm och sexuella problem (791, 792). Samsjuklighet, socialt stöd och ekonomi hade samband med livskvaliteten. Det fanns också ett samband mellan sämre livskvalitet och tidigare adjuvant cytostatikabehandling.

22.1.6 Kognitiv funktionsnedsättning

Många patienter berättar om kognitiva problem efter cancerbehandling. Exempel på kognitiva funktionsnedsättningar är koncentrationssvårigheter, minnessvårigheter, visuella-motoriska svårigheter, problem med rumsuppfattning, inlärningssvårigheter, problem med språket såsom ordflöde och svårigheter att hitta ord, samt ”selektiv perception” som innebär att man har svårt att se helheten och i stället koncentrerar sig på delarna. Kognitiv funktionsnedsättning under och efter cancerbehandling har också rapporterats i flera studier. Det finns flera olika möjliga verkningsmekanismer som skulle kunna förklara en kognitiv funktionsnedsättning i samband med en cancerdiagnos och behandling. Nedsättningen kan till exempel vara en direkt central effekt av den cytostatika som används, en anti-hormonell effekt, en effekt av strålbehandling mot hjärnan eller en psykologisk effekt av cancerdiagnos och behandling.

22.1.7 Hjärnans grå substans och kognitiv funktionsnedsättning

I två studier har man undersökt cytostatikabehandlingens påverkan på den grå massan i hjärnan (793, 794). I båda studierna minskade den grå massan, och man uppmätte motsvarande kognitiv funktionsnedsättning med testen. Slutsatserna var att förändringarna i den grå massan framför allt tycktes vara relaterad till cytostatikabehandling, men att kombinationen med endokrin behandling också kunde spela roll. Fler studier behövs för att bekräfta dessa fynd.

22.1.8 Cytostatikabehandling och kognitiv funktionsnedsättning

I en översikt av studier av kognitiv funktionsnedsättning efter cytostatikabehandling fann man funktionsnedsättning inom de flesta områden när alla studier inkluderades (även de retrospektiva). När man bara tog med studier med longitudinell design, som också innefattade baslinjemätning, kunde man inte visa någon statistiskt signifikant kognitiv funktionsnedsättning (795). I en annan översiktsartikel drogs slutsatsen att behandlingsrelaterade kognitiv funktionsnedsättning inte är allmänt förekommande hos cancerpatienter (796).

22.1.9 Endokrin behandling och kognitiv funktionsnedsättning

Östrogenreceptorer har påvisats i områden av hjärnan som har betydelse för kognitiv funktion (797). Djurmodeller och humanstudier tyder också på att östrogen har betydelse för kognitionen, speciellt verbalt minne och inlärning samt finmotorik.

I en studie visade man att kvinnor som behandlats med tamoxifen i 5 år i högre grad hade sökt för minnesproblem än en kontrollgrupp som inte använt tamoxifen (798). I flera studier har man även visat att kvinnor som fått tamoxifen och cytostatika har mer kognitiva problem än de som bara fått cytostatika (799-801). Kvinnorna i ATAC-studien (randomiserade mellan anastrozol, tamoxifen eller en kombination) hade vidare mer kognitiva problem än en ”frisk” kontrollgrupp (802). Man fann dock ingen förändring i kognitiv funktion hos kvinnor som fått anastrozol jämfört med placebo hos postmenopausala kvinnor i BIS II-studien (803). I två studier drogs slutsatsen att endokrina förändringar inte tycks påverka den kognitiva funktionen hos majoriteten av patienterna (804, 805).

22.1.10 Subjektiv kognitiv funktionsnedsättning

Subjektiv kognitiv funktionsnedsättning har mätts genom patienters självrapporter, ofta med frågeformulär där patienten skattar själv sin kognitiva funktionsnedsättning.

Majoriteten av studier av bröstcancerpatienter (787, 791) visar inga samband mellan kognitiv funktionsnedsättning, mätt med neuropsykologiska test, och subjektiv kognitiv funktionsnedsättning (806). Bristen på ett sådant samband tyder på att den subjektiva funktionsnedsättningen beror på emotionell stress snarare än en hjärnskada. Man har också hittat vissa samband mellan

subjektiv funktionsnedsättning och ångest, depression, generell emotionell stress samt fatigue (779).

Sammanfattning

En bröstcancerdiagnos och dess behandling medför för de flesta patienter en rad psykosociala problem. Problemen påverkar patienternas livskvalitet, och kan kvarstå under lång tid efter behandlingen. Problemen kan i sin tur också påverka medverkan i behandlingen och i förlängningen sjukligheten och dödligheten. De vanligaste problemen är fatigue, sömnstörningar, ångest, depression och kognitiv (tankemässig) funktionsnedsättning.

22.2 Icke-medicinska åtgärder för att behandla och förebygga psykosociala problem vid bröstcancer och behandling

22.2.1 Fysisk aktivitet

Fysisk aktivitet har testats som behandling för en rad problem vid olika tidpunkter efter bröstcancerdiagnosen.

22.2.2 Fysisk aktivitet och risk för bröstcancer

Det finns en rad studier rörande sambandet mellan risken för bröstcancer och fysisk aktivitet, varav flera visar att fysisk aktivitet minskar risken för bröstcancer (807-810). Sambandet är större för post-menopausal bröstcancer än för pre-menopausal (809, 811). Den fysiska aktiviteten bör vara av minst moderat intensitet ($> 4,5$ MET), regelbunden och pågå under en stor del av livet (812). Kvinnor med högre nivå av fysisk aktivitet har cirka 25 % lägre risk för bröstcancer jämfört med dem som är minst aktiva (813).

22.2.3 Fysisk aktivitet och risk för död i bröstcancer

Studier har visat att fysisk aktivitet kan minska risken för död i bröstcancer (814-816). Hos långtidsöverlevare minskar risken med 25 % (814, 816). Kvinnor som ökade sin fysiska aktivitet hade 45 % lägre risk att dö i bröstcancer jämfört med dem som var inaktiva före och efter diagnosen (817). De som minskade sin fysiska aktivitet hade fyra gånger högre risk. Högre fysisk aktivitet efter diagnos visade samband med bättre överlevnad i en studie, men man fann inget samband mellan förändringar i fysisk aktivitet under det följande året och överlevnad (818).

22.2.4 Fysisk aktivitet och psykosociala problem hos bröstcancerpatienter

Ett antal översiktsartiklar har publicerats avseende effekten av fysisk aktivitet på olika psykosociala problem hos bröstcancerpatienter (819-821). I en översiktsartikel av 27 randomiserade studier drogs slutsatsen att det fanns starka bevis för att aerobiska övningar minskar cancerrelaterad fatigue, men att det vetenskapliga stödet för effekt på andra problem var svagare

(819). Fysisk aktivitet var särskilt effektivt under adjuvant behandling (cytostatika och strålbehandling) jämfört med senare.

En annan översiktsartikel gäller 38 studier av effekten av fysisk aktivitet efter behandlingen vid bröstcancer. Den sammanfattade att det finns bevis för att fysisk aktivitet kan förbättra fysisk funktion och livskvalitet, samt förbättra fatigue och smärta (822). Man drog också slutsatsen att det finns tillräckliga bevis för att fysisk aktivitet i övre delen av kroppen är säker för kvinnor med risk för lymfödem.

En tredje översiktsartikel omfattar 25 randomiserade studier gällande fysisk aktivitet och bröstcancer, och slutsatsen var att man mycket sällan mäter hur patienterna vidmakthåller fysisk aktivitet efter studierna, det vill säga effekterna på lång sikt (820).

I ytterligare en översiktsartikel fann man ett visst stöd för att moderat–intensiv fysisk aktivitet minskade cancerrelaterad fatigue hos bröstcancerpatienter, men att det fanns en stor heterogenitet mellan studierna som gjorde dem svåra att jämföra (821). En stor randomiserad finsk studie hade som syfte att studera effekterna av en ett år lång fysisk intervention med 573 bröstcancerpatienter under adjuvant behandling (823). Man fann inga skillnader i livskvalitet, depression eller fatigue mellan randomiseringsarmarna, men fysiskt aktiva patienter i båda grupperna hade bättre livskvalitet samt mindre depression och fatigue. Sammanfattningsvis är resultaten av interventioner med syfte att öka fysisk aktivitet varierande, men kvinnor som är fysiskt aktiva tycks må bättre utifrån aspekterna livskvalitet, fatigue och depression.

22.3 Psykologisk behandling

”Psykologisk behandling” innebär en rad olika interventioner med olika teoretisk bakgrund. De vanligaste metoderna är kognitiv beteendeterapi (KBT), psykosocialt stöd, avslappning och patientutbildning. De kan ges individuellt eller i grupp. Längden och intensiteten varierar också. Under åren har en rad studier publicerats avseende effekterna av psykologisk behandling på de problem som bröstcancerpatienter har under och efter behandling. Följande genomgång baseras framför allt på översiktsartiklar av randomiserade studier. Gemensamt för dessa översiktsartiklar är att det är svårt att dra slutsatser om effekterna av psykologisk behandling, beroende på studiernas olikhet när det gäller typ av intervention och mätmetoder.

22.3.1 Psykologisk behandling för att minska psykologiska problem hos nydiagnostiserade bröstcancerpatienter

Ångest, depression och sänkt livskvalitet är vanligt efter en bröstcancerdiagnos och under behandlingen. En mängd psykologiska interventionsstudier med syfte att minska problemen i samband med diagnos och behandling har publicerats. En ny Cochraneöversikt har gått igenom litteraturen på området, vilken innefattar 30 studier (824). I 9 studier var livskvalitet primärt utfallsmått, och det var bara i 1 som interventionen hade effekt på generell livskvalitet. De cancerspecifika livskvalitetsinstrumenten

visade viss effekt, men den var liten och man ifrågasatte om den var kliniskt relevant. En studie av en psykosocial utbildning för bröstcancer visade dock effekt på livskvaliteten hos nydiagnostiserade bröstcancerpatienter (825). I översiktsartikeln fann man ingen effekt på ångest, depression eller ”distress” av interventionerna upp till sex månader efter diagnos. En liten effekt fanns gällande humör (mood) som var bättre i interventionsgrupperna, men resultaten var blandade. Interventioner ledda av sjuksköterskor tycktes något mer effektiva, vilket också stöds av en svensk studie (som inte ingick i översiktsartikeln) (826). Slutsatsen av översiktsartikeln var att det i nuläget inte finns stöd för att erbjuda psykosociala interventioner till alla cancerpatienter i tidigt skede, men att screening för psykosociala problem bör ingå och att patienter med problem kan erbjudas interventioner (824). Här kan utbildningsprogram, vid ett möte eller per telefon, med en sjuksköterska vara ett alternativ.

22.3.2 Psykologisk behandling av smärta vid bröstcancer

Kvarstående smärta efter bröstcancerbehandling är vanligt. Alla är dock inte hjälpta av farmaka eftersom smärta är ett multidimensionellt fenomen som innefattar psykologiska och sociala komponenter. I en översiktsartikel gällande effekten av psykologiska interventioner på smärta vid bröstcancer inkluderades studier av 1 786 kvinnor (827). Överlag visade studierna viss effekt på smärta, men mindre effekt i de mer metodologiskt mer avancerade studierna. Interventioner som innehöll utbildning hade bättre effekt än de som innehöll avslappning och allmänt psykologiskt stöd. Man drog slutsatsen att resultaten bör ses som preliminära även om det finns visst stöd för att psykologiska interventioner kan ha effekt på smärta. Få studier hade valt patienter utifrån att de hade smärta, och smärta var sällan det primära måttet i studierna.

22.3.3 Psykologisk behandling vid metastaserande bröstcancer

Spridd bröstcancer kan ge upphov till ångest och depression. Kvinnor med metastaserande sjukdom kan erbjudas psykologisk behandling, enskilt eller i grupp, för att minska de psykologiska problemen och för att påverka överlevnaden. År 1989 kom en uppmärksamman randomiserad studie som visade en överlevnadsfördel för kvinnor som gått i gruppterapi (828). De uppföljande studierna kunde dock inte upprepa resultatet. I en uppdaterad Cochraneöversikt rörande effekten av psykologisk behandling vid metastaserande bröstcancer ingick tio studier, inkluderande 1 378 kvinnor (829). Tre studier använde sig av kognitiv beteendeterapi (KBT), fyra studier gällde gruppbehandling av stödkaraktär, där deltagarna fick uttrycka sina känslor och i tre studier användes enskilda metoder som inte kunde klassificeras. Oddskvoten för 1-årsöverlevnad var 1,46, vilket tyder på att den psykologiska behandlingen förbättrade överlevnaden. Det fanns inga skillnader i 5-årsöverlevnad i de fyra studier där detta mättes. Det var svårt att jämföra de olika studierna gällande psykologiska effekter, då olika metoder och mätinstrument användes. Visst stöd fanns för att psykologisk behandling på kort sikt (1 år) kan ge en liten minskning av smärta och förbättra vissa psykologiska symtom (posttraumatisk stress, livskvalitet och ångest), men majoriteten av studierna visade inga effekter gällande ångest, depression eller

livskvalitet. Slutsatsen av översiktsartikeln var att det finns visst stöd för att psykologiska behandlingar kan ha effekt på psykologiska symtom, men att det inte kunde uteslutas att interventionerna också skulle kunna skapa psykiska problem.

Frågan är om professionell psykologisk behandling är av intresse för kvinnor med metastaserande bröstcancer. I en svensk intervjustudie tillfrågades kvinnor om intresset av professionellt psykologiskt stöd efter att ha fått besked om att första linjens behandling vid metastaserande bröstcancer inte fungerat (830). De kvinnor som tidigare fått psykosocialt stöd tyckte att det hjälpt, men ingen av dem som tidigare inte fått tillgång till detta önskade professionellt psykologiskt stöd i denna situation.

22.3.4 Positiv psykologisk behandling vid bröstcancer

Positiv psykologisk behandling är ett växande forskningsområde. Positiv psykologi har definierats som studier av människans positiva sidor genom att utveckla personliga styrkor och förmågor, och genom att optimera funktion och välbefinnande (831). Positiv psykologi innebär inte att man förnekar problem, men att de används som utgångspunkt för förbättring. Positiva interventioner syftar till att odla positiva känslor, tankar och beteenden. Slutsatsen i en översiktsartikel är att det finns empiriskt stöd för att bröstcancerupplevelsen kan utvecklas till en positiv erfarenhet (832). Det saknas dock en internationell klassifikation av ”positiv psykologi”. I översiktsartikeln inkluderades studier av “well-being therapy”, “quality of life therapy” och “positive psychotherapy”.

22.4 Mindfulnessbehandling och yoga vid bröstcancer

22.4.1 Mindfulnessbehandling

Begreppet ”mindfulness” beskriver en särskild form av meditation, men också ett tillstånd av medvetenhet som karakteriseras som icke-dömande medvetande i stunden och en nyfiken öppenhet och acceptering av de egna erfarenheterna (833). Slutsatsen i en översiktsartikel var att det finns visst bevis för att mindfulness är effektivt för att förbättra den psykologiska hälsan hos bröstcancerpatienter, men att fler randomiserade studier behövs innan några säkra slutsatser kan dras (833). Det finns en svensk randomiserad studie med en mindfulnessintervention för cancerpatienter (76 % bröstcancer), och den visade minskad stress, mindre undvikande av negativa tankar och ökad positiv livsinställning i interventionsgruppen jämfört med en vänteliste-kontrollgrupp (834). Eftersom mindfulnessbehandling är på modet finns dock en risk för ”publication bias”, det vill säga att det är lättare att få studier med positiva resultat publicerade. Studier av mindfulnessbehandling har alltmer kommit att kritiserats inom den psykologiska forskningen som behandlingsmetod för ångest och depression hos patienter utan cancer.

22.4.2 Yoga och bröstcancer

Alternativa behandlingar och komplementära behandlingar används av en stor andel av bröstcancerpatienterna (835). Yoga är en av dessa metoder som brukas för att hantera sjukdoms- och behandlingsrelaterade problem. I en översiktsartikel avseende effekten av yoga för bröstcancerpatienter ingick 18 studier (836). Integrerad yoga (som består av kroppspositioner, andning och meditation), Iyengar och Hatha yoga var de metoder som användes mest i studierna (71 %). Totalt 6 av 7 studier som använde dessa metoder visade minskad psykologisk distress i interventionsgruppen. Ångest och depression förbättrades också i 6 av 7 studier. I 7 av 9 studier rapporterades förbättrad livskvalitet av yoga-interventionen, framför allt när det gällde generell livskvalitet och emotionell funktion. Resultaten var blandade i de 7 studier som gällde fatigue: 3 studier visade effekt, framför allt gällande graden av fatigue, ökad vitalitet och förmågan att hantera fatigue hos dem som hade kvarvarande besvär efter behandlingen. Sammanfattningsvis tyder resultaten på att yogainterventioner för bröstcancer har en positiv eller neutral effekt på patienternas livskvalitet och känslomässiga välmående. Effekten hade, inte oväntat, samband med om man deltog i interventionen och där finns ett problem vid utvärderingen av träningsprogram då cirka 50 % av deltagarna brukar hoppa av från träningen. Effekten av yoga på fatigue var tveksam och kan kanske förklaras av att de med fatigue inte orkade delta.

22.5 Dans och rörelsebehandling för att påverka psykiska problem vid cancer

En Cochraneöversikt fann få studier i detta sammanhang (837) och man drog slutsatsen att det inte finns tillräckligt med studier för att dra några slutsatser om effekten av dans- och rörelseterapi. Endast två studier av tillräcklig kvalitet inkluderades, och de visade att dans och rörelsebehandling inte hade någon effekt på kroppsuppfattningen hos kvinnor med bröstcancer. En studie fann dock att behandlingen hade viss positiv effekt på livskvalitet. Den andra studien visade effekt på fatigue, men i denna studie fanns risk för bias. I ingen av studierna fann man stöd för någon effekt gällande humör, distress eller mental hälsa.

22.6 Konstterapi

Konstterapi innebär att en utbildad konstterapeut skapar en terapeutisk relation till en patient med visuellt intryck som en viktig komponent, i syfte att öka välbefinnandet och den emotionella funktionen. Det finns en översiktsartikel om effekterna av konstterapi för att bemästra symtom som problem i samband med cancer, och i den drogs slutsatsen att studierna var heterogena avseende de problem man avser att påverka, samt när det gäller mätmetoderna och hur konstterapin har utförts. Därför är det för tidigt att dra några slutsatser om dess effektivitet (838). I översiktsartikeln ingick en svensk randomiserad studie av 40 bröstcancerpatienter i stadium 1 (839). Studien visade positiva effekter på livskvalitet, kroppsuppfattning, generell hälsa, social funktion och coping (840, 841).

22.7 Psykologiska problem och dess behandling hos män med bröstcancer

Som tidigare påpekats har nästan alla studier av psykologiska problem och dess behandling vid bröstcancer gjorts på kvinnor. Det finns få studier gällande män men nedan presenteras några av dessa studier.

22.7.1 Psykologiska problem hos män med bröstcancer

I en engelsk studie av mäns upplevelse av bröstcancer (intervjuer och frågeformulär) deltog 161 män (842, 843). De flesta blev inte förvånade över att de hade cancer, men över att det var bröstcancer. Totalt 16 % tyckte att det var pinsamt att ha bröstcancer. Mer än hälften av männen tyckte att de fått för lite information och efterfrågade mer information om biverkningar av behandlingen, samt foton på män som opererats för bröstcancer. Intresset för att delta i "patientgrupper" var lågt, men många skulle ha velat tala med en utomstående om sin sjukdom. Psykologiska problem var relativt sällsynta. 1 % hade depression och 6 % ångest. När det gäller cancerspecifik oro i form av påträngande tankar om bröstcancer och undvikande av dessa var förekomsten 23 %. Högre grad av oro hade samband med oro för framtiden, dålig kroppsuppfattning och ett otillfredsställt informationsbehov. Intervjustudier med män med bröstcancer har visat att män är mindre intresserade av att delta i stödgrupper än kvinnor, oavsett om de innehåller endast män eller om de är mixade (844). Det finns inga interventionsstudier avseende effekten av interventioner för att minska psykologiska problem hos män med bröstcancer.

Sammanfattning och rekommendationer

Det finns en rad åtgärder som föreslås för att behandla och förebygga psykosociala problem hos bröstcancerpatienter. Här hänvisas också till Nationella riktlinjer för cancerrehabilitering som kommer att publiceras 2014. Sammanfattningsvis finns ett antal studier av effekterna av psykosociala interventioner för kvinnor med bröstcancer. De har dock visat motstridiga resultat beroende på olikheter i syfte, design, interventioner samt utvärderingsmetoder. Nedan redovisas de slutsatser som dragits i översiktsartiklar av randomiserade studier.

- Fysisk aktivitet minskar risken för bröstcancer och död i bröstcancer (++) (B).
- Kvinnor som är fysiskt aktiva tycks må bättre avseende livskvalitet, fatigue och depression (++) (C).
- Resultaten av interventioner med syfte att öka fysisk aktivitet är varierande (++) (C).
- Det finns inte stöd för att erbjuda psykosociala interventioner till alla cancerpatienter i ett tidigt skede (+++) (B).
- Screening för psykosociala problem bör ingå i omhändertagandet av bröstcancerpatienter, och de som har problem bör erbjudas interventioner (++) (B).
- Patienter med psykiska problem kan erbjudas interventioner såsom kognitiv beteendeterapi, utbildningsprogram eller mindfulness-yoga (++) (D).
- Det finns visst stöd för att psykologisk behandling minskar smärta (++) (D).
- För kvinnor med metastaserande sjukdom finns visst stöd för att psykologisk behandling på kort sikt (1 år) kan ge en liten minskning av smärta och förbättra vissa psykologiska symtom (posttraumatisk stress, livskvalitet och ångest) (++) (C).
- Särskilda interventioner för män bör utvecklas (+) (D).
- Dansterapi har begränsad effekt (++) (D).
- Det finns visst stöd för att konstterapi har positiv effekt på livskvalitet, social funktion och copingförmåga (+) (D).

22.8 Lymfödem, rörlighet och styrka i armen

Lymfödem samt begränsning av styrka och rörlighet i den opererade sidans arm är relativt vanligt förekommande, framför allt efter mastektomi med axillär utrymning och strålbehandling (845). Efter operationen ger en sjukgymnast information om förebyggande åtgärder, och patienterna ska uppmanas att fortsätta vara lika aktiva som tidigare, både i arbete och på fritiden. Förståelse för förebyggande egenvård bör grundläggas i ett tidigt skede. Tydlig information om vart patienten ska vända sig vid problem ska lämnas.

Riskfaktor för att utveckla lymfödem är ett BMI > 25 (845, 846), samt postoperativ strålbehandling mot axillen (847, 848). Även om lymfödem har utvecklats kan det behandlas och bli konstant eller minska under behandling. Tidig diagnos och snabbt insatt individuell behandling är avgörande för att få ett gott resultat (849). Det finns även stark evidens för att styrketräning av armen under kontrollerade former inte orsakar lymfödem eller förvärrar ett redan etablerat lymfödem (850).

Om man efter konservativ behandling fortfarande har en signifikant armvolymökning, som inte uppvisar pitting, beror volymökningen på nybildad fettväv och påverkas inte av fortsatt konservativ behandling (851).

Mer information om lymfödem finns att få i Nationellt vårdprogram – lymfödem: <http://www.lymfologi.nu/>.

Rekommendationer

- Kompression är den mest effektiva behandlingen för armlymfödem (+++) och den behandling som bör sättas in först och följas kontinuerligt (A). Utprovning av kompressionsmaterial bör utföras av väl utbildad personal.
- Om kompressionsbehandling ger begränsat resultat kan adjuvant behandling med manuellt lymfdränage eller lymfpulsatorbehandling genomföras. Dessa metoder har liten effekt (++) (C).
- Vid stor armvolymökning utan pitting ger fettsugning kombinerad med kompression en komplett reduktion av volymen (++++) (A).
- Rörlighetsträning bör i första hand göras i preventivt syfte eftersom effektiv behandling för nedsatt rörlighet i arm- och skulderpartiet saknas (+) (C/D).
- Kontrollerad styrketräning för arm och skuldra ökar styrkan samt minskar smärtan i detta område (++++), och utgör inte någon risk för försämring av lymfödem (++++) (A).

22.9 Kirurgisk behandling av avancerat lymfödem där gängse behandling sviktat

Armlymfödem kan uppkomma efter bröstcancerbehandling och är vanligast förekommande efter axillär kirurgi och strålbehandling (cirka 30 %).

Lymfödem är ett kroniskt tillstånd som påverkar livskvaliteten och leder till nybildning av fettväv, sannolikt på grund av en kronisk inflammation (851). Den initiala behandlingen är konservativ och utgörs av kombinerad fysikalisk ödembehandling (KFÖ) där de viktigaste komponenterna är bandagering och kompression med strumpa. Efter konservativ behandling kan man fortfarande ha en signifikant armsvullnad som inte uppvisar minimal pitting, men då beror volymökningen på nybildad fettväv och påverkas inte av fortsatt konservativ behandling (851, 852). Pitting bedöms genom maximalt tryck med tummen på under- och överarmens mitt under en minut, varefter gropens djup uppskattas i millimeter. Även muskelvävnaden ökar i volym och bidrar till volymökningen eftersom lymfödemets tyngd leder till muskelhypertrofi (852). Fettsugning avlägsnar det nybildade fettet och återställer armens volym. Behandlingen ingår i Socialstyrelsens vårdkatalog för högspecialiserad vård av rikskaraktär.

Fettsugningen innebär att armen fettsugs via cirka 10–15 stycken millimeterstora incisioner. Efter operationen används en kompressionsstrumpa eller -handske dygnet runt (kontrollerad kompressionsbehandling), vilket är en förutsättning för bibehållet operationsresultat.

Det finns inga systematiska översikter beträffande fettsugning av lymfödem. Däremot finns två randomiserade kontrollerade studier (853, 854) och tre kontrollerade interventionsstudier (855–857) där effekten av fettsugning bedömts, varav en även bedömt livskvalitet före och efter behandling (854). Uppföljningstiden var som mest 5 år. Studierna redovisar absolut och procentuell volymminskning, som tillsammans är den mest adekvata redovisningen. De randomiserade undersökningarna jämförde fettsugning + kontrollerad kompressionsbehandling med enbart kontrollerad kompressionsbehandling. Inga återfall av lymfödemet noterades. Studien av livskvalitet visade förbättrade aktiviteter i dagliga livet (ADL) samt minskad, smärta, svullnadskänsla, tyngdkänsla och oro jämfört med konservativ behandling.

Sammanfattning

Lymfödem leder till nybildning av fettväv i armen, sannolikt på grund av en kronisk inflammation, och är den begränsande faktorn för komplett reduktion. Patienter som behandlats optimalt med konservativ behandling och som fortfarande har besvärande svullnad kan behandlas med fettsugning om pitting är maximalt 4–5 mm. Fettsugning avlägsnar det nybildade fettet och återställer armens normala volym. Livskvaliteten förbättras signifikant efter operation med avseende på smärta, problem med ADL, svullnadskänsla, tyngdkänsla och oro.

Hos kvinnor med opererad bröstcancer och med armsvullnad utan pitting ger fettsugning kombinerad med kompression:

- en minskning av volymen på armsvullnaden med 101–118 procentenheter, det vill säga komplett reduktion och till och med en liten överkorrektur (den behandlade armen är något mindre än den friska) (+++)
- en förbättrad livskvalitet med avseende på smärta, problem med ADL, svullnadskänsla, tyngdkänsla och oro (+++).

Rekommendation

- Fettsugning är indicerad när lymfödemet, trots optimal konservativ behandling, fortfarande uppvisar besvärande svullnad och om pitting är maximalt 4–5 mm (B).
- Fettsugning ger förbättrad livskvalitet med avseende på smärta, problem med ADL, svullnadskänsla, tyngdkänsla och oro (B).

Mer information om lymfödem finns att få i Nationellt vårdprogram – lymfödem: <http://www.lymfologi.nu/>.

23 OMVÅRDNADSASPEKTER

Texten i detta kapitel är hämtad från: Omvårdnad vid bröstcancer. Nationellt omvårdnadsprogram 2013–2015.

[http://www.swebcg.se/Files/Docs/OmvardnadVidBrostcancer2013_SlutgiltigVersion2013-08-22\[1\].pdf](http://www.swebcg.se/Files/Docs/OmvardnadVidBrostcancer2013_SlutgiltigVersion2013-08-22[1].pdf)

Detta omvårdnadsprogram skrevs under andra förutsättningar och bör därför läsas i sin helhet för att komma till sin rätt. All evidensgradering är gjord i efterhand och inte av kapitelförfattarna, och är därför svårvärderad. Vid nästa revidering kommer samtliga texter att kompletteras eller skrivas om.

23.1 Kontaktsjuksköterska

I den nationella cancerstrategin har man beslutat att varje cancerpatient ska ha tillgång till en fast kontaktperson på den cancervårdande kliniken, från det att diagnosen ställs. På de flesta kliniker är denna person en kontaktsjuksköterska. Syftet är att förbättra informationen och kommunikationen mellan patienten och vårdgivaren, men framför allt att stärka patientens delaktighet i vården. En fast kontaktperson på den vårdande kliniken är en viktig kvalitetsfaktor för patienten. Kontaktsjuksköterskans roll är också att se till att vårdkedjan fungerar som planerat för patienten. Läs mer om kontaktsjuksköterskans uppdrag på:

<http://www.cancercentrum.se/sv/Projekt/Kontaktsjukskoterska/>

Redan från början bör det multidisciplinära vårdteamet engageras i vården av varje patient med cancer och patienten bör få en skriftlig vårdplan. Kontaktsjuksköterskan utgör i dag en central del i det multidisciplinära teamet runt patienter med bröstcancer och tillgodoser modern, evidensbaserad, individuell omvårdnad (858).

Kontaktsjuksköterskans arbete bygger på att hon eller han betraktar patienten från ett helhetsperspektiv, det vill säga i en fysisk, psykisk, social och existentiell dimension. Psykisk sjuklighet kan identifieras tidigt, och kontaktsjuksköterskan kan stödja patienten i krisreaktionen samt vid behov hänvisa till andra vårdgivare (858-861). Tidigt psykosocialt stöd har betydelse för patienternas upplevelse av sjukdomen, för deras möjligheter att bearbeta sin kris och för att uppnå bästa behandlingsresultat. Vid diagnosen eller vid det första besöket på den cancerbehandlande kliniken är det därför av avgörande betydelse att etablera en förtroendefull relation i kontakten mellan kontaktsjuksköterska och patient (859, 862-864).

Det finns mycket begränsad forskning kring kontaktsjuksköterskans arbete med patienter som har spridd sjukdom (865). Trots det rekommenderar man att patienten har tillgång till kontaktsjuksköterska även i denna situation.

Sammanfattning

Kontinuitet, tillgänglighet, delaktighet och information har stor betydelse för att alla patienter ska känna sig trygga genom hela vårdkedjan. Genom att se patientens och de närståendes hela situation ökar möjligheten att förebygga eller tidigt upptäcka tecken på psykisk ohälsa och komplikationer i samband med och efter avslutad behandling (++).

Rekommendationer

Alla bröstcancerpatienter ska ha tillgång till en kontaktsjuksköterska från och med diagnostillfället (B).

23.2 Omvårdnad i samband med diagnostisering och diagnosbesked

Vid en mammografiscreening ska alla patienter informeras om att det ibland behövs kompletterande bildtagning och att man då blir återkallad utan att det behöver betyda att man har cancer. Det är viktigt att skapa förtroende samt visa omsorg och respekt inför fortsatta utredningar och besked, bland annat genom att ta sig tid att bemöta patienternas reaktioner och informera dem om vart de kan vända sig med frågor.

23.2.1 Diagnosbesked

Inför ett planerat diagnosbesked är det bra att uppmana patienten att ha en närstående med sig. Det ger trygghet att informationen också ges till den närstående, som då har möjlighet att efter besöket komplettera med information som patienten inte har uppfattat eller kunnat ta till sig (866). I samband med att patienten får diagnosen bröstcancer ska man göra en vårdplan, "Min vårdplan". I vårdplanen ska det tydligt framgå vem som är ansvarig läkare och vem som är kontaktsjuksköterska, samt telefonnummer och kontaktuppgifter till den behandlande enheten (867).

23.2.2 Uppföljningssamtal med kontaktsjuksköterska

Ett uppföljande samtal med kontaktsjuksköterskan görs vanligtvis i direkt anslutning till diagnostillfället eller under den närmsta tiden efteråt. Det är patientens behov som styr hur mycket information kontaktsjuksköterskan ska ge vid det första uppföljande samtalet (868), men man bör överväga att ta upp följande:

- Förmedla hopp. Kontaktsjuksköterskan kan förmedla hopp om att bröstcancer är en sjukdom som kan behandlas och många gånger botas. Chansen att bli botad har ökat de senaste årtiondena, framför allt tack vare att behandlingsmetoderna har blivit bättre och att fler fall av bröstcancer upptäcks i tidiga stadier (869).
- Komplettera läkarens information. Kontaktsjuksköterskan bör be patienten att själv berätta vad han eller hon vet om diagnosen och den planerade behandlingen. Därefter kompletterar man med ytterligare information. Den skriftliga och muntliga information som läkaren

lämnade vid diagnostillfället kan behöva upprepas, förtydligas och förklaras.

