

Kirurgisk och onkologisk behandling av bröstcancer –SweBCGs behandlingsrekommendationer

20251201 – 20261130

Innehållsförteckning

KATEGORISERING AV TUMÖREN	3
KIRURGISK BEHANDLING	4
Kirurgisk behandling av DCIS eller pleomorf LCIS.....	4
Kirurgisk behandling av primär invasiv bröstcancer.....	4
Definitioner av radikalitet efter primär kirurgi.....	4
Axillkirurgi i samband med primär bröstcancerkirurgi.....	5
Vidare handläggning efter primär axillkirurgi - reop?.....	5
Axillkirurgi efter preoperativ behandling.....	5
Axillkirurgi efter preoperativ behandling - reop?.....	5
PREOPERATIV TILLÄGGSBEHANDLING ("Neoadjuvant behandling")	6
Preoperativ behandling (Neoadjuvant behandling).....	6
Preoperativ behandling vid HER2-positiv bröstcancer.....	7
Preoperativ behandling vid trippelnegativ bröstcancer (TNBC).....	7
POSTOPERATIV BEHANDLING ("Adjuvant behandling")	8
Postoperativ behandling, HER2-negativ bröstcancer.....	8
Postoperativ behandling, HER2-positiv bröstcancer.....	9
Postoperativ endokrin behandling och CDK4/6-hämmare.....	10
Post preoperativ (post neoadjuvant behandling).....	11
ÖVERSIKT: Enkel översikt av adjuvant systembehandling	13
POSTOPERATIV BISFOSFONATBEHANDLING	14
POSTOPERATIV STRÅLBEHANDLING	15
Strålbehandling, postoperativ vid invasiv cancer. Tabell 3 från NVP.....	17
LOKALT AVANCERAD OCH METASTATISK SJUKDOM	18
Behandlingsalgoritm, NVP, Luminal HER2 neg.....	19
Behandlingsalgoritm, NVP, HER2-pos.....	19
Behandlingsalgoritm, NVP, TNBC.....	20
DIVERSE RIKTLINJER	21
Fertilitetsbevarande åtgärder i samband med pre/postoperativ cytostatika av premenopausala kvinnor med graviditetsönskan.....	21
G-CSF (Filgrastim eller peg-Filgrastim).....	21

Vid lokala och lokoregionala recidiv.....	21
Indikationer för metastasscreening hos asymtomatisk patient.....	21
Bröstcancer hos män	22
Benhälsa	22
ÄRFTLIG BRÖSTCANCER.....	23
UPPFÖLJNING	24
Uppföljning efter primär behandling av bröstcancer/ DCIS	24

KATEGORISERING AV TUMÖREN

Kapitel 10 i NVP

Bröstcancer indelas i genexpressionsmässigt definierade subtyper som kan karakteriseras i enlighet med riktlinjer enligt St Gallen 2013, modifierade 2022, se fig 1.

Kommentarer:

ER- respektive PgR-positivitet definieras som $\geq 10\%$ 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+

HER2-low definition: IHC 1-2+ utan tecken till HER2-amplifiering

Ki67 skall för ER-positiv/HER2-negativ bröstcancer klassificeras med hjälp gränsvärden och bedömas i tre nivåer (global bedömning på helsnitt – ej hot spot): 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.

