

# **Kirurgisk och onkologisk behandling av bröstcancer –SweBCGs behandlingsrekommendationer**

**20211126 – 20220330**

## Innehållsförteckning

<b>KATEGORISERING AV TUMÖREN</b> .....	<b>3</b>
<b>KIRURGISK BEHANDLING</b> .....	<b>5</b>
Kirurgisk behandling av DCIS eller pleomorf LCIS .....	5
Kirurgisk behandling av primär invasiv bröstcancer med kliniskt fri axill (N0) .....	5
Kirurgisk behandling av axillen efter sentinel node biopsi (SNB) .....	5
Lymfödem .....	5
Kirurgisk behandling av primär invasiv bröstcancer med axillmetastaser (N+) .....	6
Definitioner av radikalitet efter primär bröstbevarande kirurgi .....	6
Fotodokumentation .....	6
<b>PREOPERATIV TILLÄGGSBEHANDLING ("Neoadjuvant behandling")</b> .....	<b>7</b>
Neoadjuvant cytostatika vid HER2-negativ bröstcancer .....	7
Neoadjuvant cytostatika vid Her2-positiv bröstcancer .....	8
<b>POSTOPERATIV BEHANDLING ("Adjuvant behandling")</b> .....	<b>9</b>
Adjuvant cytostatikabehandling, HER2-negativ bröstcancer .....	9
Adjuvant behandling, HER2-positiv bröstcancer .....	9
Adjuvant endokrin behandling .....	10
<b>ÖVERSIKT: Enkel översikt av adjuvant systembehandling</b> .....	<b>12</b>
Adjuvant bisfosfonatbehandling, Postmenopausala patienter med körtelpositiv sjukdom .....	13
<b>ADJUVANT STRÅLBEHANDLING</b> .....	<b>14</b>
<b>LOKALT AVANCERAD OCH METASTATISK SJUKDOM</b> .....	<b>16</b>
<b>DIVERSE RIKTLINJER</b> .....	<b>17</b>
Fertilitetsbevarande åtgärder i samband med pre/postoperativ cytostatika av premenopausala kvinnor med graviditetsönskan .....	17
G-CSF (Filgrastim eller peg-Filgrastim) .....	17
Vid lokala och lokoregionala recidiv .....	18
Indikationer för metastasscreening hos asymtomatisk patient (CT thorax-buk-bäcken) .....	18
Manlig bröstcancer .....	18
Benhälsa .....	19
<b>ÄRFTLIG BRÖSTCANCER</b> .....	<b>20</b>
<b>UPPFÖLJNING</b> .....	<b>21</b>
Uppföljning efter primär behandling av bröstcancer/ DCIS .....	21

## KATEGORISERING AV TUMÖREN

### Kapitel 9 i NVP

Bröstcancer indelas i genexpressionsmässigt definierade subtyper som i kan karakteriseras i enlighet med modifierade riktlinjer enligt St Gallen 2013, se figur nedan.

Kommentarer:

ER- respektive PgR-positivitet definieras som >10 % infärgade kärnor.

Det förekommer fall av falskt positiv PgR och i de fall man ser PgR-positivitet i en tumör med ER 0 % skall detta diskuteras vid MDK för ställningstagande till förnyad PgR-bestämning.

Negativ HER2-status definition:

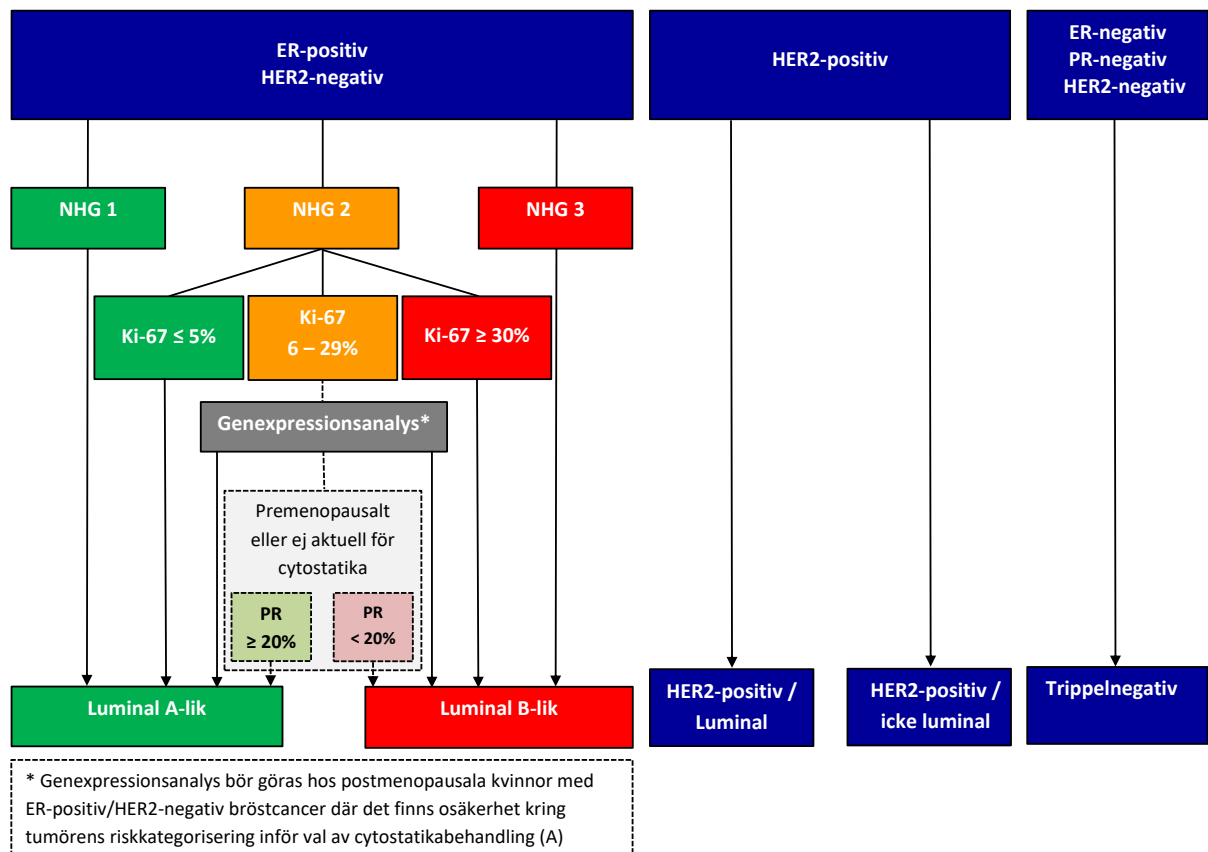
- HER2 IHC färgning 0 eller 1+
- HER2 IHC färgning 2+ och ISH kvot < 2,0 och HER2 genkopior < 6