- Bekräfta känslor. Känslor som att ”detta är inte sant” och ”det händer inte mig” bör bekräftas under samtalet (870, 871). Många av de patienter som får en bröstcancerdiagnos känner sig inte sjuka och har inte några symtom av sjukdomen. Därför kan det bli extra svårt för patienten och de närstående att acceptera diagnosen. Tankar om att kroppen förändras vid förlusten av ett bröst bör också bemötas (872-874).
- Identifiera patientens sociala nätverk och sociala stöd (868, 875, 876). Har patienten kommit ensam ska man ta reda på om det finns någon som patienten kan kontakta direkt eller i samband med hemkomsten. Vid behov ska man erbjuda kontakt med en kurator.
- Ge information om patientföreningar. Många patienter vill prata med någon annan som drabbats och som har erfarenhet av sjukdomen. I så fall ska patienten få både muntlig och skriftlig information om patientföreningar (877).
- Ge praktisk information. Man bör informera om vårdavdelning, preoperativa förberedelser och undersökningar enligt lokala direktiv på respektive sjukhus, samt ge information om en eventuell operation och beräknad vårdtid. Informationen är viktig för att minska patientens oro samt för att optimera förutsättningarna för rehabilitering och fortsatt behandling (878). Däremot går det inte att svara på frågor om hur den definitiva efterbehandlingen kommer att se ut förrän man fått svar på PAD (patologisk anatomisk diagnos) (879).
- Ge information om den postoperativa vården. Vid kirurgi bör patienten få information om till exempel dränage, bröstprotes och rekonstruktion (880). Kvinnliga patienter ska rekommenderas att ta med sig en mjuk och stödjande behå som de kan bära under läkningsperioden. Behå behövs även vid utprovning av läkningsprotesen. Man ska också informera om postoperativ smärtlindring och olika sätt att mäta denna, till exempel VAS-skalan (visuell analog skala) eller NRS-skala (numeric rating scale) för de patienter som ska genomgå en mastektomi.
- Ge information om sjukskrivning. Om patienten är yrkesverksam bör frågor om påverkan på arbetsförmågan före och efter operation tas upp. Man ska då berätta om de sjukskrivningsregler som gäller enligt rekommendationer från Socialstyrelsen (881). Man ska också informera om olika högkostnadsskydd.

Uppmana till rökstopp. Om patienten är rökare bör kontaktsjuksköterskan informera om rökningens negativa effekter vid operation och strålbehandling, och hänvisa patienten till den stödfunktion som kan ge hjälp med rökstopp (882). Förutom de generella risker som alla rökare utsätts för visar forskning att rökning i samband med strålbehandling ökar risken för akuta (883-885) och sena bieffekter i huden (886) samt risken för att senare i livet utveckla lungcancer och hjärtinfarkt (887-889).

Sammanfattning

Det är viktigt att skapa förtroende samt visa omsorg och respekt inför fortsatta utredningar och besked, bland annat genom att ta sig tid att bemöta patienternas reaktioner och informera dem om vart de kan vända sig med frågor. Man kan uppmuntra närstående att vara med vid besök och behandlingar eftersom det kan öka patientens trygghet (++).

Rekommendationer

- Alla bröstcancerpatienter ska ha en skriftlig individuell vårdplan.
- Given information ska följas upp och vid behov upprepas.
- Patienten ska informeras om förberedelser inför fortsatt behandling samt om sjukskrivningsregler och högkostnadsskydd.
- Patienten ska vid behov informeras om var och hur man kan få hjälp att sluta röka (C).

23.3 Omvårdnad vid kirurgi

Vårdtiden vid bröstkirurgi är kort; de flesta patienter går hem samma dag eller stannar bara över natten. De postoperativa kontrollerna ska ske enligt lokala rutiner, och kontaktsjuksköterskan ska följa upp given information och stödja patienten (890, 891).

23.3.1 Information före hemgång

Innan hemgång bör patienten tillsammans med sjukvårdspersonal se och röra vid sitt operationsområde (892). Ibland får patienten gå hem med dränage. Patienten ska då få information om skötsel samt hur och när dränaget ska avlägsnas. Patienten ska också få information om när det går att duscha och hur man upptäcker tecken på infektion som bör kontrolleras, samt få veta att det är normalt med känselbortfall i operationsområdet och att man kan få en lymfsträng från axillen ut i armen. Samtala om normala krisreaktioner och vart patienten kan vända sig om han eller hon behöver hjälp.

23.3.2 Utprovning av protes

Efter mastektomi ska en läkningsprotes provas ut i en lugn och avskild miljö. Efter cirka fyra veckor är det lämpligt att prova ut den permanenta protesens som fyller en kosmetisk funktion samt motverkar snedbelastning. För de patienter som har gjort en partiell mastektomi med volymförlust finns delproteser och skalproteser.

23.3.3 Remiss till sjukgymnast

Patienter som har genomgått axillarytrymning ska ha kontakt med en sjukgymnast som har kunskap inom detta område, för att få information, kontroll av rörligheten (893) samt rehabilitering. Dessa patienter ska också

informerar om symtom på lymfödem samt få veta vart de kan vända sig för rådgivning kring detta.

23.3.4 Återbesök

Två till tre veckor efter operationen kommer patienten för att få ett PAD-besked (patologisk anatomisk diagnos). Vid detta besök ska patienten informeras om diagnosen, om tumörens utbredning, egenskaper och spridning, om eventuell förekomst av cancerceller i axillens lymfkörtlar samt om rekommenderad behandling. Detta ska skrivas in i patientens vårdplan och det ska finnas tid för samtal och diskussion kring detta.

Kontaktsjuksköterskan ska förvissa sig om att familjer med minderåriga barn fångas upp och att deras behov av stöd tillgodoses.

Sammanfattning

Upprepa tidigare given information och komplettera med postoperativ information för att öka patientens delaktighet och trygghet (++).

Rekommendationer

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Informera om sårvård och rörelseträning och vid behov om uppföljning hos sjukgymnast (++).• Informera vid behov om bröstprotes och informera om tid för återbesök. Fyll i patientens vårdplan (C). |
|---|

23.4 Omvårdnad vid strålbehandling

Vid strålbehandling för patienter med bröstcancer är hudreaktioner och fatigue de vanligaste bieffekterna. Detta kapitel lägger störst tonvikt vid hudreaktioner och hudvård men även vid psykosocialt omhändertagande. Mer information om fatigue finns i kapitel 22, Psykosocialt omhändertagande.

Innan strålbehandlingen kan påbörjas behöver huden i operationsområdet vara välläkt. Patienten bör dessutom ha tränat upp rörligheten i arm och axel på den opererade sidan så att strålbehandlingen kan planeras och genomföras i ett behandlingsläge där patienten håller armen över huvudet.

23.4.1 Vanliga strålreaktioner i huden

Strålreaktioner i huden drabbar de flesta patienter som strålas mot bröstcancer. Besvären varierar i både utbredning och intensitet men förekommer vanligen från andra eller tredje behandlingsveckan. Sedan accelererar och kulminerar besvären oftast under den sista behandlingsveckan eller den första till andra veckan efter avslutad behandling (894).

Hudreaktionerna består av rodnad i varierande grad samt, vid kraftigare reaktioner, även torra och/eller vätskande sår. Ibland ses både rodnad och torra och vätskande sår i det bestrålade området. Oftast är dessa symtom lindriga och i de flesta fall påverkas inte patienternas dagliga liv och

arbetsförmåga i någon större omfattning. Måttliga symtom i form av smärta, klåda, ömhet och obehag är däremot vanliga (895).

Huden i det bestrålade området bör dagligen inspekteras av sjuksköterska i samband med strålbehandlingen. Man bör vara extra uppmärksam på reaktioner i axillområdet, på bröstvårtan, i hudveck under bröstet samt vid elektronbehandling. Vid symtom på infektion (feber, nedsatt allmäntillstånd, kraftig smärta, dålig lukt eller förekomst av pus) bör läkare konsulteras direkt för inspektion och bedömning.

23.4.2 Daglig hudvård

Patienter bör instrueras att tvätta huden inom det strålbehandlade området med mild tvål och vatten samt att försiktigt torka huden torr. I samband med strålbehandlingen gör man ibland hudmarkeringar med tusch för att underlätta den dagliga reproducerbarheten. Patienten bör därför informeras om att vara försiktig så att inte dessa hudmarkeringar tvättas bort. Klinisk erfarenhet säger att huden bör smörjas regelbundet med valfri oparfymerad hudlotion för att hållas mjuk och smidig. Patienten bör instrueras att börja smörja redan när strålbehandlingen påbörjas.

Deodorant kan användas så länge huden i armhålan är hel. Det spelar ingen roll om deodoranten innehåller aluminium eller inte (896, 897).

Friktion och nötning av kläder från exempelvis skavande sömmar eller behåbyglar bör undvikas.

Patienter bör även informeras om att undvika sol på den bestrålade huden under pågående strålbehandling samt även att vara försiktiga med solning under och efter avslutad behandling.

23.4.3 Val av hudvårdsprodukter

Det finns flera randomiserade studier som jämför effekten av olika hudvårdsprodukter men de flesta visar ingen skillnad mellan de studerade produkterna (883, 895, 898-901). Andra studier visar ingen effekt mellan hudvårdsprodukt och placebo eller ingen hudvårdsprodukt alls (883, 900). Dessutom finns studier som visar motstridiga resultat när det gäller effekten av lokalbehandling med potenta steroider (902-904), hudvårdsprodukter med ringblommeextrakt (895, 905) och hyaluronsyra (906, 907).

Forskning har inte kunnat påvisa någon positiv effekt på hudreaktioner vid användande av till exempel Aloe vera eller kamomilleextrakt. En studie (899) visar dock att användning av Aloe vera-produkter på strålbehandlad hud var förknippat med signifikant mer smärta, varför dessa produkter bör undvikas eller användas med försiktighet.

23.4.4 Behandling av sår

Om patienten får torra och vätskande sår inom det strålbehandlade området bör hudområdet rengöras dagligen med tvål och vatten. Vätskande sår ska tvättas med vatten och täckas med icke-vidhäftande förband närmast huden. Vid rikliga exsudat kan man lägga ett absorptionsförband ovanpå. Tejp bör

undvikas på strålbehandlad hud som är känslig och lätt lossnar när tejp tas bort.

Icke-vidhäftande silikonförband kan sitta kvar vid den dagliga strålbehandlingen utan risk för kliniskt relevant ökad hudros. Den kliniska erfarenheten visar att detta brukar lindra besvär såsom klåda och smärta. Några större publicerade studier som visar på nyttan finns dock inte (908, 909).

23.4.5 Psykosocialt omhändertagande

Tiden för den dagliga strålbehandlingen är ofta kort och sjukvårdspersonalen ska därför vara väl förberedd och fokuserad på den aktuella patienten och patientens behov under dessa dagliga, korta möten. Patienten lämnas ensam i behandlingsrummet under de minuter som strålbehandlingen pågår. Patienten behöver få information om hur han eller hon kommer att övervakas från manöverrummet och att personalen snabbt kan avbryta behandlingen, öppna dörren och komma in om det behövs.

Sammanfattning

- De vanligaste biverkningarna av strålbehandling är hudbiverkningar och fatigue. All sjukvårdspersonal ska vara uppmärksam på tecken på hudbiverkningar och vägleda patienten i hur man hanterar dessa (++).

Rekommendationer

- Informera om risken för hudbiverkningar.
- Informera om att huden bör hållas mjuk och smidig under pågående behandling. Informera om att huden bör skyddas mot sol under och efter strålbehandlingen (C).

23.5 Omvårdnad vid endokrin behandling

23.5.1 Information om biverkningar

Kontaktsjuksköterskan ska informera patienten om vilka biverkningar endokrin behandling kan ge och hur dessa kan hanteras och lindras, samt följa upp vilka biverkningar och andra problem patienten får. Det är viktigt att undervisa patienterna om behandlingsalternativ, involvera dem i vårdplanerna och förklara vad de kan förvänta sig under behandlingen eftersom följsamheten till behandlingen då kan öka (910-912). Patienter som får information om sin sjukdom och dess behandling blir lättare delaktiga i beslut som rör vård och behandling. Patienter som har fått god information är också mer benägna att rapportera biverkningar tack vare att de kan sätta symtomen i samband med behandlingen (595).

Kontaktsjuksköterskan ska också informera patienten om att naturläkemedel allvarligt kan minska effekterna av cancerläkemedel (913). Till exempel kan ginseng, fytoöstrogener, valeriana och echinacea minska effekten av cancerläkemedlet tamoxifen (914).

Biverkningar och följsamhet till behandling ska alltid följas upp och dokumenteras i patientens journal.

23.5.2 Värmevallningar

Kvinnor som behandlats för bröstcancer rapporterar högre frekvens och intensitet av klimakterieliknande besvär än kvinnor i allmänhet (910). Värmevallningar beskrivs som en plötsligt påkommen värmekänsla i ansiktet och övre delen av bålen, som snabbt sprids i hela kroppen. Objektivt syns röda fläckar, en värmeökning i huden och rikliga svettningar. Kvinnorna kan också uppleva oro och hjärtklappning. Vallningen går ofta över på några minuter men kan uppkomma många gånger under dygnet. Kvinnans livskvalitet kan påverkas av sömnsvårigheter, nedsatt arbetsförmåga och känslomässiga problem (912, 915). Faktorer som kan påverka vallningar är rökning, familjehistoria och etnisk bakgrund (916). Generellt sett är det känt att tamoxifen orsakar vallningar i större utsträckning än aromatashämmare (910).

Mindre studier har visat att icke-farmakologiska behandlingsmetoder såsom akupunktur (917, 918), avslappning och fysisk aktivitet (919, 920) kan minska vallningar med upp till 30 procent.

23.5.3 Torra slemhinnor

För många kvinnor är torra slemhinnor i underlivet ett stort problem. Läs mer i avsnitt 12.4 Lokala östrogenbristsymtom.

23.5.4 Smärta från skelett och leder

Biverkningar i form av smärta från skelett och leder rapporteras från patienter som får endokrin behandling för bröstcancer (921). Eftersom postmenopausala kvinnor redan har låga östrogennivåer brukar dessa besvär förvärras under behandlingen (910).

Tamoxifenbehandlingen är skyddande vad gäller urkalkning av skelettet, till skillnad från aromatashämmare. Patienter som får aromatashämmare löper därför ökad risk för urkalkning. En annan faktor som kan öka risken för urkalkning är bristen på D-vitamin (922, 923). En studie har visat att 60 procent av de kvinnor som behandlades med aromatashämmare hade för låga nivåer av D-vitamin (922).

Resultat från flera kliniska prövningar visar dock att de patienter som hade en för åldern normal bentäthet sällan utvecklade osteoporos under fem års behandling. Patienterna bör dock informeras om att det finns en risk för osteoporos efter behandling och att den kan uppstå tidigare än vad den annars skulle ha gjort.

Andra faktorer som kan påverka frakturnrisken är ålder och kost (924). Patienter med skelettm metastaser, som röker eller har rökt, kan vara i riskzonen för ökad urkalkning under behandlingen, liksom patienter med hög

alkoholkonsumtion (925). Dessa patienter behandlas ofta med bisfosfonater. I samband med detta bör de informeras om vikten av en balanserad kost samt träning för att stärka skelettet (910).

Smärta från leder och muskler är även vanligt förekommande. 46 procent av patienterna rapporterade att symtomen funnits innan behandlingens start, men att de förvärrats under behandlingen. Symtomen verkar vara vanligare vid behandling med aromatashämmare (926). Smärta från leder och muskler kan upplevas som mycket handikappande och leda till minskad mobilitet, vilket i sin tur kan leda till ökad risk för frakturer. De flesta av smärtorna kan oftast behandlas med receptfria läkemedel såsom paracetamol eller ibuprofen (927). Akupunktur och att hålla lederna i rörelse kan också vara ett sätt att minska smärtan (802). Vid smärta från skelett och leder kan man vid behov remittera till en sjukgymnast för att patienten ska få hjälp med skonsam rörelseträning.

Sammanfattning

Biverkningar såsom värmevallningar, torra slemhinnor och smärta från skelett och leder kan vara mycket påfrestande vid endokrin behandling. I värsta fall kan de resultera i att patienter inte genomför behandlingen som planerat, vilket kan påverka prognosen ogynnsamt (++++).

Rekommendationer

- Föreslå akupunktur, avslappningsövningar och fysisk aktivitet som kan ha positiv effekt på värmevallningar och smärta.
- Uppmuntra till skonsam rörelseträning vid smärta i skelett och leder.
- Informera om vart patienten vänder sig med frågor om behandling och biverkningar (C)

23.6 Omvårdnad vid cytostatikabehandling

Cytostatikabehandling kan ingå som en del av behandlingen vid bröstcancer. Behandlingen kan nästan alltid ges polikliniskt, vilket innebär att patienter med bröstcancer utgör en mycket stor andel av de patienter som behandlas på sjukhusens cytostatikamottagningar.

23.6.1 Uppföljning av symtom och biverkningar

Entydig forskning har visat vikten av att inte bara mäta förekomsten av ett symtom utan även intensitet och besvärsggrad. Patienten kan ha smärta av hög intensitet, men den kan vara kortvarig, bara uppstå vid vissa rörelsemoment och inte påverka det dagliga livet. Samtidigt kan ett annat symtom, till exempel illamående, vara av låg intensitet men sitta i under en stor del av dygnet, leda till svårigheter att äta och upplevas som starkt begränsande i vardagen. Sjukvårdspersonal bör därför inkludera flera olika dimensioner när de kartlägger ett symtom (928-931).

Effektiv symtomkontroll kräver ett bra teamarbete. Eftersom sena biverkningar kan förekomma bör man också diskutera eventuella symtom och biverkningar samt deras påverkan på livskvaliteten efter den aktiva behandlingsperioden (931, 932).

Biverkningar ska alltid följas upp och dokumenteras i patientens journal.

23.6.2 Benmärgstoxicitet

Påverkan på benmärgen är en vanlig biverkan av cytostatikabehandling och detta kan leda till en ökad risk för allvarliga infektioner. Vid infektioner med feber (38 grader eller mer) ska patienten uppmanas att kontakta den behandlande kliniken för ställningstagande till antibiotikabehandling (933, 934). Man bör avråda från kontakter som kan medföra risk för svårbehandlade infektioner, till exempel multiresistenta bakterier, men patienten bör inte isolera sig på grund av rädsla för alla infektioner. Goda hygienrutiner, med handtvätt med tvål och vatten eller handsprit, är ofta tillräckligt för att undvika smitta (935). En stor del av infektionerna är dessutom endogena.

23.6.3 Illamående och kräkningar

Illamående och kräkningar är mycket vanliga biverkningar vid cytostatikabehandling (936). Cytostatikainducerat illamående kan delas in i akut illamående, fördröjt illamående och betingat illamående. Den moderna antiemetikabehandlingen är betydligt mer effektiv än den som gavs tidigare, och i dag upplever därför färre patienter illamående i samband med behandlingen. Även betingat illamående är ovanligare i dag som en följd av bättre behandling av det akuta och fördröjda illamåendet.

Forskningen är relativt begränsad när det gäller effekterna av icke-farmakologiska behandlingsmetoder mot cytostatikainducerat illamående och kräkningar (937, 938). Studier av olika former av akupunktur och akupressur antyder dock att elektroakupunktur kan ge minskade biverkningar i kombination med farmakologisk behandling. Likaså visar en del studier att självadministrerad akupressur är lätt att lära ut och kan ha en skyddande effekt mot akut illamående. Andra metoder som kan lindra illamående är fysisk aktivitet och avslappningstekniker (938). Slutsatserna är dock att det behövs fler studier för att fastställa värdet av icke-farmakologiska behandlingsmetoder.

Läs gärna mer i det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering, <http://www.cancercentrum.se/sv/Vardprogram/Rehabilitering/>

23.6.4 Mukosit

Mukosit är en inflammation i munhålan (oral mukosit) och mag-tarmkanalens slemhinna, som kan uppstå i samband med cytostatikabehandling (och strålbehandling). I samband med att cytostatikabehandlingen påbörjas bör patienten få muntlig och skriftlig information om betydelsen av en god basal munhygien. Råden är inte

vetenskapligt väl underbyggda utan grundar sig i huvudsak på erfarenheter från klinisk expertis (939). Den dagliga munvården bör omfatta tandborstning med mjuk tandborste två gånger per dag och bruk av tandtråd, tandsticka eller mellanrumsborste. Munsköljning med en koksalt- eller natriumbikarbonatlösning (som sedan spottas ut) kan också rekommenderas. Det är även viktigt att patienten dricker tillräckligt mycket för att motverka torra slemhinnor. Infektioner i samband med mukosit behandlas med läkemedel (940, 941).

23.6.5 Håravfall – alopeci

Flera cytostatikapreparat som används vid behandling av bröstcancer kan ge håravfall (942). Håravfall kan innefatta all kroppsbehåring och håravfallets omfattning är beroende av vilka preparat som ingår i behandlingen samt av dosen och behandlingsintervallen. Många patienter anser att håravfallet är en av de mest besvärande biverkningarna.

Det är viktigt att i förekommande fall informera om rutinerna för att prova ut peruk och om vilka ekonomiska bidrag som finns för detta. Ett besök hos frisören innan håret faller av ökar möjligheten att göra en peruk som liknar den ursprungliga frisyren, om så önskas. En del patienter tycker att det känns bra att klippa håret kort, för att förändringen när håret faller av inte ska bli så dramatisk.

Förlust av ögonbryn och ögonfransar är individuellt, men alla bör informeras om detta.

23.6.6 Cytostatikainducerad perifer neuropati

En del cytostatika påverkar det perifera nervsystemet och kan ge upphov till perifera neuropatier (943). Biverkningarna är oftast sensoriska (till exempel domningar, stickningar och nedsatt känsel), men kan även vara motoriska (till exempel svaghet, balansrubbnings- och nedsatt finmotorik) och autonoma (till exempel förstoppning och urinretention). Individuella riskfaktorer är diabetes, malnutrition, alkoholism och andra tillstånd som ökar risken för neuropatier. De akuta biverkningarna uppstår inom den närmaste veckan efter behandlingen och bör avta inom ett par veckor. Biverkningarna kan dock vara mycket besvärande och ge negativa effekter på aktiviteter i det dagliga livet. De kan även bli kroniska. För att undvika detta kan det bli nödvändigt att minska dosen, förlänga behandlingsintervallen eller avbryta behandlingen. I dagsläget finns det ingen vetenskapligt bevisad effektiv metod för att förhindra eller behandla biverkningarna (944).

Patienten bör få undervisning om betydelsen av bekväma skor samt om hur fötterna bör inspekteras och vårdas för att minska risken för skador vid nedsatt känslighet i fötterna. De som får nedsatt känslighet kan även ha en ökad risk för köld- och brännskador. Vid behov av hjälpmedel på grund av neuropatier ska patienten remitteras till en arbetsterapeut (944).

23.6.7 Fatigue

Information om fatigue finns i kapitel 22, Psykosocialt omhändertagande.

Sammanfattning

- Cytostatikabehandling kan ge många biverkningar. Det finns också många sätt att förebygga och behandla dessa, varför patienten alltid ska uppmuntras att rapportera eventuella biverkningar (+++).

Rekommendationer

- Informera om eventuella åtgärder för att förebygga biverkningar och vilka behandlingsmetoder som finns.
- Informera om rutiner för perukutprovning vid förväntat håravfall (C).

23.7 Omvårdnad vid målriktad behandling

23.7.1 Hudbiverkningar

Hudbiverkningarna består av urticaria, akneliknande utslag, torr hud, nagelförändringar, förändrad hårkvalitet, hyperpigmentering och slemhinneförändringar (945-947). De akneliknande utslagen förekommer framför allt i ansikte, skalp och nacke samt på skuldror och bröstorg (948). Solexponering kan inducera eller förvärra akneutslagen, och därför ska patienten rekommenderas att använda solskydd såsom hatt, kläder och solskyddskrämer (949). Patienten ska också instrueras att undvika uttorkande hudvårdsprodukter (duschräm, tvål och hett vatten) och i stället använda duscholja och ljummet vatten. Torr och rodnad hud kan med fördel behandlas med fuktgivande och uppmjukande krämer (950, 951).

23.7.2 Diarré

Diarréer som biverkningar är vanligtvis milda och övergående (949, 952, 953). De kan behandlas med antidiretikum och patienten ska rådas att alltid ha sådana läkemedel tillgängliga (949, 953, 954).

23.7.3 Hjärtpåverkan

Hjärtfunktionerna ska kontrolleras regelbundet, liksom blodtrycket och proteinhalten i urin (954, 955).

23.7.4 Fatigue

Information om fatigue finns i kapitel 22, Psykosocialt omhändertagande.

Sammanfattning

- Hjärtpåverkan kan förekomma i form av försämrad ejektionsfraktion och symtom på minskad hjärtfunktion.
- Vid behandling med angiogeneshämmande läkemedel ses en ökad frekvens av neuropatier, högt blodtryck, proteinuri och fatigue.
- De vanligaste biverkningarna vid behandling med inhibitorer är diarré, hudbiverkningar och fatigue.
- Patientens symtom ska bedömas frekvent och systematiskt för att man snabbt ska kunna sätta in symtomlindrande åtgärder. Det är av stor vikt att patienterna vet att de snabbt ska rapportera symtom till kontaktsjuksköterskan eller den ansvariga läkaren.

Rekommendationer

- Uppmana patienten att rapportera eventuella biverkningar till en behandlande läkare eller sjuksköterska (C).

24 PALLIATIV VÅRD OCH INSATSER

24.1 Om kontaktsjuksköterskor i den palliativa bröstcancervården

För att kunna erbjuda ett adekvat och optimalt omhändertagande av patienter med spridd bröstcancer är det mycket viktigt med personlig kontinuitet i vården och ett professionellt stöd vid överföring av patienter mellan olika vårdformer. Vissa faser är speciellt känsliga för patienten, till exempel pågående utredning vid misstänkt återfall i bröstcancer, pågående palliativ endokrin behandling respektive palliativ cytostatikabehandling och överföring till palliativt konsultteam eller hospis, efter eller i anslutning till den så kallade brytpunkten.

Patienter med bröstcancer är en utsatt kategori, och för att på bästa sätt tillgodose deras behov är det viktigt med en väl utbyggd kontaktsjuksköterskefunktion i enlighet med Socialstyrelsens krav tillsammans med adekvat tillgång till läkare med specialistkompetens inom bröstcancer för palliativa patienter.

För mer detaljerad genomgång av denna frågeställning, se Nationellt vårdprogram för palliativ vård:

http://www.cancercentrum.se/PageFiles/1722/nat_vp_pall_2012.pdf

25 UNDERLAG FÖR NIVÅSTRUKTURERING

25.1 Bakgrund

I Sverige ställdes 8 382 bröstcancerdiagnoser år 2011. Den ålderskorrigerade incidensen fördubblades nästan från 1960 till 2010. Under denna tidsperiod syns även en signifikant utveckling avseende olika behandlingsmöjligheter för olika subgrupper av bröstcancer: bättre botande behandling i den adjuvanta situationen och högre sjukdomsfri överlevnad, samt i vissa fall också bättre total överlevnad. Utvecklingen mot individualiserad behandling har introducerats under det senaste decenniet och möjligheterna ökar genom förbättrad molekylär diagnostik och målriktad behandling.

Tillgängligheten till multidisciplinära och komplexa behandlingar i olika stadier av sjukdomen gör det därför extra tydligt att varje enskild individ med bröstcancersjukdom måste handläggas av ett team som har rätt kompetens. I kapitel 8 redogörs för den multidisciplinära konferensens funktion och sammansättning, och den är en av hörnstenarna för optimal handläggning av varje patient.

Vid återfall av sjukdomen är det sammalunda av stor vikt att teamet som handlägger patienten har rätt kompetens för att kunna tillvarata rätt behandlingsmöjligheter inklusive optimala palliativa och ”senpalliativa” insatser.

25.2 Nuvarande nivåstrukturering och utveckling

25.2.1 Regional strukturering

Landstingen och region Gotland handlägger i dagsläget i princip alla bröstcancrar inom sina respektive upptagsområden. Befolkningsunderlaget för ett normalstort svenskt landsting är i storleksordningen 250 000–300 000 individer. De största enheterna i Stockholm och Göteborg har ett befolkningsunderlag på 500 000–800 000 personer per bröstcancerenhet, medan kliniken med minst underlag handlägger ett 50-tal individer med primär bröstcancer per år. I Eusoma Guidelines rekommenderas att varje bröstenhet ska ha ett befolkningsunderlag på 250 000 personer per enhet (956).

Det händer dock fortfarande att bröstcancerpatienter handläggs på enheter där man inte fullt ut uppfyller kravet på kompetens enligt beskrivningen för den multidisciplinära konferensen och dess rekommenderade arbetsformer, och man uppfyller inte heller kraven från Eusoma. Vissa delar av kompetenserna i den multidisciplinära konferensen kan lösas via modern it-teknologi, men rimligtvis är det att föredra att de rekommenderade kompetenserna är fysiskt närvarande på respektive enhet som behandlar bröstcancer.

Enheter som inte har denna typ av multidisciplinära handläggning bör eftersträva detta arbetssätt och enheter kan behöva slås ihop för att få den kompetens som behövs.

Utvecklingen i Sverige under senaste 10-årsperioden har varit sådan att enheter som inte har tillgång till patologi eller fryssnittspatologi i princip inte bör handlägga patienter med primär bröstcancer.

För att kunna förändra handläggningen av bröstcancer i enlighet med Eusomas riktlinjer kräver givetvis att den multidisciplinära konferensen är väl förankrad och accepterad, för att få en bättre total handläggning av varje enskild individ.

I kapitel 20, Behandling av metastaserad sjukdom, framgår det att handläggningen av metastatisk sjukdom är komplex. En anledning är det tydliga behovet av att morfologiskt verifiera återfall av sjukdomen eftersom många bröstcancerpatienter får förändrade markörer som är behandlingsstyrande (75, 654).

I princip bör återfall av bröstcancer främst handläggas på enheter som har förtroget med biopsiverifikation i olika organ och vana av att erbjuda hela paletten av återfallsbehandlingar: endokrin behandling, andra målstyrda behandlingar, cytostatika, understödjande behandling och strålbehandling, samt i selekterade fall kirurgi.

I den senpalliativa fasen av sjukdomen är närhetsprincipen av stor vikt, så att patienter och närstående har nära till den inrättning som genomför den palliativa behandlingen. Detta är i allmänhet relativt lätt att genomföra i tätbefolkade områden, men i glesbygdsområden krävs stor flexibilitet och uppfinningsförmåga för att åstadkomma kvalitativ sjukvård i patientens absoluta närhet. Kvalificerad hemsjukvård kan dock i många situationer erbjuda denna typ av omhändertagande.

Utöver ovanstående generella rekommendationer bör man på sikt utöver Eusomas riktlinjer ha ett genomgripande arbete i professionen med syftet att patienter med ovanligare undergrupper av bröstcancer ska handläggas på betydligt färre enheter än i dag. Det gäller patienter med ärftlig bröstcancer, begränsade lokoregionala återfall med kurativ behandlingsmålsättning och patienter med manlig bröstcancer.

25.2.2 Nationell nivåstrukturering

RCC i samverkan har påbörjat ett arbete med nationell nivåstrukturering för cancersjukdomar, och där behandlas i första hand tumörsjukdomar med avancerad kirurgisk behandling, låg incidens eller allvarlig prognos. Det finns ett nomineringsförfarande där nationella och regionala vårdprogramgrupper kan föreslå ytterligare diagnosgrupper. Motiveringen kan vara att tillståndet är sällsynt eller att ett utökat forskningssamarbete är önskvärt och att ett nationellt samarbete kan gagna behandlingsresultaten för den enskilda patienten. Nationell nivåstrukturering behöver inte innefatta centralisering till ett fåtal centrum, men den kan peka på behov av exempelvis nationella multidisciplinära konferenser för aktuella diagnosgrupper. För

bröstcancersjukdomen i allmänhet är den regionala nivåstruktureringen viktigare än den nationella. Vid sällsynta tillstånd eller särskilt svårbehandlade tillstånd bör normering till en nationell nivåstrukturering övervägas. Det gäller vid bland annat graviditetsnära bröstcancer, manlig bröstcancer och icke-operabel primär bröstcancer, samt för patienter med oligometastaser som är aktuella för kirurgi eller annan tumörutrotande behandling.

25.3 Framtidsscenario

Bröstcancer bör redan i dag indelas i olika risknivåer och med avseende på förväntad effekt av olika behandlingsmodaliteter. Molekylärbiologisk diagnostik med genexpressionsanalyser, RNA-sekvenseringsanalyser och exomsekvenseringsanalyser kommer med mycket hög sannolikhet att vara en del av rutindiagnostiken för prognostik och behandlingsprediktion. Redan i dagsläget kan man med genexpressionsdata ge väl så god prognostik som bäst möjliga morfologiska klassifikation, men denna typ av genanalys kommer även att medge analys av möjliga läkemedelstargets, deras heterogenitet och eventuella förändringar över tid (75, 76, 91, 957, 958).

I dagsläget pågår två prospektiva projekt för att undersöka dessa strategier, dels SCAN B i Södra regionen, dels ClinSeq i Stockholm Gotlandregionen. Dessa metoder kostar formellt inte mer än konventionell histopatologisk analys kompletterat med sedvanliga kvalitetskontrollerade immunohistokemiska analyser, men tolkningsarbetet är fortfarande den komplexa delen av de molekylärbiologiska analyserna. Med tanke på bristen på patologer skulle det vara av intresse om en viss del av denna molekylära diagnostik kunde ersätta patologin. Det gäller delar där denna typ av diagnostik ger tillräcklig information avseende behandlingsprediktiva targets. För att få stora volymer och kvalitetssäkra dessa komplexa processer är det troligt att dessa analyser inte kommer att genomföras i varje landsting. I stället kommer man möjligen att samla denna diagnostik till några laboratorier i landet. För att detta ska fungera väl krävs en god interaktion och samverkan mellan ansvariga kliniker och de personer som i dag ansvarar för diagnostiken.