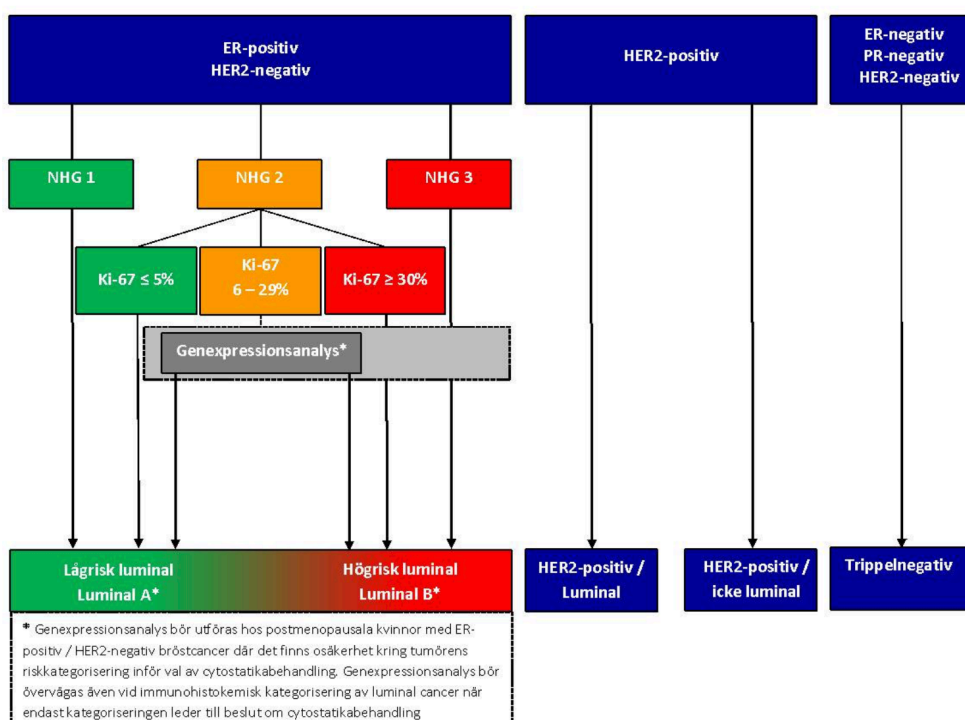


Fig 1

KIRURGISK BEHANDLING

Kapitel 13 i NVP

Kirurgisk behandling av DCIS eller pleomorf LCIS	
Bröstbevarande kirurgi	Clipsmarkering av sårhålan, fem clips. Preparatröntgen. SNB om preop utredning indikerar hög risk för uppgradering till invasiv cancer vid definitivt PAD (tumörbildande DCIS eller misstänkt mikroinvasion på biopsi).
Mastektomi	Informera om möjlighet till direkt- och senrekonstruktion. Ev preparatröntgen för patolog. SNB.

Kirurgisk behandling av primär invasiv bröstcancer	
TNBC/HER2+: T2-4 och alla N+. Kan även övervägas vid T1c. Luminal BC: T3- eller T4 eller kliniskt avancerat körtelstatus, kan även övervägas vid T2 om chansen till bröstbevarande behandling därmed ökar.	Preoperativ medicinsk behandling*
Övriga unifokala och multifokala tumörer. Radikalitet med kosmetiskt gott resultat kan uppnås.	Bröstbevarande kirurgi. Clipsmarkering av sårhålan (fem clips). Preparatröntgen. Alt. preoperativ behandling, se nedan*.
Övriga unifokala och multifokala tumörer där det <i>inte</i> är möjligt att radikalt exstirpera tumören med kosmetiskt gott resultat	Mastektomi. Informera om möjlighet till direkt- och senrekonstruktion. Alt. preoperativ behandling, se nedan*
Fjärrmetastaser vid diagnostillfället	Ev palliativ, individuellt anpassad kirurgi

*Preoperativ medicinsk behandling övervägs i syfte att möjliggöra bröstbevarande kirurgi och de-eskalera axillkirurgi. Radiologisk indikering/markering av tumörområdet i bröst och axill inför start av behandling. Bilddiagnostisk evaluering efter 4-8 veckor samt preoperativt, ytterligare bilddiagnostisk evaluering vid osäker respons. MDK även inför kirurgi. För uppföljning av det kosmetiska utfallet efter bröstkirurgi rekommenderas foto före och ett år efter ingreppet.

Definitioner av radikalitet efter primär kirurgi	
Invasiv cancer	"no tumour on ink"
Invasiv cancer med in situ-komponent	"no tumour on ink"
DCIS	≥2 mm marginal eftersträvas. Ingen marginal = re-op. Reoperation vid neg marginal <2mm ej obligat. MDK-diskussion om re-op resp strålning (utbredning, ålder, grad och planerad efterbehandling).
Pleomorf LCIS	≥2 mm marginal
LCIS	Växt i resektionskanten accepteras

Axillkirurgi i samband med primär bröstcancerkirurgi	
Kliniskt nodnegativ icke-inflammatorisk invasiv bröstcancer	Sentinel node biopsi**
Inflammatorisk bröstcancer (T4d)	Axillutrymning
Morfologiskt verifierad axillmetastasering preoperativt ^a	Axillutrymning alt. preoperativ behandling, se nedan*.

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

*Preoperativ behandling övervägs i syfte att reducera tumörlast, möjliggöra TAD/SN i stället för axillutrymning. Om 3 körtlar el färre: markering av minst en positiv körtel inför start av behandling. Bilddiagnostisk evaluering efter 4-8 veckor samt preoperativt, ytterligare bilddiagnostisk evaluering vid osäker respons. MDK även inför kirurgi.

** Kan avstås hos postmenopausal lågriskgrupp (Unifokal tumör, ER pos, HER2 neg, cT1N0, icke lobulär, G1-2, med låg-intermediär proliferation och som planeras bröstbevarande kirurgi följt av strålbehandling mot hela bröstet samt endokrin terapi)

Vidare handläggning efter primär axillkirurgi - indikation för reoperation	
SN negativ, utan eller med ITC ($\leq 0,2$ mm och/eller < 200 celler)	Ingen ytterligare axillkirurgi.
SN positiv, endast mikrometastas/er ($> 0,2$ mm men ≤ 2 mm)	Ingen ytterligare axillkirurgi.
SN positiv, makrometastas (> 2 mm) i 1-2 körtlar	I första hand ingen ytterligare axillkirurgi I andra hand om efterföljande strålbehandling mot axillen och adekvat systembehandling inte kan ges: axillutrymning.
SN positiv, makrometastas (> 2 mm) i fler än 2 körtlar	Axillutrymning

Axillkirurgi efter preoperativ behandling	
Kliniskt nodnegativ icke-inflammatorisk invasiv bröstcancer	Sentinel node biopsi (eftersträva 3 körtlar)
Inflammatorisk bröstcancer (T4d)	Axillutrymning
Morfologiskt verifierad axillmetastasering i 1-3 körtlar preoperativt, och god respons på behandling	Targeted axillary dissection (TAD = märkt körtel + sentinel node biopsi), alternativt sentinel node biopsi med minst 3 körtlar.
Morfologiskt verifierad axillmetastasering i 1-3 körtlar preoperativt, men ingen eller dålig respons på behandling	Axillutrymning
Morfologiskt verifierad axillmetastasering i > 3 körtlar preoperativt	Axillutrymning

