

Kirurgisk och onkologisk behandling av bröstcancer –SweBCGs behandlingsrekommendationer

20220601 – 20221231

Innehållsförteckning

KATEGORISERING AV TUMÖREN	3
KIRURGISK BEHANDLING	4
Kirurgisk behandling av DCIS eller pleomorf LCIS	4
Kirurgisk behandling av primär invasiv bröstcancer med kliniskt fri axill (N0)	4
Kirurgisk behandling av axillen efter sentinel node biopsi (SNB)	4
Lymfödem	Fel! Bokmärket är inte definierat.
Kirurgisk behandling av primär invasiv bröstcancer med axillmetastaser (N+)	5
Definitioner av radikalitet efter primär bröstbevarande kirurgi	5
Fotodokumentation	5
PREOPERATIV TILLÄGGSBEHANDLING ("Neoadjuvant behandling")	6
Neoadjuvant cytostatika vid HER2-negativ bröstcancer	6
Neoadjuvant cytostatika vid HER2-positiv bröstcancer	8
POSTOPERATIV BEHANDLING ("Adjuvant behandling")	9
Adjuvant cytostatikabehandling, HER2-negativ bröstcancer	9
Adjuvant behandling, HER2-positiv bröstcancer	10
Adjuvant endokrin behandling	10
ÖVERSIKT: Enkel översikt av adjuvant systembehandling	12
Adjuvant bisfosfonatbehandling	13
ADJUVANT STRÅLBEHANDLING	14
LOKALT AVANCERAD OCH METASTATISK SJUKDOM	16
DIVERSE RIKTLINJER	18
Fertilitetsbevarande åtgärder i samband med pre/postoperativ cytostatika av premenopausala kvinnor med graviditetsönskan	18
G-CSF (Filgrastim eller peg-Filgrastim)	18
Vid lokala och lokoregionala recidiv	18
Indikationer för metastasscreening hos asymtomatisk patient (CT thorax-buk-bäcken)	19
Bröstcancer hos män	19
Benhälsa	19
ÄRFTLIG BRÖSTCANCER	20
UPPFÖLJNING	21
Uppföljning efter primär behandling av bröstcancer/ DCIS	21

KATEGORISERING AV TUMÖREN

Kapitel 9 i NVP

Bröstcancer indelas i genexpressionsmässigt definierade subtyper som 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:

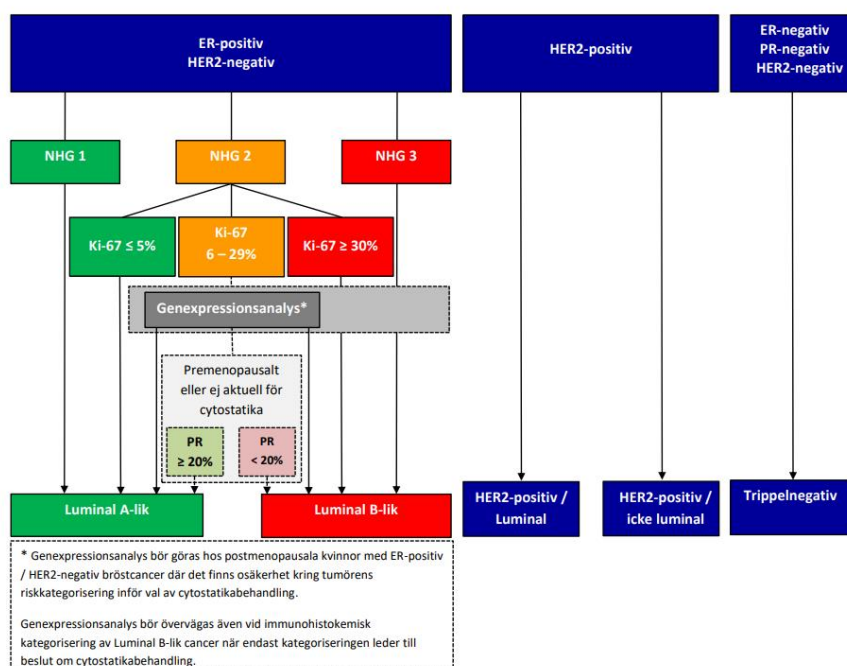
- HER2 IHC färgning 0 eller 1+
- HER2 IHC färgning 2+ och ISH kvot < 2,0 och HER2 genkopior < 6

Positiv HER2-status definition:

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

Ki67 skall för ER-positiv/HER2-negativ bröstcancer klassificeras i tre nivåer: låg ($\leq 5\%$), intermediär (6-29 %) och hög ($\geq 30\%$).