Positiv HER2-status definition:

- HER2 IHC färgning 2+ och ISH kvot  $\geq 2,0$  och HER2 genkopior  $\geq 4$
- HER2 IHC färgning 2+ och ISH kvot < 2,0 och HER2 genkopior  $\geq 6$
- HER2 IHC färgning 3+

Ki67 skall för ER-positiv/HER2-negativ bröstcancer klassificeras med hjälp av lab-specifika gränsvärden och bedömas i tre kategorier: låg, intermediär och hög. Detta kommer att ändras i det kommande vårdprogrammet enligt nedanstående bild.

Som komplement till ovanstående klassifikation bör genexpressionsbaserad diagnostik, eller annan profilering, användas i de fall det har betydelse för rekommendation om postoperativ cytostatikabehandling



## KIRURGISK BEHANDLING

### Kapitel 13 i NVP

<b>Kirurgisk behandling av DCIS eller pleomorf LCIS</b>	
Bröstbevarande kirurgi	Clipsmarkering av sårhålan. Preparatröntgen. SNB vid hög risk för uppgradering till invasiv cancer på definitivt PAD (tumörbildande DCIS, misstänkt mikroinvasion på biopsi). Alt. inkludera i SentiNot
Mastektomi	Informera om möjlighet till direkt- och senrekonstruktion. Ev. preparat-röntgen för patolog. SNB alt SentiNot
Marginal	≥2mm eftersträvas. Om <2mm, MDK diskussion om re-op alt strålning (RT) (utbredning, ålder, NG). Ej radikal = re-op

<b>Kirurgisk behandling av primär invasiv bröstcancer med kliniskt fri axill (N0)</b>	
Unifokala och multifokala tumörer. Radikalitet med kosmetiskt gott resultat.	Bröstbevarande kirurgi + SNB. Clipsmarkering av sårhålan. Preparatröntgen. Alt. preoperativ behandling, se nedan*.
Unifokala och multifokala tumörer där det <i>inte</i> är möjligt att radikalt exstirpera tumören med kosmetiskt gott resultat	Mastektomi + SNB. Informera om möjlighet till direkt- och senrekonstruktion. Alt. preoperativ behandling, se nedan*
T4 tumörer (inklusive inflammatorisk bröstcancer)	Preoperativ behandling följt av mastektomi och axillutrymning.

\*Preoperativ behandling övervägs i syfte att möjliggöra bröstbevarande kirurgi eller mot bakgrund av tumörbiologi (ex HER2-positiva och trippelnegativa tumörer >2 cm). Radiologisk indikering/markering av tumörområdet inför start av behandling. Bilddiagnostisk evaluering efter 4-8 veckor och preoperativt, ytterligare bilddiagnostisk evaluering vid osäker resions. MDK även inför kirurgi. SNB utförs efter preoperativ behandling, i samband med radikal kirurgi vid kliniskt och ultraljudsmässigt N0. SNB kan avstås vid T4-tumör med indikation för axillutrymning.

<b>Kirurgisk behandling av axillen efter sentinel node biopsi (SNB)</b>	
SN vid primär kirurgi negativ (eller med ITC, ≤0,2mm och/eller <200 celler)	Ingen ytterligare axillkirurgi.
SN vid primär kirurgi positiv, endast mikrometastas (>0,2mm men ≤2mm)	Ingen ytterligare axillkirurgi. Vid mastektomi, överväg SenoMic-studien.
SN vid primär kirurgi positiv, makrometastas (>2 mm)	Axillutrymning alt. SenoMac-studien (vid 1-2 SN+) alt. I tredje hand strålbehandling (Amarosprotokoll).
SN efter preoperativ behandling	Axillutrymning om kvarvarande tumörceller i SN efter preoperativ behandling oavsett mängd.

### Lymfödem

Vid nytillkommet lymfödem skall recidiv i axillen uteslutas.

### Behandling vid manifest lymfödem

Ett tidigt omhändertagande eftersträvas och behandlingen är livslång.

Behandlingen består av en kombination av olika metoder; undervisning i egenvård, träning/aktiviteter, kompression genom bandagering för att få bort vätskekomponenten av svullnaden, följt av behandling med kompressionsstrumpa. Kvarvarande svullnad består av nybildat fett som börjar bildas redan då lymfödemet debuterar.