Axillkirurgi efter preoperativ behandling - indikation för reoperation	
SN negativ, eller variabel rest av metastas $\leq 0,2$ mm.	Ingen ytterligare axillkirurgi.
SN med kvarvarande variabel rest av metastas $> 0,2$ mm	Axillutrymning

PREOPERATIV TILLÄGGSBEHANDLING ("Neoadjuvant behandling")

Kap 12 i NVP

Preoperativ behandling (Neoadjuvant behandling)

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 (cT2cN0 samt cT1cN1) med trippelnegativ eller HER2-positiv subtyp.

För patienter med luminal bröstcancer ska preoperativ cytostatika **övervägas**, i synnerhet om bröstbevarande kirurgi annars inte vore möjligt eller där downstaging av axillen kan leda till minskad axillkirurgi om något av nedanstående föreligger:

- Primärt konstaterad lymfkörtelmetastasering eller
- cT3-tumör

Klinisk tumörstorlek värderas bilddiagnostiskt (Mammografi/Ultraljud/MRI).

Inför preoperativ terapi ska corebiopsi utföras för histopatologisk diagnostik, och körtelstatus bedömas. Kliniskt/bilddiagnostiskt misstänkta lymfkörtlar ska punkteras för cytologisk diagnostik.

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

Preoperativ cytostatika vid HER2-negativ bröstcancer ges i första hand i form av sekventiell terapi motsvarande 8 dosäta behandlingar; t ex Paklitaxel₈₀ veckovis x 9-12, eller ddDocetaxel₇₅ x 4 följt av ddEC₉₀ x 4. Alternativt kan omvänd sekvens ges med ddEC först. I andra hand i form av 3 + 3 cykler med 3 veckors intervall (EC₇₅₋₁₀₀ respektive D₈₀₋₁₀₀/veckovis Paklitaxel₈₀ x 9-12)

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.

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

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

Preoperativ behandling vid HER2-positiv bröstcancer

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 och E₇₅C₆₀₀. Dubbel HER2-blockad med Pertuzumab och Trastuzumab ges i tillägg till taxan.

Behandling:

Regimförslag:

Taxan + Trastuzumab + Pertuzumab x 3-4 följt av EC x 3 (ev tillsammans med Trastuzumab vid lokalt avancerad bröstcancer) → kirurgi följt av Trastuzumab till sammanlagt 17 cykler i händelse av pCR.

alternativt:

Taxan + Trastuzumab + Pertuzumab x 6 → kirurgi → EC x 2 samt fortsatt Trastuzumabbehandling som ges till sammanlagt 17 cykler i händelse av pCR.

eller (antracyklinfritt): Docetaxel₇₅ +Karboplatin AUC5 + Trastuzumab + Pertuzumab x 6 följt av Trastuzumabbehandling som ges till sammanlagt 17 cykler i händelse av pCR.

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

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 pausas behandlingen varefter vänsterkammarmfunktionen kontrolleras på nytt efter ca 4 veckor. Om hjärtfunktionen återhämtas kan man överväga att göra ett nytt behandlingsförsök. Insättning av medicinering med betablockerare och angiotensinhämmare bör då övervägas i syfte att optimera hjärtfunktionen inför återinsättning av HER2-riktad antikroppsbehandling. Kardiologkonsult kan vara motiverat. Se även kap 21, Kardionkologi.

Preoperativ behandling trippelnegativ bröstcancer (TNBC)

Vid TNBC rekommenderas i första hand dostät EC₉₀ givet varannan vecka x 4 följt av dostät docetaxel₇₅ x 4/paklitaxel₈₀ veckovis x12, alternativt omvänd sekvens. Äldre patienter doseras i första hand E₇₅C₆₀₀ och Docetaxel₈₀/veckovis Paklitaxel₈₀. Som tillägg till taxanbehandling ges i första hand karboplatin (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 vid TNBC kliniskt stadium 2-3, totalt 1 år.

POSTOPERATIV BEHANDLING ("Adjuvant behandling")

Kapitel 15 i NVP

Postoperativ behandling, 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), "Cytostatika kan övervägas". Utifrån ytterligare riskfaktorer (ålder, samsjuklighet och tumörstorlek) kan vid tveksamhet diskuteras med patienten om nytta/risker av postoperativ cytostatika.

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

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 (4,5-6 månader). Sammanlagt antal cykler bör vara behandling motsvarande minst 6 tre-veckorscykler.

Patienter ≤ 65 år doseras i första hand $E_{90-100}C_{600}$ och Docetaxel₈₀₋₁₀₀/veckovis Paklitaxel₈₀; äldre ges $E_{75}C_{600}$ och Docetaxel₈₀/veckovis Paklitaxel₈₀. Vid körtelpositiv sjukdom rekommenderas i första hand dostät kemoterapi.