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

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

Kirurgisk behandling av primär invasiv bröstcancer med kliniskt fri axill (N0)	
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 med axillundersökning, vid inflammatorisk cancer: 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.

Kirurgisk behandling av axillen efter sentinel node biopsi (SNB)	
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) i 1-2 körtlar	Vid efterföljande strålbehandling mot axillen och adekvat systembehandling ingen ytterligare axillkirurgi.
SN vid primär kirurgi positiv, makrometastas (2mm) i fler än 2 körtlar	Axillutrymning
SN efter preoperativ behandling	Axillutrymning om kvarvarande tumörceller i SN oavsett mängd.

Kirurgisk behandling av primär invasiv bröstcancer med axillmetastaser (N+)	
Unifokala och multifokala tumörer. Radikalitet med kosmetiskt gott resultat.	Preoperativ behandling alt. bröstbevarande kirurgi + axillutrymning. Clipsmarkering av sårhålan, preparatröntgen.
Unifokala och multifokala tumörer där det <i>inte</i> är möjligt att radikalt exstirpera tumören med kosmetiskt gott resultat.	Preoperativ behandling alt. mastektomi + axillutrymning. Informera om möjlighet till direkt- och senrekonstruktion. Alt. preoperativ behandling, se nedan [□]
T4 tumörer (inklusive inflammatorisk bröstcancer)	Preoperativ behandling följt av mastektomi med axillundersökning, vid inflammatorisk cancer: axillutrymning.
Begränsad axillmetastasering (verifierad metastasering och upp till 3 misstänkta körtlar vid initial utredning), och god respons med klinisk nodnegativitet efter preoperativ behandling	SN biopsi med borttagande av minst 3 SN eller "targeted axillary dissection (TAD). TAD är att föredra jämfört med enbart SN biopsi.
Utbredd axillmetastasering eller vid viabel rest av metastas i SN efter preoperativ behandling	Axillutrymning

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

Definitioner av radikalitet efter primär bröstbevarande kirurgi	
Invasiv cancer	"no tumour on ink"
Invasiv cancer med in situ-komponent	"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 Paklitaxel₈₀ veckovis x 9-12, eller Docetaxel₈₀₋₁₀₀ x 3 följt av EC₇₅₋₁₀₀ x 3. Alternativt kan omvänd sekvens ges med EC först. Under 65 år doseras i första hand E₉₀₋₁₀₀C₆₀₀ och Docetaxel₈₀₋₁₀₀/veckovis Paklitaxel₈₀. Äldre patienter doseras i första hand E₇₅C₆₀₀ och Docetaxel₈₀/veckovis Paklitaxel₈₀. Vid TNBC upp till 65 års ålder och Luminal B med utbrett axillenganemang rekommenderas i första hand dostät EC₉₀ givet varannan vecka med GCSF-stöd x 3-4. Patienter över 65 år doseras i första hand E₇₅C₆₀₀ och Docetaxel₈₀/veckovis Paklitaxel₈₀.

Vid TNBC ges i första hand karboplatin som tillägg till taxanbehandling, (t ex veckovis AUC2; eller AUC 5 var tredje vecka tillsammans med veckovis paklitaxel) efter dostät EC. Pembrolizumab bör användas tillsammans med kemoterapi som preoperativ behandling och därefter fortsatt som monoterapi adjuvant efter operation av lokalt avancerad eller tidigt stadium av TNBC med hög risk för recidiv (kliniskt stadium 2 och större).