### Operativ behandling

Vid terapiresistent ödem kan operativ behandling krävas. De ingrepp som kan bli aktuella är fettsugning, transplantation av lymfkörtlar och lymfovenösa anastomoser. Fettsugning sker vid plastikkirurgen Skånes universitetssjukhus i Malmö. Lymfkörtelkirurgi och mikroanastomoser görs i studieform vid plastikkirurgiska kliniken Akademiska sjukhuset i Uppsala och Karolinska sjukhuset i Stockholm. De senare metoderna har ingen effekt på den fettomvandlade lymfödemkomponenten. Kontakta dessa enheter för att diskutera eventuella operationsfall.

<b>Kirurgisk behandling av primär invasiv bröstcancer med axillmetastaser (N+)</b>	
Unifokala och multifokala tumörer. Radikalitet med kosmetiskt gott resultat.	Bröstbevarande kirurgi + axillutrymning. Clipsmarkering av sårhålan, preparatröntgen. (SenoMac <a href="http://www.senomac.se">www.senomac.se</a> )*. Alt. preoperativ behandling, se nedan <sup>□</sup>
Unifokala och multifokala tumörer där det <i>inte</i> är möjligt att radikalt exstirpera tumören med kosmetiskt gott resultat.	Mastektomi + axillutrymning. (SenoMac <a href="http://www.senomac.se">www.senomac.se</a> )*. Informera om möjlighet till direkt- och senrekonstruktion. Alt. preoperativ behandling, se nedan <sup>□</sup>
T4 tumörer (inklusive inflammatorisk bröstcancer)	Preoperativ behandling följt av mastektomi och axillutrymning.

□ Kliniskt/bilddiagnostiskt misstänkta lymfkörtlar ska punkteras för cytologisk diagnostik före operation.

Axillutrymning efter avslutad preoperativ behandling.

\*Vid N+ kan patienter som uppfyller kriterierna för inklusion i SenoMac inkluderas i studien (SenoMac [www.senomac.se](http://www.senomac.se))

<b>Definitioner av radikalitet efter primär bröstbevarande kirurgi</b>	
Invasiv cancer	"no tumour on ink"
DCIS	≥2 mm marginal. Reoperation vid mindre marginal ej obligat.
Pleomorf LCIS	≥2 mm marginal
LCIS	Växt i resektionskanten accepteras

### Fotodokumentation

För uppföljning av det kosmetiska utfallet efter bröstkirurgi, rekommenderas foto före och ett år efter ingreppet. Bedömningen kan objektiviseras genom användande av "BCCT core" verktyget som finns tillgängligt på nätet.

## PREOPERATIV TILLÄGGSBEHANDLING ("Neoadjuvant behandling")

Kap 12 i NVP

### Neoadjuvant cytostatika vid HER2-negativ bröstcancer

Preoperativ medicinsk terapi (i de flesta fall cytostatika) **skall ges** till patienter med primärt inoperabel eller inflammatorisk, men icke-generaliserad bröstcancer, cT4 cN0-3 M0.

Preoperativ behandling är **förstahandsalternativ** vid klinisk stadium II-III med trippelnegativ eller HER2-positiv fenotyp.

Preoperativ cytostatika ska **överbägas**, i synnerhet om bröstbevarande kirurgi annars inte vore möjligt, för luminala patienter med:

- Primärt konstaterad lymfkörtelmetastasering
- cT3-tumör

Klinisk tumörstorlek värderas bilddiagnostiskt (Mammografi/Ultraljud/MRI). Corebiopsi inför preoperativ terapi ska utföras med ultraljudsvägledning.

Körtelstatus ska bedömas före start av behandling. Kliniskt/bilddiagnostiskt misstänkta lymfkörtlar ska punkteras för cytologisk diagnostik före start av preoperativ cytostatika. Vid primärt cN0 utförs SNB i samband med radikal kirurgi, efter preoperativ behandling.

Vid cN+ (makrometastas) rekommenderas metastasscreening, i första hand med CT thorax-buk.

Preoperativ cytostatika ges i första hand i form av sekventiell terapi motsvarande 6-8 treveckorscykler; t ex Paklitaxel<sub>80</sub> veckovis x 9-12, eller Docetaxel<sub>80-100</sub> x 3 följt av EC<sub>75-100</sub> x 3. Alternativt kan omvänd sekvens ges med EC först.

Vid TNBC kan karboplatin överbägas som tillägg till taxanbehandling, (t ex veckovis AUC2; eller AUC 5 var tredje vecka tillsammans med veckovis paklitaxel).

Under 65 år doseras i första hand E<sub>90-100</sub>C<sub>600</sub> och Docetaxel<sub>80-100</sub>/veckovis Paklitaxel<sub>80</sub>; äldre ges E<sub>75</sub>C<sub>600</sub> och Docetaxel<sub>80</sub>/veckovis Paklitaxel<sub>80</sub>.

Dostät EC<sub>90</sub> givet varannan vecka med GCSF-stöd x 3-4 rekommenderas vid TNBC till patienter upp till 65 års ålder och vid Luminal B med utbrett axillengagemang.

Patienter med hjärtsjukdom som inte bör erhålla antracykliner (tex pga comorbiditet) kan erhålla behandling med Cyklofosamid<sub>600</sub> och Docetaxel<sub>75</sub> x 6, I andra hand CMF x 3 följt av veckovis Paklitaxel<sub>80</sub> x 9.

Bilddiagnostisk utförs inför start av preoperativ kemoterapi, som evaluering efter 4-8 veckors behandling och preoperativt, ytterligare bilddiagnostisk evaluering vid osäker resions. Patienten bör diskuteras vid multidisciplinär konferens även inför kirurgi.

Postneoadjuvant behandling med capecitabin i 6 cykler rekommenderas i första hand till patienter med TNBC som inte uppnår pCR eller nära pCR efter preoperativ behandling.