För patienter med TNBC minst stadium 2, där preoperativ behandling ej givits, rekommenderas i första hand dostät behandling, t ex $E_{90}C_{600}$ givet var annan vecka följt av veckovis Paklitaxel₈₀ x 9-12 eller Docetaxel₇₅ x 4 givet varannan vecka.

För patienter > 65 år ges i första hand $E_{75}C_{600}$ x 3 följt av Docetaxel₈₀ x 3/veckovis Paklitaxel₈₀ x 9.

Patienter med hjärtsjukdom där antracykliner ej bedöms lämpligt kan erhålla behandling med Cyklofosamid₆₀₀ och Docetaxel₇₅ x 6, alternativt (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.

Vid pCR rekommenderas i första hand fortsatt Pembrolizumab om detta givits preoperativt, totalt 17 3-veckorsdoser/8 6-veckorsdoser.

Vid non-pCR bör postoperativ behandling med Capecitabin, 6-8 kurer samt Pembrolizumab om detta givits preoperativt, totalt 17 doser. Vid trippelnegativ BRCA1- eller BRCA2- associerad bröstcancer som ej uppnått pCR rekommenderas ett års Olaparib po om postneoadjuvant Capecitabin inte bedöms lämpligt.

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 antracyklinbaserad 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 x 12 tillsammans med trastuzumab var tredje vecka följt av Trastuzumab, totalt 17 doser 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 befinns ha minst 4 positiva axillkörtlar kan övervägas för kemoterapi i kombination med ett års dubbelblockad (trastuzumab + pertuzumab).

Postoperativ endokrin behandling och CDK4/6-hämmare

Endokrin terapi (ET) rekommenderas till patienter med invasiv ER-positiv ($\geq 10\%$ 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 postmenopausala lymfkörtelnegativa patienter (N0). Vid lymfkörtelpositiv sjukdom (N+), T3-4 eller för premenopausala patienter med hög risk för återfall som behandlats med kemoterapi (även N0), ska patienter som är recidivfria efter fem år värderas kliniskt för förlängd behandling under ytterligare två till fem år, se nedan.

Postoperativ behandling med CDK 4/6-hämmare ges till patienter med intermediär till högrisk. Se tab 1 Om indikation föreligger för abemaciclib ges det i första hand. Om dålig tolerans för abemaciclib kan ribociclib övervägas. Om dålig tolerans för ribociclib men ej indikation för abemaciclib skall ej byte till abemaciclib ske.

Abemaciclib ges två gånger dagligen kontinuerligt under 2 år som tillägg till endokrin behandling och bör övervägas hos kvinnor med luminal bröstcancer som bedöms som högrisk för återfall enligt tabell (gäller även efter preoperativ behandling, primärt tumörstatus beaktas).

Ribociclib ges under 3 år i kurer om 3 v följt av 1 veckas upphåll enligt tabell. Ges tillsammans med letrozol eller anastrozol. Till premenopausala patienter krävs tillägg med GNRH-analog för att uppnå postmenopausalt status när aromatashämmare används.

Anatomisk stadiindelning	TNM	Ribociclib	Abemaciclib
I	T1N0	Nej	Nej
IIA	T0N1	Om grad 3 eller högrisk på GEX*	Nej
	T1N1	Om grad 3 eller högrisk på GEX*	Om G3 – förstahandsval *
	T2N0	Om grad 3 eller högrisk på GEX	Nej
IIB	T2N1	Ja, avstå om G1 eller lågrisk GEX	Om G3 - förstahandsval
	T3N0	Ja, avstå om G1 eller lågrisk GEX	Nej
IIIA	T0N2	Ja	Ja, förstahandsval
	T1N2	Ja	Ja, förstahandsval
	T2N2	Ja	Ja, förstahandsval
	T3N1	Ja	Ja, förstahandsval
	T3N2	Ja	Ja, förstahandsval
IIIB	T4N0	Ja	Nej
	T4N1	Ja	Om G3 eller tumör ≥ 5 cm, förstahandsval
	T4N2	Ja	Ja, förstahandsval
IIIC	Any TN3	Ja	Ja, förstahandsval

GEX: genexpression. *= Ingen indikation vid N1mic

Tabell 1: Indikation för adjuvant CDK4/6-hämmare. Om enbart N1mikro, oavsett preparat, avstås CDK4/6-hämmare.

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 <46 år där cytostatikabehandling är indicerad.
- AI med tillägg av GnRH alt ooforektomi rekommenderas i första hand till premenopausala kvinnor med högre risk för återfall t ex Grad 3, T3/T4, N+, ålder under 40 år.

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 ytterligare 2-3 år med AI, alternativt skifte till Tamoxifen under 5 år.

Kommentarer:

- Observera vikten av följsamhet. 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 aromatashämmare kan ges tillsammans med eventuell postoperativ Capecitabin eller Trastuzumab/Trastuzumab-Emtansin. Start av Tamoxifen sker efter Capecitabin men kan ges samtidigt som Trastuzumab-Emtansin.
- Aromatashämmare (AI) har endast effekt hos postmenopausala patienter (inklusive premenopausala patienter som får GNRH), men är hos dem 20% effektivare än Tamoxifen. Vid osäkerhet kring menopausstatus, ge Tamoxifen. Alternativt bör menopausalstatus monitoreras med upprepad provtagning (känsligt östradiol).
- 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, däremot kan man ge östriol (Blissel® eller Ovesterin®) 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.