Sammanfattning

Patienter bör handläggas på enheter som har ett tillräckligt befolkningsunderlag för att medge handläggning inom ramen för multidisciplinära konferenser genom regional nivåstrukturering. Handläggningen av specifika undergrupper av bröstcancer bör diskuteras för nominering till nationell nivåstrukturering. Det gäller ärftlig bröstcancer, begränsade lokoregionala återfall med kurativ behandlingsmålsättning, icke-operabel primär bröstcancer, graviditetsnära bröstcancer, inflammatorisk bröstcancer, bröstcancer hos män, undergrupper med få individer är också de med oligometastaser.

26 NATIONELLA KVALITETSREGISTER FÖR BRÖSTCANCER

Sedan 1 januari 2008 finns ett nationellt bröstcancerregister som ersatte de regionala registren. År 1976 etablerades det första regionala registret i Stockholm. De övriga regionerna följde sedan efter och det sista registret startade 1992 i Uppsala–Örebro-regionen. Dessa register kan vara värdefulla att använda när långtidstrender analyseras.

Sjukhusen som deltar i bröstcancerregistret rapporterar via den webbaserade INCA-plattformen, och registreringar förs automatiskt över till cancerregistret. Årsrapporten från bröstcancerregistret redovisar nya primära fall av invasiv och icke-invasiv bröstcancer, det vill säga cancer in situ. Täckningsgraden är hög, 98,1 % för primära data. En anledning är den långa traditionen av att rapportera bröstcancerdata regionalt. Vidare är den obligatoriska canceranmälan och anmälan till kvalitetsregistret kombinerade i ett elektroniskt formulär, för att undvika dubbelarbete.

Det finns i landet 50 sjukhus som genomför bröstcanceroperationer. Sedan registret startade har antalet opererande sjukhus sjunkit från 60 till 50 stycken och utvecklingen följer därmed nationella och internationella riktlinjer. Endast 4 % av bröstcanceroperationerna sker på små enheter och 80 % av operationerna sker på stora enheter (enheter med > 150 bröstcanceroperationer per år).

År 2012 stod den vanliga hormonkänsliga och HER2-negativa bröstcancern för nästan 80 % av alla nya fall medan den HER2-positiva utgjorde 12,7 % och den trippelnegativa typen 7,6 % av all nyupptäckt bröstcancer. Det finns en god överensstämmelse mellan planerad och given förebyggande medicinsk behandling, vilket är betryggande.

Sedan 1 november 2011 kan all rekonstruktiv bröstkirurgi efter bröstbevarande kirurgi (onkoplastikkirurgi) och efter mastektomi rapporteras. All riskreducerande kirurgi för symtomfria högriskindivider kan också rapporteras i rekonstruktionsregistret.

26.1.1 Registrets sammanfattning av svensk bröstcancervård

- Täckningsgraden i registret av rapporterade nya bröstcancerfall är mycket god.
- Diagnostiken är stark med välfungerande mammografiscreening i de flesta regioner och en hög andel patienter med klar diagnos innan operation.
- En mycket hög andel patienter diskuteras på multidisciplinära behandlingskonferenser för behandlingsbeslut före och efter operation.
- En relativt liten andel patienter (cirka 10 %) behöver reopereras efter den första canceroperationen, men siffrorna skiljer sig en del inom landet.
- Axillkirurgin i Sverige är välutvecklad och den moderna tekniken med portvaktlymfkörtel används i mycket stor utsträckning i hela landet.

- Strålbehandling efter bröstbevarande kirurgi erbjuds i mycket hög utsträckning.
- Den förebyggande (adjuvanta) antihormonbehandlingen erbjuds i god omfattning i hela landet.
- Andelen patienter som får trastuzumab vid HER2-positiv bröstcancer är mycket hög i Sverige.

26.1.2 Områden med klar förbättringspotential

Det finns stora förbättringar att göra inom vissa områden, åtminstone i flera regioner i Sverige:

- Täckningsgraden i registret för förebyggande behandling och uppföljning är ännu otillfredsställande i många län. Även inrapporteringshastigheten till registret bör förbättras.
- Viktiga tumörfaktorer saknas i patologirapporten i flera regioner, enligt registret.
- Väntetiderna mellan operationsbeslut och operation samt till besked om operationsresultat är ofta betydligt längre än önskvärt. Här finns klar förbättringspotential, men det är också önskvärt att i framtiden studera hela vårdförloppet bättre.
- Andelen patienter med små och medelstora tumörer som opereras med bröstbevarande kirurgi är rimlig nationellt, men varierar mycket inom landet (60–90 % i olika län), vilket inte kan anses som motiverat.
- Omedelbar bröstrekonstruktion utfördes för färre än 10 % av patienterna opererade med mastektomi, med stora regionala variationer.
- Strålbehandling vid spridning till axillens lymfkörtlar ges i alltför begränsad omfattning i många delar av landet och variationerna är mycket stora.
- Förebyggande cytostatikabehandling erbjuds till för få patienter med icke-hormonkänslig cancer, och skillnaderna mellan regionerna är stora vad gäller cytostatikabehandling vid spridning till lymfkörtlar. Här krävs bättre likriktning.
- Andelen patienter som får preoperativ (neoadjuvant) cytostatika vid lokalt avancerad tumörväxt är låg och orsaken till det bör studeras närmare.

27 KVALITETSINDIKATORER OCH MÅLNIVÅER

27.1 Urval av indikatorer

Socialstyrelsens nationella riktlinjer publicerades i maj 2014, och i dessa riktlinjer finns ett antal fastställda målvärden för diagnostik och behandling av bröstcancer.

Urvalet av indikatorer bygger på de indikatorer som publicerades i 2007 års nationella riktlinjer. Där presenteras tio övergripande indikatorer att följa upp oavsett cancersjukdom, och fem till sex tumörspecifika indikatorer. De flesta indikatorerna för bröstcancervård bygger på uppgifter från Nationella bröstcancerregistret som startade 2007 och är nationellt heltäckande sedan 2008.

27.2 Grunder för målnivåerna

Målnivåerna sattes vid ett målformuleringsseminarium, genom ett konsensusförfarande med deltagare från läkar- och sjuksköterskeprofessionen, processledare från Regionala cancercentrum samt företrädare från nationella kvalitetsregister, sjukvårdshuvudmännen och patientföreningarna. I några fall sattes målnivåerna endast av Socialstyrelsens indikatorgrupp för de nationella riktlinjerna för bröstcancervård. Vid målformuleringsseminariet diskuterades målnivåerna fram i konsensus utifrån ett underlag som beskrev indikatorn, ett registerutdrag som visade utfallet för de senaste åren och exempel från andra aktörers målnivåer inom samma område.

Målnivåerna har satts utifrån följande grunder som gäller för samtliga indikatorer:

- Det ska finnas kunskap om och evidens (vetenskapligt belägg) för åtgärdens patientnytta.
- Åtgärden har fått en hög prioritet eller prioriteten *icke-göra* i de nationella riktlinjerna.
- De bästa landstingens resultat har varit vägledande, vilket innebär att målnivån i praktiken är möjlig att uppnå redan med dagens kunskap och resurser.

<u>Indikatorer</u>	<u>Målnivå</u>	
1. 5-årsöverlevnad vid bröstcancer	88 %	
2. Täckningsgrad i nationella kvalitetsregistret		
a. Nyanmälan	hög > 99 %	låg ≤ 95 %
b. Medicinsk behandling, uppföljning	hög > 85 %	låg < 70 %
c. Medicinsk efterbehandling, uppföljning	hög > 85 %	låg ≤ 70 %
3. Andelen screeningsupptäckta	hög 70 %	låg 60 %
4. Diagnos klar innan operation	hög 90 %	låg 80 %
5. Komplet info om patologirapport (Grad, ER, PgR, och HER-2) för invasiva tumörer	hög 95 %	låg 90 %
6. Väntetid från diagnos till operation (inom 3 veckor)	hög 90 %	låg 75 %
7. Multidisciplinär konferens		
a. Före operation	hög 99 %	låg 90 %
b. Efter operation	hög 99 %	låg 90 %
8. Reoperationer		
a. Andel patienter med invasiv cancer och enbart en operation	hög 90 %	låg 80 %
b. Andel patienter med cancer in situ (CIS) och enbart en operation	hög 90 %	låg 70 %
c. Orsak till reoperation tumördata	< 10 %	
d. Orsak till reoperation på grund av komplikationer inom 30 dagar	< 2 %	
9. Bröstbevarande kirurgi		
a. Andel patienter med invasiv cancer < 30 mm	hög 80 %	låg 70 %
b. Andel patienter med cancer in situ CIS < 20 mm	hög 80 %	låg 70 %
10. Andel omedelbara rekonstruktioner vid mastektomi	hög 10 %	låg 5 %
11. Axillkirurgi		
a. Andel patienter med invasiv cancer och klinisk N0 som genomgått sentinel node-operation	hög 95 %	låg 90 %
b. Andel patienter med invasiv cancer som opererats med axillutrymning och med minst 10 körtlar uttagna	> 90 %	
12. Strålbehandling efter bröstbevarande kirurgi		
a. Efter bröstbevarande kirurgi och invasiv cancer	hög 95 %	låg 90 %
b. Efter bröstbevarande kirurgi och cancer in situ större än 15 mm eller hög grad	hög 95 %	låg 90 %

13. Strålbehandling vid spridning till lymfkörtlar		
a. Postoperativ strålbehandling efter mastektomi vid lymfkörtelmetastasering	hög 95 %	låg 90 %
b. Lokoregional strålbehandling vid lymfkörtelmetastasering	hög 95 %	låg 90 %
14. Andel patienter med östrogenkänslig invasiv tumör som erhållit endokrin behandling	hög 90 %	låg 80 %
15. Cytostatikabehandling		
a. Andel patienter med ER-negativ bröstcancer över 1 cm som erhållit förebyggande cytostatika	hög 90 %	låg 80 %
b. Andel cytostatikabehandlade vid N-positiv invasiv bröstcancer	> 80 %	
16. Andel patienter med invasiv HER-2-positiv cancer och behandling med cytostatika som dessutom fått trastuzumab	hög 90 %	låg 80 %
17. Andel patienter som inkluderas i en strukturerad behandlingsstudie	hög 20 %	låg 10 %
18. Andel patienter med tillgång till namngiven kontaktsjuksköterska eller motsvarande	hög > 95 %	låg 80 %

28 REFERENSER

1. Socialstyrelsen. Cancerincidens i Sverige 2012 - Nya diagnosticerade cancerfall år 2012. Stockholm: Socialstyrelsen; 2013. 114 p.
2. Socialstyrelsen. Nationell utvärdering 2013. Bröst-, prostata-, tjocktarms- och ändtarmscancervård. Stockholm: Socialstyrelsen, 2013.
3. Engholm DH, Ferlay J, Christensen N, Johannesen T, Khan S, Kotlum J, et al. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries: Association of the Nordic Cancer Registries. Danish Cancer Society; [updated 25.04.2014; cited 2014 12/5/2014]. Version 6.1:[Available from: www.ancr.nu].
4. McPherson K, Steel CM, Dixon JM. ABC of breast diseases. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. *Bmj*. 2000;321(7261):624-8.
5. World Health Organization (WHO), mortality database: WHO; 2014 [12/05/2014]. Available from: http://www.who.int/healthinfo/statistics/mortality_rawdata/en/index.html.
6. Barlow L, Westergren K, Holmberg L, Talback M. The completeness of the Swedish Cancer Register: a sample survey for year 1998. *Acta oncologica* (Stockholm, Sweden). 2009;48(1):27-33.
7. Screening IUPoBC. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet*. 2012;380(9855):1778-86.
8. Johansson LA, Bjorkenstam C, Westerling R. Unexplained differences between hospital and mortality data indicated mistakes in death certification: an investigation of 1,094 deaths in Sweden during 1995. *Journal of clinical epidemiology*. 2009;62(11):1202-9.
9. Autier P, Boniol M, Gavin A, Vatten LJ. Breast cancer mortality in neighbouring European countries with different levels of screening but similar access to treatment: trend analysis of WHO mortality database. *Bmj*. 2011;343:d4411.
10. Kalager M, Zelen M, Langmark F, Adami HO. Effect of screening mammography on breast-cancer mortality in Norway. *The New England journal of medicine*. 2010;363(13):1203-10.
11. 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. *Journal of medical screening*. 2012;19 Suppl 1:14-25.
12. Moss SM, Nystrom L, Jonsson H, Paci E, Lynge E, Njor S, et al. The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: a review of trend studies. *Journal of medical screening*. 2012;19 Suppl 1:26-32.
13. Lakhani SR, Ellis. I.O., Schnitt, S.J., Tan, P.H., van de Vijver, M.J. WHO Classification of Tumours. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2012.
14. Borg Å. Cell- och tumörbiologi. Södertälje: Astra Zeneca, 2009.
15. Socialstyrelsen. Cancer Incidence in Sweden 2011 - Cancerförekomst i Sverige 2011. Stockholm: Socialstyrelsen; 2012.
16. Navarrete MA, Maier CM, Falzoni R, Quadros LG, Lima GR, Baracat EC, et al. Assessment of the proliferative, apoptotic and cellular renovation indices of the human mammary epithelium during the

- follicular and luteal phases of the menstrual cycle. *Breast cancer research : BCR*. 2005;7(3):R306-13.
17. Braithwaite D, Izano M, Moore DH, Kwan ML, Tammemagi MC, Hiatt RA, et al. Smoking and survival after breast cancer diagnosis: a prospective observational study and systematic review. *Breast cancer research and treatment*. 2012;136(2):521-33.
 18. Protani M, Coory M, Martin JH. Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Breast cancer research and treatment*. 2010;123(3):627-35.
 19. Singletary SE. Rating the risk factors for breast cancer. *Annals of surgery*. 2003;237(4):474-82.
 20. Henderson TO, Amsterdam A, Bhatia S, Hudson MM, Meadows AT, Neglia JP, et al. Systematic review: surveillance for breast cancer in women treated with chest radiation for childhood, adolescent, or young adult cancer. *Annals of internal medicine*. 2010;152(7):444-55; W144-54.
 21. Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougatsos C, Chan BK, Humphrey L. Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of internal medicine*. 2009;151(10):727-37, w237-42.
 22. Fund WCR. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Breast Cancer. American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR), 2010 Continuous Update Project Report.
 23. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(11):1329-33.
 24. Foulkes WD. Inherited susceptibility to common cancers. *The New England journal of medicine*. 2008;359(20):2143-53.
 25. Hinkula M, Pukkala E, Kyyronen P, Kauppila A. Grand multiparity and the risk of breast cancer: population-based study in Finland. *Cancer causes & control : CCC*. 2001;12(6):491-500.
 26. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet*. 2002;360(9328):187-95.
 27. Key TJ. Endogenous oestrogens and breast cancer risk in premenopausal and postmenopausal women. *Steroids*. 2011;76(8):812-5.
 28. Narod SA. Hormone replacement therapy and the risk of breast cancer. *Nature reviews Clinical oncology*. 2011;8(11):669-76.
 29. Magnusson CR, G. Hormonbehandling i klimakteriet ökar risken för bröstcancer *Läkartidningen*. 2005.
 30. Chlebowski RT, Anderson GL, Gass M, Lane DS, Aragaki AK, Kuller LH, et al. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2010;304(15):1684-92.
 31. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet*. 1996;347(9017):1713-27.

32. Cibula D, Gompel A, Mueck AO, La Vecchia C, Hannaford PC, Skouby SO, et al. Hormonal contraception and risk of cancer. *Human reproduction update*. 2010;16(6):631-50.
33. Fabre A, Fournier A, Mesrine S, Desreux J, Gompel A, Boutron-Ruault MC, et al. Oral progestagens before menopause and breast cancer risk. *British journal of cancer*. 2007;96(5):841-4.
34. Lyytinen HK, Dyba T, Ylikorkala O, Pukkala EI. A case-control study on hormone therapy as a risk factor for breast cancer in Finland: Intrauterine system carries a risk as well. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2010;126(2):483-9.
35. McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2006;15(6):1159-69.
36. Kusano AS, Trichopoulos D, Terry KL, Chen WY, Willett WC, Michels KB. A prospective study of breast size and premenopausal breast cancer incidence. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2006;118(8):2031-4.
37. Anothaisintawee T, Wiratkapun C, Lerdsitthichai P, Kasamesup V, Wongwaisayawan S, Srinakarin J, et al. Risk factors of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Asia-Pacific journal of public health / Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health*. 2013;25(5):368-87.
38. Larsson SC, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of breast cancer: a meta-analysis. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2007;121(4):856-62.
39. Xue F, Michels KB. Intrauterine factors and risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis of current evidence. *The lancet oncology*. 2007;8(12):1088-100.
40. Wang F, Yeung KL, Chan WC, Kwok CC, Leung SL, Wu C, et al. A meta-analysis on dose-response relationship between night shift work and the risk of breast cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2013;24(11):2724-32.
41. Nilsson IL, Zedenius J, Yin L, Ekbom A. The association between primary hyperparathyroidism and malignancy: nationwide cohort analysis on cancer incidence after parathyroidectomy. *Endocrine-related cancer*. 2007;14(1):135-40.
42. Hardefeldt PJ, Eslick GD, Edirimanne S. Benign thyroid disease is associated with breast cancer: a meta-analysis. *Breast cancer research and treatment*. 2012;133(3):1169-77.
43. IARC. A review of human carcinogens. Part E: Personal habits and indoor combustions. Lyon: 2009.
44. Johnson KC, Miller AB, Collishaw NE, Palmer JR, Hammond SK, Salmon AG, et al. Active smoking and secondhand smoke increase breast cancer risk: the report of the Canadian Expert Panel on Tobacco Smoke and Breast Cancer Risk (2009). *Tobacco control*. 2011;20(1):e2.
45. Michels KB, Xue F, Colditz GA, Willett WC. Induced and spontaneous abortion and incidence of breast cancer among young women: a

- prospective cohort study. *Archives of internal medicine*. 2007;167(8):814-20.
46. Chen Q, Lang L, Wu W, Xu G, Zhang X, Li T, et al. A meta-analysis on the relationship between exposure to ELF-EMFs and the risk of female breast cancer. *PloS one*. 2013;8(7):e69272.
 47. Forouzanfar MH, Foreman KJ, Delossantos AM, Lozano R, Lopez AD, Murray CJ, et al. Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *Lancet*. 2011;378(9801):1461-84.
 48. Wiseman M. The second World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research expert report. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. *The Proceedings of the Nutrition Society*. 2008;67(3):253-6.
 49. Cuzick J, Sestak I, Bonanni B, Costantino JP, Cummings S, DeCensi A, et al. Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: an updated meta-analysis of individual participant data. *Lancet*. 2013;381(9880):1827-34.
 50. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2003;289(24):3243-53.
 51. Anderson GL, Chlebowski RT, Aragaki AK, Kuller LH, Manson JE, Gass M, et al. Conjugated equine oestrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: extended follow-up of the Women's Health Initiative randomised placebo-controlled trial. *The lancet oncology*. 2012;13(5):476-86.
 52. Holmberg L, Iversen OE, Rudenstam CM, Hammar M, Kumpulainen E, Jaskiewicz J, et al. Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *Journal of the National Cancer Institute*. 2008;100(7):475-82.
 53. Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM, Kubista E, von Schoultz B, Sismondi P, et al. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *The lancet oncology*. 2009;10(2):135-46.
 54. Fahlen M, Fornander T, Johansson H, Johansson U, Rutqvist LE, Wilking N, et al. Hormone replacement therapy after breast cancer: 10 year follow up of the Stockholm randomised trial. *European journal of cancer*. 2013;49(1):52-9.
 55. 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.
 56. Tabar L, Vitak B, Chen TH, Yen AM, Cohen A, Tot T, et al. Swedish two-county trial: impact of mammographic screening on breast cancer mortality during 3 decades. *Radiology*. 2011;260(3):658-63.
 57. Gotzsche PC, Jorgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013;6:Cd001877.
 58. Falk RS, Hofvind S, Skaane P, Haldorsen T. Overdiagnosis among women attending a population-based mammography screening

- program. *International journal of cancer* *Journal international du cancer*. 2013;133(3):705-12.
59. van Schoor G, Moss SM, Otten JD, Donders R, Paap E, den Heeten GJ, et al. Increasingly strong reduction in breast cancer mortality due to screening. *British journal of cancer*. 2011;104(6):910-4.
 60. 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. *Journal of medical screening*. 2012;19 Suppl 1:33-41.
 61. Paci E. Summary of the evidence of breast cancer service screening outcomes in Europe and first estimate of the benefit and harm balance sheet. *Journal of medical screening*. 2012;19 Suppl 1:5-13.
 62. Thomas DB, Gao DL, Ray RM, Wang WW, Allison CJ, Chen FL, et al. Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: final results. *Journal of the National Cancer Institute*. 2002;94(19):1445-57.
 63. Gao DL, Hu YW, Wang WW, Chen FL, Pan LD, Yuan Y, et al. [Evaluation on the effect of intervention regarding breast self-examination for decreasing breast cancer mortality]. *Zhonghua liu xing bing xue za zhi = Zhonghua liuxingbingxue zazhi*. 2006;27(11):985-90.
 64. Semiglazov VF, Manikhas AG, Moiseenko VM, Protsenko SA, Kharikova RS, Seleznev IK, et al. [Results of a prospective randomized investigation [Russia (St.Petersburg)/WHO] to evaluate the significance of self-examination for the early detection of breast cancer]. *Voprosy onkologii*. 2003;49(4):434-41.
 65. Mann RM, Hoogeveen YL, Blickman JG, Boetes C. MRI compared to conventional diagnostic work-up in the detection and evaluation of invasive lobular carcinoma of the breast: a review of existing literature. *Breast cancer research and treatment*. 2008;107(1):1-14.
 66. Turnbull L, Brown S, Harvey I, Olivier C, Drew P, Napp V, et al. Comparative effectiveness of MRI in breast cancer (COMICE) trial: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375(9714):563-71.
 67. Wahl RL, Siegel BA, Coleman RE, Gatsonis CG. Prospective multicenter study of axillary nodal staging by positron emission tomography in breast cancer: a report of the staging breast cancer with PET Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(2):277-85.
 68. Jansson T, Westlin JE, Ahlstrom H, Lilja A, Langstrom B, Bergh J. Positron emission tomography studies in patients with locally advanced and/or metastatic breast cancer: a method for early therapy evaluation? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1995;13(6):1470-7.
 69. Schneider-Kolsky ME, Hart S, Fox J, Midolo P, Stuckey J, Hofman M, et al. The role of chemotherapeutic drugs in the evaluation of breast tumour response to chemotherapy using serial FDG-PET. *Breast cancer research : BCR*. 2010;12(3):R37.
 70. Kooistra B, Wauters C, Strobbe L, Wobbes T. Preoperative cytological and histological diagnosis of breast lesions: A critical review. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2010;36(10):934-40.

71. Svensk Förening för Patologi. KVASt-dokument. Available from: <http://www.svfp.se/node/3>.
72. Simmons C, Miller N, Geddie W, Gianfelice D, Oldfield M, Dranitsaris G, et al. Does confirmatory tumor biopsy alter the management of breast cancer patients with distant metastases? *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2009;20(9):1499-504.
73. Thompson AM, Jordan LB, Quinlan P, Anderson E, Skene A, Dewar JA, et al. Prospective comparison of switches in biomarker status between primary and recurrent breast cancer: the Breast Recurrence In Tissues Study (BRITS). *Breast cancer research : BCR*. 2010;12(6):R92.
74. Lindström L, Howell, Sacha., Åström, G., Wilking, U., Lidbrin, E., Armstrong, A., Karlsson, E., Hatschek, Thomas., Bergh, J. Controversies in the Management of Metastatic Breast Cancer: Biologic Evaluation of Breast Cancer - should metastases be biopsied?: American Society of Clinical Oncology; 2010.
75. Lindstrom LS, Karlsson E, Wilking UM, Johansson U, Hartman J, Lidbrink EK, et al. Clinically used breast cancer markers such as estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2 are unstable throughout tumor progression. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(21):2601-8.
76. Wilking U, Karlsson E, Skoog L, Hatschek T, Lidbrink E, Elmberger G, et al. HER2 status in a population-derived breast cancer cohort: discordances during tumor progression. *Breast cancer research and treatment*. 2011;125(2):553-61.
77. Falck AK, Bendahl PO, Chebil G, Olsson H, Ferno M, Ryden L. Biomarker expression and St Gallen molecular subtype classification in primary tumours, synchronous lymph node metastases and asynchronous relapses in primary breast cancer patients with 10 years' follow-up. *Breast cancer research and treatment*. 2013;140(1):93-104.
78. TNM, Classification of Malignant Tumours. Available from: <http://www.uicc.org/resources/tnm>.
79. Pinder SE, Ellis IO, Galea M, O'Rourke S, Blamey RW, Elston CW. Pathological prognostic factors in breast cancer. III. Vascular invasion: relationship with recurrence and survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1994;24(1):41-7.
80. Ejlertsen B, Jensen MB, Rank F, Rasmussen BB, Christiansen P, Kroman N, et al. Population-based study of peritumoral lymphovascular invasion and outcome among patients with operable breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2009;101(10):729-35.
81. 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. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2013;24(9):2206-23.
82. KVASt-dokument brösttumörer. Available from: <http://www.svfp.se/node/214>.

83. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2001;98(19):10869-74.
84. van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, Dai H, Hart AA, Voskuil DW, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2002;347(25):1999-2009.
85. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(23):3726-34.
86. Drukker CA, Bueno-de-Mesquita JM, Retel VP, van Harten WH, van Tinteren H, Wesseling J, et al. A prospective evaluation of a breast cancer prognosis signature in the observational RASTER study. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2013;133(4):929-36.
87. Parker JS, Mullins M, Cheang MC, Leung S, Voduc D, Vickery T, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(8):1160-7.
88. Chia SK, Bramwell VH, Tu D, Shepherd LE, Jiang S, Vickery T, et al. A 50-gene intrinsic subtype classifier for prognosis and prediction of benefit from adjuvant tamoxifen. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2012;18(16):4465-72.
89. Hammond ME, Hayes DF, Wolff AC, Mangu PB, Temin S. American society of clinical oncology/college of american pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Journal of oncology practice / American Society of Clinical Oncology*. 2010;6(4):195-7.
90. Prat A, Ellis MJ, Perou CM. Practical implications of gene-expression-based assays for breast oncologists. *Nature reviews Clinical oncology*. 2012;9(1):48-57.
91. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2012;490(7418):61-70.
92. Curtis C, Shah SP, Chin SF, Turashvili G, Rueda OM, Dunning MJ, et al. The genomic and transcriptomic architecture of 2,000 breast tumours reveals novel subgroups. *Nature*. 2012;486(7403):346-52.
93. Banerji S, Cibulskis K, Rangel-Escareno C, Brown KK, Carter SL, Frederick AM, et al. Sequence analysis of mutations and translocations across breast cancer subtypes. *Nature*. 2012;486(7403):405-9.
94. Gillis CR, Hole DJ. Survival outcome of care by specialist surgeons in breast cancer: a study of 3786 patients in the west of Scotland. *Bmj*. 1996;312(7024):145-8.
95. Gabel M, Hilton NE, Nathanson SD. Multidisciplinary breast cancer clinics. Do they work? *Cancer*. 1997;79(12):2380-4.
96. Chang JH, Vines E, Bertsch H, Fraker DL, Czerniecki BJ, Rosato EF, et al. The impact of a multidisciplinary breast cancer center on

- recommendations for patient management: the University of Pennsylvania experience. *Cancer*. 2001;91(7):1231-7.
97. Dooley WC, Bong J, Parker J. Mechanisms of improved outcomes for breast cancer between surgical oncologists and general surgeons. *Annals of surgical oncology*. 2011;18(12):3248-51.
 98. Houssami N, Sainsbury R. Breast cancer: multidisciplinary care and clinical outcomes. *European journal of cancer*. 2006;42(15):2480-91.
 99. Patkar V, Acosta D, Davidson T, Jones A, Fox J, Keshtgar M. Cancer multidisciplinary team meetings: evidence, challenges, and the role of clinical decision support technology. *International journal of breast cancer*. 2011;2011:831605.
 100. Bergh J, Jonsson PE, Glimelius B, Nygren P, Care SB-gSCoTAiH. A systematic overview of chemotherapy effects in breast cancer. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*. 2001;40(2-3):253-81.
 101. Mieog JS, van der Hage JA, van de Velde CJ. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2007(2):CD005002.
 102. 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.
 103. Bear HD, Anderson S, Brown A, Smith R, Mamounas EP, Fisher B, et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(22):4165-74.
 104. Bear HD, Anderson S, Smith RE, Geyer CE, Jr., Mamounas EP, Fisher B, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(13):2019-27.
 105. Bonnefoi H, Piccart M, Bogaerts J, Mauriac L, Fumoleau P, Brain E, et al. TP53 status for prediction of sensitivity to taxane versus non-taxane neoadjuvant chemotherapy in breast cancer (EORTC 10994/BIG 1-00): a randomised phase 3 trial. *The lancet oncology*. 2011;12(6):527-39.
 106. Evans TR, Yellowlees A, Foster E, Earl H, Cameron DA, Hutcheon AW, et al. Phase III randomized trial of doxorubicin and docetaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as primary medical therapy in women with breast cancer: an anglo-celtic cooperative oncology group study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(13):2988-95.
 107. Buzdar AU, Singletary SE, Valero V, Booser DJ, Ibrahim NK, Rahman Z, et al. Evaluation of paclitaxel in adjuvant chemotherapy for patients with operable breast cancer: preliminary data of a prospective randomized trial. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2002;8(5):1073-9.
 108. von Minckwitz G, Untch M, Nuesch E, Loibl S, Kaufmann M, Kummel S, et al. Impact of treatment characteristics on response of

- different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neo-adjuvant chemotherapy trials. *Breast cancer research and treatment*. 2011;125(1):145-56.
109. von Minckwitz G, Blohmer JU, Costa SD, Denkert C, Eidtmann H, Eiermann W, et al. Response-guided neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(29):3623-30.
 110. Valachis A, Mauri D, Polyzos NP, Chlouverakis G, Mavroudis D, Georgoulas V. Trastuzumab combined to neoadjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast*. 2011;20(6):485-90.
 111. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet*. 2010;375(9712):377-84.
 112. Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK, Francis D, Broglio KR, Theriault RL, et al. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2007;13(1):228-33.
 113. ACOSOG Z1041 (Alliance): Definitive analysis of randomized neoadjuvant trial comparing FEC followed by Paclitaxel plus Trastuzumab (FEC → P+T) with Paclitaxel plus Trastuzumab followed by FEC plus Trastuzumab (P+T → FEC+T) in HER-2+ operable Breast Cancer. . ASCO 2013.
 114. von Minckwitz G, Rezai M, Loibl S, Fasching PA, Huober J, Tesch H, et al. Capecitabine in addition to anthracycline- and taxane-based neoadjuvant treatment in patients with primary breast cancer: phase III GeparQuattro study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(12):2015-23.
 115. Untch M, Muscholl M, Tjulandin S, Jonat W, Meerpohl HG, Lichinitser M, et al. First-line trastuzumab plus epirubicin and cyclophosphamide therapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: cardiac safety and efficacy data from the Herceptin, Cyclophosphamide, and Epirubicin (HERCULES) trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(9):1473-80.
 116. Valachis A, Nearchou A, Lind P, Mauri D. Lapatinib, trastuzumab or the combination added to preoperative chemotherapy for breast cancer: a meta-analysis of randomized evidence. *Breast cancer research and treatment*. 2012;135(3):655-62.
 117. 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. *The lancet oncology*. 2012;13(1):25-32.

118. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, Di Cosimo S, de Azambuja E, Aura C, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2012;379(9816):633-40.
119. Perez EA, Holmes E, de Azambuja E, Dueck A, Baselga J, Viale G, et al. Disease-free survival (DFS) in the lapatinib alone arm and expanded results of the phase III ALTTO trial (BIG 2-06; NCCTG [Alliance] N063D) in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer (EBC). *ESMO*; Madrid 2014.
120. Bear HD, Tang G, Rastogi P, Geyer CE, Jr., Robidoux A, Atkins JN, et al. Bevacizumab added to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2012;366(4):310-20.
121. von Minckwitz G, Eidtmann H, Rezai M, Fasching PA, Tesch H, Eggemann H, et al. Neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab for HER2-negative breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2012;366(4):299-309.
122. Hind D, Wyld L, Beverley CB, Reed MW. Surgery versus primary endocrine therapy for operable primary breast cancer in elderly women (70 years plus). *The Cochrane database of systematic reviews*. 2006(1):CD004272.
123. Beresford MJ, Ravichandran D, Makris A. Neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer. *Cancer treatment reviews*. 2007;33(1):48-57.
124. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, Llombart-Cussac A, Eremin J, Vinholes J, et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2001;12(11):1527-32.
125. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Blohmer JU, et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(22):5108-16.
126. Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S, Bines J, Takatsuka Y, Petrakova K, et al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the Pre-Operative "Arimidex" Compared to Tamoxifen (PROACT) trial. *Cancer*. 2006;106(10):2095-103.
127. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *The New England journal of medicine*. 1995;333(22):1456-61.
128. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2002;347(16):1233-41.
129. Morris AD, Morris RD, Wilson JF, White J, Steinberg S, Okunieff P, et al. Breast-conserving therapy vs mastectomy in early-stage breast

- cancer: a meta-analysis of 10-year survival. *The cancer journal from Scientific American*. 1997;3(1):6-12.
130. 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. *The lancet oncology*. 2012;13(4):412-9.
 131. Veronesi U, Banfi A, Salvadori B, Luini A, Saccozzi R, Zucali R, et al. Breast conservation is the treatment of choice in small breast cancer: long-term results of a randomized trial. *European journal of cancer*. 1990;26(6):668-70.
 132. Veronesi U, Volterrani F, Luini A, Saccozzi R, Del Vecchio M, Zucali R, et al. Quadrantectomy versus lumpectomy for small size breast cancer. *European journal of cancer*. 1990;26(6):671-3.
 133. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2002;347(16):1227-32.
 134. EBCTCG, Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, 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. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet*. 2005;366(9503):2087-106.
 135. EBCTCG, Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet*. 2011;378(9804):1707-16.
 136. EBCTCG. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet*. 2000;355(9217):1757-70.
 137. Park CC, Mitsumori M, Nixon A, Recht A, Connolly J, Gelman R, et al. Outcome at 8 years after breast-conserving surgery and radiation therapy for invasive breast cancer: influence of margin status and systemic therapy on local recurrence. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(8):1668-75.
 138. Gage I, Schnitt SJ, Nixon AJ, Silver B, Recht A, Troyan SL, et al. Pathologic margin involvement and the risk of recurrence in patients treated with breast-conserving therapy. *Cancer*. 1996;78(9):1921-8.
 139. Cowen D, Houvenaeghel G, Bardou V, Jacquemier J, Bauriant E, Conte M, et al. Local and distant failures after limited surgery with positive margins and radiotherapy for node-negative breast cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2000;47(2):305-12.
 140. Peterson ME, Schultz DJ, Reynolds C, Solin LJ. Outcomes in breast cancer patients relative to margin status after treatment with breast-conserving surgery and radiation therapy: the University of Pennsylvania experience. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1999;43(5):1029-35.

141. Singletary SE. Surgical margins in patients with early-stage breast cancer treated with breast conservation therapy. *American journal of surgery*. 2002;184(5):383-93.
142. Luini A, Rososchansky J, Gatti G, Zurrida S, Caldarella P, Viale G, et al. The surgical margin status after breast-conserving surgery: discussion of an open issue. *Breast cancer research and treatment*. 2009;113(2):397-402.
143. Morrow M. Breast conservation and negative margins: how much is enough? *Breast*. 2009;18 Suppl 3:S84-6.
144. Kurniawan ED, Wong MH, Windle I, Rose A, Mou A, Buchanan M, et al. Predictors of surgical margin status in breast-conserving surgery within a breast screening program. *Annals of surgical oncology*. 2008;15(9):2542-9.
145. McCahill LE, Single RM, Aiello Bowles EJ, Feigelson HS, James TA, Barney T, et al. Variability in reexcision following breast conservation surgery. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2012;307(5):467-75.
146. Freedman G, Fowble B, Hanlon A, Nicolaou N, Fein D, Hoffman J, et al. Patients with early stage invasive cancer with close or positive margins treated with conservative surgery and radiation have an increased risk of breast recurrence that is delayed by adjuvant systemic therapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1999;44(5):1005-15.
147. Kuerer HM, Singletary SE, Buzdar AU, Ames FC, Valero V, Buchholz TA, et al. Surgical conservation planning after neoadjuvant chemotherapy for stage II and operable stage III breast carcinoma. *American journal of surgery*. 2001;182(6):601-8.
148. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*. 2001(30):96-102.
149. Stebbing JJ, Gaya A. The evidence-based use of induction chemotherapy in breast cancer. *Breast cancer (Tokyo, Japan)*. 2001;8(1):23-37.
150. Rowell NP. Are mastectomy resection margins of clinical relevance? A systematic review. *Breast*. 2010;19(1):14-22.
151. Axelsson CK, Mouridsen HT, Zedeler K. Axillary dissection of level I and II lymph nodes is important in breast cancer classification. The Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *European journal of cancer*. 1992;28a(8-9):1415-8.
152. Graversen HP, Blichert-Toft M, Andersen JA, Zedeler K. Breast cancer: risk of axillary recurrence in node-negative patients following partial dissection of the axilla. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 1988;14(5):407-12.
153. Kiricuta CI, Tausch J. A mathematical model of axillary lymph node involvement based on 1446 complete axillary dissections in patients with breast carcinoma. *Cancer*. 1992;69(10):2496-501.
154. Lin PP, Allison DC, Wainstock J, Miller KD, Dooley WC, Friedman N, et al. Impact of axillary lymph node dissection on the therapy of breast

- cancer patients. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1993;11(8):1536-44.
155. Sacre RA. Clinical evaluation of axillary lymph nodes compared to surgical and pathological findings. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 1986;12(2):169-73.
 156. Ravdin PM, De Laurentiis M, Vendely T, Clark GM. Prediction of axillary lymph node status in breast cancer patients by use of prognostic indicators. *Journal of the National Cancer Institute*. 1994;86(23):1771-5.
 157. Weir L, Speers C, D'Yachkova Y, Olivotto IA. Prognostic significance of the number of axillary lymph nodes removed in patients with node-negative breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002;20(7):1793-9.
 158. Bland KI, Scott-Conner CE, Menck H, Winchester DP. Axillary dissection in breast-conserving surgery for stage I and II breast cancer: a National Cancer Data Base study of patterns of omission and implications for survival. *Journal of the American College of Surgeons*. 1999;188(6):586-95; discussion 95-6.
 159. Polednak AP. Survival of lymph node-negative breast cancer patients in relation to number of lymph nodes examined. *Annals of surgery*. 2003;237(2):163-7.
 160. 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. *The New England journal of medicine*. 1997;337(14):949-55.
 161. 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.
 162. Ivens D, Hoe AL, Podd TJ, Hamilton CR, Taylor I, Royle GT. Assessment of morbidity from complete axillary dissection. *British journal of cancer*. 1992;66(1):136-8.
 163. Kissin MW, Querci della Rovere G, Easton D, Westbury G. Risk of lymphoedema following the treatment of breast cancer. *The British journal of surgery*. 1986;73(7):580-4.
 164. Liljegren G, Holmberg L. Arm morbidity after sector resection and axillary dissection with or without postoperative radiotherapy in breast cancer stage I. Results from a randomised trial. Uppsala-Orebro Breast Cancer Study Group. *European journal of cancer*. 1997;33(2):193-9.
 165. Yeoh EK, Denham JW, Davies SA, Spittle MF. Primary breast cancer. Complications of axillary management. *Acta radiologica Oncology*. 1986;25(2):105-8.
 166. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, Yeatman T, Balducci L, Ku N, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1996;276(22):1818-22.
 167. Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, Statman R. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *Journal of clinical oncology :*

- official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1997;15(6):2345-50.
168. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Shriver C, et al. The sentinel node in breast cancer--a multicenter validation study. *The New England journal of medicine*. 1998;339(14):941-6.
 169. O'Hea BJ, Hill AD, El-Shirbiny AM, Yeh SD, Rosen PP, Coit DG, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: initial experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Journal of the American College of Surgeons*. 1998;186(4):423-7.
 170. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Galimberti V, Luini A, Zurrada S, et al. Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a large series. *Journal of the National Cancer Institute*. 1999;91(4):368-73.
 171. Kuehn T, Vogl FD, Helms G, Pueckler SV, Schirrmester H, Strueber R, et al. Sentinel-node biopsy for axillary staging in breast cancer: results from a large prospective German multi-institutional trial. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2004;30(3):252-9.
 172. Bergkvist L, Frisell J, Liljegren G, Celebioglu F, Damm S, Thorn M. Multicentre study of detection and false-negative rates in sentinel node biopsy for breast cancer. *The British journal of surgery*. 2001;88(12):1644-8.
 173. Bergkvist L, Frisell J. Multicentre validation study of sentinel node biopsy for staging in breast cancer. *The British journal of surgery*. 2005;92(10):1221-4.
 174. Schrenk P, Rieger R, Shamiyeh A, Wayand W. Morbidity following sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection for patients with breast carcinoma. *Cancer*. 2000;88(3):608-14.
 175. Sener SF, Winchester DJ, Martz CH, Feldman JL, Cavanaugh JA, Winchester DP, et al. Lymphedema after sentinel lymphadenectomy for breast carcinoma. *Cancer*. 2001;92(4):748-52.
 176. Blanchard DK, Donohue JH, Reynolds C, Grant CS. Relapse and morbidity in patients undergoing sentinel lymph node biopsy alone or with axillary dissection for breast cancer. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 2003;138(5):482-7; discussion 7-8.
 177. Giuliano AE, Haigh PI, Brennan MB, Hansen NM, Kelley MC, Ye W, et al. Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node-negative breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(13):2553-9.
 178. Roumen RM, Kuijt GP, Liem IH, van Beek MW. Treatment of 100 patients with sentinel node-negative breast cancer without further axillary dissection. *The British journal of surgery*. 2001;88(12):1639-43.
 179. Veronesi U, Galimberti V, Zurrada S, Pigatto F, Veronesi P, Robertson C, et al. Sentinel lymph node biopsy as an indicator for axillary dissection in early breast cancer. *European journal of cancer*. 2001;37(4):454-8.
 180. Chung MA, Steinhoff MM, Cady B. Clinical axillary recurrence in breast cancer patients after a negative sentinel node biopsy. *American journal of surgery*. 2002;184(4):310-4.

181. Ponzzone R, Biglia N, Maggiorotto F, Kubatzki F, Elia O, De Rosa G, et al. Sentinel node dissection as definitive treatment for node negative breast cancer patients. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2003;29(9):703-6.
182. Reitsamer R, Peintinger F, Prokop E, Rettenbacher L, Menzel C. 200 Sentinel lymph node biopsies without axillary lymph node dissection -- no axillary recurrences after a 3-year follow-up. *British journal of cancer*. 2004;90(8):1551-4.
183. Bergkvist L, de Boniface J, Jonsson PE, Ingvar C, Liljegren G, Frisell J. Axillary recurrence rate after negative sentinel node biopsy in breast cancer: three-year follow-up of the Swedish Multicenter Cohort Study. *Annals of surgery*. 2008;247(1):150-6.
184. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 2006;98(9):599-609.
185. 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. *The New England journal of medicine*. 2003;349(6):546-53.
186. Frisell J, Bergqvist L, Liljegren G, Thorn M, Damm S, Rydman H, et al. Sentinel node in breast cancer--a Swedish pilot study of 75 patients. *The European journal of surgery = Acta chirurgica*. 2001;167(3):179-83.
187. Moody LC, Wen X, McKnight T, Chao C. Indications for sentinel lymph node biopsy in multifocal and multicentric breast cancer. *Surgery*. 2012;152(3):389-96.
188. Jansen L, Doting MH, Rutgers EJ, de Vries J, Olmos RA, Nieweg OE. Clinical relevance of sentinel lymph nodes outside the axilla in patients with breast cancer. *The British journal of surgery*. 2000;87(7):920-5.
189. Brogi E, Torres-Matundan E, Tan LK, Cody HS, 3rd. The results of frozen section, touch preparation, and cytological smear are comparable for intraoperative examination of sentinel lymph nodes: a study in 133 breast cancer patients. *Annals of surgical oncology*. 2005;12(2):173-80.
190. Celebioglu F, Sylvan M, Perbeck L, Bergkvist L, Frisell J. Intraoperative sentinel lymph node examination by frozen section, immunohistochemistry and imprint cytology during breast surgery--a prospective study. *European journal of cancer*. 2006;42(5):617-20.
191. Andersson Y, Frisell J, Sylvan M, de Boniface J, Bergkvist L. Breast cancer survival in relation to the metastatic tumor burden in axillary lymph nodes. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(17):2868-73.
192. Maaskant-Braat AJ, Voogd AC, Roumen RM, Nieuwenhuijzen GA. Repeat sentinel node biopsy in patients with locally recurrent breast cancer: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Breast cancer research and treatment*. 2013;138(1):13-20.
193. Buchanan CL, Dorn PL, Fey J, Giron G, Naik A, Mendez J, et al. Locoregional recurrence after mastectomy: incidence and outcomes. *Journal of the American College of Surgeons*. 2006;203(4):469-74.

194. Waeber M, Castiglione-Gertsch M, Dietrich D, Thurlimann B, Goldhirsch A, Brunner KW, et al. Adjuvant therapy after excision and radiation of isolated postmastectomy locoregional breast cancer recurrence: definitive results of a phase III randomized trial (SAKK 23/82) comparing tamoxifen with observation. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2003;14(8):1215-21.
195. Aebi S, Gelber S, Láng I, Anderson S.J., Robidoux A., Martin M., Nortier J.W.R., Mamounas E.P., Geyer C.E., Maibach R. Jr., Gelber R.D., Wolmark N., Wapnir I. Chemotherapy prolongs survival for isolated local or regional recurrence of breast cancer: The CALOR trial (Chemotherapy as Adjuvant for Locally Recurrent breast cancer; IBCSG 27-02, NSABP B-37, BIG 1-02). *Cancer research*. 2012;72(24).
196. Bafford AC, Burstein HJ, Barkley CR, Smith BL, Lipsitz S, Iglehart JD, et al. Breast surgery in stage IV breast cancer: impact of staging and patient selection on overall survival. *Breast cancer research and treatment*. 2009;115(1):7-12.
197. 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. *Annals of surgery*. 2010;252(3):426-32; discussion 32-3.
198. 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. *The lancet oncology*. 2013;14(4):297-305.
199. Zhang L, Liu C, Wang W, Xu X, Chen B. Is optimal timing of sentinel lymph node biopsy before neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer? A literature review. *Surgical oncology*. 2012;21(4):252-6.
200. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *The lancet oncology*. 2013;14(7):609-18.
201. Iwuchukwu OC, Harvey JR, Dordea M, Critchley AC, Drew PJ. The role of oncoplastic therapeutic mammoplasty in breast cancer surgery--a review. *Surgical oncology*. 2012;21(2):133-41.
202. Asken MJ. Psychoemotional aspects of mastectomy: a review of recent literature. *The American journal of psychiatry*. 1975;132(1):56-9.
203. Morris T, Greer HS, White P. Psychological and social adjustment to mastectomy: a two-year follow-up study. *Cancer*. 1977;40(5):2381-7.
204. Maguire GP, Lee EG, Bevington DJ, Kuchemann CS, Crabtree RJ, Cornell CE. Psychiatric problems in the first year after mastectomy. *British medical journal*. 1978;1(6118):963-5.
205. Meyer L, Aspegren K. Long-term psychological sequelae of mastectomy and breast conserving treatment for breast cancer. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*. 1989;28(1):13-8.
206. Ganz PA, Schag AC, Lee JJ, Polinsky ML, Tan SJ. Breast conservation versus mastectomy. Is there a difference in psychological adjustment or quality of life in the year after surgery? *Cancer*. 1992;69(7):1729-38.

207. Moyer A. Psychosocial outcomes of breast-conserving surgery versus mastectomy: a meta-analytic review. *Health psychology : official journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association*. 1997;16(3):284-98.
208. Fang SY, Shu BC, Chang YJ. The effect of breast reconstruction surgery on body image among women after mastectomy: a meta-analysis. *Breast cancer research and treatment*. 2013;137(1):13-21.
209. Dean C, Chetty U, Forrest AP. Effects of immediate breast reconstruction on psychosocial morbidity after mastectomy. *Lancet*. 1983;1(8322):459-62.
210. Wilkins EG, Cederna PS, Lowery JC, Davis JA, Kim HM, Roth RS, et al. Prospective analysis of psychosocial outcomes in breast reconstruction: one-year postoperative results from the Michigan Breast Reconstruction Outcome Study. *Plastic and reconstructive surgery*. 2000;106(5):1014-25; discussion 26-7.
211. Al-Ghazal SK, Sully L, Fallowfield L, Blamey RW. The psychological impact of immediate rather than delayed breast reconstruction. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2000;26(1):17-9.
212. Elder EE, Brandberg Y, Bjorklund T, Rylander R, Lagergren J, Jurell G, et al. Quality of life and patient satisfaction in breast cancer patients after immediate breast reconstruction: a prospective study. *Breast*. 2005;14(3):201-8.
213. Brandberg Y, Malm M, Blomqvist L. A prospective and randomized study, "SVEA," comparing effects of three methods for delayed breast reconstruction on quality of life, patient-defined problem areas of life, and cosmetic result. *Plastic and reconstructive surgery*. 2000;105(1):66-74; discussion 5-6.
214. Matory WE, Jr., Wertheimer M, Fitzgerald TJ, Walton RL, Love S, Matory WE. Aesthetic results following partial mastectomy and radiation therapy. *Plastic and reconstructive surgery*. 1990;85(5):739-46.
215. Liljegren G, Holmberg L, Westman G. The cosmetic outcome in early breast cancer treated with sector resection with or without radiotherapy. Uppsala-Orebro Breast Cancer Study Group. *European journal of cancer*. 1993;29a(15):2083-9.
216. Al-Ghazal SK, Fallowfield L, Blamey RW. Patient evaluation of cosmetic outcome after conserving surgery for treatment of primary breast cancer. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 1999;25(4):344-6.
217. Bajaj AK, Kon PS, Oberg KC, Miles DA. Aesthetic outcomes in patients undergoing breast conservation therapy for the treatment of localized breast cancer. *Plastic and reconstructive surgery*. 2004;114(6):1442-9.
218. Vrieling C, Collette L, Fourquet A, Hoogenraad WJ, Horiot JH, Jager JJ, et al. The influence of patient, tumor and treatment factors on the cosmetic results after breast-conserving therapy in the EORTC 'boost vs. no boost' trial. EORTC Radiotherapy and Breast Cancer Cooperative Groups. *Radiotherapy and oncology : journal of the*

- European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2000;55(3):219-32.
219. Cochrane RA, Valasiadou P, Wilson AR, Al-Ghazal SK, Macmillan RD. Cosmesis and satisfaction after breast-conserving surgery correlates with the percentage of breast volume excised. *The British journal of surgery*. 2003;90(12):1505-9.
 220. Aspegren K, Holmberg L, Adami HO. Standardization of the surgical technique in breast-conserving treatment of mammary cancer. *The British journal of surgery*. 1988;75(8):807-10.
 221. Clough KB, Kroll SS, Audretsch W. An approach to the repair of partial mastectomy defects. *Plastic and reconstructive surgery*. 1999;104(2):409-20.
 222. Clough KB, Lewis JS, Couturaud B, Fitoussi A, Nos C, Falcou MC. Oncoplastic techniques allow extensive resections for breast-conserving therapy of breast carcinomas. *Annals of surgery*. 2003;237(1):26-34.
 223. McCulley SJ, Durani P, Macmillan RD. Therapeutic mammoplasty for centrally located breast tumors. *Plastic and reconstructive surgery*. 2006;117(2):366-73.
 224. Asgeirsson KS, Rasheed T, McCulley SJ, Macmillan RD. Oncological and cosmetic outcomes of oncoplastic breast conserving surgery. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2005;31(8):817-23.
 225. Woerdeman LA, Hage JJ, Thio EA, Zoetmulder FA, Rutgers EJ. Breast-conserving therapy in patients with a relatively large (T2 or T3) breast cancer: long-term local control and cosmetic outcome of a feasibility study. *Plastic and reconstructive surgery*. 2004;113(6):1607-16.
 226. Munhoz AM, Montag E, Arruda EG, Aldrighi C, Gemperli R, Aldrighi JM, et al. Critical analysis of reduction mammoplasty techniques in combination with conservative breast surgery for early breast cancer treatment. *Plastic and reconstructive surgery*. 2006;117(4):1091-103; discussion 104-7.
 227. Clough KB, Nos C, Salmon RJ, Soussaline M, Durand JC. Conservative treatment of breast cancers by mammoplasty and irradiation: a new approach to lower quadrant tumors. *Plastic and reconstructive surgery*. 1995;96(2):363-70.
 228. McCulley SJ, Macmillan RD. Planning and use of therapeutic mammoplasty--Nottingham approach. *British journal of plastic surgery*. 2005;58(7):889-901.
 229. Moody AM, Mayles WP, Bliss JM, A'Hern RP, Owen JR, Regan J, et al. The influence of breast size on late radiation effects and association with radiotherapy dose inhomogeneity. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 1994;33(2):106-12.
 230. Back M, Guerrieri M, Wratten C, Steigler A. Impact of radiation therapy on acute toxicity in breast conservation therapy for early breast cancer. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*. 2004;16(1):12-6.

231. Gray JR, McCormick B, Cox L, Yahalom J. Primary breast irradiation in large-breasted or heavy women: analysis of cosmetic outcome. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1991;21(2):347-54.
232. Berrino P, Campora E, Santi P. Postquadrantectomy breast deformities: classification and techniques of surgical correction. *Plastic and reconstructive surgery*. 1987;79(4):567-72.
233. Clough KB, Cuminet J, Fitoussi A, Nos C, Mosseri V. Cosmetic sequelae after conservative treatment for breast cancer: classification and results of surgical correction. *Annals of plastic surgery*. 1998;41(5):471-81.
234. Kronowitz SJ, Feledy JA, Hunt KK, Kuerer HM, Youssef A, Koutz CA, et al. Determining the optimal approach to breast reconstruction after partial mastectomy. *Plastic and reconstructive surgery*. 2006;117(1):1-11; discussion 2-4.
235. Spear SL, Willey SC, Feldman ED, Cocilovo C, Sidawy M, Al-Attar A, et al. Nipple-sparing mastectomy for prophylactic and therapeutic indications. *Plastic and reconstructive surgery*. 2011;128(5):1005-14.
236. Noone RB, Frazier TG, Noone GC, Blanchet NP, Murphy JB, Rose D. Recurrence of breast carcinoma following immediate reconstruction: a 13-year review. *Plastic and reconstructive surgery*. 1994;93(1):96-106; discussion 7-8.
237. Patel RT, Webster DJ, Mansel RE, Hughes LE. Is immediate postmastectomy reconstruction safe in the long-term? *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 1993;19(4):372-5.
238. Ringberg A, Tengrup I, Aspegren K, Palmer B. Immediate breast reconstruction after mastectomy for cancer. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 1999;25(5):470-6.
239. Vandeweyer E, Hertens D, Nogaret JM, Deraemaeker R. Immediate breast reconstruction with saline-filled implants: no interference with the oncologic outcome? *Plastic and reconstructive surgery*. 2001;107(6):1409-12.
240. McCarthy CM, Pusic AL, Disa JJ, McCormick BL, Montgomery LL, Cordeiro PG. Unilateral postoperative chest wall radiotherapy in bilateral tissue expander/implant reconstruction patients: a prospective outcomes analysis. *Plastic and reconstructive surgery*. 2005;116(6):1642-7.
241. 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 research and treatment*. 2011;127(2):439-46.
242. McCarthy CM, Pusic AL, Sclafani L, Buchanan C, Fey JV, Disa JJ, et al. Breast cancer recurrence following prosthetic, postmastectomy reconstruction: incidence, detection, and treatment. *Plastic and reconstructive surgery*. 2008;121(2):381-8.
243. Petit JY, Gentilini O, Rotmensz N, Rey P, Rietjens M, Garusi C, et al. Oncological results of immediate breast reconstruction: long term

- follow-up of a large series at a single institution. *Breast cancer research and treatment*. 2008;112(3):545-9.
244. Patani N, Mokbel K. Oncological and aesthetic considerations of skin-sparing mastectomy. *Breast cancer research and treatment*. 2008;111(3):391-403.
 245. Isern AE, Manjer J, Malina J, Loman N, Martensson T, Bofin A, et al. Risk of recurrence following delayed large flap reconstruction after mastectomy for breast cancer. *The British journal of surgery*. 2011;98(5):659-66.
 246. Kroll SS, Ames F, Singletary SE, Schusterman MA. The oncologic risks of skin preservation at mastectomy when combined with immediate reconstruction of the breast. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1991;172(1):17-20.
 247. Carlson GW, Bostwick J, 3rd, Styblo TM, Moore B, Bried JT, Murray DR, et al. Skin-sparing mastectomy. Oncologic and reconstructive considerations. *Annals of surgery*. 1997;225(5):570-5; discussion 5-8.
 248. Slavin SA, Schnitt SJ, Duda RB, Houlihan MJ, Koufman CN, Morris DJ, et al. Skin-sparing mastectomy and immediate reconstruction: oncologic risks and aesthetic results in patients with early-stage breast cancer. *Plastic and reconstructive surgery*. 1998;102(1):49-62.
 249. Medina-Franco H, Vasconez LO, Fix RJ, Heslin MJ, Beenken SW, Bland KI, et al. Factors associated with local recurrence after skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction for invasive breast cancer. *Annals of surgery*. 2002;235(6):814-9.
 250. Nava MB, Cortinovis U, Ottolenghi J, Riggio E, Pennati A, Catanuto G, et al. Skin-reducing mastectomy. *Plastic and reconstructive surgery*. 2006;118(3):603-10; discussion 11-3.
 251. Lanitis S, Tekkis PP, Sgourakis G, Dimopoulos N, Al Mufti R, Hadjiminis DJ. Comparison of skin-sparing mastectomy versus non-skin-sparing mastectomy for breast cancer: a meta-analysis of observational studies. *Annals of surgery*. 2010;251(4):632-9.
 252. Newman MI, Swartz KA, Samson MC, Mahoney CB, Diab K. The true incidence of near-term postoperative complications in prosthetic breast reconstruction utilizing human acellular dermal matrices: a meta-analysis. *Aesthetic plastic surgery*. 2011;35(1):100-6.
 253. Dieterich M, Paepke S, Zwiefel K, Dieterich H, Blohmer J, Faridi A, et al. Implant-based breast reconstruction using a titanium-coated polypropylene mesh (TiLOOP Bra): a multicenter study of 231 cases. *Plastic and reconstructive surgery*. 2013;132(1):8e-19e.
 254. Dietz J, Lundgren P, Veeramani A, O'Rourke C, Bernard S, Djohan R, et al. Autologous inferior dermal sling (autoderm) with concomitant skin-envelope reduction mastectomy: an excellent surgical choice for women with macromastia and clinically significant ptosis. *Annals of surgical oncology*. 2012;19(10):3282-8.
 255. Bostwick J, 3rd, Scheffan M. The latissimus dorsi musculocutaneous flap: a one-stage breast reconstruction. *Clinics in plastic surgery*. 1980;7(1):71-8.
 256. Olivari N. The latissimus flap. *British journal of plastic surgery*. 1976;29(2):126-8.
 257. Veber M, Ho Quoc C, Fakiha M, Toussoun G, Delay E. [Lateral Intercostal Artery Perforator (LICAP) flap for lateral breast defect

- reconstruction]. *Annales de chirurgie plastique et esthetique*. 2011;56(6):568-73.
258. Chang DW, Youssef A, Cha S, Reece GP. Autologous breast reconstruction with the extended latissimus dorsi flap. *Plastic and reconstructive surgery*. 2002;110(3):751-9; discussion 60-1.
 259. Delay E, Gounot N, Bouillot A, Zlatoff P, Rivoire M. Autologous latissimus breast reconstruction: a 3-year clinical experience with 100 patients. *Plastic and reconstructive surgery*. 1998;102(5):1461-78.
 260. Hartrampf CR, Jr., Bennett GK. Autogenous tissue reconstruction in the mastectomy patient. A critical review of 300 patients. *Annals of surgery*. 1987;205(5):508-19.
 261. Holmstrom H. The free abdominoplasty flap and its use in breast reconstruction. An experimental study and clinical case report. *Scandinavian journal of plastic and reconstructive surgery*. 1979;13(3):423-27.
 262. Blondeel PN. One hundred free DIEP flap breast reconstructions: a personal experience. *British journal of plastic surgery*. 1999;52(2):104-11.
 263. Gill PS, Hunt JP, Guerra AB, Dellacroce FJ, Sullivan SK, Boraski J, et al. A 10-year retrospective review of 758 DIEP flaps for breast reconstruction. *Plastic and reconstructive surgery*. 2004;113(4):1153-60.
 264. Arnez ZM, Khan U, Pogorelec D, Planinsek F. Breast reconstruction using the free superficial inferior epigastric artery (SIEA) flap. *British journal of plastic surgery*. 1999;52(4):276-9.
 265. Fansa H, Schirmer S, Warnecke IC, Cervelli A, Frerichs O. The transverse myocutaneous gracilis muscle flap: a fast and reliable method for breast reconstruction. *Plastic and reconstructive surgery*. 2008;122(5):1326-33.
 266. Langstein HN, Cheng MH, Singletary SE, Robb GL, Hoy E, Smith TL, et al. Breast cancer recurrence after immediate reconstruction: patterns and significance. *Plastic and reconstructive surgery*. 2003;111(2):712-20; discussion 21-2.
 267. Ribuffo D, Atzeni M, Guerra M, Bucher S, Politi C, Deidda M, et al. Treatment of irradiated expanders: protective lipofilling allows immediate prosthetic breast reconstruction in the setting of postoperative radiotherapy. *Aesthetic plastic surgery*. 2013;37(6):1146-52.
 268. Bonomi R, Betal D, Rapisarda IF, Kalra L, Sajid MS, Johri A. Role of lipomodelling in improving aesthetic outcomes in patients undergoing immediate and delayed reconstructive breast surgery. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2013;39(10):1039-45.
 269. Petit JY, Lohsiriwat V, Clough KB, Sarfati I, Ihrai T, Rietjens M, et al. The oncologic outcome and immediate surgical complications of lipofilling in breast cancer patients: a multicenter study--Milan-Paris-Lyon experience of 646 lipofilling procedures. *Plastic and reconstructive surgery*. 2011;128(2):341-6.
 270. Clough KB, O'Donoghue JM, Fitoussi AD, Nos C, Falcou MC. Prospective evaluation of late cosmetic results following breast

- reconstruction: I. Implant reconstruction. *Plastic and reconstructive surgery*. 2001;107(7):1702-9.
271. Barreau-Pouhaer L, Le MG, Rietjens M, Arriagada R, Contesso G, Martins R, et al. Risk factors for failure of immediate breast reconstruction with prosthesis after total mastectomy for breast cancer. *Cancer*. 1992;70(5):1145-51.
 272. Evans GR, Schusterman MA, Kroll SS, Miller MJ, Reece GP, Robb GL, et al. Reconstruction and the radiated breast: is there a role for implants? *Plastic and reconstructive surgery*. 1995;96(5):1111-5; discussion, 6-8.
 273. Vandeweyer E, Deraemaeker R. Radiation therapy after immediate breast reconstruction with implants. *Plastic and reconstructive surgery*. 2000;106(1):56-8; discussion 9-60.
 274. Krueger EA, Wilkins EG, Strawderman M, Cederna P, Goldfarb S, Vicini FA, et al. Complications and patient satisfaction following expander/implant breast reconstruction with and without radiotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2001;49(3):713-21.
 275. Kronowitz SJ, Robb GL. Breast reconstruction with postmastectomy radiation therapy: current issues. *Plastic and reconstructive surgery*. 2004;114(4):950-60.
 276. Nahabedian MY, Tsangaris T, Momen B, Manson PN. Infectious complications following breast reconstruction with expanders and implants. *Plastic and reconstructive surgery*. 2003;112(2):467-76.
 277. Cordeiro PG, Pusic AL, Disa JJ, McCormick B, VanZee K. Irradiation after immediate tissue expander/implant breast reconstruction: outcomes, complications, aesthetic results, and satisfaction among 156 patients. *Plastic and reconstructive surgery*. 2004;113(3):877-81.
 278. Eriksson M, Anveden L, Celebioglu F, Dahlberg K, Meldahl I, Lagergren J, et al. Radiotherapy in implant-based immediate breast reconstruction: risk factors, surgical outcomes, and patient-reported outcome measures in a large Swedish multicenter cohort. *Breast cancer research and treatment*. 2013;142(3):591-601.
 279. Rogers NE, Allen RJ. Radiation effects on breast reconstruction with the deep inferior epigastric perforator flap. *Plastic and reconstructive surgery*. 2002;109(6):1919-24; discussion 25-6.
 280. Tran NV, Chang DW, Gupta A, Kroll SS, Robb GL. Comparison of immediate and delayed free TRAM flap breast reconstruction in patients receiving postmastectomy radiation therapy. *Plastic and reconstructive surgery*. 2001;108(1):78-82.
 281. Tran NV, Evans GR, Kroll SS, Baldwin BJ, Miller MJ, Reece GP, et al. Postoperative adjuvant irradiation: effects on tranverse rectus abdominis muscle flap breast reconstruction. *Plastic and reconstructive surgery*. 2000;106(2):313-7; discussion 8-20.
 282. Alderman AK, Wilkins EG, Kim HM, Lowery JC. Complications in postmastectomy breast reconstruction: two-year results of the Michigan Breast Reconstruction Outcome Study. *Plastic and reconstructive surgery*. 2002;109(7):2265-74.
 283. Allweis TM, Boisvert ME, Otero SE, Perry DJ, Dubin NH, Priebat DA. Immediate reconstruction after mastectomy for breast cancer does

- not prolong the time to starting adjuvant chemotherapy. *American journal of surgery*. 2002;183(3):218-21.
284. Mortenson MM, Schneider PD, Khatri VP, Stevenson TR, Whetzel TP, Sommerhaug EJ, et al. Immediate breast reconstruction after mastectomy increases wound complications: however, initiation of adjuvant chemotherapy is not delayed. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 2004;139(9):988-91.
 285. Taylor CW, Kumar S. The effect of immediate breast reconstruction on adjuvant chemotherapy. *Breast*. 2005;14(1):18-21.
 286. Wilson CR, Brown IM, Weiller-Mithoff E, George WD, Doughty JC. Immediate breast reconstruction does not lead to a delay in the delivery of adjuvant chemotherapy. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2004;30(6):624-7.
 287. Fredriksson I, Liljegren G, Arnesson LG, Emdin SO, Palm-Sjovall M, Fornander T, et al. Local recurrence in the breast after conservative surgery--a study of prognosis and prognostic factors in 391 women. *European journal of cancer*. 2002;38(14):1860-70.
 288. EBCTCG, McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, 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. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet*. 2014;383(9935):2127-35.
 289. Lind PA, Wennberg B, Gagliardi G, Fornander T. Pulmonary complications following different radiotherapy techniques for breast cancer, and the association to irradiated lung volume and dose. *Breast cancer research and treatment*. 2001;68(3):199-210.
 290. Swedborg I, Wallgren A. The effect of pre- and postmastectomy radiotherapy on the degree of edema, shoulder-joint mobility, and gripping force. *Cancer*. 1981;47(5):877-81.
 291. Johansson S, Svensson H, Denekamp J. Dose response and latency for radiation-induced fibrosis, edema, and neuropathy in breast cancer patients. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2002;52(5):1207-19.
 292. Liljegren G, Lindgren A, Bergh J, Nordgren H, Tabar L, Holmberg L. Risk factors for local recurrence after conservative treatment in stage I breast cancer. Definition of a subgroup not requiring radiotherapy. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 1997;8(3):235-41.
 293. Malmstrom P, Holmberg L, Anderson H, Mattsson J, Jonsson PE, Tennvall-Nittby L, et al. Breast conservation surgery, with and without radiotherapy, in women with lymph node-negative breast cancer: a randomised clinical trial in a population with access to public mammography screening. *European journal of cancer*. 2003;39(12):1690-7.
 294. Malmström P, Killander K., Anderson, H., Karlsson, P. et al. Long term Follow-up of SweBCG 91 RT, a randomized trial of breast conservation surgery with and without raditherapy from the swedish Breast cancer Group. *Cancer research*. 2010;345s.