Patienter med hjärtsjukdom som inte bör erhålla antracykliner (t ex pga comorbiditet) kan erhålla behandling med Cyklofosamid₆₀₀ och Docetaxel₇₅ x 6, I andra hand CMF x 3 följt av veckovis Paklitaxel₈₀ x 9.

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

Postneoadjuvant behandling med capecitabin i 6-8 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 minst 4 kvarvarande positiva axillkörtlar. Behandling påbörjas efter eventuellt given radioterapi, men kan även ges före start av radioterapi. I de fall endokrin terapi ska ges kan capecitabin ges tillsammans med aromatashämmare, men tamoxifenbehandling bör starta först efter avslutad capecitabinbehandling.

DPD (dihydropyrimidindehydrogenas)-test bör utföras på alla patienter innan start av behandling med capecitabin

Preoperativ behandling vid HER2-positiv bröstcancer

Vid cT2cN0 samt cT1cN1 HER2-positiv bröstcancer och större, är preoperativ behandling förstahandsalternativ.

Dosering: Vid preoperativ behandling gäller att patienter under 65 år doseras i första hand Docetaxel₈₀₋₁₀₀/veckovis Paklitaxel₈₀ respektive E₉₀₋₁₀₀C₆₀₀. Äldre patienter ges Docetaxel₈₀/veckovis Paklitaxel₈₀ respektive E₇₅C₆₀₀

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 vid lokalt avancerad bröstcancer) → 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 vid pCR, vid non-pCR se nedan.

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

Monitorering av hjärtat: Hjärtfunktionen ska kontrolleras med Ultraljud hjärta, MR 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 antikroppsbehandlingen.

Vänsterkammarfunktionen 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 vänsterkammarfunktionen försämras kontrolleras vänsterkammarfunktionen på nytt efter ca 4 veckor, varefter man kan överväga att göra ett nytt behandlingsförsök om hjärtfunktionen återhämtats. Insättning av medicinering med betablockerare och Angiotensinhämmare bör då övervägas i syfte att optimera hjärtfunktionen inför återinsättning av HER2-riktad antikroppsbehandling.

POSTOPERATIV BEHANDLING ("Adjuvant behandling")

Kapitel 14-16 i NVP

Postoperativ 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".

Genexpressionsanalys (GEX): Vid osäkerhet kring kategorisering av rekommenderas GEX vid Luminal HER2-negativ körtelnegativ bröstcancer hos postmenopausala kvinnor och kan även övervägas vid 1-3 positiva körtlar i axillen.

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 Paklitaxel₈₀ veckovis x 9, eller Docetaxel₈₀₋₁₀₀ x 3 följt av EC₇₅₋₁₀₀ x 3. Alternativt kan omvänd sekvens ges med EC först. Dosen bör under behandlingens gång anpassas utifrån toxicitet hos patienten. Patienter med högre riskprofil ges mer intensiv behandling. Sammanlagt antal cykler är minst 6 tre-veckorscykler.

Under 65 år doseras i första hand E₉₀₋₁₀₀C₆₀₀ och Docetaxel₈₀₋₁₀₀/veckovis Paklitaxel₈₀; äldre ges E₇₅C₆₀₀ och Docetaxel₈₀/veckovis Paklitaxel₈₀.

För patienter med TNBC minst stadium 2 eller Luminal B med minst 4 positiva körtlar rekommenderas i första hand dostät behandling, t ex E₉₀C₆₀₀ givet var annan vecka följt av veckovis Paklitaxel₈₀ x 9-12 eller Docetaxel₇₅ x 4 givet varannan vecka.

Patienter med hjärtsjukdom som inte bör erhålla antracykliner kan erhålla behandling med Cyklofosamid₆₀₀ och Docetaxel₇₅ x 6, i andra hand CMF x 3 följt av veckovis Paklitaxel₈₀ 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.

Postoperativ behandling, HER2-positiv bröstcancer

Patienter med tumörstorlek över 5 mm eller N+ erbjuds HER2-riktad postoperativ behandling i kombination med kemoterapi.

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

Docetaxel₈₀₋₁₀₀ x 3 alt. veckovis Paklitaxel₈₀ x 9 + Trastuzumab x 3 → E₇₅₋₁₀₀C₆₀₀ x 3 → Trastuzumab x 14.