Postoperativ behandling med capecitabin kan övervägas till patienter med högrisk luminal B bröstcancer, exempelvis till patienter med kvarvarande axillmetastasering, som inte uppnår pCR eller nära pCR efter preoperativ behandling (B). Behandling påbörjas efter eventuellt given radioterapi, men kan även ges samtidigt med strålbehandling.

## Neoadjuvant cytostatika vid Her2-positiv bröstcancer

Vid cT2cN0 samt cT1cN1 Her2-positiv bröstcancer och större, är preoperativ behandling förstahandsalternativ.

Vid preoperativ behandling gäller att patienter under 65 år doseras i första hand Docetaxel<sub>80-100</sub>/veckovis Paklitaxel<sub>80</sub> respektive E<sub>90-100</sub>C<sub>600</sub>. Äldre patienter ges E<sub>75</sub>C<sub>600</sub> och Docetaxel<sub>80</sub>/veckovis Paklitaxel<sub>80</sub>.

### Behandling:

Ge Pertuzumab i tillägg till Trastuzumab och taxan.

#### Regimförslag:

Taxan + Trastuzumab + Pertuzumab x 3-4 följt av EC x 3 (ev tillsammans med Trastuzumab) → kirurgi → Trastuzumab till sammanlagt 17 cykler (i händelse av pCR) alternativt:

Taxan + Trastuzumab + Pertuzumab x 6 → kirurgi → EC x 2 under fortsatt Trastuzumabbehandling upp till 17 cykler.

**Efter non-pCR:** För patient som inte uppnått pCR (kvarvarande invasiv cancer i bröst eller regional körtel) efter preoperativ kemoterapi med HER2-blockad: överväg postoperativ behandling med trastuzumab-emtansin x 14. Denna behandling kan ges samtidigt som postoperativ RT.

**Monitorering av hjärtat:** Hjärtfunktionen ska kontrolleras med Ultraljud hjärta eller MUGA-scan före och under HER2-riktad antikroppsbehandling. I preoperativ situation med samtidig antracyclin och trastuzumab/pertuzumab monitoreras hjärtfunktionen inför start, efter behandling tre och efter avslutad cytostatika, samt var 3:e månad under den postoperativa trastuzumabbehandling.

Vänsterkammarmfunktionen skall primärt vara normal och bör under pågående behandling inte sjunka med mer än 10 %-enheter i absoluta tal eller understiga 45 % för att behandlingen ska fortsätta. Om vänsterkammarmfunktionen försämras kontrolleras vänsterkammarmfunktionen på nytt efter ca 4 veckor, varefter man kan överväga att göra ett nytt behandlingsförsök om hjärtfunktionen återhämtats.



## POSTOPERATIV BEHANDLING ("Adjuvant behandling")

Kapitel 14-16 i NVP

### Adjuvant cytostatikabehandling, HER2-negativ bröstcancer

**HER2-negativa ER-positiva** patienter med en tumör som är större än 10 mm eller är körtelpositiv rekommenderas postoperativ cytostatika i följande kategorier:

- Diagnos under 35 år
- Luminal B
- Luminal A med minst fyra positiva axillkörtlar (makro- eller mikrometastas).

**Luminal A med en till tre positiva axillkörtlar** (makro eller mikrometastas), diskussion med patienten om nyttan av postoperativ cytostatika, med hänsyn taget till ytterligare riskfaktorer (ålder och tumörstorlek) samt ev. komorbiditet. "Cytostatika kan övervägas".

**Trippelnegativ bröstcancer (TNBC):** Cytostatika rekommenderas vid tumör större än 5 mm eller körtelpositivitet.

Postoperativ cytostatika ges i första hand i form av sekventiell terapi motsvarande 6-8 treveckorscykler t ex Paklitaxel<sub>80</sub> veckovis x 9, eller Docetaxel<sub>80-100</sub> x 3 följt av EC<sub>75-100</sub> x 3. Alternativt kan omvänd sekvens ges med EC först. Dosen bör anpassas efter patientens toxicitet. Patienter med högre riskprofil ges mer intensiv behandling. Sammanlagt antal cykler är minst 6 tre-veckorscykler.

Under 65 år doseras i första hand E<sub>90-100</sub>C<sub>600</sub> och Docetaxel<sub>80-100</sub>/veckovis Paklitaxel<sub>80</sub>; äldre ges E<sub>75</sub>C<sub>600</sub> och Docetaxel<sub>80</sub>/veckovis Paklitaxel<sub>80</sub>.

För patienter med TNBC minst stadium 2 eller Luminal B med minst 4 positiva körtlar rekommenderas i första hand dostät behandling, t ex E<sub>90</sub>C<sub>600</sub> givet var annan vecka följt av veckovis Paklitaxel<sub>80</sub> x 9-12 eller Docetaxel<sub>75</sub> x 4 givet varannan vecka.

Patienter med hjärtsjukdom som inte bör erhålla antracykliner kan erhålla behandling med Cyklofosfamid<sub>600</sub> och Docetaxel<sub>75</sub> x 6, i andra hand CMF x 3 följt av veckovis Paklitaxel<sub>80</sub> x 9.

Avstå från cytostatika vid hög biologisk ålder, signifikant komorbiditet eller osäker organfunktion. Den absoluta nyttan av postoperativ cytostatika för körtelnegativa patienter är begränsad för kvinnor över 75 års ålder.

### Adjuvant behandling, HER2-positiv bröstcancer

Trastuzumab skall ges tillsammans med taxanbehandling, under minst 3 cykler i sekvens med en antracyklinbaserad behandling utan trastuzumab. Total behandlingstid med trastuzumab är ett år.