295. Fredriksson I, Liljegren G, Arnesson LG, Emdin SO, Palm-Sjovall M, Fornander T, et al. Time trends in the results of breast conservation in 4694 women. *European journal of cancer*. 2001;37(12):1537-44.
296. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(22):3259-65.
297. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, Coquard R, Montbarbon X, Ardiet JM, et al. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1997;15(3):963-8.
298. James ML, Lehman M, Hider PN, Jeffery M, Hickey BE, Francis DP. Fraction size in radiation treatment for breast conservation in early breast cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010(11):Cd003860.
299. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2010;362(6):513-20.
300. 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. *The lancet oncology*. 2013;14(11):1086-94.
301. Smith BD, Bentzen SM, Correa CR, Hahn CA, Hardenbergh PH, Ibbott GS, et al. Fractionation for whole breast irradiation: an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2011;81(1):59-68.
302. Ribeiro GG, Magee B, Swindell R, Harris M, Banerjee SS. The Christie Hospital breast conservation trial: an update at 8 years from inception. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*. 1993;5(5):278-83.
303. Polgar C, Fodor J, Major T, Sulyok Z, Kasler M. Breast-conserving therapy with partial or whole breast irradiation: ten-year results of the Budapest randomized trial. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2013;108(2):197-202.
304. Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS, Bulsara M, Wenz F, Saunders C, et al. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376(9735):91-102.
305. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, Tobias JS, Joseph DJ, Keshtgar M, et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *Lancet*. 2013.
306. Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P, Viale G, Rotmensz N, Sangalli C, et al. Intraoperative radiotherapy versus external

- radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *The lancet oncology*. 2013;14(13):1269-77.
307. Polgar C, Van Limbergen E, Potter R, Kovacs G, Polo A, Lyczek J, et al. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Européen de Curietherapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2010;94(3):264-73.
 308. 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. *The New England journal of medicine*. 1997;337(14):956-62.
 309. Katz A, Strom EA, Buchholz TA, Thames HD, Smith CD, Jhingran A, et al. Locoregional recurrence patterns after mastectomy and doxorubicin-based chemotherapy: implications for postoperative irradiation. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(15):2817-27.
 310. Recht A, Gray R, Davidson NE, Fowble BL, Solin LJ, Cummings FJ, et al. Locoregional failure 10 years after mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen without irradiation: experience of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1999;17(6):1689-700.
 311. Wallgren A, Bonetti M, Gelber RD, Goldhirsch A, Castiglione-Gertsch M, Holmberg SB, et al. Risk factors for locoregional recurrence among breast cancer patients: results from International Breast Cancer Study Group Trials I through VII. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(7):1205-13.
 312. Killander F, Anderson H, Ryden S, Moller T, Aspegren K, Ceberg J, et al. Radiotherapy and tamoxifen after mastectomy in postmenopausal women -- 20 year follow-up of the South Sweden Breast Cancer Group randomised trial SBCG II:I. *European journal of cancer*. 2007;43(14):2100-8.
 313. Killander F, Anderson H, Ryden S, Moller T, Hafstrom LO, Malmstrom P. Efficient reduction of loco-regional recurrences but no effect on mortality twenty years after postmastectomy radiation in premenopausal women with stage II breast cancer - a randomized trial from the South Sweden Breast Cancer Group. *Breast*. 2009;18(5):309-15.
 314. 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. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2011;80(2):398-402.
 315. Bouganim N, Tsvetkova E, Clemons M, Amir E. Evolution of sites of recurrence after early breast cancer over the last 20 years: implications for patient care and future research. *Breast cancer research and treatment*. 2013;139(2):603-6.

316. Poortmans PM, Venselaar JL, Struikmans H, Hurkmans CW, Davis JB, Huyskens D, et al. The potential impact of treatment variations on the results of radiotherapy of the internal mammary lymph node chain: a quality-assurance report on the dummy run of EORTC Phase III randomized trial 22922/10925 in Stage I-III breast cancer(1). *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2001;49(5):1399-408.
317. 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. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2013;86(5):860-6.
318. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Mamounas E, Costantino J, Poller W, et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1998;16(2):441-52.
319. Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, Peterse JL, Delledonne V, Rouanet P, et al. Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomised phase III trial 10853. EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *Lancet*. 2000;355(9203):528-33.
320. 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.
321. Emdin SO, Granstrand B, Ringberg A, Sandelin K, Arnesson LG, Nordgren H, et al. SweDCIS: Radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. Results of a randomised trial in a population offered mammography screening. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*. 2006;45(5):536-43.
322. Correa C, McGale P, Taylor C, Wang Y, Clarke M, Davies C, et al. Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*. 2010;2010(41):162-77.
323. Punglia RS, Saito AM, Neville BA, Earle CC, Weeks JC. Impact of interval from breast conserving surgery to radiotherapy on local recurrence in older women with breast cancer: retrospective cohort analysis. *Bmj*. 2010;340:c845.
324. Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, Hayes MM, Gelmon KA. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *The lancet oncology*. 2010;11(2):174-83.
325. EBCTCG. Effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer. An overview of 61 randomized trials among 28,896 women. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *The New England journal of medicine*. 1988;319(26):1681-92.
326. EBCTCG. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet*. 1992;339(8785):71-85.

327. EBCTCG. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet*. 1998;351(9114):1451-67.
328. EBCTCG. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet*. 2005;365(9472):1687-717.
329. Wigertz A, Ahlgren J, Holmqvist M, Fornander T, Adolfsson J, Lindman H, et al. Adherence and discontinuation of adjuvant hormonal therapy in breast cancer patients: a population-based study. *Breast cancer research and treatment*. 2012;133(1):367-73.
330. van de Water W, Bastiaannet E, Hille ET, Meershoek-Klein Kranenbarg EM, Putter H, Seynaeve CM, et al. Age-specific nonpersistence of endocrine therapy in postmenopausal patients diagnosed with hormone receptor-positive breast cancer: a TEAM study analysis. *The oncologist*. 2012;17(1):55-63.
331. EBCTCG, Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet*. 2011;378(9793):771-84.
332. 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.
333. Gray RR, Handley K, Bowden SJ. aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6953 women with early breast cancer. . *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(15 May 20 Supplement):2013:5.
334. Dowsett M, Haynes BP. Hormonal effects of aromatase inhibitors: focus on premenopausal effects and interaction with tamoxifen. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2003;86(3-5):255-63.
335. Josefsson ML, Leinster SJ. Aromatase inhibitors versus tamoxifen as adjuvant hormonal therapy for oestrogen sensitive early breast cancer in post-menopausal women: meta-analyses of monotherapy, sequenced therapy and extended therapy. *Breast*. 2010;19(2):76-83.
336. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *Journal of the National Cancer Institute*. 2005;97(17):1262-71.
337. Jin H, Tu D, Zhao N, Shepherd LE, Goss PE. Longer-term outcomes of letrozole versus placebo after 5 years of tamoxifen in the NCIC CTG MA.17 trial: analyses adjusting for treatment crossover. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(7):718-21.
338. Jakesz R, Greil R, Gnant M, Schmid M, Kwasny W, Kubista E, et al. Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients: results from the randomized Austrian Breast and

- Colorectal Cancer Study Group Trial 6a. *Journal of the National Cancer Institute*. 2007;99(24):1845-53.
339. Mamounas EP, Jeong JH, Wickerham DL, Smith RE, Ganz PA, Land SR, et al. Benefit from exemestane as extended adjuvant therapy after 5 years of adjuvant tamoxifen: intention-to-treat analysis of the National Surgical Adjuvant Breast And Bowel Project B-33 trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(12):1965-71.
 340. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, Coates A, Forbes J, Bliss J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(3):509-18.
 341. Cuzick J, Sestak I, Baum M, Buzdar A, Howell A, Dowsett M, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *The lancet oncology*. 2010;11(12):1135-41.
 342. Regan MM, Neven P, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, Ejlertsen B, Mauriac L, et al. Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1-98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up. *The lancet oncology*. 2011;12(12):1101-8.
 343. Dubsky PC, Jakesz R, Mlineritsch B, Postlberger S, Samonigg H, Kwasny W, et al. Tamoxifen and anastrozole as a sequencing strategy: a randomized controlled trial in postmenopausal patients with endocrine-responsive early breast cancer from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(7):722-8.
 344. Bliss JM, Kilburn LS, Coleman RE, Forbes JF, Coates AS, Jones SE, et al. Disease-related outcomes with long-term follow-up: an updated analysis of the intergroup exemestane study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(7):709-17.
 345. van de Velde CJ, Rea D, Seynaeve C, Putter H, Hasenburg A, Vannetzel JM, et al. Adjuvant tamoxifen and exemestane in early breast cancer (TEAM): a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011;377(9762):321-31.
 346. Baum M, Budzar AU, Cuzick J, Forbes J, Houghton JH, Klijn JG, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9324):2131-9.
 347. Thurlimann B, Keshaviah A, Coates AS, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2005;353(26):2747-57.
 348. Fallowfield L, Cella D, Cuzick J, Francis S, Locker G, Howell A. Quality of life of postmenopausal women in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Adjuvant Breast Cancer Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(21):4261-71.

349. 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. *Journal of the National Cancer Institute*. 2011;103(17):1299-309.
350. Saad F, Adachi JD, Brown JP, Canning LA, Gelmon KA, Josse RG, et al. Cancer treatment-induced bone loss in breast and prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(33):5465-76.
351. Whelan TJ, Goss PE, Ingle JN, Pater JL, Tu D, Pritchard K, et al. Assessment of quality of life in MA.17: a randomized, placebo-controlled trial of letrozole after 5 years of tamoxifen in postmenopausal women. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(28):6931-40.
352. Fallowfield LJ, Bliss JM, Porter LS, Price MH, Snowdon CF, Jones SE, et al. Quality of life in the intergroup exemestane study: a randomized trial of exemestane versus continued tamoxifen after 2 to 3 years of tamoxifen in postmenopausal women with primary breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(6):910-7.
353. Cella D, Fallowfield L, Barker P, Cuzick J, Locker G, Howell A. Quality of life of postmenopausal women in the ATAC ("Arimidex", tamoxifen, alone or in combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for early breast cancer. *Breast cancer research and treatment*. 2006;100(3):273-84.
354. Cuzick J, Ambrosine L, Davidson N, Jakesz R, Kaufmann M, Regan M, et al. Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. *Lancet*. 2007;369(9574):1711-23.
355. Jakesz R, Hausmaninger H, Kubista E, Gnant M, Menzel C, Bauernhofer T, et al. Randomized adjuvant trial of tamoxifen and goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil: evidence for the superiority of treatment with endocrine blockade in premenopausal patients with hormone-responsive breast cancer--Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 5. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002;20(24):4621-7.
356. Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, Luschin-Ebengreuth G, Postlberger S, Menzel C, et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2009;360(7):679-91.
357. Rosendahl M, Ahlgren J, Andersen J, Bergh J, Blomquist C, Lidbrink E, et al. The risk of amenorrhoea after adjuvant chemotherapy for early stage breast cancer is related to inter-individual variations in chemotherapy-induced leukocyte nadir in young patients: data from the randomised SBG 2000-1 study. *European journal of cancer*. 2009;45(18):3198-204.
358. Tham YL, Sexton K, Weiss H, Elledge R, Friedman LC, Kramer R. The rates of chemotherapy-induced amenorrhea in patients treated with adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide followed by a taxane. *American journal of clinical oncology*. 2007;30(2):126-32.

359. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, Pawlicki M, Guastalla JP, Weaver C, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2005;352(22):2302-13.
360. Davis AL, Klitus M, Mintzer DM. Chemotherapy-induced amenorrhea from adjuvant breast cancer treatment: the effect of the addition of taxanes. *Clinical breast cancer*. 2005;6(5):421-4.
361. Berliere M, Dalenc F, Malingret N, Vindevogel A, Piette P, Roche H, et al. Incidence of reversible amenorrhea in women with breast cancer undergoing adjuvant anthracycline-based chemotherapy with or without docetaxel. *BMC cancer*. 2008;8:56.
362. Abusief ME, Missmer SA, Ginsburg ES, Weeks JC, Partridge AH. The effects of paclitaxel, dose density, and trastuzumab on treatment-related amenorrhea in premenopausal women with breast cancer. *Cancer*. 2010;116(4):791-8.
363. Carpenter JS, Andrykowski MA, Cordova M, Cunningham L, Studts J, McGrath P, et al. Hot flashes in postmenopausal women treated for breast carcinoma: prevalence, severity, correlates, management, and relation to quality of life. *Cancer*. 1998;82(9):1682-91.
364. Couzi RJ, Helzlsouer KJ, Fetting JH. Prevalence of menopausal symptoms among women with a history of breast cancer and attitudes toward estrogen replacement therapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1995;13(11):2737-44.
365. Mourits MJ, Bockermann I, de Vries EG, van der Zee AG, ten Hoor KA, van der Graaf WT, et al. Tamoxifen effects on subjective and psychosexual well-being, in a randomised breast cancer study comparing high-dose and standard-dose chemotherapy. *British journal of cancer*. 2002;86(10):1546-50.
366. Marino JL, Saunders CM, Emery LI, Green H, Doherty DA, Hickey M. Nature and severity of menopausal symptoms and their impact on quality of life and sexual function in cancer survivors compared with women without a cancer history. *Menopause (New York, NY)*. 2014;21(3):267-74.
367. Carpenter JS, Johnson D, Wagner L, Andrykowski M. Hot flashes and related outcomes in breast cancer survivors and matched comparison women. *Oncology nursing forum*. 2002;29(3):E16-25.
368. MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2004(4):Cd002978.
369. Holmberg L, Anderson H. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer--is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *Lancet*. 2004;363(9407):453-5.
370. von Schoultz E, Rutqvist LE. Menopausal hormone therapy after breast cancer: the Stockholm randomized trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 2005;97(7):533-5.
371. Duijts SF, van Beurden M, Oldenburg HS, Hunter MS, Kieffer JM, Stuiver MM, et al. Efficacy of cognitive behavioral therapy and physical exercise in alleviating treatment-induced menopausal symptoms in patients with breast cancer: results of a randomized, controlled,

- multicenter trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(33):4124-33.
372. Liljegren A, Gunnarsson P, Landgren BM, Robeus N, Johansson H, Rotstein S. Reducing vasomotor symptoms with acupuncture in breast cancer patients treated with adjuvant tamoxifen: a randomized controlled trial. *Breast cancer research and treatment*. 2012;135(3):791-8.
 373. Rada G, Capurro D, Pantoja T, Corbalan J, Moreno G, Letelier LM, et al. Non-hormonal interventions for hot flushes in women with a history of breast cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010(9):Cd004923.
 374. Shams T, Firwana B, Habib F, Alshahrani A, Alnough B, Murad MH, et al. SSRIs for hot flashes: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Journal of general internal medicine*. 2014;29(1):204-13.
 375. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, Mailliard JA, LaVasseur BI, Barton DL, et al. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2000;356(9247):2059-63.
 376. Boekhout AH, Vincent AD, Dalesio OB, van den Bosch J, Foekema-Tons JH, Adriaansz S, et al. Management of hot flashes in patients who have breast cancer with venlafaxine and clonidine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(29):3862-8.
 377. L'Esperance S, Frenette S, Dionne A, Dionne JY. Pharmacological and non-hormonal treatment of hot flashes in breast cancer survivors: CEPO review and recommendations. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2013;21(5):1461-74.
 378. Bordeleau L, Pritchard KI, Loprinzi CL, Ennis M, Jugovic O, Warr D, et al. Multicenter, randomized, cross-over clinical trial of venlafaxine versus gabapentin for the management of hot flashes in breast cancer survivors. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(35):5147-52.
 379. Henriksson L, Stjernquist M, Boquist L, Cedergren I, Selinus I. A one-year multicenter study of efficacy and safety of a continuous, low-dose, estradiol-releasing vaginal ring (Estring) in postmenopausal women with symptoms and signs of urogenital aging. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;174(1 Pt 1):85-92.
 380. Jozan S, Kreitmann B, Bayard F. Different effects of oestradiol, oestriol, oestrol and of oestrone on human breast cancer cells (MCF-7) in long term tissue culture. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1981;98(1):73-80.
 381. Melamed M, Castano E, Notides AC, Sasson S. Molecular and kinetic basis for the mixed agonist/antagonist activity of estriol. *Mol Endocrinol*. 1997;11(12):1868-78.
 382. Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2003(4):CD001500.

383. Haspels AA, Luisi M, Kicovic PM. Endocrinological and clinical investigations in post-menopausal women following administration of vaginal cream containing oestriol. *Maturitas*. 1981;3(3-4):321-7.
384. Cano A, Estevez J, Usandizaga R, Gallo JL, Guinot M, Delgado JL, et al. The therapeutic effect of a new ultra low concentration estriol gel formulation (0.005% estriol vaginal gel) on symptoms and signs of postmenopausal vaginal atrophy: results from a pivotal phase III study. *Menopause (New York, NY)*. 2012;19(10):1130-9.
385. Kendall A, Dowsett M, Folkard E, Smith I. Caution: Vaginal estradiol appears to be contraindicated in postmenopausal women on adjuvant aromatase inhibitors. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2006;17(4):584-7.
386. Notelovitz M, Funk S, Nanavati N, Mazzeo M. Estradiol absorption from vaginal tablets in postmenopausal women. *Obstet Gynecol*. 2002;99(4):556-62.
387. Akrivis C, Varras M, Thodos A, Hadjopoulos G, Bellou A, Antoniou N. Action of 25 microg 17beta-oestradiol vaginal tablets in the treatment of vaginal atrophy in Greek postmenopausal women; clinical study. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2003;30(4):229-34.
388. Mettler L, Olsen PG. Long-term treatment of atrophic vaginitis with low-dose oestradiol vaginal tablets. *Maturitas*. 1991;14(1):23-31.
389. Bygdeman M, Swahn ML. Replens versus dienoestrol cream in the symptomatic treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. *Maturitas*. 1996;23(3):259-63.
390. Ekin M, Yasar L, Savan K, Temur M, Uhri M, Gencer I, et al. The comparison of hyaluronic acid vaginal tablets with estradiol vaginal tablets in the treatment of atrophic vaginitis: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;283(3):539-43.
391. EBCTCG, Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, 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. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet*. 2012;379(9814):432-44.
392. Praga C, Bergh J, Bliss J, Bonnetterre J, Cesana B, Coombes RC, et al. Risk of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome in trials of adjuvant epirubicin for early breast cancer: correlation with doses of epirubicin and cyclophosphamide. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(18):4179-91.
393. Cognetti F, De Placido, S., De Laurentiis, M., Boni, C., Altini, E., Durando, A., Turletti, A., Vall, E., Garrone, O., Puglisi, F., Montemurro, F., Barni, S., De Blasio, B., Gamucci, T., Colantuoni, G., Omeo, N., Tondini, C., Parisi, A.M., Bighin, C., Pastorino, S., Lambertini, M, Del Mastro, L. Epirubicin and cyclophosphamide (EC) followed by paclitaxel (T) versus fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide (FEC) followed by T, all given every 3 weeks or 2 weeks, in node-positive early breast cancer (BC) patients (pts). Final results of the gruppo Italiano mammella (GIM)-2 randomized phase III study. *San Antonio Breast Cancer Symposium*2013.
394. Fisher B, Anderson S, Wickerham DL, DeCillis A, Dimitrov N, Mamounas E, et al. Increased intensification and total dose of

- cyclophosphamide in a doxorubicin-cyclophosphamide regimen for the treatment of primary breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-22. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1997;15(5):1858-69.
395. Fisher B, Anderson S, DeCillis A, Dimitrov N, Atkins JN, Fehrenbacher L, et al. Further evaluation of intensified and increased total dose of cyclophosphamide for the treatment of primary breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-25. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1999;17(11):3374-88.
 396. Berry DA, Ueno NT, Johnson MM, Lei X, Caputo J, Rodenhuis S, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem-cell support as adjuvant therapy in breast cancer: overview of 15 randomized trials. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(24):3214-23.
 397. Hanrahan EO, Broglio K, Frye D, Buzdar AU, Theriault RL, Valero V, et al. Randomized trial of high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell support for high-risk primary breast carcinoma: follow-up at 12 years. *Cancer*. 2006;106(11):2327-36.
 398. Leonard RC, Lind M, Twelves C, Coleman R, van Belle S, Wilson C, et al. Conventional adjuvant chemotherapy versus single-cycle, autograft-supported, high-dose, late-intensification chemotherapy in high-risk breast cancer patients: a randomized trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 2004;96(14):1076-83.
 399. Moore HC, Green SJ, Gralow JR, Bearman SI, Lew D, Barlow WE, et al. Intensive dose-dense compared with high-dose adjuvant chemotherapy for high-risk operable breast cancer: Southwest Oncology Group/Intergroup study 9623. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(13):1677-82.
 400. Wilking N, Lidbrink E, Wiklund T, Erikstein B, Lindman H, Malmstrom P, et al. Long-term follow-up of the SBG 9401 study comparing tailored FEC-based therapy versus marrow-supported high-dose therapy. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2007;18(4):694-700.
 401. Sparano JA, Wang M, Martino S, Jones V, Perez EA, Saphner T, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2008;358(16):1663-71.
 402. Bonilla L, Ben-Aharon I, Vidal L, Gafter-Gvili A, Leibovici L, Stemmer SM. Dose-dense chemotherapy in nonmetastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of the National Cancer Institute*. 2010;102(24):1845-54.
 403. Lemos Duarte I, da Silveira Nogueira Lima JP, Passos Lima CS, Deeke Sasse A. Dose-dense chemotherapy versus conventional chemotherapy for early breast cancer: a systematic review with meta-analysis. *Breast*. 2012;21(3):343-9.
 404. Moebus V, Jackisch C, Lueck HJ, du Bois A, Thomssen C, Kurbacher C, et al. Intense dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin, paclitaxel, and cyclophosphamide compared with conventionally scheduled chemotherapy in high-risk primary breast cancer: mature

- results of an AGO phase III study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(17):2874-80.
405. Moebus V, Lueck, H. Intense dose-dense (idd) sequential chemotherapy with epirubicin (E), paclitaxel (T), and cyclophosphamide (C) (ETC) compared with conventionally scheduled chemotherapy in high-risk breast cancer atients (>3+LN): Eight-year follow-up analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29 (No 15 Suppl): 2011:1018.
 406. Swain SM, Tang G, Geyer CE, Jr., Rastogi P, Atkins JN, Donnellan PP, et al. Definitive results of a phase III adjuvant trial comparing three chemotherapy regimens in women with operable, node-positive breast cancer: the NSABP B-38 trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(26):3197-204.
 407. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(19):3187-205.
 408. Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, Samaras AT, Blau CA, Gleason KJ, et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2008;299(8):914-24.
 409. Jiang Y, Yin W, Zhou L, Yan T, Zhou Q, Du Y, et al. First efficacy results of capecitabine with anthracycline- and taxane-based adjuvant therapy in high-risk early breast cancer: a meta-analysis. *PloS one*. 2012;7(3):e32474.
 410. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Huovinen R, Jukkola-Vuorinen A, Tanner M, Asola R, et al. Adjuvant capecitabine in combination with docetaxel and cyclophosphamide plus epirubicin for breast cancer: an open-label, randomised controlled trial. *The lancet oncology*. 2009;10(12):1145-51.
 411. Biagi JJ, Raphael, M., King, W. D., Kong, W., Booth, C. M., Mackillop, W. J. The effecto of delay in time to adjuvant chemotherapy (TTAC) on survival in breast cancer (BC): A systematic review and meta-analysis: *Journal of Clinical Oncology*; 2011. 1128 p.
 412. Gagliato Dde M, Gonzalez-Angulo AM, Lei X, Theriault RL, Giordano SH, Valero V, et al. Clinical impact of delaying initiation of adjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(8):735-44.
 413. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science (New York, NY)*. 1987;235(4785):177-82.
 414. Baselga J, Tripathy D, Mendelsohn J, Baughman S, Benz CC, Dantis L, et al. Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p185HER2 monoclonal antibody in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology :*

- official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1996;14(3):737-44.
415. 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. *The New England journal of medicine*. 2001;344(11):783-92.
 416. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V, et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012;4:Cd006243.
 417. Horio A, Fujita T, Hayashi H, Hattori M, Kondou N, Yamada M, et al. High recurrence risk and use of adjuvant trastuzumab in patients with small, HER2-positive, node-negative breast cancers. *International journal of clinical oncology*. 2012;17(2):131-6.
 418. McArthur HL, Mahoney KM, Morris PG, Patil S, Jacks LM, Howard J, et al. Adjuvant trastuzumab with chemotherapy is effective in women with small, node-negative, HER2-positive breast cancer. *Cancer*. 2011;117(24):5461-8.
 419. Rodrigues MJ, Peron J, Frenel JS, Vano YA, Wassermann J, Debled M, et al. Benefit of adjuvant trastuzumab-based chemotherapy in T1ab node-negative HER2-overexpressing breast carcinomas: a multicenter retrospective series. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2013;24(4):916-24.
 420. Smith I, Procter M, Gelber RD, Guillaume S, Feyereislova A, Dowsett M, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;369(9555):29-36.
 421. 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.
 422. Pivot X, Romieu G, Debled M, Pierga JY, Kerbrat P, Bachelot T, et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. *The lancet oncology*. 2013;14(8):741-8.
 423. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, Alanko T, Kataja V, Asola R, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2006;354(8):809-20.
 424. Perez EA, Jenkins RB, Dueck AC, Wiktor AE, Bedroske PP, Anderson SK, et al. C-MYC alterations and association with patient outcome in early-stage HER2-positive breast cancer from the north central cancer treatment group N9831 adjuvant trastuzumab trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(6):651-9.
 425. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2011;365(14):1273-83.
 426. Cameron D, Brown J, Dent R, Jackisch C, Mackey J, Pivot X, et al. Adjuvant bevacizumab-containing therapy in triple-negative breast cancer (BEATRICE): primary results of a randomised, phase 3 trial. *The lancet oncology*. 2013;14(10):933-42.

427. Diel IJ, Solomayer EF, Costa SD, Gollan C, Goerner R, Wallwiener D, et al. Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment. *The New England journal of medicine*. 1998;339(6):357-63.
428. Saarto T, Blomqvist C, Virkkunen P, Elomaa I. Adjuvant clodronate treatment does not reduce the frequency of skeletal metastases in node-positive breast cancer patients: 5-year results of a randomized controlled trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001;19(1):10-7.
429. Powles T, Paterson S, Kanis JA, McCloskey E, Ashley S, Tidy A, et al. Randomized, placebo-controlled trial of clodronate in patients with primary operable breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002;20(15):3219-24.
430. Paterson AH, Anderson SJ, Lembersky BC, Fehrenbacher L, Falkson CI, King KM, et al. Oral clodronate for adjuvant treatment of operable breast cancer (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol B-34): a multicentre, placebo-controlled, randomised trial. *The lancet oncology*. 2012;13(7):734-42.
431. Coleman RE, Marshall H, Cameron D, Dodwell D, Burkinshaw R, Keane M, et al. Breast-cancer adjuvant therapy with zoledronic acid. *The New England journal of medicine*. 2011;365(15):1396-405.
432. Coleman R, de Boer R, Eidtmann H, Llombart A, Davidson N, Neven P, et al. Zoledronic acid (zoledronate) for postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole (ZO-FAST study): final 60-month results. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2013;24(2):398-405.
433. Kristensen B, Ejlersen B, Mouridsen HT, Jensen MB, Andersen J, Bjerregaard B, et al. Bisphosphonate treatment in primary breast cancer: results from a randomised comparison of oral pamidronate versus no pamidronate in patients with primary breast cancer. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*. 2008;47(4):740-6.
434. EBCTCG, R Coleman MG, A Paterson, T Powles, G von Minckwitz, K Pritchard, J Bergh, J Bliss, J Gralow, S Anderson, V Evans, H Pan, R Bradley, C Davies, R Gray. Effects of bisphosphonate treatment on recurrence and cause-specific mortality in women with early breast cancer: A meta-analysis of individual patient data from randomised trials [Meeting abstract]. 2013 [updated December 15, 2013]. Citation Information: *Cancer Res* 2013;73(24 Suppl)].
435. Nicklas AH, Baker ME. Imaging strategies in the pregnant cancer patient. *Semin Oncol*. 2000;27(6):623-32.
436. Liberman L, Giess CS, Dershaw DD, Deutch BM, Petrek JA. Imaging of pregnancy-associated breast cancer. *Radiology*. 1994;191(1):245-8.
437. Ahn BY, Kim HH, Moon WK, Pisano ED, Kim HS, Cha ES, et al. Pregnancy- and lactation-associated breast cancer: mammographic and sonographic findings. *J Ultrasound Med*. 2003;22(5):491-7; quiz 8-9.
438. Ishida T, Yokoe T, Kasumi F, Sakamoto G, Makita M, Tominaga T, et al. Clinicopathologic characteristics and prognosis of breast cancer patients associated with pregnancy and lactation: analysis of case-control study in Japan. *Jpn J Cancer Res*. 1992;83(11):1143-9.

439. Novotny DB, Maygarden SJ, Shermer RW, Frable WJ. Fine needle aspiration of benign and malignant breast masses associated with pregnancy. *Acta Cytol.* 1991;35(6):676-86.
440. Loibl S, von Minckwitz G, Gwyn K, Ellis P, Blohmer JU, Schlegelberger B, et al. Breast carcinoma during pregnancy. International recommendations from an expert meeting. *Cancer.* 2006;106(2):237-46.
441. Amant F, Deckers S, Van Calsteren K, Loibl S, Halaska M, Brepoels L, et al. Breast cancer in pregnancy: recommendations of an international consensus meeting. *European journal of cancer.* 2010;46(18):3158-68.
442. Barker P. Milk fistula: an unusual complication of breast biopsy. *J R Coll Surg Edinb.* 1988;33(2):106.
443. Schackmuth EM, Harlow CL, Norton LW. Milk fistula: a complication after core breast biopsy. *AJR Am J Roentgenol.* 1993;161(5):961-2.
444. Greskovich JF, Jr., Macklis RM. Radiation therapy in pregnancy: risk calculation and risk minimization. *Semin Oncol.* 2000;27(6):633-45.
445. Otake M, Schull WJ, Lee S. Threshold for radiation-related severe mental retardation in prenatally exposed A-bomb survivors: a re-analysis. *Int J Radiat Biol.* 1996;70(6):755-63.
446. Osei EK, Faulkner K. Fetal doses from radiological examinations. *The British journal of radiology.* 1999;72(860):773-80.
447. Ellner SJ, Hoh CK, Vera DR, Darrah DD, Schulteis G, Wallace AM. Dose-dependent biodistribution of [(99m)Tc]DTPA-mannosyl-dextran for breast cancer sentinel lymph node mapping. *Nuclear medicine and biology.* 2003;30(8):805-10.
448. Mayr NA, Wen BC, Saw CB. Radiation therapy during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1998;25(2):301-21.
449. Antypas C, Sandilos P, Kouvaris J, Balafouta E, Karinou E, Kollaros N, et al. Fetal dose evaluation during breast cancer radiotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 1998;40(4):995-9.
450. Mazonakis M, Varveris H, Damilakis J, Theoharopoulos N, Gourtsoyiannis N. Radiation dose to conceptus resulting from tangential breast irradiation. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2003;55(2):386-91.
451. Ebert U, Loffler H, Kirch W. Cytotoxic therapy and pregnancy. *Pharmacol Ther.* 1997;74(2):207-20.
452. Doll DC, Ringenberg QS, Yarbrow JW. Antineoplastic agents and pregnancy. *Semin Oncol.* 1989;16(5):337-46.
453. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2006;24(30):4888-94.
454. Shannon C, Ashley S, Smith IE. Does timing of adjuvant chemotherapy for early breast cancer influence survival? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2003;21(20):3792-7.
455. Cold S, Durning M, Ewertz M, Knoop A, Moller S. Does timing of adjuvant chemotherapy influence the prognosis after early breast

- cancer? Results of the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *British journal of cancer*. 2005;93(6):627-32.
456. Ring AE, Smith IE, Ellis PA. Breast cancer and pregnancy. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2005;16(12):1855-60.
 457. Ring AE, Smith IE, Jones A, Shannon C, Galani E, Ellis PA. Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: an 18-year experience from five London teaching hospitals. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(18):4192-7.
 458. Mir O, Berveiller P, Rouzier R, Goffinet F, Goldwasser F, Treluyer JM. Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: is epirubicin safe? *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2008;19(10):1814-5.
 459. Germann N, Goffinet F, Goldwasser F. Anthracyclines during pregnancy: embryo-fetal outcome in 160 patients. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2004;15(1):146-50.
 460. Grohard P, Akbaraly JP, Saux MC, Gimenez S, Robert J, Brachet-Liermain A, et al. [Transplacental passage of doxorubicin]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 1989;18(5):595-600.
 461. Gaillard B, Leng JJ, Grellet J, Ducint D, Saux MC. [Transplacental passage of epirubicin]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 1995;24(1):63-8.
 462. Berry DL, Theriault RL, Holmes FA, Parisi VM, Booser DJ, Singletary SE, et al. Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1999;17(3):855-61.
 463. Hahn KM, Johnson PH, Gordon N, Kuerer H, Middleton L, Ramirez M, et al. Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer*. 2006;107(6):1219-26.
 464. Mir O, Berveiller P, Ropert S, Goffinet F, Pons G, Treluyer JM, et al. Emerging therapeutic options for breast cancer chemotherapy during pregnancy. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2008;19(4):607-13.
 465. Calsteren KV, Verbesselt R, Devlieger R, De Catte L, Chai DC, Van Bree R, et al. Transplacental transfer of paclitaxel, docetaxel, carboplatin, and trastuzumab in a baboon model. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2010;20(9):1456-64.
 466. Cardoso F, Loibl S, Pagani O, Graziottin A, Panizza P, Martincich L, et al. The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer. *European journal of cancer*. 2012;48(18):3355-77.
 467. Barthelmes L, Gateley CA. Tamoxifen and pregnancy. *Breast*. 2004;13(6):446-51.
 468. Tiboni GM. Aromatase inhibitors and teratogenesis. *Fertil Steril*. 2004;81(4):1158-9; author reply 9.
 469. Molckovsky A, Madarnas Y. Breast cancer in pregnancy: a literature review. *Breast cancer research and treatment*. 2008;108(3):333-8.