Post preoperativ (post neoadjuvant) behandling

Den postoperativa behandlingen styrs utifrån behandlingssvar på preoperativ terapi.

Post preoperativ (post neoadjuvant) TNBC och ER pos HER2 neg BC (Luminal)

Vid TNBC (och Luminal BC om Abemaciclib ej planeras) rekommenderas behandling med Capecitabin i 6-8 cykler om non-pCR (RCB I-III).

Behandling påbörjas efter eventuellt given strålbehandling, men kan även ges före start av strålbehandling. I de fall endokrin terapi ska ges kan capecitabin ges tillsammans med aromatashämmare, men Tamoxifenbehandling bör starta först efter avslutad capecitabinbehandling.

Capecitabin skall ej ges om adjuvant Abemaciclib är aktuellt (gäller ER pos HER2 neg).

Vid trippelnegativ BRCA1- eller BRCA2-associerad bröstcancer som ej uppnått pCR rekommenderas ett års Olaparib po om postneoadjuvant Capecitabin inte bedöms lämpligt.

Post preoperativ (post neoadjuvant) HER2+

För patient med HER2-positiv BC som inte uppnått pCR enligt ovan, efter preoperativ kemoterapi med HER2-blockad, rekommenderas postoperativ behandling med Trastuzumab-Emtansin x 14. Vid pCR fortsätter man med Trastuzumab upp till 17 cykler.

Denna behandling kan ges samtidigt som postoperativ strålbehandling, och samtidigt med adjuvant endokrin terapi med aromatashämmare eller tamoxifen.

ENKEL ÖVERSIKT AV ADJUVANT SYSTEMBEHANDLING

Adjuvant systembehandling

Subtyper →

Stadium	Trippel-negativ	HER2-pos		ER-pos "Luminal B-lik"	ER-pos "Luminal A-lik"
		ER-	ER+		
N2-3 (> 3 körtelmet)	C _i P Z	C T/T _i Z	C T/T _i H ₁₀ Z	C/C _i A H ₁₀ Z	C A H ₁₀ Z
N1 (1 - 3 körtelmet)	C _i P Z	C T/T _i Z	C T/T _i H ₅ Z	C A? H ₁₀ Z	C? A? H ₁₀ Z?
N T2-3 0	C _i P	C T/T _i	C T/T _i H ₅	C H ₅ A?	H ₅ A?
T1c	C	C T	C T H ₅	C H ₅	H ₅
T1b	C	C T	C T H ₅	H ₅	H?
T1a	-	-	H ₅	H ₅	H?

Neoadjuvant behandling

C = Medelintensiv cytotatika (EC x 3 + D x 3)
 C_i = Intensiv cytotatika (FinXX/Karbo/dos-dense)
 C? = Cytostatika kan övervägas
 P = Pembrolizumab
 Z = Zometa (om postmenopausal)

T = Trastuzumab
 T_i = Trastuzumab-emtansin (om non-pCR)
 H₅ = Hormonell behandling i 5 år
 H₁₀ = Hormonell behandling i 7-10 år
 A = CDK4/6-hämmare
 GEX = Genexpressionsanalys

Överväg GEX

Postoperativ 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. Kan även övervägas i motsvarande fall för pre- och perimenopausala kvinnor som står på GnRH och EJ planerar framtida graviditet.

Pga risk för osteonekros hos patienter med tex parodontit, tandlossning eller rotaffektioner skall riktad tandläkarbedömning ske, där det ska framgå i remissen att zoledronsyra planeras. Därefter tas beslut om käkkirurgiska åtgärder inför start av postoperativ bisfosfonatbehandling alternativt avstå från behandlingen.

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

Provtagning:

- Inför varje dos: Kreatinin/eGFR, S-calcium/joniserat calcium.
- Ge kalcium/D-vitamin under pågående bisfosfonatbehandling

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).

Om sänkt eGFR bör zoledronsyra dosjusteras utifrån tabell i FASS.

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

POSTOPERATIV STRÅLBEHANDLING

Kap 14 i NVP

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. Kvinnor över 50 år ges 26 Gy på 5 fraktioner. För kvinnor ≤ 50 år ges 40 Gy på 15 fraktioner. Boost för kvinnor under 51, se doser nedan.

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

- Screeningupptäckt
- Icke palpabel tumör
- Tumör mindre än 25 mm
- Nuklear grad 1 eller 2 och utan nekroser
- Resektionsmarginal ≥ 3 mm.

- Efter mastektomi: Ingen strålbehandling

Invasiv bröstcancer – efter primär kirurgi:

- **N0 efter bröstbevarande kirurgi:**

Standardbehandlingen är strålbehandling av det kvarvarande opererade bröstet:

Kvinnor ≤ 50 år: 40 Gy på 15 fraktioner med boost mot operationsområdet, se nedan:

Kvinnor ≥ 51 år kan alternativt erhålla 26 Gy på 5 fraktioner (utan boost)

Om rekonstruktion med protes ges 40 Gy på 15 fraktioner oavsett ålder.