För patienter under 65 år doseras i första hand Docetaxel₈₀₋₁₀₀/veckovis Paklitaxel₈₀ respektive E₉₀₋₁₀₀C₆₀₀. Äldre patienter ges E₇₅C₆₀₀ och Docetaxel₈₀/veckovis Paklitaxel₈₀.

För patienter med nedsatt tolerabilitet avseende kemoterapi (biologiskt äldre patienter), och patienter med T1 N0 kan behandling med veckovis Paklitaxel₈₀ mg/m² x 12 tillsammans med trastuzumab var tredje vecka x 17 övervägas.

Vid hjärtsjukdom kan Docetaxel och Karboplatin kombineras med Trastuzumab (Docetaxel₇₅ + Karbo_{AUC 5-6} 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).

Postoperativ 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)

Även patienter med Luminal A bröstcancer under 11 mm kan erbjudas adjuvant endokrin terapi, den absoluta nyttan av sådan terapi är dock begränsad. 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.

Postoperativ behandling med Abemaciclib under 2 år som tillägg till endokrin behandling bör ges hos kvinnor med luminal bröstcancer som bedöms som högrisk för återfall enligt följande kriterier (gäller även post neoadjuvant behandling):

- >3 positiva axillkörtlar
- 1-3 positiva axillkörtlar och en av följande: Grad 3 eller T3-4

Rekommendation avseende initial endokrin behandling under de första fem åren:

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-emtansin. (Undantag: aromatashämmare, men ej tamoxifen, kan ges tillsammans med postneoadjuvant capecitabin)
- Aromatashämmare (AI) har endast effekt hos postmenopausala patienter, men är hos dem 20% effektivare än Tamoxifen. Vid osäkerhet kring menopausalstatus, 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 menopausalstatus 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, i synnerhet om man väljer att dosera var tredje månad.
- Undvik lokal östradiolbehandling vid vaginala besvär under pågående AI, förutom Blissel®/Estrokad® 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 i kombination med GnRH-analog.

ÖVERSIKT: Enkel översikt av adjuvant systembehandling

	Trippel-negativ	HER2+ ER-neg	HER2+ ER-pos	Luminal B	Luminal A	Kommentar
>3 positiva körtlar	Ci	C, HER2	C, HER2, EText	Ci, EText	C, EText	Preop kemo
1-3 positiva körtlar	Ci	C, HER2	C, HER2, EText	C, EText	C?, EText	
N0	Ci	C, HER2	C, HER2, ET5	C, ET5*	ET5	T2-3
N0	C	C, HER2	C, HER2, ET5	C, ET5	ET5	T1c
N0	C	C, HER2	C, HER2, ET5	ET5	-	T1b
N0	-	-	ET5	ET5	-	T1a

C = medelintensiv cytostatika (t ex Dx3→ECx3)

Ci = intensiv cytostatika (dostät/+Karbo/8 cykler)

C? = cytostatika kan övervägas

HER2 = HER2-blockad

ET5 = endokrin terapi under 5 år

EText = förlängd endokrin terapi

*om T3N0: förlängd endokrin terapi

Adjuvant bisfosfonatbehandling,

Postoperativ bisfosfonatbehandling erbjuds postmenopausala kvinnor med körtelpositiv sjukdom och kan övervägas vid körtelnegativ sjukdom med riskfaktorer som motiverar kemoterapi. 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.

POSTOPERATIV 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 (≥ 2 mm marginal vid ren in situ):

Standardbehandlingen är strålbehandling mot den kvarvarande delen av det opererade bröstet 40 Gy på 15 fraktioner, för kvinnor över 50 år även 26 Gy på 5 fraktioner möjligt

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 (alternativt för kvinnor över 50: 26 Gy på 5 fraktioner) samt boost mot operationsområdet enligt nedan (alternativt i form av sk Simultan Integrerad Boost, SIB, i motsvarande doser):

Kvinnor ≤ 40 år: 16 Gy på 8 fraktioner*

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

Kvinnor >50 år: ingen boost.