470. Gelber S, Coates AS, Goldhirsch A, Castiglione-Gertsch M, Marini G, Lindtner J, et al. Effect of pregnancy on overall survival after the diagnosis of early-stage breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001;19(6):1671-5.
471. Kroman N, Jensen MB, Melbye M, Wohlfahrt J, Mouridsen HT. Should women be advised against pregnancy after breast-cancer treatment? *Lancet*. 1997;350(9074):319-22.
472. Kroman N, Jensen MB, Wohlfahrt J, Ejlersten B. Pregnancy after treatment of breast cancer--a population-based study on behalf of Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*. 2008;47(4):545-9.
473. Sankila R, Heinavaara S, Hakulinen T. Survival of breast cancer patients after subsequent term pregnancy: "healthy mother effect". *Am J Obstet Gynecol*. 1994;170(3):818-23.
474. Azim HA, Jr., Kroman N, Paesmans M, Gelber S, Rotmensz N, Ameye L, et al. Prognostic impact of pregnancy after breast cancer according to estrogen receptor status: a multicenter retrospective study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(1):73-9.
475. Del Mastro L, Venturini M, Sertoli MR, Rosso R. Amenorrhea induced by adjuvant chemotherapy in early breast cancer patients: prognostic role and clinical implications. *Breast cancer research and treatment*. 1997;43(2):183-90.
476. Simon B, Lee SJ, Partridge AH, Runowicz CD. Preserving fertility after cancer. *CA Cancer J Clin*. 2005;55(4):211-28; quiz 63-4.
477. Bines J, Oleske DM, Cobleigh MA. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1996;14(5):1718-29.
478. 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. *Journal of the National Cancer Institute*. 2005;97(23):1724-33.
479. Dolmans MM, Demylle D, Martinez-Madrid B, Donnez J. Efficacy of in vitro fertilization after chemotherapy. *Fertil Steril*. 2005;83(4):897-901.
480. Vitek WS, Shayne M, Hoeger K, Han Y, Messing S, Fung C. Gonadotropin-releasing hormone agonists for the preservation of ovarian function among women with breast cancer who did not use tamoxifen after chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2014;102(3):808-15.e1.
481. Leonard RC, Adamson D, Anderson R, Ballinger R, Bertelli G, Coleman R, et al. The OPTION trial of adjuvant ovarian protection by goserelin in adjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;Vol 28(No 15_suppl(May 20 Supplement), 2010: 590.
482. Moore H, Unger J, Phillips KA, Boyle F, Hitre E, Porter D, et al. Phase III trial (Prevention of Early Menopause Study [POEMS]-SWOG S0230) of LHRH analog during chemotherapy (CT) to reduce ovarian failure in early-stage, hormone receptor-negative breast cancer: An

- international Intergroup trial of SWOG, IBCSG, ECOG, and CALGB (Alliance). *Journal of Clinical Oncology*, 2014 ASCO Annual Meeting Abstracts. 2014;Vol 28(No 18_suppl(June 20 Supplement), 2014: LBA505.
483. Chung K, Donnez J, Ginsburg E, Meirow D. Emergency IVF versus ovarian tissue cryopreservation: decision making in fertility preservation for female cancer patients. *Fertil Steril*. 2013;99(6):1534-42.
 484. Sanchez-Serrano M, Novella-Maestre E, Rosello-Sastre E, Camarasa N, Teruel J, Pellicer A. Malignant cells are not found in ovarian cortex from breast cancer patients undergoing ovarian cortex cryopreservation. *Hum Reprod*. 2009;24(9):2238-43.
 485. Rosendahl M, Timmermans Wielenga V, Nedergaard L, Kristensen SG, Ernst E, Rasmussen PE, et al. Cryopreservation of ovarian tissue for fertility preservation: no evidence of malignant cell contamination in ovarian tissue from patients with breast cancer. *Fertil Steril*. 2011;95(6):2158-61.
 486. Trinh XB, Tjalma WA, Makar AP, Buytaert G, Weyler J, van Dam PA. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in breast cancer patients. *Fertil Steril*. 2008;90(1):17-22.
 487. Socialstyrelsen. Cancer Incidence in Sweden 2010 - Cancerförekomst i Sverige 2010. Stockholm 2011.
 488. Bastiaannet E, Liefers GJ, de Craen AJ, Kuppen PJ, van de Water W, Portielje JE, et al. Breast cancer in elderly compared to younger patients in the Netherlands: stage at diagnosis, treatment and survival in 127,805 unselected patients. *Breast cancer research and treatment*. 2010;124(3):801-7.
 489. Schonberg MA, Marcantonio ER, Li D, Silliman RA, Ngo L, McCarthy EP. Breast cancer among the oldest old: tumor characteristics, treatment choices, and survival. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(12):2038-45.
 490. Schonberg MA, Marcantonio ER, Ngo L, Li D, Silliman RA, McCarthy EP. Causes of death and relative survival of older women after a breast cancer diagnosis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(12):1570-7.
 491. Louwman WJ, Vulto JC, Verhoeven RH, Nieuwenhuijzen GA, Coebergh JW, Voogd AC. Clinical epidemiology of breast cancer in the elderly. *European journal of cancer*. 2007;43(15):2242-52.
 492. Tai P, Cserni G, Van De Steene J, Vlastos G, Voordeckers M, Royce M, et al. Modeling the effect of age in T1-2 breast cancer using the SEER database. *BMC cancer*. 2005;5:130.
 493. Jatoi I, Chen BE, Anderson WF, Rosenberg PS. Breast cancer mortality trends in the United States according to estrogen receptor status and age at diagnosis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(13):1683-90.
 494. Quaglia A, Tavilla A, Shack L, Brenner H, Janssen-Heijnen M, Allemani C, et al. The cancer survival gap between elderly and middle-aged patients in Europe is widening. *European journal of cancer*. 2009;45(6):1006-16.

495. Diab SG, Elledge RM, Clark GM. Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000;92(7):550-6.
496. Daidone MG, Coradini D, Martelli G, Veneroni S. Primary breast cancer in elderly women: biological profile and relation with clinical outcome. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2003;45(3):313-25.
497. Gennari R, Curigliano G, Rotmensz N, Robertson C, Colleoni M, Zurrida S, et al. Breast carcinoma in elderly women: features of disease presentation, choice of local and systemic treatments compared with younger postmenopausal patients. *Cancer*. 2004;101(6):1302-10.
498. Durbecq V, Ameys L, Veys I, Paesmans M, Desmedt C, Sirtaine N, et al. A significant proportion of elderly patients develop hormone-dependant "luminal-B" tumours associated with aggressive characteristics. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2008;67(1):80-92.
499. Singh R, Hellman S, Heimann R. The natural history of breast carcinoma in the elderly: implications for screening and treatment. *Cancer*. 2004;100(9):1807-13.
500. Yancik R, Wesley MN, Ries LA, Havlik RJ, Edwards BK, Yates JW. Effect of age and comorbidity in postmenopausal breast cancer patients aged 55 years and older. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2001;285(7):885-92.
501. Eaker S, Dickman PW, Bergkvist L, Holmberg L. Differences in management of older women influence breast cancer survival: results from a population-based database in Sweden. *PLoS medicine*. 2006;3(3):e25.
502. Linsell L, Burgess CC, Ramirez AJ. Breast cancer awareness among older women. *British journal of cancer*. 2008;99(8):1221-5.
503. Moser K, Patnick J, Beral V. Do women know that the risk of breast cancer increases with age? *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners*. 2007;57(538):404-6.
504. Siahpush M, Singh GK. Sociodemographic variations in breast cancer screening behavior among Australian women: results from the 1995 National Health Survey. *Preventive medicine*. 2002;35(2):174-80.
505. Grunfeld EA, Ramirez AJ, Hunter MS, Richards MA. Women's knowledge and beliefs regarding breast cancer. *British journal of cancer*. 2002;86(9):1373-8.
506. Bouchardy C, Rapiti E, Fioretta G, Laissue P, Neyroud-Caspar I, Schafer P, et al. Undertreatment strongly decreases prognosis of breast cancer in elderly women. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(19):3580-7.
507. Busch E, Kemeny M, Fremgen A, Osteen RT, Winchester DP, Clive RE. Patterns of breast cancer care in the elderly. *Cancer*. 1996;78(1):101-11.
508. DeMichele A, Putt M, Zhang Y, Glick JH, Norman S. Older age predicts a decline in adjuvant chemotherapy recommendations for patients with breast carcinoma: evidence from a tertiary care cohort of chemotherapy-eligible patients. *Cancer*. 2003;97(9):2150-9.
509. Enger SM, Thwin SS, Buist DS, Field T, Frost F, Geiger AM, et al. Breast cancer treatment of older women in integrated health care

- settings. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(27):4377-83.
510. Gajdos C, Tartter PI, Bleiweiss IJ, Lopchinsky RA, Bernstein JL. The consequence of undertreating breast cancer in the elderly. *Journal of the American College of Surgeons*. 2001;192(6):698-707.
 511. Giordano SH, Hortobagyi GN, Kau SW, Theriault RL, Bondy ML. Breast cancer treatment guidelines in older women. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(4):783-91.
 512. Hebert-Croteau N, Brisson J, Latreille J, Blanchette C, Deschenes L. Compliance with consensus recommendations for the treatment of early stage breast carcinoma in elderly women. *Cancer*. 1999;85(5):1104-13.
 513. Lavelle K, Todd C, Moran A, Howell A, Bundred N, Campbell M. Non-standard management of breast cancer increases with age in the UK: a population based cohort of women > or =65 years. *British journal of cancer*. 2007;96(8):1197-203.
 514. Wyld L, Garg DK, Kumar ID, Brown H, Reed MW. Stage and treatment variation with age in postmenopausal women with breast cancer: compliance with guidelines. *British journal of cancer*. 2004;90(8):1486-91.
 515. Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ, Coltman CA, Jr., Albain KS. Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *The New England journal of medicine*. 1999;341(27):2061-7.
 516. Murthy VH, Krumholz HM, Gross CP. Participation in cancer clinical trials: race-, sex-, and age-based disparities. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2004;291(22):2720-6.
 517. Walter LC, Covinsky KE. Cancer screening in elderly patients: a framework for individualized decision making. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2001;285(21):2750-6.
 518. Newcomb PA, Carbone PP. Cancer treatment and age: patient perspectives. *Journal of the National Cancer Institute*. 1993;85(19):1580-4.
 519. Yellen SB, Cella DF, Leslie WT. Age and clinical decision making in oncology patients. *Journal of the National Cancer Institute*. 1994;86(23):1766-70.
 520. Hershman DL, Buono D, McBride RB, Tsai WY, Joseph KA, Grann VR, et al. Surgeon characteristics and receipt of adjuvant radiotherapy in women with breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2008;100(3):199-206.
 521. Silliman RA, Demissie S, Troyan SL. The care of older women with early-stage breast cancer: what is the role of surgeon gender? *Medical care*. 1999;37(10):1057-67.
 522. Extermann M. Management issues for elderly patients with breast cancer. *Current treatment options in oncology*. 2004;5(2):161-9.
 523. Kemeny MM. Surgery in older patients. *Semin Oncol*. 2004;31(2):175-84.
 524. Samain E, Schauvliege F, Deval B, Marty J. Anesthesia for breast cancer surgery in the elderly. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2003;46(2):115-20.

525. Vlastos G, Mirza NQ, Meric F, Hunt KK, Kuerer HM, Ames FC, et al. Breast conservation therapy as a treatment option for the elderly. The M. D. Anderson experience. *Cancer*. 2001;92(5):1092-100.
526. Fentiman IS, van Zijl J, Karydas I, Chaudary MA, Margreiter R, Legrand C, et al. Treatment of operable breast cancer in the elderly: a randomised clinical trial EORTC 10850 comparing modified radical mastectomy with tumorectomy plus tamoxifen. *European journal of cancer*. 2003;39(3):300-8.
527. Gori J, Castano R, Engel H, Toziano M, Fischer C, Maletti G. Conservative treatment vs. mastectomy without radiotherapy in aged women with breast cancer--a prospective and randomized trial. *Zentralblatt fur Gynakologie*. 2000;122(6):311-7.
528. de Haes JC, Curran D, Aaronson NK, Fentiman IS. Quality of life in breast cancer patients aged over 70 years, participating in the EORTC 10850 randomised clinical trial. *European journal of cancer*. 2003;39(7):945-51.
529. Figueiredo MI, Cullen J, Hwang YT, Rowland JH, Mandelblatt JS. Breast cancer treatment in older women: does getting what you want improve your long-term body image and mental health? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(19):4002-9.
530. Sandison AJ, Gold DM, Wright P, Jones PA. Breast conservation or mastectomy: treatment choice of women aged 70 years and older. *The British journal of surgery*. 1996;83(7):994-6.
531. Bleicher RJ, Abrahamse P, Hawley ST, Katz SJ, Morrow M. The influence of age on the breast surgery decision-making process. *Annals of surgical oncology*. 2008;15(3):854-62.
532. Martelli G, Miceli R, Costa A, Coradini D, Zurrida S, Piromalli D, et al. Elderly breast cancer patients treated by conservative surgery alone plus adjuvant tamoxifen: fifteen-year results of a prospective study. *Cancer*. 2008;112(3):481-8.
533. Rudenstam CM, Zahrieh D, Forbes JF, Crivellari D, Holmberg SB, Rey P, et al. Randomized trial comparing axillary clearance versus no axillary clearance in older patients with breast cancer: first results of International Breast Cancer Study Group Trial 10-93. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(3):337-44.
534. Gennari R, Rotmensz N, Perego E, dos Santos G, Veronesi U. Sentinel node biopsy in elderly breast cancer patients. *Surgical oncology*. 2004;13(4):193-6.
535. DiFronzo LA, Hansen NM, Stern SL, Brennan MB, Giuliano AE. Does sentinel lymphadenectomy improve staging and alter therapy in elderly women with breast cancer? *Annals of surgical oncology*. 2000;7(6):406-10.
536. McMahon LE, Gray RJ, Pockaj BA. Is breast cancer sentinel lymph node mapping valuable for patients in their seventies and beyond? *American journal of surgery*. 2005;190(3):366-70.
537. Kenny FS, Robertson, J. F. R., Ellis, I. O., Elston, C.W., Blamey, R. W. Long-term follow-up of elderly patients randomized to primary tamoxifen or wedge mastectomy as initial therapy for operable breast cancer. *The Breast*. 1998;7:335-39.

538. Fennessy M, Bates T, MacRae K, Riley D, Houghton J, Baum M. Late follow-up of a randomized trial of surgery plus tamoxifen versus tamoxifen alone in women aged over 70 years with operable breast cancer. *The British journal of surgery*. 2004;91(6):699-704.
539. Fentiman IS, Christiaens MR, Paridaens R, Van Geel A, Rutgers E, Berner J, et al. Treatment of operable breast cancer in the elderly: a randomised clinical trial EORTC 10851 comparing tamoxifen alone with modified radical mastectomy. *European journal of cancer*. 2003;39(3):309-16.
540. Gazet JC, Ford HT, Coombes RC, Bland JM, Sutcliffe R, Quilliam J, et al. Prospective randomized trial of tamoxifen vs surgery in elderly patients with breast cancer. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 1994;20(3):207-14.
541. Mustacchi G, Ceccherini R, Milani S, Pluchinotta A, De Matteis A, Maiorino L, et al. Tamoxifen alone versus adjuvant tamoxifen for operable breast cancer of the elderly: long-term results of the phase III randomized controlled multicenter GRETA trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2003;14(3):414-20.
542. Ellis MJ, Coop A, Singh B, Mauriac L, Llombert-Cussac A, Janicke F, et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001;19(18):3808-16.
543. Williams GR, Jones E, Muss HB. Challenges in the treatment of older breast cancer patients. *Hematology/oncology clinics of North America*. 2013;27(4):785-804, ix.
544. Fredriksson I, Liljegren G, Palm-Sjovall M, Arnesson LG, Emdin SO, Fornander T, et al. Risk factors for local recurrence after breast-conserving surgery. *The British journal of surgery*. 2003;90(9):1093-102.
545. Clark RM, Whelan T, Levine M, Roberts R, Willan A, McCulloch P, et al. Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer: an update. Ontario Clinical Oncology Group. *Journal of the National Cancer Institute*. 1996;88(22):1659-64.
546. Fyles AW, McCready DR, Manchul LA, Trudeau ME, Merante P, Pintilie M, et al. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2004;351(10):963-70.
547. Smith BD, Gross CP, Smith GL, Galusha DH, Bekelman JE, Haffty BG. Effectiveness of radiation therapy for older women with early breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2006;98(10):681-90.
548. Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, Cirrincione CT, Berry DA, McCormick B, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. *Journal of clinical oncology :*

- official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2013;31(19):2382-7.
549. Smith BD, Haffty BG, Hurria A, Galusha DH, Gross CP. Postmastectomy radiation and survival in older women with breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(30):4901-7.
 550. Swanson RS, Sawicka J, Wood WC. Treatment of carcinoma of the breast in the older geriatric patient. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1991;173(6):465-9.
 551. Wyckoff J, Greenberg H, Sanderson R, Wallach P, Balducci L. Breast irradiation in the older woman: a toxicity study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1994;42(2):150-2.
 552. Zachariah B, Balducci L, Venkattaramanabalaji GV, Casey L, Greenberg HM, DelRegato JA. Radiotherapy for cancer patients aged 80 and older: a study of effectiveness and side effects. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1997;39(5):1125-9.
 553. Deutsch M. Radiotherapy after lumpectomy for breast cancer in very old women. *American journal of clinical oncology*. 2002;25(1):48-9.
 554. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, Paridaens R, Jassem J, Delozier T, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2004;350(11):1081-92.
 555. Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet*. 2005;365(9453):60-2.
 556. Jakesz R, Jonat W, Gnant M, Mittlboeck M, Greil R, Tausch C, et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet*. 2005;366(9484):455-62.
 557. Crivellari D, Sun Z, Coates AS, Price KN, Thurlimann B, Mouridsen H, et al. Letrozole compared with tamoxifen for elderly patients with endocrine-responsive early breast cancer: the BIG 1-98 trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(12):1972-9.
 558. Goetz MP, Knox SK, Suman VJ, Rae JM, Safgren SL, Ames MM, et al. The impact of cytochrome P450 2D6 metabolism in women receiving adjuvant tamoxifen. *Breast cancer research and treatment*. 2007;101(1):113-21.
 559. Balducci L, Corcoran MB. Antineoplastic chemotherapy of the older cancer patient. *Hematology/oncology clinics of North America*. 2000;14(1):193-212, x-xi.
 560. Ibrahim NK, Buzdar AU, Asmar L, Theriault RL, Hortobagyi GN. Doxorubicin-based adjuvant chemotherapy in elderly breast cancer patients: the M.D. Anderson experience, with long-term follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2000;11(12):1597-601.
 561. Extermann M, Balducci L, Lyman GH. What threshold for adjuvant therapy in older breast cancer patients? *Journal of clinical oncology :*

- official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2000;18(8):1709-17.
562. Endocrine responsiveness and tailoring adjuvant therapy for postmenopausal lymph node-negative breast cancer: a randomized trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 2002;94(14):1054-65.
 563. Fisher B, Jeong JH, Bryant J, Anderson S, Dignam J, Fisher ER, et al. Treatment of lymph-node-negative, oestrogen-receptor-positive breast cancer: long-term findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomised clinical trials. *Lancet*. 2004;364(9437):858-68.
 564. Muss HB, Woolf S, Berry D, Cirincione C, Weiss RB, Budman D, et al. Adjuvant chemotherapy in older and younger women with lymph node-positive breast cancer. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2005;293(9):1073-81.
 565. Muss HB. Adjuvant treatment of elderly breast cancer patients. *Breast*. 2007;16 Suppl 2:S159-65.
 566. Elkin EB, Hurria A, Mitra N, Schrag D, Panageas KS. Adjuvant chemotherapy and survival in older women with hormone receptor-negative breast cancer: assessing outcome in a population-based, observational cohort. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(18):2757-64.
 567. Giordano SH, Duan Z, Kuo YF, Hortobagyi GN, Goodwin JS. Use and outcomes of adjuvant chemotherapy in older women with breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(18):2750-6.
 568. Clarke M, Coates AS, Darby SC, Davies C, Gelber RD, Godwin J, et al. Adjuvant chemotherapy in oestrogen-receptor-poor breast cancer: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2008;371(9606):29-40.
 569. Muss HB, Berry DA, Cirincione CT, Theodoulou M, Mauer AM, Kornblith AB, et al. Adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2009;360(20):2055-65.
 570. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2005;353(16):1659-72.
 571. 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. *The New England journal of medicine*. 2005;353(16):1673-84.
 572. Dahabreh IJ, Linardou H, Siannis F, Fountzilas G, Murray S. Trastuzumab in the adjuvant treatment of early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The oncologist*. 2008;13(6):620-30.
 573. Chavez-Macgregor M, Zhang N, Buchholz TA, Zhang Y, Niu J, Elting L, et al. Trastuzumab-related cardiotoxicity among older patients with breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(33):4222-8.

574. Holli K, Hakama M. Effectiveness of routine and spontaneous follow-up visits for breast cancer. *European journal of cancer & clinical oncology*. 1989;25(2):251-4.
575. Rojas MP, Telaro E, Russo A, Fossati R, Confalonieri C, Liberati A. Follow-up strategies for women treated for early breast cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2000(4):Cd001768.
576. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(31):5091-7.
577. Kataja V, Castiglione M. Primary breast cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2009;20 Suppl 4:10-4.
578. Palli D, Russo A, Saieva C, Ciatto S, Rosselli Del Turco M, 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 : the journal of the American Medical Association*. 1999;281(17):1586.
579. Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients. A multicenter randomized controlled trial. The GIVIO Investigators. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1994;271(20):1587-92.
580. Grunfeld E, Mant D, Yudkin P, Adewuyi-Dalton R, Cole D, Stewart J, et al. Routine follow up of breast cancer in primary care: randomised trial. *Bmj*. 1996;313(7058):665-9.
581. Grunfeld E, Fitzpatrick R, Mant D, Yudkin P, Adewuyi-Dalton R, Stewart J, et al. Comparison of breast cancer patient satisfaction with follow-up in primary care versus specialist care: results from a randomized controlled trial. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners*. 1999;49(446):705-10.
582. Grunfeld E, Levine MN, Julian JA, Coyle D, Szechtman B, Mirsky D, et al. Randomized trial of long-term follow-up for early-stage breast cancer: a comparison of family physician versus specialist care. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(6):848-55.
583. Koinberg IL, Fridlund B, Engholm GB, Holmberg L. Nurse-led follow-up on demand or by a physician after breast cancer surgery: a randomised study. *European journal of oncology nursing : the official journal of European Oncology Nursing Society*. 2004;8(2):109-17; discussion 18-20.
584. Koinberg I, Langius-Eklof A, Holmberg L, Fridlund B. The usefulness of a multidisciplinary educational programme after breast cancer surgery: a prospective and comparative study. *European journal of oncology nursing : the official journal of European Oncology Nursing Society*. 2006;10(4):273-82.
585. Sheppard C, Higgins B, Wise M, Yiangou C, Dubois D, Kilburn S. Breast cancer follow up: a randomised controlled trial comparing point of need access versus routine 6-monthly clinical review. *European*

- journal of oncology nursing : the official journal of European Oncology Nursing Society. 2009;13(1):2-8.
586. Beaver K, Tysver-Robinson D, Campbell M, Twomey M, Williamson S, Hindley A, et al. Comparing hospital and telephone follow-up after treatment for breast cancer: randomised equivalence trial. *Bmj*. 2009;338:a3147.
 587. Beaver K, Williamson S, Chalmers K. Telephone follow-up after treatment for breast cancer: views and experiences of patients and specialist breast care nurses. *Journal of clinical nursing*. 2010;19(19-20):2916-24.
 588. Storm HH, Jensen OM. Risk of contralateral breast cancer in Denmark 1943-80. *British journal of cancer*. 1986;54(3):483-92.
 589. Grunfeld E, Noorani H, McGahan L, Paszat L, Coyle D, van Walraven C, et al. Surveillance mammography after treatment of primary breast cancer: a systematic review. *Breast*. 2002;11(3):228-35.
 590. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för bröstcancersjukvård 2014. Available from: <http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/19383/2014-4-2.pdf>.
 591. Grunfeld E. Optimizing follow-up after breast cancer treatment. *Current opinion in obstetrics & gynecology*. 2009;21(1):92-6.
 592. Amir Z, Neary D, Luker K. Cancer survivors' views of work 3 years post diagnosis: a UK perspective. *European journal of oncology nursing : the official journal of European Oncology Nursing Society*. 2008;12(3):190-7.
 593. Johnsson A, Fornander T, Rutqvist LE, Olsson M. Factors influencing return to work: a narrative study of women treated for breast cancer. *European journal of cancer care*. 2010;19(3):317-23.
 594. Kennedy F, Haslam C, Munir F, Pryce J. Returning to work following cancer: a qualitative exploratory study into the experience of returning to work following cancer. *European journal of cancer care*. 2007;16(1):17-25.
 595. Hadji P. Improving compliance and persistence to adjuvant tamoxifen and aromatase inhibitor therapy. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2010;73(2):156-66.
 596. Colzani E, Johansson AL, Liljegren A, Foukakis T, Clements M, Adolfsson J, et al. Time-dependent risk of developing distant metastasis in breast cancer patients according to treatment, age and tumour characteristics. *British journal of cancer*. 2014;110(5):1378-84.
 597. Antoniou AC, Pharoah PP, Smith P, Easton DF. The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancer. *British journal of cancer*. 2004;91(8):1580-90.
 598. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer C, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *Journal of the National Cancer Institute*. 1989;81(24):1879-86.
 599. Tyrer J, Duffy SW, Cuzick J. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. *Statistics in medicine*. 2004;23(7):1111-30.
 600. Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and

- BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *American journal of human genetics*. 1998;62(3):676-89.
601. Thorlacius S, Sigurdsson S, Bjarnadottir H, Olafsdottir G, Jonasson JG, Tryggvadottir L, et al. Study of a single BRCA2 mutation with high carrier frequency in a small population. *American journal of human genetics*. 1997;60(5):1079-84.
 602. Struwing JP, Hartge P, Wacholder S, Baker SM, Berlin M, McAdams M, et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *The New England journal of medicine*. 1997;336(20):1401-8.
 603. Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based series of breast cancer cases. Anglian Breast Cancer Study Group. *British journal of cancer*. 2000;83(10):1301-8.
 604. King MC, Marks JH, Mandell JB. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science (New York, NY)*. 2003;302(5645):643-6.
 605. Easton DF, Ford D, Bishop DT. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *American journal of human genetics*. 1995;56(1):265-71.
 606. Ford D, Easton DF, Peto J. Estimates of the gene frequency of BRCA1 and its contribution to breast and ovarian cancer incidence. *American journal of human genetics*. 1995;57(6):1457-62.
 607. Szelei-Stevens KA, Kuske RR, Yantsos VA, Cederbom GJ, Bolton JS, Fineberg BB. The influence of young age and positive family history of breast cancer on the prognosis of ductal carcinoma in situ treated by excision with or without radiation therapy or by mastectomy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2000;48(4):943-9.
 608. Newman LA, Sahin AA, Cunningham JE, Bondy ML, Mirza NQ, Vlastos GS, et al. A case-control study of unilateral and bilateral breast carcinoma patients. *Cancer*. 2001;91(10):1845-53.
 609. Shahedi K, Emanuelsson M, Wiklund F, Gronberg H. High risk of contralateral breast carcinoma in women with hereditary/familial non-BRCA1/BRCA2 breast carcinoma. *Cancer*. 2006;106(6):1237-42.
 610. Liebens FP, Carly B, Pastijn A, Rozenberg S. Management of BRCA1/2 associated breast cancer: a systematic qualitative review of the state of knowledge in 2006. *European journal of cancer*. 2007;43(2):238-57.
 611. Graeser MK, Engel C, Rhiem K, Gadzicki D, Bick U, Kast K, et al. Contralateral breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(35):5887-92.
 612. Malone KE, Begg CB, Haile RW, Borg A, Concannon P, Tellhed L, et al. Population-based study of the risk of second primary contralateral breast cancer associated with carrying a mutation in BRCA1 or BRCA2. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(14):2404-10.
 613. Kerlikowske K, Grady D, Rubin SM, Sandrock C, Ernster VL. Efficacy of screening mammography. A meta-analysis. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1995;273(2):149-54.

614. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology*. 2002;225(1):165-75.
615. Mitchell G, Antoniou AC, Warren R, Peock S, Brown J, Davies R, et al. Mammographic density and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Cancer research*. 2006;66(3):1866-72.
616. Tilanus-Linthorst M, Verhoog L, Obdeijn IM, Bartels K, Menke-Pluymers M, Eggermont A, et al. A BRCA1/2 mutation, high breast density and prominent pushing margins of a tumor independently contribute to a frequent false-negative mammography. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2002;102(1):91-5.
617. Chang J, Yang WT, Choo HF. Mammography in Asian patients with BRCA1 mutations. *Lancet*. 1999;353(9169):2070-1.
618. Den Otter W, Merchant TE, Beijerinck D, Koten JW. Breast cancer induction due to mammographic screening in hereditarily affected women. *Anticancer research*. 1996;16(5b):3173-5.
619. Kaplan SS. Clinical utility of bilateral whole-breast US in the evaluation of women with dense breast tissue. *Radiology*. 2001;221(3):641-9.
620. Leach MO, Eeles RA, Turnbull LW, Dixon AK, Brown J, Hoff RJ, et al. The UK national study of magnetic resonance imaging as a method of screening for breast cancer (MARIBS). *Journal of experimental & clinical cancer research : CR*. 2002;21(3 Suppl):107-14.
621. Tilanus-Linthorst MM, Obdeijn IM, Bartels KC, de Koning HJ, Oudkerk M. First experiences in screening women at high risk for breast cancer with MR imaging. *Breast cancer research and treatment*. 2000;63(1):53-60.
622. Warner E, Plewes DB, Hill KA, Causer PA, Zubovits JT, Jong RA, et al. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2004;292(11):1317-25.
623. Leach MO, Boggis CR, Dixon AK, Easton DF, Eeles RA, Evans DG, et al. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS). *Lancet*. 2005;365(9473):1769-78.
624. Granader EJ, Dwamena B, Carlos RC. MRI and mammography surveillance of women at increased risk for breast cancer: recommendations using an evidence-based approach. *Academic radiology*. 2008;15(12):1590-5.
625. 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.
626. Sardanelli F, Podo F, D'Agnolo G, Verdecchia A, Santaquilani M, Musumeci R, et al. Multicenter comparative multimodality surveillance of women at genetic-familial high risk for breast cancer (HIBCRIIT study): interim results. *Radiology*. 2007;242(3):698-715.
627. Hogg R, Friedlander M. Biology of epithelial ovarian cancer: implications for screening women at high genetic risk. *Journal of*

- clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2004;22(7):1315-27.
628. Kauff ND, Barakat RR. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in patients with germline mutations in BRCA1 or BRCA2. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(20):2921-7.
 629. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, Crotty TP, Myers JL, Arnold PG, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *The New England journal of medicine*. 1999;340(2):77-84.
 630. Hartmann LC, Sellers TA, Schaid DJ, Frank TS, Soderberg CL, Sitta DL, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *Journal of the National Cancer Institute*. 2001;93(21):1633-7.
 631. Meijers-Heijboer H, van Geel B, 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. *The New England journal of medicine*. 2001;345(3):159-64.
 632. 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 : the journal of the American Medical Association*. 2010;304(9):967-75.
 633. Peralta EA, Ellenhorn JD, Wagman LD, Dagis A, Andersen JS, Chu DZ. Contralateral prophylactic mastectomy improves the outcome of selected patients undergoing mastectomy for breast cancer. *American journal of surgery*. 2000;180(6):439-45.
 634. McDonnell SK, Schaid DJ, Myers JL, Grant CS, Donohue JH, Woods JE, et al. Efficacy of contralateral prophylactic mastectomy in women with a personal and family history of breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001;19(19):3938-43.
 635. Rebbeck TR. Prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(21 Suppl):100s-3s.
 636. Casey MJ, Synder C, Bewtra C, Narod SA, Watson P, Lynch HT. Intra-abdominal carcinomatosis after prophylactic oophorectomy in women of hereditary breast ovarian cancer syndrome kindreds associated with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Gynecologic oncology*. 2005;97(2):457-67.
 637. Callahan MJ, Crum CP, Medeiros F, Kindelberger DW, Elvin JA, Garber JE, et al. Primary fallopian tube malignancies in BRCA-positive women undergoing surgery for ovarian cancer risk reduction. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(25):3985-90.
 638. Lu KH, Garber JE, Cramer DW, Welch WR, Niloff J, Schrag D, et al. Occult ovarian tumors in women with BRCA1 or BRCA2 mutations undergoing prophylactic oophorectomy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(14):2728-32.
 639. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, Narod SA, Van't Veer L, Garber JE, et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or

- BRCA2 mutations. *The New England journal of medicine*. 2002;346(21):1616-22.
640. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, Scheuer L, Hensley M, Hudis CA, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *The New England journal of medicine*. 2002;346(21):1609-15.
 641. Eisen A, Lubinski J, Klijn J, Moller P, Lynch HT, Offit K, et al. Breast cancer risk following bilateral oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an international case-control study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(30):7491-6.
 642. Magnusson C, Colditz G, Rosner B, Bergstrom R, Persson I. Association of family history and other risk factors with breast cancer risk (Sweden). *Cancer causes & control : CCC*. 1998;9(3):259-67.
 643. Eisen A, Rebbeck TR, Wood WC, Weber BL. Prophylactic surgery in women with a hereditary predisposition to breast and ovarian cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(9):1980-95.
 644. Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T, Lynch HT, Garber JE, Daly MB, et al. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(31):7804-10.
 645. Socialstyrelsen. Dödsorsaker 2012, Causes of Death 2012. Stockholm 2013. 275 p.
 646. Todd M, Shoag M, Cadman E. Survival of women with metastatic breast cancer at Yale from 1920 to 1980. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1983;1(6):406-8.
 647. Cold S, Jensen NV, Brincker H, Rose C. The influence of chemotherapy on survival after recurrence in breast cancer--a population-based study of patients treated in the 1950s, 1960s and 1970s. *European journal of cancer*. 1993;29A(8):1146-52.
 648. Andre F, Slimane K, Bachelot T, Dunant A, Namer M, Barrelier A, et al. Breast cancer with synchronous metastases: trends in survival during a 14-year period. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(16):3302-8.
 649. Foukakis T, Fornander T, Lekberg T, Hellborg H, Adolfsson J, Bergh J. Age-specific trends of survival in metastatic breast cancer: 26 years longitudinal data from a population-based cancer registry in Stockholm, Sweden. *Breast cancer research and treatment*. 2011;130(2):553-60.
 650. Kiely BE, Soon YY, Tattersall MH, Stockler MR. How long have I got? Estimating typical, best-case, and worst-case scenarios for patients starting first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: a systematic review of recent randomized trials. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(4):456-63.
 651. Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, Kyriakides S, Senkus E, Group EGW. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of*

- oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2012;23 Suppl 7:vii11-9.
652. Lin NU, Thomssen C, Cardoso F, Cameron D, Cufer T, Fallowfield L, et al. International guidelines for management of metastatic breast cancer (MBC) from the European School of Oncology (ESO)-MBC Task Force: Surveillance, staging, and evaluation of patients with early-stage and metastatic breast cancer. *Breast*. 2013;22(3):203-10.
 653. Cardoso F, Senkus-Konefka E, Fallowfield L, Costa A, Castiglione M, Group EGW. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2010;21 Suppl 5:v15-9.
 654. Foukakis T, Astrom G, Lindstrom L, Hatschek T, Bergh J. When to order a biopsy to characterise a metastatic relapse in breast cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2012;23 Suppl 10:x349-53.
 655. Amir E, Clemons M, Purdie CA, Miller N, Quinlan P, Geddie W, et al. Tissue confirmation of disease recurrence in breast cancer patients: pooled analysis of multi-centre, multi-disciplinary prospective studies. *Cancer treatment reviews*. 2012;38(6):708-14.
 656. Bonnetterre J, Thurlimann B, Robertson JF, Krzakowski M, Mauriac L, Koralewski P, et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(22):3748-57.
 657. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Perez-Carrion R, Boni C, Monnier A, et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001;19(10):2596-606.
 658. Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M, Harwin W, Burton G, Mangalik A, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(22):3758-67.
 659. Paridaens RJ, Dirix LY, Beex LV, Nooij M, Cameron DA, Cufer T, et al. Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(30):4883-90.
 660. Mauri D, Pavlidis N, Polyzos NP, Ioannidis JP. Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*. 2006;98(18):1285-91.
 661. Buzdar AU, Jonat W, Howell A, Jones SE, Blomqvist CP, Vogel CL, et al. Anastrozole versus megestrol acetate in the treatment of

- postmenopausal women with advanced breast carcinoma: results of a survival update based on a combined analysis of data from two mature phase III trials. Arimidex Study Group. *Cancer*. 1998;83(6):1142-52.
662. Buzdar A, Douma J, Davidson N, Elledge R, Morgan M, Smith R, et al. Phase III, multicenter, double-blind, randomized study of letrozole, an aromatase inhibitor, for advanced breast cancer versus megestrol acetate. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001;19(14):3357-66.
 663. Dombernowsky P, Smith I, Falkson G, Leonard R, Panasci L, Bellmunt J, et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer: double-blind randomized trial showing a dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1998;16(2):453-61.
 664. Kaufmann M, Bajetta E, Dirix LY, Fein LE, Jones SE, Zilembo N, et al. Exemestane is superior to megestrol acetate after tamoxifen failure in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III randomized double-blind trial. The Exemestane Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(7):1399-411.
 665. Lonning PE, Geisler J. Experience with exemestane in the treatment of early and advanced breast cancer. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*. 2008;4(7):987-97.
 666. Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA, 3rd, Rugo HS, Sahmoud T, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2012;366(6):520-9.
 667. Howell A, Pippen J, Elledge RM, Mauriac L, Vergote I, Jones SE, et al. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma: a prospectively planned combined survival analysis of two multicenter trials. *Cancer*. 2005;104(2):236-9.
 668. Howell A, Robertson JF, Abram P, Lichinitser MR, Elledge R, Bajetta E, et al. Comparison of fulvestrant versus tamoxifen for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women previously untreated with endocrine therapy: a multinational, double-blind, randomized trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(9):1605-13.
 669. Robertson JF, Llombart-Cussac A, Rolski J, Feltl D, Dewar J, Macpherson E, et al. Activity of fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg as first-line treatment for advanced breast cancer: results from the FIRST study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(27):4530-5.
 670. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzella L, Torres R, Bondarenko IN, Khasanov R, et al. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(30):4594-600.
 671. Howell A, Bergh J. Insights into the place of fulvestrant for the treatment of advanced endocrine responsive breast cancer. *Journal of*

- clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2010;28(30):4548-50.
672. Bergh J, Jonsson PE, Lidbrink EK, Trudeau M, Eiermann W, Brattstrom D, et al. FACT: an open-label randomized phase III study of fulvestrant and anastrozole in combination compared with anastrozole alone as first-line therapy for patients with receptor-positive postmenopausal breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(16):1919-25.
 673. Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, Vandenberg TA, Dakhil SR, Tirumali NR, et al. Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2012;367(5):435-44.
 674. Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, Tominaga T, Duchateau L, Sylvester R, et al. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001;19(2):343-53.
 675. Forward DP, Cheung KL, Jackson L, Robertson JF. Clinical and endocrine data for goserelin plus anastrozole as second-line endocrine therapy for premenopausal advanced breast cancer. *British journal of cancer*. 2004;90(3):590-4.
 676. Johnston SR. Clinical efforts to combine endocrine agents with targeted therapies against epidermal growth factor receptor/human epidermal growth factor receptor 2 and mammalian target of rapamycin in breast cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2006;12(3 Pt 2):1061s-8s.
 677. Yamnik RL, Digilova A, Davis DC, Brodt ZN, Murphy CJ, Holz MK. S6 kinase 1 regulates estrogen receptor alpha in control of breast cancer cell proliferation. *The Journal of biological chemistry*. 2009;284(10):6361-9.
 678. Bachelot T, Bourgier C, Cropet C, Ray-Coquard I, Ferrero JM, Freyer G, et al. Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: a GINECO study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(22):2718-24.
 679. Cardoso F, Bedard PL, Winer EP, Pagani O, Senkus-Konefka E, Fallowfield LJ, et al. International guidelines for management of metastatic breast cancer: combination vs sequential single-agent chemotherapy. *Journal of the National Cancer Institute*. 2009;101(17):1174-81.
 680. Fossati R, Confalonieri C, Torri V, Ghislandi E, Penna A, Pistotti V, et al. Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31,510 women. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1998;16(10):3439-60.
 681. Jassem J, Pienkowski T, Pluzanska A, Jelic S, Gorbunova V, Mrcic-Krmpotic Z, et al. Doxorubicin and paclitaxel versus fluorouracil,

- doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line therapy for women with metastatic breast cancer: final results of a randomized phase III multicenter trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001;19(6):1707-15.
682. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1999;17(5):1413-24.
 683. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, Moiseyenko V, Ayoub JP, Cervantes G, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002;20(12):2812-23.
 684. Gennari A, Stockler M, Puntoni M, Sormani M, Nanni O, Amadori D, et al. Duration of chemotherapy for metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(16):2144-9.
 685. A prospective randomized trial comparing epirubicin monotherapy to two fluorouracil, cyclophosphamide, and epirubicin regimens differing in epirubicin dose in advanced breast cancer patients. The French Epirubicin Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1991;9(2):305-12.
 686. Paridaens R, Biganzoli L, Bruning P, Klijn JG, Gamucci T, Houston S, et al. Paclitaxel versus doxorubicin as first-line single-agent chemotherapy for metastatic breast cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Randomized Study with cross-over. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(4):724-33.
 687. Chan S, Friedrichs K, Noel D, Pinter T, Van Belle S, Vorobiof D, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1999;17(8):2341-54.
 688. 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. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2004;15(3):440-9.
 689. 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. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2004;15(10):1527-34.

690. Sparano JA, Makhson AN, Semiglazov VF, Tjulandin SA, Balashova OI, Bondarenko IN, et al. Pegylated liposomal doxorubicin plus docetaxel significantly improves time to progression without additive cardiotoxicity compared with docetaxel monotherapy in patients with advanced breast cancer previously treated with neoadjuvant-adjuvant anthracycline therapy: results from a randomized phase III study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(27):4522-9.
691. Bishop JF, Dewar J, Toner GC, Smith J, Tattersall MH, Olver IN, et al. Initial paclitaxel improves outcome compared with CMFP combination chemotherapy as front-line therapy in untreated metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1999;17(8):2355-64.
692. Bonnetterre J, Dieras V, Tubiana-Hulin M, Bougnoux P, Bonnetterre ME, Delozier T, et al. Phase II multicentre randomised study of docetaxel plus epirubicin vs 5-fluorouracil plus epirubicin and cyclophosphamide in metastatic breast cancer. *British journal of cancer*. 2004;91(8):1466-71.
693. Bontenbal M, Creemers GJ, Braun HJ, de Boer AC, Janssen JT, Leys RB, et al. Phase II to III study comparing doxorubicin and docetaxel with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer: results of a Dutch Community Setting Trial for the Clinical Trial Group of the Comprehensive Cancer Centre. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(28):7081-8.
694. Biganzoli L, Cufer T, Bruning P, Coleman R, Duchateau L, Calvert AH, et al. Doxorubicin and paclitaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer: The European Organization for Research and Treatment of Cancer 10961 Multicenter Phase III Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002;20(14):3114-21.
695. Langley RE, Carmichael J, Jones AL, Cameron DA, Qian W, Uscinska B, et al. Phase III trial of epirubicin plus paclitaxel compared with epirubicin plus cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: United Kingdom National Cancer Research Institute trial AB01. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(33):8322-30.
696. Luck H, Thomssen C, Untch M, et al. Multicentric phase III study in first line treatment of advanced breast cancer (ABC): Epirubicin/paclitaxel (ET) vs epirubicin/cyclophosphamide (EC) ASCO Annual meeting; New Orleans: A Study of the AGO Breast Cancer Group; 2000.
697. Nabholz JM, Falkson C, Campos D, Szanto J, Martin M, Chan S, et al. Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(6):968-75.

698. Ghersi D, Wilcken N, Simes J, Donoghue E. Taxane containing regimens for metastatic breast cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2003(3):CD003366.
699. Jones SE, Erban J, Overmoyer B, Budd GT, Hutchins L, Lower E, et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(24):5542-51.
700. Sjostrom J, Blomqvist C, Mouridsen H, Pluzanska A, Ottosson-Lonn 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. *European journal of cancer*. 1999;35(8):1194-201.
701. Harvey V, Mouridsen H, Semiglazov V, Jakobsen E, Voznyi E, Robinson BA, et al. Phase III trial comparing three doses of docetaxel for second-line treatment of advanced breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(31):4963-70.
702. Mauri D, Kamposioras K, Tsali L, Bristianou M, Valachis A, Karathanasi I, et al. Overall survival benefit for weekly vs. three-weekly taxanes regimens in advanced breast cancer: A meta-analysis. *Cancer treatment reviews*. 2010;36(1):69-74.
703. Seidman AD, Berry D, Cirincione C, Harris L, Muss H, Marcom PK, et al. Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(10):1642-9.
704. Jones S, Winer E, Vogel C, Laufman L, Hutchins L, O'Rourke M, et al. Randomized comparison of vinorelbine and melphalan in anthracycline-refractory advanced breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1995;13(10):2567-74.
705. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015.
706. Albain KS, Nag SM, Calderillo-Ruiz G, Jordaan JP, Llombart AC, Pluzanska A, et al. Gemcitabine plus Paclitaxel versus Paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(24):3950-7.
707. Feher O, Vodvarka P, Jassem J, Morack G, Advani SH, Khoo KS, et al. First-line gemcitabine versus epirubicin in postmenopausal women aged 60 or older with metastatic breast cancer: a multicenter, randomized, phase III study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2005;16(6):899-908.

708. Seidman AD, Aapro M. Incorporating oral capecitabine into the treatment of breast cancer. Introduction. *The oncologist*. 2002;7 Suppl 6:1-3.
709. Keller AM, Mennel RG, Georgoulas VA, Nabholz JM, Erazo A, Lluch A, et al. Randomized phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin versus vinorelbine or mitomycin C plus vinblastine in women with taxane-refractory advanced breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(19):3893-901.
710. Smith IE, Talbot DC. Cisplatin and its analogues in the treatment of advanced breast cancer: a review. *British journal of cancer*. 1992;65(6):787-93.
711. Perez EA. Carboplatin in combination therapy for metastatic breast cancer. *The oncologist*. 2004;9(5):518-27.
712. Petrelli F, Coinu A, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Lonati V, et al. The value of platinum agents as neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancers: a systematic review and meta-analysis. *Breast cancer research and treatment*. 2014;144(2):223-32.
713. 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.
714. Antman KH, Rowlings PA, Vaughan WP, Pelz CJ, Fay JW, Fields KK, et al. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem-cell support for breast cancer in North America. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1997;15(5):1870-9.
715. Ljungman P, Bjorkstrand B, Fornander T, Hoglund M, Juliusson G, Lindman H, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell support in patients with responding stage IV breast cancer. Bone marrow transplantation. 1998;22(5):445-8.
716. Rahman ZU, Frye DK, Buzdar AU, Smith TL, Asmar L, Champlin RE, et al. Impact of selection process on response rate and long-term survival of potential high-dose chemotherapy candidates treated with standard-dose doxorubicin-containing chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1997;15(10):3171-7.
717. Crump M, Gluck S, Tu D, Stewart D, Levine M, Kirkbride P, et al. Randomized trial of high-dose chemotherapy with autologous peripheral-blood stem-cell support compared with standard-dose chemotherapy in women with metastatic breast cancer: NCIC MA.16. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(1):37-43.
718. Lotz JP, Cure H, Janvier M, Asselain B, Morvan F, Legros M, et al. High-dose chemotherapy with haematopoietic stem cell transplantation for metastatic breast cancer patients: final results of the French multicentric randomised CMA/PEGASE 04 protocol. *European journal of cancer*. 2005;41(1):71-80.
719. Stadtmauer EA, O'Neill A, Goldstein LJ, Crilley PA, Mangan KF, Ingle JN, et al. Conventional-dose chemotherapy compared with high-dose chemotherapy plus autologous hematopoietic stem-cell transplantation

- for metastatic breast cancer. Philadelphia Bone Marrow Transplant Group. The New England journal of medicine. 2000;342(15):1069-76.
720. Bergh J. Where next with stem-cell-supported high-dose therapy for breast cancer? Lancet. 2000;355(9208):944-5.
 721. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1999;17(9):2639-48.
 722. 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. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2005;23(19):4265-74.
 723. Andersson M, Lidbrink E, Bjerre K, Wist E, Enevoldsen K, Jensen AB, et al. Phase III randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: the HERNATA study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2011;29(3):264-71.
 724. von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, Maass N, Cufer T, de Jongh FE, et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2009;27(12):1999-2006.
 725. 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. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2009;27(33):5529-37.
 726. Huober J, Fasching PA, Barsoum M, Petruzelka L, Wallwiener D, Thomssen C, et al. Higher efficacy of letrozole in combination with trastuzumab compared to letrozole monotherapy as first-line treatment in patients with HER2-positive, hormone-receptor-positive metastatic breast cancer - results of the eLEcTRA trial. Breast. 2012;21(1):27-33.
 727. Cameron D, Casey M, Press M, Lindquist D, Pienkowski T, Romieu CG, et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. Breast cancer research and treatment. 2008;112(3):533-43.
 728. Lin NU, Dieras V, Paul D, Lossignol D, Christodoulou C, Stemmler HJ, et al. Multicenter phase II study of lapatinib in patients with brain

- metastases from HER2-positive breast cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2009;15(4):1452-9.
729. Sutherland S, Ashley S, Miles D, Chan S, Wardley A, Davidson N, et al. Treatment of HER2-positive metastatic breast cancer with lapatinib and capecitabine in the lapatinib expanded access programme, including efficacy in brain metastases--the UK experience. *British journal of cancer*. 2010;102(6):995-1002.
 730. Gelmon KA. Open-label phase III randomized controlled trial comparing taxane-based chemotherapy (Tax) with lapatinib (L) or trastuzumab (T) as first-line therapy for women with HER2+ metastatic breast cancer: Interim analysis (IA) of NCIC CTG MA.31/GSK EGF 108919. *ASCO Annual Meeting Abstracts: American Society of Clinical Oncology*; 2012.
 731. Johnston S, Pippen J, Jr., Pivot X, Lichinitser M, Sadeghi S, Dieras V, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(33):5538-46.
 732. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo H, Sledge G, Koehler M, et al. Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(7):1124-30.
 733. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo HS, Sledge G, Aktan G, et al. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(21):2585-92.
 734. Baselga J, Cortes J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Im YH, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2012;366(2):109-19.
 735. Swain SM, Kim SB, Cortes J, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *The lancet oncology*. 2013;14(6):461-71.
 736. Cortes J, Baselga J, Im YH, Im SA, Pivot X, Ross G, et al. Health-related quality-of-life assessment in CLEOPATRA, a phase III study combining pertuzumab with trastuzumab and docetaxel in metastatic breast cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2013;24(10):2630-5.
 737. Swain SM, Sung-Bae K, Cortés J, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Final overall survival (OS) analysis from the CLEOPATRA study of first-line (1L) pertuzumab (Ptz), trastuzumab (T), and docetaxel (D) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC) *ESMO* 2014.
 738. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2012;367(19):1783-91.

739. Rossari JR, Metzger-Filho O, Paesmans M, Saini KS, Gennari A, de Azambuja E, et al. Bevacizumab and Breast Cancer: A Meta-Analysis of First-Line Phase III Studies and a Critical Reappraisal of Available Evidence. *Journal of oncology*. 2012;2012:417673.
740. Schneider BP, Wang M, Radovich M, Sledge GW, Badve S, Thor A, et al. Association of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor-2 genetic polymorphisms with outcome in a trial of paclitaxel compared with paclitaxel plus bevacizumab in advanced breast cancer: ECOG 2100. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(28):4672-8.
741. Wong MH, Stockler MR, Pavlakis N. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012;2:CD003474.
742. Martin M, Bell R, Bourgeois H, Brufsky A, Diel I, Eniu A, et al. Bone-related complications and quality of life in advanced breast cancer: results from a randomized phase III trial of denosumab versus zoledronic acid. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2012;18(17):4841-9.
743. Ioannidis JP, Hesketh PJ, Lau J. Contribution of dexamethasone to control of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a meta-analysis of randomized evidence. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(19):3409-22.
744. dos Santos LV, Souza FH, Brunetto AT, Sasse AD, da Silveira Nogueira Lima JP. Neurokinin-1 receptor antagonists for chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review. *Journal of the National Cancer Institute*. 2012;104(17):1280-92.
745. Bergh J, Bondarenko IM, Lichinitser MR, Liljegren A, Greil R, Voytko NL, et al. First-line treatment of advanced breast cancer with sunitinib in combination with docetaxel versus docetaxel alone: results of a prospective, randomized phase III study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(9):921-9.
746. Hanrahan EO, Broglio KR, Buzdar AU, Theriault RL, Valero V, Cristofanilli M, et al. Combined-modality treatment for isolated recurrences of breast carcinoma: update on 30 years of experience at the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center and assessment of prognostic factors. *Cancer*. 2005;104(6):1158-71.
747. Greenberg PA, Hortobagyi GN, Smith TL, Ziegler LD, Frye DK, Buzdar AU. Long-term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1996;14(8):2197-205.
748. Khan SA, Stewart AK, Morrow M. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? *Surgery*. 2002;132(4):620-6; discussion 6-7.
749. Fields RC, Jeffe DB, Trinkaus K, Zhang Q, Arthur C, Aft R, et al. Surgical resection of the primary tumor is associated with increased long-term survival in patients with stage IV breast cancer after controlling for site of metastasis. *Annals of surgical oncology*. 2007;14(12):3345-51.

750. Sinha P, Clements VK, Miller S, Ostrand-Rosenberg S. Tumor immunity: a balancing act between T cell activation, macrophage activation and tumor-induced immune suppression. *Cancer immunology, immunotherapy* : CII. 2005;54(11):1137-42.
751. Gnerlich J, Jeffe DB, Deshpande AD, Beers C, Zander C, Margenthaler JA. Surgical removal of the primary tumor increases overall survival in patients with metastatic breast cancer: analysis of the 1988-2003 SEER data. *Annals of surgical oncology*. 2007;14(8):2187-94.
752. Babiera GV, Rao R, Feng L, Meric-Bernstam F, Kuerer HM, Singletary SE, et al. Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and an intact primary tumor. *Annals of surgical oncology*. 2006;13(6):776-82.
753. Salo M. Effects of anaesthesia and surgery on the immune response. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 1992;36(3):201-20.
754. Friedel G, Pastorino U, Ginsberg RJ, Goldstraw P, Johnston M, Pass H, et al. Results of lung metastasectomy from breast cancer: prognostic criteria on the basis of 467 cases of the International Registry of Lung Metastases. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2002;22(3):335-44.
755. Tampellini M, Berruti A, Gerbino A, Buniva T, Torta M, Gorzegno G, et al. Relationship between CA 15-3 serum levels and disease extent in predicting overall survival of breast cancer patients with newly diagnosed metastatic disease. *British journal of cancer*. 1997;75(5):698-702.
756. Netherlands Cancer Registry 2011. Available from: <http://www.cijfersoverkanker.nl/>.
757. Cardoso F, Costa A, Norton L, Cameron D, Cufer T, Fallowfield L, et al. 1st International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 1). *Breast*. 2012;21(3):242-52.
758. Chua TC, Saxena A, Liauw W, Chu F, Morris DL. Hepatic resection for metastatic breast cancer: a systematic review. *European journal of cancer*. 2011;47(15):2282-90.
759. Bergenfeldt M, Jensen BV, Skjoldbye B, Nielsen D. Liver resection and local ablation of breast cancer liver metastases--a systematic review. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2011;37(7):549-57.
760. Howlader M, Heaton N, Rela M. Resection of liver metastases from breast cancer: towards a management guideline. *International journal of surgery (London, England)*. 2011;9(4):285-91.
761. van Walsum GA, de Ridder JA, Verhoef C, Bosscha K, van Gulik TM, Hesselink EJ, et al. Resection of liver metastases in patients with breast cancer: survival and prognostic factors. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2012;38(10):910-7.
762. Manabe J, Kawaguchi N, Matsumoto S, Tanizawa T. Surgical treatment of bone metastasis: indications and outcomes. *International journal of clinical oncology*. 2005;10(2):103-11.

763. Berber B, Ibarra R, Snyder L, Yao M, Fabien J, Milano MT, et al. Multicentre results of stereotactic body radiotherapy for secondary liver tumours. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2013.
764. Siva S, MacManus M, Ball D. Stereotactic radiotherapy for pulmonary oligometastases: a systematic review. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2010;5(7):1091-9.
765. Milano MT, Zhang H, Metcalfe SK, Muhs AG, Okunieff P. Oligometastatic breast cancer treated with curative-intent stereotactic body radiation therapy. *Breast cancer research and treatment*. 2009;115(3):601-8.
766. Vogl TJ, Farshid P, Naguib NN, Zangos S. Thermal ablation therapies in patients with breast cancer liver metastases: a review. *European radiology*. 2013;23(3):797-804.
767. Fromm S, Bartsch R, Rudas M, de Vries A, Wenzel C, Steger GG, et al. Factors influencing the time to development of brain metastases in breast cancer. *Breast*. 2008;17(5):512-6.
768. Ogura M, Mitsumori M, Okumura S, Yamauchi C, Kawamura S, Oya N, et al. Radiation therapy for brain metastases from breast cancer. *Breast cancer (Tokyo, Japan)*. 2003;10(4):349-55.
769. Amendola BE, Wolf AL, Coy SR, Amendola M, Bloch L. Gamma knife radiosurgery in the treatment of patients with single and multiple brain metastases from carcinoma of the breast. *Cancer journal (Sudbury, Mass)*. 2000;6(2):88-92.
770. Firlik KS, Kondziolka D, Flickinger JC, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery for brain metastases from breast cancer. *Annals of surgical oncology*. 2000;7(5):333-8.
771. Kondziolka D, Kano H, Harrison GL, Yang HC, Liew DN, Niranjan A, et al. Stereotactic radiosurgery as primary and salvage treatment for brain metastases from breast cancer. *Clinical article. Journal of neurosurgery*. 2011;114(3):792-800.
772. Muacevic A, Kreth FW, Tonn JC, Wowra B. Stereotactic radiosurgery for multiple brain metastases from breast carcinoma. *Cancer*. 2004;100(8):1705-11.
773. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Chao ST, Shanley R, Luo X, et al. The effect of tumor subtype on the time from primary diagnosis to development of brain metastases and survival in patients with breast cancer. *Journal of neuro-oncology*. 2013;112(3):467-72.
774. Lippitz B, Lindquist C, Paddick I, Peterson D, O'Neill K, Beaney R. Stereotactic radiosurgery in the treatment of brain metastases: The current evidence. *Cancer treatment reviews*. 2014;40(1):48-59.
775. O'Shaughnessy J. Extending survival with chemotherapy in metastatic breast cancer. *The oncologist*. 2005;10 Suppl 3:20-9.
776. Tomiak E, Piccart M, Mignolet F, Sahmoud T, Paridaens R, Nooy M, et al. Characterisation of complete responders to combination chemotherapy for advanced breast cancer: a retrospective EORTC Breast Group study. *European journal of cancer*. 1996;32a(11):1876-87.
777. Lawrence DP, Kupelnick B, Miller K, Devine D, Lau J. Evidence report on the occurrence, assessment, and treatment of fatigue in

- cancer patients. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*. 2004(32):40-50.
778. Curt GA, Breitbart W, Cella D, Groopman JE, Horning SJ, Itri LM, et al. Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: new findings from the Fatigue Coalition. *The oncologist*. 2000;5(5):353-60.
 779. Servaes P, Verhagen CA, Bleijenberg G. Relations between fatigue, neuropsychological functioning, and physical activity after treatment for breast carcinoma: daily self-report and objective behavior. *Cancer*. 2002;95(9):2017-26.
 780. Kim SH, Son BH, Hwang SY, Han W, Yang JH, Lee S, et al. Fatigue and depression in disease-free breast cancer survivors: prevalence, correlates, and association with quality of life. *Journal of pain and symptom management*. 2008;35(6):644-55.
 781. Okuyama T, Akechi T, Kugaya A, Okamura H, Imoto S, Nakano T, et al. Factors correlated with fatigue in disease-free breast cancer patients: application of the Cancer Fatigue Scale. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2000;8(3):215-22.
 782. Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, Bernaards C, Rowland JH, Meyerowitz BE, et al. Fatigue in long-term breast carcinoma survivors: a longitudinal investigation. *Cancer*. 2006;106(4):751-8.
 783. Goedendorp MM, Gielissen MF, Verhagen CA, Peters ME, Bleijenberg G. Severe fatigue and related factors in cancer patients before the initiation of treatment. *British journal of cancer*. 2008;99(9):1408-14.
 784. Minton O, Stone P. How common is fatigue in disease-free breast cancer survivors? A systematic review of the literature. *Breast cancer research and treatment*. 2008;112(1):5-13.
 785. Harrington CB, Hansen JA, Moskowitz M, Todd BL, Feuerstein M. It's not over when it's over: long-term symptoms in cancer survivors--a systematic review. *International journal of psychiatry in medicine*. 2010;40(2):163-81.
 786. Bardwell WA, Profant J, Casden DR, Dimsdale JE, Ancoli-Israel S, Natarajan L, et al. The relative importance of specific risk factors for insomnia in women treated for early-stage breast cancer. *Psycho-oncology*. 2008;17(1):9-18.
 787. Lim CC, Devi MK, Ang E. Anxiety in women with breast cancer undergoing treatment: a systematic review. *International journal of evidence-based healthcare*. 2011;9(3):215-35.
 788. Bower JE. Behavioral symptoms in patients with breast cancer and survivors. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(5):768-77.
 789. Fann JR, Thomas-Rich AM, Katon WJ, Cowley D, Pepping M, McGregor BA, et al. Major depression after breast cancer: a review of epidemiology and treatment. *General hospital psychiatry*. 2008;30(2):112-26.
 790. Montazeri A. Health-related quality of life in breast cancer patients: a bibliographic review of the literature from 1974 to 2007. *Journal of experimental & clinical cancer research : CR*. 2008;27:32.
 791. Mols F, Vingerhoets AJ, Coebergh JW, van de Poll-Franse LV. Quality of life among long-term breast cancer survivors: a systematic review. *European journal of cancer*. 2005;41(17):2613-9.