Docetaxel<sub>80-100</sub> x 3 alt. veckovis Paklitaxel<sub>80</sub> x 9 + Trastuzumab x 3 → E<sub>75-100</sub>C<sub>600</sub> x 3 → Trastuzumab x 14.

För patienter under 65 år doseras i första hand Docetaxel<sub>80-100</sub>/veckovis Paklitaxel<sub>80</sub> respektive E<sub>90-100</sub>C<sub>600</sub>. Äldre patienter ges E<sub>75</sub>C<sub>600</sub> och Docetaxel<sub>80</sub>/veckovis Paklitaxel<sub>80</sub>.

För patienter med nedsatt tolerabilitet avseende kemoterapi (biologiskt äldre patienter), och patienter med T1 N0 kan behandling med veckovis Paklitaxel<sub>80</sub> mg/m<sup>2</sup> x 12 tillsammans med trastuzumab var tredje vecka x 17 övervägas.

Vid hjärtsjukdom kan Docetaxel och Karboplatin kombineras med Trastuzumab (Docetaxel<sub>75</sub> + Karbo<sub>AUC 5-6</sub> x 6).

Patienter som ej erhållit preoperativ HER2-riktad behandling men vid operation befins ha minst 4 positiva axillkörtlar kan övervägas för kemoterapi i kombination med ett års dubbelblockad (trastuzumab + pertuzumab).

Patienter med luminal (ER-positiv) HER2-positiv (körtelpositiv) bröstcancer som erhållit ett års adjuvant trastuzumab kan övervägas för ytterligare ett års adjuvant behandling med tyrosinkinashämmaren Neratinib (240 mg x 1).

## Adjuvant endokrin behandling

Endokrin terapi (ET) rekommenderas till patienter med invasiv ER-positiv (>10 % infärgade kärnor) med följande egenskaper:

- Luminal A >10 mm eller N+
- Luminal B, inklusive HER2-luminal (oavsett storlek)

Den rekommenderade behandlingstiden är 5 år för lymfkörtelnegativa patienter (N0). Vid lymfkörtelpositiv sjukdom (N+) eller T3-4 ska patienter som är recidivfria efter fem år värderas kliniskt för förlängd behandling under ytterligare två till fem år, se nedan.

### Rekommendation avseende initial endokrin behandling år ett till fem:

#### Premenopausala patienter

- Tamoxifen under 5 år.
- Ovariell suppression (5 år GnRH alt. ooforektomi) i tillägg till Tamoxifen eller AI: rekommenderas kvinnor <40 år där cytostatikabehandling är indicerad.
- 

**Postmenopausala patienter med T1-2 N0** rekommenderas 5 års endokrin terapi med AI eller en sekvens med AI följt av Tamoxifen. Enbart Tamoxifen kan vara ett alternativ för äldre lågriskpatienter (med Luminal A sjukdom i stadium 1), eller vid kontraindikation/bristande tolerabilitet avseende AI.

**Postmenopausala patienter med T3-4 eller N+** rekommenderas initialt 5 års endokrin terapi med AI, och därefter förlängd endokrin behandling.

### Rekommendationer avseende förlängd endokrin behandling:

- 1) **Efter 5 års Tamoxifen** hos initialt premenopausal patient rekommenderas i första hand 5 års Aromatashämmare förutsatt att postmenopausalitet uppkommit. I andra hand, eller om postmenopausalitet ej uppkommit, rekommenderas Tamoxifen i ytterligare 5 år.
- 2) **Efter 5 års Aromatashämmare:** Rekommenderas fortsatt behandling till totalt upp till 7-8 års behandling med AI, alternativt skifte till Tamoxifen under 5 år.

**Kommentarer:**

- Observera vikten av compliance. I händelse av bristande tolerabilitet och risk att patienter avbryter sin behandling överväg byte mellan AI/Tamoxifen med aktiv uppföljning.
- Postoperativ endokrin terapi startas i samband med postoperativt besök om cytostatika ej är aktuell, annars ca tre veckor efter den sista cytostatikabehandlingen, i samband med start av eventuell RT. ET ges aldrig samtidigt med cytostatika men tillsammans med eventuell postoperativ trastuzumabbehandling/trastuzumab-entansin.
- Aromatashämmare (AI) har endast effekt hos postmenopausala patienter, men är hos dem 20% effektivare än Tamoxifen. Vid osäkerhet kring menopausstatus, ge Tamoxifen. Alternativt bör menopausalstatus monitoreras med upprepad provtagning.
- Postmenopausalitet definieras som minst 1 år sedan sista menstruation i avsaknad av t ex hormonspiral eller mini-piller, alternativt efter kirurgisk ooforektomi eller vid behandling med GnRH-analog, eller ålder minst 60 år. Vid osäkerhet kring menopausstatus kan man kontrollera hormonspegeln genom blodprov (LH, FSH och känsligt östradiol). Observera att premenopausala kvinnor vars menstruationer upphört i samband med cytostatika kan återfå sin äggstocksfunction även efter mer än ett år, och att detta inte nödvändigtvis manifesteras i form av blödning!
- Ovariell suppression kan uppnås genom kirurgisk ooforektomi eller genom medicinsk behandling med GnRH-analog. Observera att ofullständig ovariell suppression kan förekomma vid behandling med GnRH-analog.
- Undvik lokal östradiolbehandling vid vaginala besvär under pågående AI, förutom Blissel® som kan användas utan att det bedöms påverka effekten av AI, alt. överväg byte till Tamoxifen.
- Endokrin terapi efter lokoregionala recidiv ges under minst 10 år.
- Endokrin terapi i preoperativ situation är i första hand aktuellt för äldre kvinnor med lokalt avancerad sjukdom som man inte bedömer aktuella för cytostatika, eller primär kirurgi. Behandlingen bör pågå under minst 4-6 månader och utvärderas kontinuerligt.
- Män behandlas postoperativt med i första hand Tamoxifen; vid kontraindikation ges AI.