Boostbehandling mot operationsområdet:

Kvinnor ≤ 40 år: 16 Gy på 8 fraktioner

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

Alternativt kan boost ges i form av sk Simultan Integrerad Boost, SIB, i motsvarande doser.

Partiell bröstbestrålning (PBI), 40 Gy/15 fr (alternativt för kvinnor över 50: 26 Gy på 5 fraktioner), kan ges om ålder ≥ 50 år, luminal subtyp, grad 1-2, < 3 cm, marginal 2 mm, N0, ej LVI, ej lobulär cancer.

Vid Luminal invasiv bröstcancer ≤ 20 mm, Grad 1-2 och N0 hos patienter > 65 år som får postoperativ endokrin behandling kan man också avstå att ge strålbehandling baserat på den svenska strålkohortstudien.

- **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 på 15 fraktioner övervägas oavsett N-status.

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

40 Gy på 15 fraktioner lokoregionalt, boost mot operationsområdet enligt nedan (alternativt i form av 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

N+ (minst en makrometastas) efter mastektomi:

Lokoregional strålbehandling till 40 Gy på 15 fraktioner.

Kommentar regional lymfkörtelbestrålning:

Ingen postoperativ strålbehandling mot regionala lymfkörtlar om endast mikrometastas. Om "ITC"/mikrometastas efter preoperativ behandling ska dock strålbehandling ges mot regionala lymfkörtlar.

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

Om endast en makrometastas och tumören är av grad 1, överväg att endast ge strålbehandling mot kvarvarande bröst efter bröstbevarande kirurgi.

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:

Radioterapi ges enligt samma principer som vid primärt opererade patienter baserat på kliniskt stadium före start av medicinsk terapi, se ovan!

Tabell 3. Postoperativ strålbehandling vid invasiv bröstcancer.

Postoperativ strålbehandling			
N-status	T-status (mm)	Operation	Strålbehandlingsområde
0			
	0–50 (+ ev. T3)	Bröstbev.	Bröst*#
	0–50	Mastektomi	Ingen strålbehandling
	> 50 (T3/multifokal)	Mastektomi	Thoraxvägg
	T4	Mastektomi	Thoraxvägg + regionalt inkl. parasternal
1 makromet.			
	0–50	Bröstbev.	Bröst* + regionalt§
	0–50	Mastektomi	Ingen strålbehandling alt. toraxvägg + regionalt§
	> 50/T4	Mastektomi	Thoraxvägg + regionalt inkl. parasternal
≥ 2 met.			
	0–50	Bröstbev.	Bröst* + regionalt**
	0–50	Mastektomi	Thoraxvägg + regionalt**
	> 50/T4	Mastektomi	Thoraxvägg + regionalt**
<p>Vid all lokal och lokoregional strålbehandling, dvs. vid ev. inklusion av parasternalkörtlarna, ska en nytta-riskanalys göras som baseras på hjärt-lunganamnes, inkl. tobaksbruk, bröstcancers riskprofil samt estimerade doser till riskorgan enligt dosplan.</p> <p>Om patienten har positiv portvaktskörtel och ej genomgår axillutrymning, ska axill level 1 också inkluderas i targetvolymen för lymfkörtlar.</p> <p>* Boost mot operationsområdet efter bröstbevarande kirurgi om kvinnan är ≤ 50 år.</p> <p># Partiell bröstbestrålning (PBI) kan ges om ≥ 51 år, luminal subtyp, ≤ 3 cm, ej LVI, ej invasiv lobulär cancer, grad 1–2, låg och intermediär grad DCIS (strök < 2,5 cm med marginal > 2 mm), unicentrisk/unifokal, > 2 mm marginal, N0, ej aktuell för cytostatikabehandling.</p> <p>§ Strålbehandling mot regionala lymfkörtelstationer är standard inkl. parasternal. Överväg att avstå från att strålbehandla regionala lymfkörtlar om histologisk grad 1. Parasternaltargetet kan utelämnas om lateral tumör och 1–3 positiva lymfkörtlar.</p> <p>** Strålbehandling mot regionala lymfkörtlar är standard inkl. parasternal. Parasternaltargetet kan utelämnas om lateral tumör och 1–3 positiva lymfkörtlar.</p> <p>Se riktlinjer, inkl. dosbegränsningar, för teknik vid strålbehandling vid bröstcancer från Svenska Bröstradioterapigruppen, SBRG.</p>			