792. Kornblith AB, Ligibel J. Psychosocial and sexual functioning of survivors of breast cancer. *Semin Oncol.* 2003;30(6):799-813.
793. McDonald BC, Conroy SK, Ahles TA, West JD, Saykin AJ. Gray matter reduction associated with systemic chemotherapy for breast cancer: a prospective MRI study. *Breast cancer research and treatment.* 2010;123(3):819-28.
794. de Ruiter MB, Reneman L, Boogerd W, Veltman DJ, Caan M, Douaud G, et al. Late effects of high-dose adjuvant chemotherapy on white and gray matter in breast cancer survivors: converging results from multimodal magnetic resonance imaging. *Human brain mapping.* 2012;33(12):2971-83.
795. Anderson-Hanley C, Sherman ML, Riggs R, Agocha VB, Compas BE. Neuropsychological effects of treatments for adults with cancer: a meta-analysis and review of the literature. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS.* 2003;9(7):967-82.
796. Wefel JS, Lenzi R, Theriault RL, Davis RN, Meyers CA. The cognitive sequelae of standard-dose adjuvant chemotherapy in women with breast carcinoma: results of a prospective, randomized, longitudinal trial. *Cancer.* 2004;100(11):2292-9.
797. Jenkins V, Atkins L, Fallowfield L. Does endocrine therapy for the treatment and prevention of breast cancer affect memory and cognition? *European journal of cancer.* 2007;43(9):1342-7.
798. Paganini-Hill A, Clark LJ. Preliminary assessment of cognitive function in breast cancer patients treated with tamoxifen. *Breast cancer research and treatment.* 2000;64(2):165-76.
799. Castellon SA, Ganz PA, Bower JE, Petersen L, Abraham L, Greendale GA. Neurocognitive performance in breast cancer survivors exposed to adjuvant chemotherapy and tamoxifen. *Journal of clinical and experimental neuropsychology.* 2004;26(7):955-69.
800. Bender CM, Sereika SM, Berga SL, Vogel VG, Brufsky AM, Paraska KK, et al. Cognitive impairment associated with adjuvant therapy in breast cancer. *Psycho-oncology.* 2006;15(5):422-30.
801. Collins B, Mackenzie J, Stewart A, Bielajew C, Verma S. Cognitive effects of chemotherapy in post-menopausal breast cancer patients 1 year after treatment. *Psycho-oncology.* 2009;18(2):134-43.
802. Jenkins V, Shilling V, Fallowfield L, Howell A, Hutton S. Does hormone therapy for the treatment of breast cancer have a detrimental effect on memory and cognition? A pilot study. *Psycho-oncology.* 2004;13(1):61-6.
803. Jenkins VA, Ambroisine LM, Atkins L, Cuzick J, Howell A, Fallowfield LJ. Effects of anastrozole on cognitive performance in postmenopausal women: a randomised, double-blind chemoprevention trial (IBIS II). *The lancet oncology.* 2008;9(10):953-61.
804. Fan HG, Houede-Tchen N, Yi QL, Chemerynsky I, Downie FP, Sabate K, et al. Fatigue, menopausal symptoms, and cognitive function in women after adjuvant chemotherapy for breast cancer: 1- and 2-year follow-up of a prospective controlled study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2005;23(31):8025-32.
805. Hermelink K, Untch M, Lux MP, Kreienberg R, Beck T, Bauerfeind I, et al. Cognitive function during neoadjuvant chemotherapy for breast

- cancer: results of a prospective, multicenter, longitudinal study. *Cancer*. 2007;109(9):1905-13.
806. Pullens MJ, De Vries J, Roukema JA. Subjective cognitive dysfunction in breast cancer patients: a systematic review. *Psycho-oncology*. 2010;19(11):1127-38.
 807. Bernstein L, Patel AV, Ursin G, Sullivan-Halley J, Press MF, Deapen D, et al. Lifetime recreational exercise activity and breast cancer risk among black women and white women. *Journal of the National Cancer Institute*. 2005;97(22):1671-9.
 808. Friedenreich CM, Bryant HE, Courneya KS. Case-control study of lifetime physical activity and breast cancer risk. *American journal of epidemiology*. 2001;154(4):336-47.
 809. Monninkhof EM, Elias SG, Vlems FA, van der Tweel I, Schuit AJ, Voskuil DW, et al. Physical activity and breast cancer: a systematic review. *Epidemiology (Cambridge, Mass)*. 2007;18(1):137-57.
 810. Thune I, Furberg AS. Physical activity and cancer risk: dose-response and cancer, all sites and site-specific. *Medicine and science in sports and exercise*. 2001;33(6 Suppl):S530-50; discussion S609-10.
 811. Leitzmann MF, Moore SC, Peters TM, Lacey JV, Jr., Schatzkin A, Schairer C, et al. Prospective study of physical activity and risk of postmenopausal breast cancer. *Breast cancer research : BCR*. 2008;10(5):R92.
 812. Friedenreich CM. Physical activity and breast cancer: review of the epidemiologic evidence and biologic mechanisms. *Recent results in cancer research Fortschritte der Krebsforschung Progres dans les recherches sur le cancer*. 2011;188:125-39.
 813. Friedenreich CM. The role of physical activity in breast cancer etiology. *Semin Oncol*. 2010;37(3):297-302.
 814. Beasley JM, Kwan ML, Chen WY, Weltzien EK, Kroenke CH, Lu W, et al. Meeting the physical activity guidelines and survival after breast cancer: findings from the after breast cancer pooling project. *Breast cancer research and treatment*. 2012;131(2):637-43.
 815. Holick CN, Newcomb PA, Trentham-Dietz A, Titus-Ernstoff L, Bersch AJ, Stampfer MJ, et al. Physical activity and survival after diagnosis of invasive breast cancer. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2008;17(2):379-86.
 816. Patterson RE, Cadmus LA, Emond JA, Pierce JP. Physical activity, diet, adiposity and female breast cancer prognosis: a review of the epidemiologic literature. *Maturitas*. 2010;66(1):5-15.
 817. Irwin ML, Smith AW, McTiernan A, Ballard-Barbash R, Cronin K, Gilliland FD, et al. Influence of pre- and postdiagnosis physical activity on mortality in breast cancer survivors: the health, eating, activity, and lifestyle study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(24):3958-64.
 818. Bertram LA, Stefanick ML, Saquib N, Natarajan L, Patterson RE, Bardwell W, et al. Physical activity, additional breast cancer events, and mortality among early-stage breast cancer survivors: findings from the WHEL Study. *Cancer causes & control : CCC*. 2011;22(3):427-35.

819. Kirshbaum MN. A review of the benefits of whole body exercise during and after treatment for breast cancer. *Journal of clinical nursing*. 2007;16(1):104-21.
820. White SM, McAuley E, Estabrooks PA, Courneya KS. Translating physical activity interventions for breast cancer survivors into practice: an evaluation of randomized controlled trials. *Annals of behavioral medicine : a publication of the Society of Behavioral Medicine*. 2009;37(1):10-9.
821. Brown JC, Huedo-Medina TB, Pescatello LS, Pescatello SM, Ferrer RA, Johnson BT. Efficacy of exercise interventions in modulating cancer-related fatigue among adult cancer survivors: a meta-analysis. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2011;20(1):123-33.
822. Schmitz KH, Speck RM. Risks and benefits of physical activity among breast cancer survivors who have completed treatment. *Women's health (London, England)*. 2010;6(2):221-38.
823. Saarto T, Penttinen HM, Sievanen H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Hakamies-Blomqvist L, Nikander R, et al. Effectiveness of a 12-month exercise program on physical performance and quality of life of breast cancer survivors. *Anticancer research*. 2012;32(9):3875-84.
824. Galway K, Black A, Cantwell M, Cardwell CR, Mills M, Donnelly M. Psychosocial interventions to improve quality of life and emotional wellbeing for recently diagnosed cancer patients. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012;11:Cd007064.
825. Meneses KD, McNees P, Loerzel VW, Su X, Zhang Y, Hassey LA. Transition from treatment to survivorship: effects of a psychoeducational intervention on quality of life in breast cancer survivors. *Oncology nursing forum*. 2007;34(5):1007-16.
826. Arving C, Sjoden PO, Bergh J, Hellbom M, Johansson B, Glimelius B, et al. Individual psychosocial support for breast cancer patients: a randomized study of nurse versus psychologist interventions and standard care. *Cancer nursing*. 2007;30(3):E10-9.
827. Johannsen M, Farver I, Beck N, Zachariae R. The efficacy of psychosocial intervention for pain in breast cancer patients and survivors: a systematic review and meta-analysis. *Breast cancer research and treatment*. 2013;138(3):675-90.
828. Spiegel D, Bloom JR, Kraemer HC, Gottheil E. Effect of psychosocial treatment on survival of patients with metastatic breast cancer. *Lancet*. 1989;2(8668):888-91.
829. Mustafa M, Carson-Stevens A, Gillespie D, Edwards AG. Psychological interventions for women with metastatic breast cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013;6:Cd004253.
830. Svensson H, Brandberg Y, Einbeigi Z, Hatschek T, Ahlberg K. Psychological reactions to progression of metastatic breast cancer--an interview study. *Cancer nursing*. 2009;32(1):55-63.
831. Duckworth AL, Steen TA, Seligman ME. Positive psychology in clinical practice. *Annual review of clinical psychology*. 2005;1:629-51.
832. Casellas-Grau A, Font A, Vives J. Positive psychology interventions in breast cancer. A systematic review. *Psycho-oncology*. 2013.

833. Cramer H, Lauche R, Paul A, Dobos G. Mindfulness-based stress reduction for breast cancer-a systematic review and meta-analysis. *Current oncology* (Toronto, Ont). 2012;19(5):e343-52.
834. Branstrom R, Kvillemo P, Brandberg Y, Moskowitz JT. Self-report mindfulness as a mediator of psychological well-being in a stress reduction intervention for cancer patients--a randomized study. *Annals of behavioral medicine : a publication of the Society of Behavioral Medicine*. 2010;39(2):151-61.
835. Molassiotis A, Scott JA, Kearney N, Pud D, Magri M, Selvekerova S, et al. Complementary and alternative medicine use in breast cancer patients in Europe. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2006;14(3):260-7.
836. Harder H, Parlour L, Jenkins V. Randomised controlled trials of yoga interventions for women with breast cancer: a systematic literature review. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2012;20(12):3055-64.
837. Bradt J, Goodill SW, Dileo C. Dance/movement therapy for improving psychological and physical outcomes in cancer patients. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2011(10):Cd007103.
838. Wood MJ, Molassiotis A, Payne S. What research evidence is there for the use of art therapy in the management of symptoms in adults with cancer? A systematic review. *Psycho-oncology*. 2011;20(2):135-45.
839. Thyme KE, Sundin EC, Wiberg B, Oster I, Astrom S, Lindh J. Individual brief art therapy can be helpful for women with breast cancer: a randomized controlled clinical study. *Palliative & supportive care*. 2009;7(1):87-95.
840. Oster I, Svensk AC, Magnusson E, Thyme KE, Sjodin M, Astrom S, et al. Art therapy improves coping resources: a randomized, controlled study among women with breast cancer. *Palliative & supportive care*. 2006;4(1):57-64.
841. Svensk AC, Oster I, Thyme KE, Magnusson E, Sjodin M, Eisemann M, et al. Art therapy improves experienced quality of life among women undergoing treatment for breast cancer: a randomized controlled study. *European journal of cancer care*. 2009;18(1):69-77.
842. Brain K, Williams B, Iredale R, France L, Gray J. Psychological distress in men with breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(1):95-101.
843. Iredale R, Brain K, Williams B, France E, Gray J. The experiences of men with breast cancer in the United Kingdom. *European journal of cancer*. 2006;42(3):334-41.
844. Robinson JD, Metoyer KP, Jr., Bhayani N. Breast cancer in men: a need for psychological intervention. *Journal of clinical psychology in medical settings*. 2008;15(2):134-9.
845. Johansson K, Ohlsson K, Ingvar C, Albertsson M, Ekdahl C. Factors associated with the development of arm lymphedema following breast cancer treatment: a match pair case-control study. *Lymphology*. 2002;35(2):59-71.
846. Sagen A, Karesen R, Risberg MA. Physical activity for the affected limb and arm lymphedema after breast cancer surgery. A prospective,

- randomized controlled trial with two years follow-up. *Acta oncologica* (Stockholm, Sweden). 2009;48(8):1102-10.
847. Johansson K, et al. Arm lymphoedema, shoulder mobility and muscle strength after breast cancer treatment. A prospective 2-year study.: *Advances in Pysiotherapy*; 2001.
 848. Tengrup I, Tennvall-Nittby L, Christiansson I, Laurin M. Arm morbidity after breast-conserving therapy for breast cancer. *Acta oncologica* (Stockholm, Sweden). 2000;39(3):393-7.
 849. Johansson K, Branje E. Arm lymphoedema in a cohort of breast cancer survivors 10 years after diagnosis. *Acta oncologica* (Stockholm, Sweden). 2010;49(2):166-73.
 850. Kwan ML, Cohn JC, Armer JM, Stewart BR, Cormier JN. Exercise in patients with lymphedema: a systematic review of the contemporary literature. *Journal of cancer survivorship : research and practice*. 2011;5(4):320-36.
 851. Brorson H, Ohlin K, Olsson G, Nilsson M. Adipose tissue dominates chronic arm lymphedema following breast cancer: an analysis using volume rendered CT images. *Lymphatic research and biology*. 2006;4(4):199-210.
 852. Brorson H, Ohlin K, Olsson G, Karlsson MK. Breast cancer-related chronic arm lymphedema is associated with excess adipose and muscle tissue. *Lymphatic research and biology*. 2009;7(1):3-10.
 853. Brorson H, Svensson H. Liposuction combined with controlled compression therapy reduces arm lymphedema more effectively than controlled compression therapy alone. *Plastic and reconstructive surgery*. 1998;102(4):1058-67; discussion 68.
 854. Brorson H, Ohlin K, Olsson G, Langstrom G, Wiklund I, Svensson H. Quality of life following liposuction and conservative treatment of arm lymphedema. *Lymphology*. 2006;39(1):8-25.
 855. Brorson H, Svensson H. Complete reduction of lymphoedema of the arm by liposuction after breast cancer. *Scandinavian journal of plastic and reconstructive surgery and hand surgery / Nordisk plastikkirurgisk forening [and] Nordisk klubb for handkirurgi*. 1997;31(2):137-43.
 856. Damstra RJ, Voesten HG, Klinkert P, Brorson H. Circumferential suction-assisted lipectomy for lymphoedema after surgery for breast cancer. *The British journal of surgery*. 2009;96(8):859-64.
 857. Schaverien MV, Munro KJ, Baker PA, Munnoch DA. Liposuction for chronic lymphoedema of the upper limb: 5 years of experience. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS*. 2012;65(7):935-42.
 858. Matrai Z, Toth L, Savolt A, Peley G, Tinusz A, Palla E, et al. [Breast care nurse. A new specialist in the multidisciplinary care of breast cancer patients]. *Magyar onkologia*. 2012;56(3):152-7.
 859. Maguire P, Tait A, Brooke M, Thomas C, Sellwood R. Effect of counselling on the psychiatric morbidity associated with mastectomy. *British medical journal*. 1980;281(6253):1454-6.
 860. Halkett G, Arbon P, Scutter S, Borg M. The role of the breast care nurse during treatment for early breast cancer: the patient's perspective. *Contemporary nurse*. 2006;23(1):46-57.

861. Voigt B, Grimm A, Lossack M, Klose P, Schneider A, Richter-Ehrenstein C. The breast care nurse: the care specialist in breast centres. *International nursing review*. 2011;58(4):450-3.
862. Griffin IS, Fentiman M. Psychosocial problems following a diagnosis of breast cancer. *International journal of clinical practice*. 2002;56(9):672-5.
863. Radwin L. Oncology patients' perceptions of quality nursing care. *Research in nursing & health*. 2000;23(3):179-90.
864. McArdle JM, George WD, McArdle CS, Smith DC, Moodie AR, Hughson AV, et al. Psychological support for patients undergoing breast cancer surgery: a randomised study. *Bmj*. 1996;312(7034):813-6.
865. Åkrantz E. Regional utvecklingsplan för cancervården i Stockholms Län år 2006-2007. Stockholm: Stockholms Läns Landsting, 2006.
866. Salander P. Bad news from the patient's perspective: an analysis of the written narratives of newly diagnosed cancer patients. *Social science & medicine* (1982). 2002;55(5):721-32.
867. Koinberg IL, Holmberg L, Fridlund B. Breast cancer patients' satisfaction with a spontaneous system of check-up visits to a specialist nurse. *Scandinavian journal of caring sciences*. 2002;16(3):209-15.
868. Landmark BT, Bohler A, Loberg K, Wahl AK. Women with newly diagnosed breast cancer and their perceptions of needs in a health-care context. *Journal of clinical nursing*. 2008;17(7b):192-200.
869. Cancerfonden. Stockholm2010. Available from: <http://www.cancerfonden.se/sv/cancer/Cancersjukdomar/Brostcancer/>.
870. Boehmke MM, Dickerson SS. The diagnosis of breast cancer: transition from health to illness. *Oncology nursing forum*. 2006;33(6):1121-7.
871. Drageset S, Lindstrom TC, Giske T, Underlid K. Being in suspense: women's experiences awaiting breast cancer surgery. *Journal of advanced nursing*. 2011;67(9):1941-51.
872. Remmers H, Holtgrawe M, Pinkert C. Stress and nursing care needs of women with breast cancer during primary treatment: a qualitative study. *European journal of oncology nursing : the official journal of European Oncology Nursing Society*. 2010;14(1):11-6.
873. Beatty L, Oxlad M, Koczwara B, Wade TD. The psychosocial concerns and needs of women recently diagnosed with breast cancer: a qualitative study of patient, nurse and volunteer perspectives. *Health expectations : an international journal of public participation in health care and health policy*. 2008;11(4):331-42.
874. Landmark BT, Wahl A. Living with newly diagnosed breast cancer: a qualitative study of 10 women with newly diagnosed breast cancer. *Journal of advanced nursing*. 2002;40(1):112-21.
875. Landmark BT, Strandmark M, Wahl A. Breast cancer and experiences of social support. In-depth interviews of 10 women with newly diagnosed breast cancer. *Scandinavian journal of caring sciences*. 2002;16(3):216-23.
876. Raupach JC, Hiller JE. Information and support for women following the primary treatment of breast cancer. *Health expectations : an international journal of public participation in health care and health policy*. 2002;5(4):289-301.

877. Lugton J. The nature of social support as experienced by women treated for breast cancer. *Journal of advanced nursing*. 1997;25(6):1184-91.
878. Sainio C, Eriksson E. Keeping cancer patients informed: a challenge for nursing. *European journal of oncology nursing : the official journal of European Oncology Nursing Society*. 2003;7(1):39-49.
879. Bergkvist L, Fernstad R. Riktlinjer för bröstcancerkirurgi i Sverige 2009 2009. Available from: <http://www.svenskkirurgi.se/brost/riktlinjer.pdf>.
880. Bröstcancerföreningarnas, riksorganisation. Bröstrekonstruktion. 2009.
881. Socialstyrelsen. 2009. Available from: <http://www.socialstyrelsen.se/riktlinjer/forsakringsmedicinsktbeslutsstod>.
882. Cooley ME, Sipples RL, Murphy M, Sarna L. Smoking cessation and lung cancer: oncology nurses can make a difference. *Seminars in oncology nursing*. 2008;24(1):16-26.
883. Wells M, Macmillan M, Raab G, MacBride S, Bell N, MacKinnon K, et al. Does aqueous or sucalfate cream affect the severity of erythematous radiation skin reactions? A randomised controlled trial. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2004;73(2):153-62.
884. Iwakawa M, Noda S, Yamada S, Yamamoto N, Miyazawa Y, Yamazaki H, et al. Analysis of non-genetic risk factors for adverse skin reactions to radiotherapy among 284 breast cancer patients. *Breast cancer (Tokyo, Japan)*. 2006;13(3):300-7.
885. Sharp L, Johansson H, Hatschek T, Bergenmar M. Smoking as an independent risk factor for severe skin reactions due to adjuvant radiotherapy for breast cancer. *Breast*. 2013;22(5):634-8.
886. Prochazka M, Granath F, Ekbohm A, Shields PG, Hall P. Lung cancer risks in women with previous breast cancer. *European journal of cancer*. 2002;38(11):1520-5.
887. Jagsi R, Griffith KA, Koelling T, Roberts R, Pierce LJ. Rates of myocardial infarction and coronary artery disease and risk factors in patients treated with radiation therapy for early-stage breast cancer. *Cancer*. 2007;109(4):650-7.
888. Kaufman EL, Jacobson JS, Hershman DL, Desai M, Neugut AI. Effect of breast cancer radiotherapy and cigarette smoking on risk of second primary lung cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(3):392-8.
889. Macdonald G, Kondor N, Yousefi V, Green A, Wong F, Aquino-Parsons C. Reduction of carboxyhaemoglobin levels in the venous blood of cigarette smokers following the administration of carbogen. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2004;73(3):367-71.
890. Carnwell R, Baker S-A. A qualitative study to evaluate breast care nursing i North Wales from the user perspective. *Clinical effectiveness in nursing*. 2003;7(3-4):171-9.
891. Saares P, Suominen T. Experiences and resources of breast cancer patients in short-stay surgery. *European journal of cancer care*. 2005;14(1):43-52.

892. Almås H. Klinisk omvårdnad. 1. uppl. ed. Stockholm: Liber; 2002. xvii, [1], 575, [1], li p.
893. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Tornberg S, Holland R, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition--summary document. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2008;19(4):614-22.
894. Archambeau JO, Pezner R, Wasserman T. Pathophysiology of irradiated skin and breast. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1995;31(5):1171-85.
895. Sharp L, Finnila K, Johansson H, Abrahamsson M, Hatschek T, Bergenmar M. No differences between Calendula cream and aqueous cream in the prevention of acute radiation skin reactions--results from a randomised blinded trial. *European journal of oncology nursing : the official journal of European Oncology Nursing Society*. 2013;17(4):429-35.
896. Watson LC, Gies D, Thompson E, Thomas B. Randomized control trial: evaluating aluminum-based antiperspirant use, axilla skin toxicity, and reported quality of life in women receiving external beam radiotherapy for treatment of Stage 0, I, and II breast cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2012;83(1):e29-34.
897. Theberge V, Harel F, Dagnault A. Use of axillary deodorant and effect on acute skin toxicity during radiotherapy for breast cancer: a prospective randomized noninferiority trial. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2009;75(4):1048-52.
898. Fenig E, Brenner B, Katz A, Sulkes J, Lapidot M, Schachter J, et al. Topical Biafine and Lipiderm for the prevention of radiation dermatitis: a randomized prospective trial. *Oncology reports*. 2001;8(2):305-9.
899. Heggie S, Bryant GP, Tripcony L, Keller J, Rose P, Glendenning M, et al. A Phase III study on the efficacy of topical aloe vera gel on irradiated breast tissue. *Cancer nursing*. 2002;25(6):442-51.
900. Gosselin TK, Schneider SM, Plambeck MA, Rowe K. A prospective randomized, placebo-controlled skin care study in women diagnosed with breast cancer undergoing radiation therapy. *Oncology nursing forum*. 2010;37(5):619-26.
901. Kirova YM, Fromantin I, De Rycke Y, Fourquet A, Morvan E, Padiglione S, et al. Can we decrease the skin reaction in breast cancer patients using hyaluronic acid during radiation therapy? Results of phase III randomised trial. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2011;100(2):205-9.
902. Bostrom A, Lindman H, Swartling C, Berne B, Bergh J. Potent corticosteroid cream (mometasone furoate) significantly reduces acute radiation dermatitis: results from a double-blind, randomized study. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2001;59(3):257-65.
903. Schmuth M, Wimmer MA, Hofer S, Sztankay A, Weinlich G, Linder DM, et al. Topical corticosteroid therapy for acute radiation dermatitis: a prospective, randomized, double-blind study. *The British journal of dermatology*. 2002;146(6):983-91.

904. Miller RC, Schwartz DJ, Sloan JA, Griffin PC, Deming RL, Anders JC, et al. Mometasone furoate effect on acute skin toxicity in breast cancer patients receiving radiotherapy: a phase III double-blind, randomized trial from the North Central Cancer Treatment Group N06C4. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2011;79(5):1460-6.
905. Pommier P, Gomez F, Sunyach MP, D'Hombres A, Carrie C, Montbarbon X. Phase III randomized trial of Calendula officinalis compared with trolamine for the prevention of acute dermatitis during irradiation for breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(8):1447-53.
906. Primavera G, Carrera M, Berardesca E, Pinnaro P, Messina M, Arcangeli G. A double-blind, vehicle-controlled clinical study to evaluate the efficacy of MAS065D (XClair), a hyaluronic acid-based formulation, in the management of radiation-induced dermatitis. *Cutaneous and ocular toxicology*. 2006;25(3):165-71.
907. Pinnix C, Perkins GH, Strom EA, Tereffe W, Woodward W, Oh JL, et al. Topical hyaluronic acid vs. standard of care for the prevention of radiation dermatitis after adjuvant radiotherapy for breast cancer: single-blind randomized phase III clinical trial. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2012;83(4):1089-94.
908. Diggelmann KV, Zytkevich AE, Tuaine JM, Bennett NC, Kelly LE, Herst PM. Mepilex Lite dressings for the management of radiation-induced erythema: a systematic inpatient controlled clinical trial. *The British journal of radiology*. 2010;83(995):971-8.
909. Lilla C, Ambrosone CB, Kropp S, Helmbold I, Schmezer P, von Fournier D, et al. Predictive factors for late normal tissue complications following radiotherapy for breast cancer. *Breast cancer research and treatment*. 2007;106(1):143-50.
910. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2003;349(19):1793-802.
911. Gold DT, McClung B. Approaches to patient education: emphasizing the long-term value of compliance and persistence. *The American journal of medicine*. 2006;119(4 Suppl 1):S32-7.
912. Lindman H. Medicinska stödåtgärder under behandling av bröstcancer. Brandberg Y, Nygren P, editors. Stockholm: Cancerfonden; 2006.
913. Peterson C. Naturläkemedel - egenvård på egen risk! Fara för okända biverkningar och interaktioner med "vanliga" läkemedel. . *Lakartidningen*. 2005:102.
914. Malekzadeh F, et al. Naturläkemedel och hormonpreparat - potentiell risk för bröstcancerpatienter. . 2005:102.
915. Staropoli CA, Flaws JA, Bush TL, Moulton AW. Predictors of menopausal hot flashes. *Journal of women's health / the official publication of the Society for the Advancement of Women's Health Research*. 1998;7(9):1149-55.
916. Wyon Y, Wijma K, Nedstrand E, Hammar M. A comparison of acupuncture and oral estradiol treatment of vasomotor symptoms in

- postmenopausal women. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2004;7(2):153-64.
917. Nedstrand E, Wijma K, Wyon Y, Hammar M. Vasomotor symptoms decrease in women with breast cancer randomized to treatment with applied relaxation or electro-acupuncture: a preliminary study. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2005;8(3):243-50.
 918. Lindh-Astrand L, Nedstrand E, Wyon Y, Hammar M. Vasomotor symptoms and quality of life in previously sedentary postmenopausal women randomised to physical activity or estrogen therapy. *Maturitas*. 2004;48(2):97-105.
 919. Irvin JH, Domar AD, Clark C, Zuttermeister PC, Friedman R. The effects of relaxation response training on menopausal symptoms. *Journal of psychosomatic obstetrics and gynaecology*. 1996;17(4):202-7.
 920. Ganz PA, Desmond KA, Belin TR, Meyerowitz BE, Rowland JH. Predictors of sexual health in women after a breast cancer diagnosis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1999;17(8):2371-80.
 921. Gupta P, Sturdee DW, Palin SL, Majumder K, Fear R, Marshall T, et al. Menopausal symptoms in women treated for breast cancer: the prevalence and severity of symptoms and their perceived effects on quality of life. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2006;9(1):49-58.
 922. Singh S, Howell A, Cuzick J. Vit D levels among patients with arthralgia: results from IBIS-II breast cancer prevention study. . *Breast cancer research and treatment*. 2006.
 923. Howell A, al obotATGe. Analysis of fracture risk factors from the "Arimidex", Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) trial: 5-year data. *Journal of Clinical Oncology*. 2006.
 924. Boyce SP, Mincey BA, Duh M, Marynchenko M, Raut MK, Brandman J, et al. Risk of osteoporosis/osteopenia among women with breast cancer receiving anti-cancer therapy (ACT). . *Journal of Clinical Oncology*. 2005.
 925. Buzdar AU, on behalf of the ATAC Trialists' Group. Clinical features of joint symptoms observed in the "Arimidex", Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2006.
 926. Presant CA, Bosserman L, Young T, Vakil M, Horns R, Upadhyaya G, et al. Aromatase inhibitor-associated arthralgia and/ or bone pain: frequency and characterization in non-clinical trial patients. *Clinical breast cancer*. 2007;7(10):775-8.
 927. Crew KD, Capodice J, Greenlee H, Raptis GR, Blozie K, Sierra A, et al. Effect of acupuncture on joint symptoms related to adjuvant aromatase inhibitor therapy in postmenopausal breast cancer patients. . *Breast cancer research and treatment*. 2006.
 928. McDaniel RW, Rhodes VA. Symptom experience. *Seminars in oncology nursing*. 1995;11(4):232-4.
 929. Brown V, Sitzia J, Richardson A, Hughes J, Hannon H, Oakley C. The development of the Chemotherapy Symptom Assessment Scale (C-SAS): a scale for the routine clinical assessment of the symptom experiences of patients receiving cytotoxic chemotherapy. *International journal of nursing studies*. 2001;38(5):497-510.

930. Kearney N, Miller M, Maguire R, Dolan S, MacDonald R, McLeod J, et al. WISECARE+: Results of a European study of a nursing intervention for the management of chemotherapy-related symptoms. *European journal of oncology nursing : the official journal of European Oncology Nursing Society*. 2008;12(5):443-8.
931. Börjeson S, Johansson B. *Onkologisk omvårdnad*. Ringborg U, Henriksson R, S F, editors. Stockholm: Liber; 2008.
932. Chalasani P, Downey L, Stopeck AT. Caring for the breast cancer survivor: a guide for primary care physicians. *The American journal of medicine*. 2010;123(6):489-95.
933. Escalante CP, Weiser MA, Manzullo E, Benjamin R, Rivera E, Lam T, et al. Outcomes of treatment pathways in outpatient treatment of low risk febrile neutropenic cancer patients. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2004;12(9):657-62.
934. Elting LS, Lu C, Escalante CP, Giordano SH, Trent JC, Cooksley C, et al. Outcomes and cost of outpatient or inpatient management of 712 patients with febrile neutropenia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(4):606-11.
935. Mank A, van der Lelie H. Is there still an indication for nursing patients with prolonged neutropenia in protective isolation?. An evidence-based nursing and medical study of 4 years experience for nursing patients with neutropenia without isolation. *European journal of oncology nursing : the official journal of European Oncology Nursing Society*. 2003;7(1):17-23.
936. Naeim A, Dy SM, Lorenz KA, Sanati H, Walling A, Asch SM. Evidence-based recommendations for cancer nausea and vomiting. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(23):3903-10.
937. Navari RM. Antiemetic control: toward a new standard of care for emetogenic chemotherapy. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2009;10(4):629-44.
938. Lotfi-Jam K, Carey M, Jefford M, Schofield P, Charleson C, Aranda S. Nonpharmacologic strategies for managing common chemotherapy adverse effects: a systematic review. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(34):5618-29.
939. Harris DJ, Eilers J, Harriman A, Cashavelly BJ, Maxwell C. Putting evidence into practice: evidence-based interventions for the management of oral mucositis. *Clinical journal of oncology nursing*. 2008;12(1):141-52.
940. Avritscher EB, Cooksley CD, Elting LS. Scope and epidemiology of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Seminars in oncology nursing*. 2004;20(1):3-10.
941. Lalla RV, Latortue MC, Hong CH, Ariyawardana A, D'Amato-Palumbo S, Fischer DJ, et al. A systematic review of oral fungal infections in patients receiving cancer therapy. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2010;18(8):985-92.

942. Lemieux J, Maunsell E, Provencher L. Chemotherapy-induced alopecia and effects on quality of life among women with breast cancer: a literature review. *Psycho-oncology*. 2008;17(4):317-28.
943. Wickham R. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a review and implications for oncology nursing practice. *Clinical journal of oncology nursing*. 2007;11(3):361-76.
944. Visovsky C, Collins M, Abbott L, Aschenbrenner J, Hart C. Putting evidence into practice: evidence-based interventions for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Clinical journal of oncology nursing*. 2007;11(6):901-13.
945. Busam KJ, Capodieci P, Motzer R, Kiehn T, Phelan D, Halpern AC. Cutaneous side-effects in cancer patients treated with the antiepidermal growth factor receptor antibody C225. *The British journal of dermatology*. 2001;144(6):1169-76.
946. Segaert S, Van Cutsem E. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2005;16(9):1425-33.
947. Lacouture ME. Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors. *Nature reviews Cancer*. 2006;6(10):803-12.
948. Segaert S, Chiritescu G, Lemmens L, Dumon K, Van Cutsem E, Tejpar S. Skin toxicities of targeted therapies. *European journal of cancer*. 2009;45 Suppl 1:295-308.
949. Bilancia D, Rosati G, Dinota A, Germano D, Romano R, Manzione L. Lapatinib in breast cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2007;18 Suppl 6:vi26-30.
950. Thomas M. Cetuximab: adverse event profile and recommendations for toxicity management. *Clinical journal of oncology nursing*. 2005;9(3):332-8.
951. Segaert S. Management of skin toxicity of epidermal growth factor receptor inhibitors. *Targ Oncol*. 2008;3:245-51.
952. Kris MG, Natale RB, Herbst RS, Lynch TJ, Jr., Prager D, Belani CP, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2003;290(16):2149-58.
953. Shah NT, Kris MG, Pao W, Tyson LB, Pizzo BM, Heinemann MH, et al. Practical management of patients with non-small-cell lung cancer treated with gefitinib. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(1):165-74.
954. Ewer MS, Vooletich MT, Durand JB, Woods ML, Davis JR, Valero V, et al. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(31):7820-6.
955. Moore S. Managing treatment side effects in advanced breast cancer. *Seminars in oncology nursing*. 2007;23(4 Suppl 2):S23-30.
956. Wilson AR, Marotti L, Bianchi S, Biganzoli L, Claassen S, Decker T, et al. The requirements of a specialist Breast Centre. *European journal of cancer*. 2013;49(17):3579-87.

957. Ivshina AV, George J, Senko O, Mow B, Putti TC, Smeds J, et al. Genetic reclassification of histologic grade delineates new clinical subtypes of breast cancer. *Cancer research*. 2006;66(21):10292-301.
958. Sotiriou C, Wirapati P, Loi S, Harris A, Fox S, Smeds J, et al. Gene expression profiling in breast cancer: understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. *Journal of the National Cancer Institute*. 2006;98(4):262-72.



Rekommendationer utarbetade av nationell arbetsgrupp och fastställda av Regionala cancercentrum i samverkan 2014-11-11.