## ÖVERSIKT: Enkel översikt av adjuvant systembehandling

Subtyper →

Stadium	Trippel-negativ	HER2-pos		ER-positiv "Luminal B"	ER-positiv "Luminal A"	
		ER-neg	ER-pos			
> 3 lymfk-met	Ci	C T	C T H <sub>10</sub>	Ci H <sub>10</sub>	C H <sub>10</sub>	<b>Fall för neoadj</b>
1-3 lymfk-met	Ci	C T	C T H <sub>10</sub>	C H <sub>10</sub>	C? H <sub>10</sub>	
0 lymfk-met	Ci	C T	C T H <sub>5</sub> *	C H <sub>5</sub> *	H <sub>5</sub> *	T2-3
	C	C T	C T H <sub>5</sub>	C H <sub>5</sub>	H <sub>5</sub>	T1c
	C	C T	C T H <sub>5</sub>	H <sub>5</sub>	-	T1b
	-	-	H <sub>5</sub>	H <sub>5</sub>	-	T1a

C = Medelintensiv cytostatika (t.ex Dx3 -> ECx3)  
 Ci = Intensiv cytostatika (dose-dense/ Karbo/ 8 kurer)  
 C? = Cytostatika kan övervägas  
 T = Trastuzumab  
 H<sub>5</sub> = Hormonell behandling 5 år  
 H<sub>10</sub> = Hormonell behandling 10 år  
 \* = Om T3N0 – 10 års hormonell beh

## **Adjuvant bisfosfonatbehandling, Postmenopausala patienter med körtelpositiv sjukdom**

Postoperativ bisfosfonatbehandling erbjuds postmenopausala kvinnor med körtelpositiv sjukdom. Behandlingen kan ges som sex intravenösa infusioner med zoledronsyra 4 mg med 6 månaders mellanrum.

Vid nedsatt tandhälsa ffa misstanke om parodontit, tandlossning eller rotaffektioner: tandläkarbedömning och käkkirurgiska åtgärder inför start av postoperativ bisfosfonatbehandling alternativt avstå från behandlingen.

Behandling med bisfosfonat bör EJ ges till premenopausala patienter som erhåller ovariell suppressionsbehandling i de fall framtida graviditet kan bli aktuell.

Man bör ge de första infusionerna i samband med ev pre/postoperativ cytostatika.

Provtagning:

- Före start: Kreatinin, S-calcium/joniserat calcium. Ge kalcium/D-vitamin under pågående bisfosfonatbehandling
- Från behandling nr 2: Kreatinin och S-calcium/joniserat calcium i samband med behandling.

Patienter som planeras för 5 års endokrin terapi med AI bör erbjudas prevalensscreening med DEXA i samband med start av AI eller efter ca två års postmenopausalitet (i de fall postmenopausalitet debuterar i samband med start av AI).

Patienter som erhåller postoperativ bisfosfonatbehandling behöver inte genomgå sådan rutinmässig prevalensscreening avseende osteoporos med DEXA inför AI-behandling.

## ADJUVANT STRÅLBEHANDLING

### Klassisk lobulär cancer in situ:

Ingen strålbehandling

### Duktal cancer in situ (inklusive Paget's sjukdom) eller pleomorf lobulär cancer in situ:

- Efter radikal bröstbevarande kirurgi ( $\geq 2$  mm marginal vid ren in situ):

Standardbehandlingen är strålbehandling mot den kvarvarande delen av det opererade bröstet 40 Gy på 15 fraktioner,

*Överväg att avstå från strålbehandling för patienter med in situ cancer och låg risk för återfall om allt av följande föreligger:*

- Tumör mindre än 15 mm
- Nuklear grad 1 eller 2 och utan nekroser
- Resektionsmarginal större än 2 mm.

- Efter mastektomi: Ingen strålbehandling

### Invasiv bröstcancer – efter primär kirurgi:

- **N0 efter bröstbevarande kirurgi:**

Standardbehandlingen är strålbehandling det kvarvarande opererade bröstet:

40 Gy på 15 fraktioner samt boost mot operationsområdet enligt nedan (alternativt i form av sk Simultan Integrerad Boost, SIB, i motsvarande doser):

Kvinnor  $\leq 40$  år: 16 Gy på 8 fraktioner\*

Kvinnor 41-50 år: 10-16 Gy på 5-8 fraktioner\*

Kvinnor  $>50$  år: ingen boost.

Partiell bröstbehandling (PBI), 40 Gy/15 fr, kan ges om  $\geq 60$  år, grad 1-2,  $\leq 2$  cm, ER+, HER2-neg, marginal 2 mm, N0, Gäller ej lobulär cancer. Dessa patienter bör i första hand inkluderas i studien **Natural RT**.

Motsvarande patienter  $\geq 65$  år kan man också avstå att ge strålbehandling baserat på den svenska strålkohortstudien under förutsättning att studieinklusion inte är aktuellt.