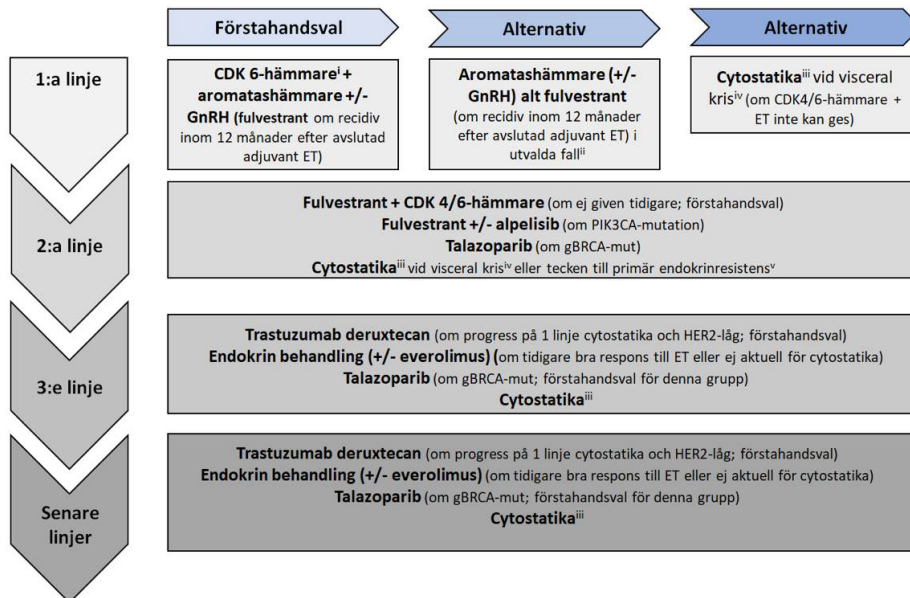
LOKALT AVANCERAD OCH METASTATISK SJUKDOM

Kapitel 19 i NVP

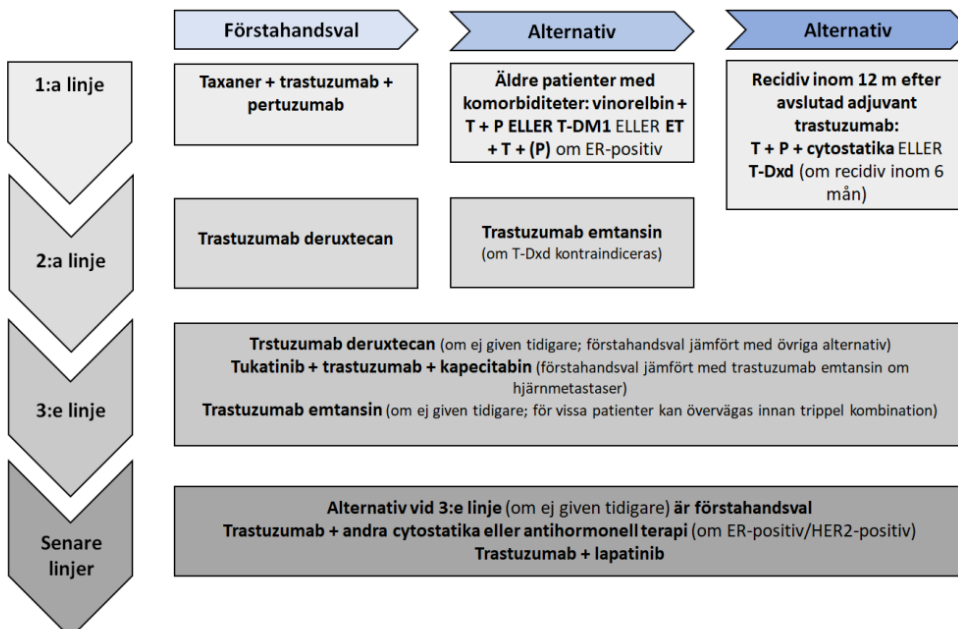
Utredning	Verifiera recidiv histologiskt eller i andra hand cytologiskt. Mät Ca15.3 i plasma. Fastställ receptorstatus, HER2-status och Ki67. I förekommande fall även PDL1 (TNBC). GMS-panel kan övervägas tidigt vid bekräftad metastaserad luminal bröstcancer. Avbildning (tex DT thorax/buk/bäcken) DT hjärna kan övervägas vid TNBC eller HER2-positiv sjukdom med utbredd metastasering eller för alla subtyper om symtom som föranleder misstanke på intracerebralt engagemang.
Kirurgi	Vid primärt generaliserad sjukdom leder resektion av primärtumör inte till påvisad nytta avseende överlevnad, men kan vara indicerat i syfte att uppnå lokal kontroll.
Radioterapi	Palliativ radioterapi såsom kliniskt indicerat
Medicinsk terapi	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. :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. •