Partiell bröstbestrålning (PBI), 40 Gy/15 fr (alternativt för kvinnor över 50: 26 Gy på 5 fraktioner), kan ges om ≥ 60 år, grad 1-2, ≤ 2 cm, ER+, HER2-neg, marginal 2 mm, N0, Gäller ej lobulär cancer. .

Motsvarande patienter ≥ 65 år kan man också avstå att ge strålbehandling baserat på den svenska strålkohortstudien.

*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 (alternativt för kvinnor över 50: 26 Gy på 5 fraktioner)

Vid T4 bör lokoregional strålbehandling 40 Gy op 15 fraktioner 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. (Vi kvarvarande cancerceller som motsvarar "ITC"/mikromet efter preoperativ behandling ska dock strålbehandling ges).

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

Vid regional strålbehandling av patient som efter 1-2 positiva SN och som erhåller adjuvant medicinsk terapi, men ej genomgår axillutrymning ska level 1 inkluderas i axilltarget.

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

<p>Verifiera recidiv histologiskt eller cytologiskt, fastställ receptor- Ki67- och HER2-status! Mät Ca 15-3 i plasma.</p>	
<p>Kirurgi</p>	<p>Vid primärt generaliserad sjukdom leder resektion av primärtumör inte till påvisad nytta avseende överlevnad, men kan vara indicerat i syfte att uppnå lokal kontroll.</p>
<p>Radioterapi</p>	<p>Palliativ radioterapi såsom kliniskt indicerat</p>
<p>Medicinsk terapi</p>	<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"> • Primär endokrin terapi ges i första hand vid lumbalt (ER-positivt HER2-negativt) återfall. Tillägg med CDK4/6 inhibitor till endokrin behandling ska alltid övervägas för dessa patienter. • För diskussion om behandling med alpelisib hos patient med tumör som har en påvisad PIK3CA mutation, var god se kapitel 18.3 i det nationella vårdprogrammet • 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. • Primär cytostatika ges vid metastasering till parenkymatösa organ när det finns tecken på organpåverkan. • Vid trippelnegativ bröstcancer rekommenderas i första behandlingslinjen kemoterapi i kombination med pembrolizumab eller atezolizumab i kombination med nab-paklitaxel vid PDL1 positivitet, <u>CPS >10 för pembrolizumab, respektive SP142 >1 % för atezolizumab</u> • Capecitabin-behandling kan övervägas tidigt för äldre patienter. Inför behandlingsstart rekommenderas test för att påvisa eventuell DPD-brist. • Platinumbaserad behandling skall övervägas tidigt vid gBRCA-associerad metastatisk bröstcancer. För patient med som erhållit taxan- och antracyklinbaserad behandling kan behandling med parphämmare erbjudas.

	<ul style="list-style-type: none">• Andra cytostatika som är aktuella vid behandling av metastaserande bröstcancer inkluderar Eribulin, Vinorelbin, och Cyklofosamid.• 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. Vid responderande HER2-positiv, ER-positiv sjukdom insättes endokrin terapi tillsammans med fortsatt dubbelblockad efter avslutad kemoterapi.• TDM1, trastuzumab-emtansin (Kadcyla) rekommenderas i andra linjen efter progress på taxan-trastuzumab-pertuzumab• I tredje linjen rekommenderas trastuzumab-deruxtecan, eller i andra hand en kombination av tucatinib, capecitabin och trastuzumab
--	--

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. 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)

- ≥ 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

Bröstcancer hos män

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

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 bentäthetsmätning 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 \leq 40 års ålder.
- Bröstcancer \leq 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 \leq 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 oavsett insjuknandeålder.
- Bröstcancer hos man 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

Bröstbevarande	1 år efter kirurgi	2-10 år efter kirurgi
Klinisk undersökning Se Checklista för återbesök nedan	Ja*	Ja, fem år efter diagnos för ställningstagande till förlängd endokrin terapi och kvalitetsregistrering
Mammografi	Ja	Regelbunden mammografi årligen under minst 5 år upp till 75 års ålder, därefter individuellt ställningstagande
Mastektomi		
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.