\*Man kan välja att ge motsvarande boostdos med hypofraktionering

- **N0 efter mastektomi:**

Vid T1-T2-tumörer ges ingen strålbehandling efter radikal kirurgi

Vid T3-T4 eller utbredd multifokal växt (extent >50 mm) ges strålbehandling mot thoraxväggen: 40 Gy på 15 fraktioner

Vid T4 bör lokoregional strålbehandling ges oavsett N-status

- **N+ (minst en makrometastas) efter bröstbevarande kirurgi:**

40 Gy på 15 fraktioner lokoregionalt, boost mot operationsområdet enligt nedan:

Kvinnor ≤ 40 år: 16 Gy på 8 fraktioner\*

Kvinnor 41-50 år: 10-16 Gy på 5-8 fraktioner\*

Kvinnor >50 år: ingen boost

\*Man kan välja att ge motsvarande boostdos med hypofraktionering

**N+ (minst en makrometastas) efter mastektomi:**

Lokoregional strålbehandling till 40 Gy på 15 fraktioner.

**Kommentar regional lymfkörtelbestrålning:**

Vid mikrometastaser: Ingen postoperativ strålbehandling mot regionala lymfkörtlar. (Om ITC/mikromet efter preoperativ behandling ska dock strålbehandling ges).

Makrometastas oavsett antal: Strålbehandling mot axill, fossa supraclavicularis och parasternalområdet interstitierna 1-3: 40 Gy/15 fr, 2,67 Gy/fr, 5 fr/vecka  
Vid vänstersidiga tumörer ges behandlingen med gating. Vid lateral tumör och 3 positiva lymfkörtlar kan parasternalområdet uteslutas.

1-

Om endast en makrometastas och tumören är av grad 1, överväg att endast ge strålbehandling mot kvarvarande bröst efter bröstbevarande kirurgi. Om färre än 10 lymfkörtlar utrymms ska lokoregional strålbehandling övervägas även vid endast en lymfkörtelmetastas och grad 1.

**Strålbehandling efter preoperativ medicinsk terapi och kirurgi:**

Stadieindelning före start av behandling baseras på bilddiagnostik av bröstet, klinisk undersökning och ultraljud av axillen samt med stöd av cytologisk diagnostik vid kliniskt N+. Sentinel node biopsi vid kliniskt N0 sjukdom görs efter given kemoterapi. Vid pCR efter neoadjuvant behandling kan man överväga att avstå från körtelbestrålning trots känd cN1 initialt.

- Efter mastektomi:

cT1-2 pN0: ingen strålbehandling

cT3 pN0: 40 Gy på 15 fraktioner (thoraxvägg)

cT1-4 pN+ och cT4 pN0: Lokoregional SB: 40 Gy på 15 fraktioner

- Efter bröstbevarande kirurgi ges radioterapi enligt samma principer som vid primärt opererade patienter baserat på kliniskt stadium före start av medicinsk terapi, se ovan!

## LOKALT AVANCERAD OCH METASTATISK SJUKDOM

Kapitel 18-19 i NVP

<b>Verifiera recidiv histologiskt eller cytologiskt, fastställ receptor- Ki67- och HER2-status! Mät Ca 15-3 i plasma.</b>	
<b>Kirurgi</b>	Vid primärt generaliserad sjukdom leder resektion av primärtumör inte till påvisad nytta avseende överlevnad, men kan vara indicerat i syfte att uppnå lokal kontroll.
<b>Radioterapi</b>	Palliativ radioterapi såsom kliniskt indicerat
<b>Medicinsk terapi</b>	<p>Beslut om lämplig medicinsk terapi efter diskussion vid bröstkonferens, eller onkologisk terapikonferens. Recidiv ska om möjligt verifieras morfologiskt. Förnyad biopsi kan vara indicerad även senare i sjukdomsförloppet. Några riktlinjer:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Primär endokrin terapi ges i första hand vid luminalt (ER-positivt HER2-negativt) återfall. Tillägg med CDK4/6 inhibitor till endokrin behandling ska alltid övervägas för dessa patienter.</li><li>• Primär cytostatika ges vid metastasering till parenkymatösa organ när det finns tecken på organpåverkan.</li><li>• Val av palliativ cytostatika ska baseras på biologisk ålder, ev. tidigare given postoperativ terapi och intervall från dess avslutande, sjukdomsutbredning, komorbiditet och tid i relation till primärt insjuknande. Patienter bör under sitt behandlingsförlopp i avsaknad av kontraindikationer behandlas med antracykliner och taxaner.</li><li>• Capecitabin-behandling kan övervägas tidigt för äldre patienter.</li><li>• Platinumbaserad behandling skall övervägas tidigt vid BRCA- associerad metastatisk bröstcancer.</li><li>• Andra cytostatika som är aktuella vid behandling av metastaserande bröstcancer inkluderar Eribulin, Vinorelbin, och Cyklofosamid.</li><li>• HER2-positiv bröstcancer behandlas i första hand i första linjen med taxanbaserad cytostatika med tillägg av trastuzumab och pertuzumab. Som ett alternativ till en taxan kan vinorelbin med fördel väljas för äldre patienter eller vid leverpåverkan. HER2-blockad bör fortgå även efter första linjen. Pertuzumab ska övervägas även efter första linjen för patient som inte erhållit preparatet i första linjen.</li><li>• TDM1, trastuzumab-emtansin (Kadcyla) rekommenderas i andra linjen efter progress på taxan-trastuzumab-pertuzumab.</li><li>• Lapatinib + Capecitabin eller Lapatinib + Trastuzumab kan övervägas efter progress på TDM-1</li></ul>



## DIVERSE RIKTLINJER

### **Fertilitetsbevarande åtgärder i samband med pre/postoperativ cytostatika av premenopausala kvinnor med graviditetsönskan**

Premenopausala kvinnor med graviditetsönskan erbjuds remiss till reproduktionsmedicinsk enhet för ägg/embryopreservation.