BEHANDLINGSALGORITMER VID LOKALT AVANCERAD OCH METASTASERAD SJUKDOM

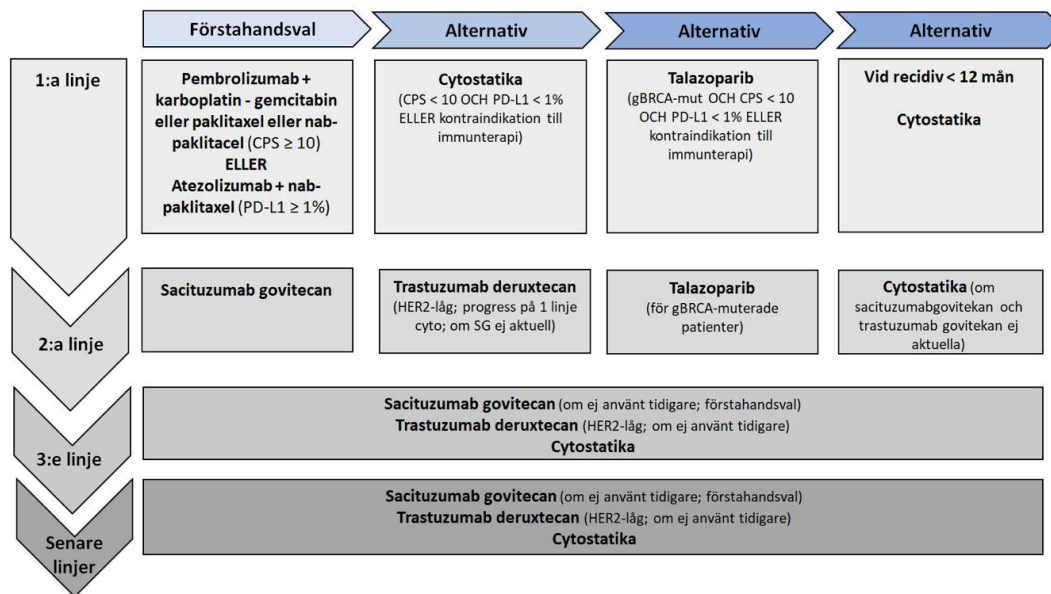
LUMINAL HER2-NEG BRÖSTCANCER



HER2-POSITIV BRÖSTCANCER



TRIPPELNEGATIV BRÖSTCANCER



DIVERSE RIKTLINJER

Fertilitetsbevarande åtgärder i samband med pre/postoperativ cytostatika av premenopausala kvinnor med graviditetsönskan (Kap 17, NVP)

Premenopausala kvinnor med graviditetsönskan erbjuds remiss till reproduktionsmedicinsk enhet för ägg/embryopreservation. Regler för högsta ålder/tidigare paritet varierar mellan regionerna vad gäller regionfinansierad återimplantation av embryo/fertilisering av ägg.

Premenopausala kvinnor med graviditetsönskan ska inför start av pre/postoperativ cytostatika informeras om möjligheten av behandling med GnRH-analog under pågående cytostatika med mål att bevara ovariefunktionen men är ej ett fullgott alternativ till ägg/embryopreservation.

G-CSF (Filgrastim eller peg-Filgrastim) (Kap 23, NVP)

G-CSF skall ges primärt vid pre/postoperativ behandling med E_{>90}C₆₀₀, Docetaxel₁₀₀, samt pat över 65 år vid Docetaxel₈₀ 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.

G-CSF skall övervägas primärt vid behandling med Sacituzumab-Govitecan dag 3-5 och 10-12.

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

Vid lokala och lokoregionala recidiv (Kap 22, NVP)

- Metastasscreening (CT thorax-buk).
- 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

Bröstcancer hos män (Kap 20, NVP)

Behandlas enligt samma riktlinjer som bröstcancer hos kvinnor. I de fall man avser att behandla med AI kan denna kombineras med GnRH-analog.
Fertila män som planeras cytostatikabehandling bör erbjudas remiss till urologisk klinik för nedfrysning av spermier. Erbjud testning avseende gBRCA2.

Benhälsa (Kap 15, NVP)

- Benhälsan evalueras under det första året efter bröstcancerdiagnos, t ex i samband med ettårsbesöket, eller inför insättning på postoperativ endokrin terapi med aromatashämmare. 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.
- Kalk och D-vitamintillskott ges under den tid patienten erhåller bisfosfonater.
- Patienter som i övrigt önskar substitution med Kalk och D-vitamin, kan rekommenderas att köpa lämpligt receptfritt preparat på apoteket.
- 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 inför behandlingsstart samt efter 2-3 års behandling om inte undersökningen medför skelettspecifik behandling som t ex bisfosfonater.

Vid anamnes på kotkompressioner eller annan osteoporosassocierad fraktur: gör bentäthetsmätning och ge p.o./iv bisfosfonatbehandling under pågående AI-behandling, remiss till primärvården för detta.

ÄRFTLIG BRÖSTCANCER

Kapitel 7 i NVP

Molekylärgenetisk testning skall erbjudas i följande fall

(Vid positiva fynd är remiss till genetisk klinik obligat för fördjupad information/slåktutredning):

- 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.

* Invasiv bröstcancer alternativt DCIS.

UPPFÖLJNING

Kapitel 27 i NVP

Uppföljning efter primär behandling av bröstcancer/ DCIS

Rehabiliteringsinsatser bör initieras tidigt.

Uppföljningen bör individualiseras och kan utföras av olika professioner utifrån behov.

Uppföljning kan ske per telefon, digitalt eller fysiskt.

Bröstbevarande	1 år efter kirurgi	2-10 år efter kirurgi
Kontakt (telefon, digitalt eller fysiskt)	Individualiserat	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 samt vid insjuknande efter 75 års ålder tas ett individuellt ställningstagande
Mastektomi		
Kontakt (telefon, digitalt eller fysiskt)	Individualiserat	Ja, fem år efter diagnos för ställningstagande till förlängd endokrin terapi och kvalitetsregistrering
Mammografi	Ja	Som minst mammografi i gängse screeningintervall. För kvinnor under 40: årlig mammografi, (eventuellt) 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.