Premenopausala kvinnor med graviditetsönskan ska inför start av pre/postoperativ cytostatika informeras om möjligheten av behandling med GnRH-analog under pågående cytostatika i fertilitetsbevarande syfte.

### **G-CSF (Filgrastim eller peg-Filgrastim)**

G-CSF skall ges primärt vid pre/postoperativ behandling med EC $\geq$ 90, Docetaxel100, samt pat över 65 år vid Docetaxel 80 liksom vid Docetaxel-Cyklofosamid.

G-CSF övervägs vid behandling med karboplatin givet var tredje vecka tillsammans med veckovis paklitaxel, och ges i dessa fall t ex dag 3-5 under varje behandlingsvecka.

Vid dostät behandling med EC ges G-CSF dag 4-11 alt pegylerat G-CSF dag 2.

### **Vid lokala och lokoregionala recidiv**

- Metastasscreening (CT thorax-buk inklusive, vid HER2-positiv bröstcancer och TNBC kan även screening av hjärnan övervägas)
- Kirurgi, ev. med lambåteknik till så god radikalitet som möjligt.
- Ny axillstaging med bildtagning.
- Tidigare RT: Överväg ny bröstbevarande kirurgi alternativt mastektomi.
- Ej tidigare RT: överväg bröstbevarande kirurgi följt av RT
- Överväg preoperativ behandling
- Receptornegativa och HER2-positiva patienter ska erbjudas cytostatika med preoperativ eller postoperativ intention, Vid HER2-positivitet även trastuzumab (med tillägg av pertuzumab om preoperativ behandling). För receptorpositiva patienter ges endokrin terapi, och eventuellt cytostatika (preoperativt eller postoperativt) efter individuellt ställningstagande vid terapikonferens.

### **Indikationer för metastasscreening hos asymtomatisk patient (CT thorax-buk-bäcken)**

- $\geq 4$  positiva lymfkörtlar vid axillutrymning
- Lokalt avancerad bröstcancer
- Inför preoperativ terapi av patient med klinisk axillmetastasering
- Vid lokalt, eller lokoregionalt recidiv
- Vid HER2-positiv och TNBC kan även screening av hjärnan övervägas

### **Manlig bröstcancer**

Behandlas enligt samma riktlinjer som bröstcancer hos kvinnor. I de fall man avser att behandla med AI skall denna kombineras med GnRH-analog, (beakta risk för hjärt- och kärntoxicitet).

## **Benhälsa**

---

- Benhälsan evalueras under det första året efter bröstcancerdiagnos, t ex i samband med ettårsbesöket, eller inför insättning på postoperativ endokrin terapi. Syftet är att identifiera kvinnor med manifest osteoporos, eller risk att utveckla det. I de fall det finns indikation för uppföljande undersökning hänvisas i första hand till primärvården.
- Patienter ska erhålla allmänna råd om fysisk aktivitet och rökstopp
- Vid planerad AI-behandling under 5 år eller mer som inte erhåller bisfosfonatbehandling: gör bentäthetsmätning
- Vid anamnes på kotkompressioner eller annan osteoporosassocierad fraktur gör DEXA och ge p.o. bisfosfonatbehandling under pågående AI-behandling

## ÄRFTLIG BRÖSTCANCER

### Kapitel 10 i NVP

#### **Cancergenetisk vägledning/molekylärgenetisk testning skall erbjudas i följande fall:**

- Bröstcancer ≤ 40 års ålder.
- Bröstcancer ≤ 50 år, om det i samma släktgren finns minst ett ytterligare fall av bröstcancer hos förstegradssläktingar eller andrageradssläktingar. Bilateral bröstcancer räknas som två fall. Det andra fallet kan också vara ovarialcancer, tidig prostatacancer (före 65 års ålder), eller pancreascancer.
- Bröstcancer ≤ 60 år, om det i samma släktgren finns minst två ytterligare fall av bröstcancer hos förstegradssläktingar eller andrageradssläktingar. Bilateral bröstcancer räknas som två fall. De andra fallen kan också vara ovarialcancer, tidig prostatacancer (före 65 års ålder), eller pancreascancer.
- Trippelnegativ bröstcancer ≤ 60 års ålder.
- Manlig bröstcancer oavsett ålder.
- Ovarialcancer inklusive tubarcancer och primär peritoneal carcinomatos (icke-mucinös, icke-borderline) oavsett ålder.
- I fall då positiv mutationsundersökning skulle ha omedelbar betydelse för behandling av patient med manifest cancer.
- Kriterier uppfyllda för annat ärftligt syndrom där bröst-/ovarialcancer ingår.

## UPPFÖLJNING

Kapitel 24 i NVP

### Uppföljning efter primär behandling av bröstcancer/ DCIS

<b>Bröstbevarande</b>	<b>1 år efter kirurgi</b>	<b>2-10 år efter kirurgi</b>
Klinisk undersökning Se Checklista för återbesök nedan	Ja*	Ja, fem år efter diagnos för ställningstagande till förlängd endokrin terapi och kvalitetsregistrering
Mammografi	Ja	Mammografi årligen under 5-10 år upp till 75 års ålder, därefter individuellt ställningstagande
<b>Mastektomi</b>		
Klinisk undersökning Se Checklista för återbesök nedan	Ja	Ja, fem år efter diagnos för ställningstagande till förlängd endokrin terapi och kvalitetsregistrering
Mammografi	Ja	Mammografi i gängse screeningintervall. För kvinnor under 40: årlig MG med tillägg av ultraljud, från 40 års ålder gängse screening.  Rekommendationen ska anpassas om det föreligger en identifierad hereditär risk t ex mutation i gen som leder till måttligt-kraftigt förhöjd bröstcancerrisk.