

**Norra regionens
anpassningar av det
nationella
vårdprogrammet för
bröstcancer**



Versionshantering

Datum	Norra regionens anpassningar av det nationella vårdprogrammet för bröstcancer
2017-10-01	Gäller tillsammans med nationellt vårdprogram och regionalt vårdprogram

Tillämpningarna är utarbetade av en regional arbetsgrupp och fastställda av Regionalt cancercentrum Norr [2017-10-01].

ISBN: 91-89048-71-7

Innehållsförteckning

Inledning	4
Behandlingsöversikt	5
Kirurgisk behandling av patienter med DCIS eller pleomorf LCIS	7
Kirurgisk behandling av patienter med primär invasiv bröstcancer med kliniskt fri axill (N0)	8
Kirurgisk behandling av patienter med primär invasiv bröstcancer med axillmetastaser (N+)	9
Kirurgisk behandling av axillen efter sentinelnod biopsi (SNB)	10
Definitioner av radikalitet efter primär bröstbevarande kirurgi	10
Subtyper av bröstcancer	11
Endokrin behandling av bröstcancer	12
Adjuvant kemoterapi, HER2-negativ bröstcancer	16
Neoadjuvant kemoterapi	17
Her2 positiv bröstcancer	18
Adjuvant bisfosfonatbehandling	19
Adjuvant Radioterapi	20
Generaliserad bröstcancer	22
Diverse riktlinjer	24
Cancergenetik	26
Uppföljningsrekommendationer efter bröstcancer	27

Inledning

Arbetsgrupp

Öl Anne Andersson, Cancercentrum, NUS
Öl Nils-Olof Bengtsson, Cancercentrum, NUS
Öl Lena Carlsson, Onk klin, Sundsvalls sjukhus
Öl Lena Johansson, Kir klin, Sunderby sjukhus, Luleå
Öl Christina Jansson, Kir klin, Östersund sjukhus
Prof Malin Sund, Kircentrum, NUS
Öl Egle Tolockiene, Pat lab, NUS
Öl Lotta Wadsten, Kir klin, Sundsvalls sjukhus
Öl Anna-Karin Wennstig, Onk klin Sundsvalls sjukhus.

Kommentarer

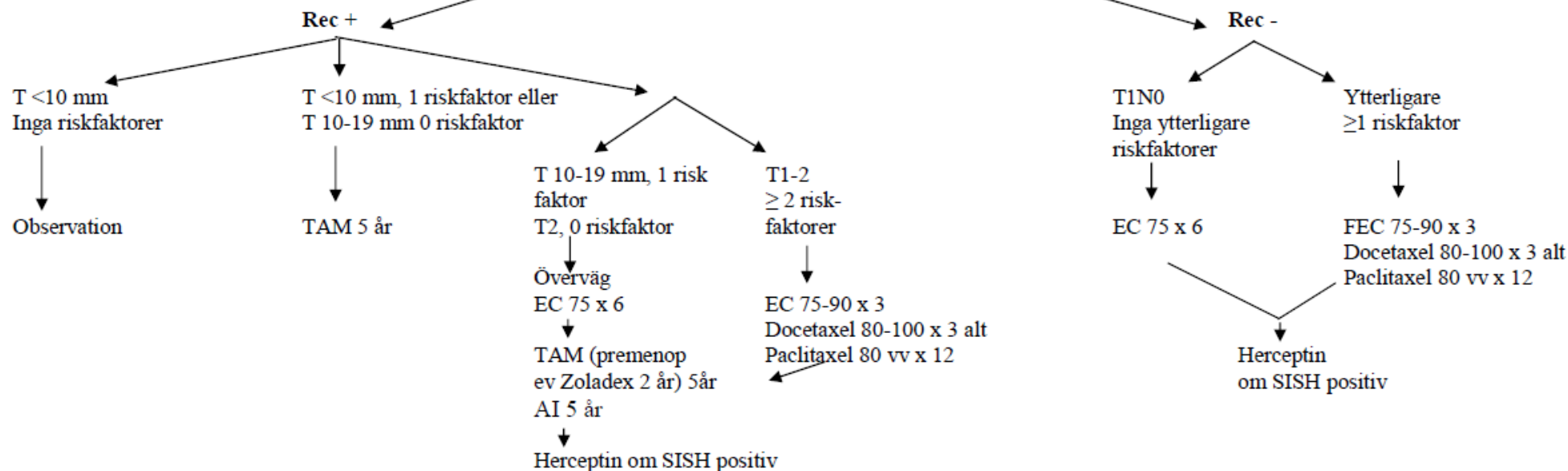
Det nationella vårdprogrammet för bröstcancer är utarbetat av Svenska bröstcancergruppen (SweBCG), fastställd av Regionala Cancercentrum i samverkan och uppdateras kontinuerligt. Senaste versionen är daterad 141111, en ny version är i skrivande stund ute på remiss. Den nu presenterade regionala tillämpningen av vårdprogrammet ska ses som ett komplement till det nationella vårdprogrammet och är relativt kortfattat, för mer omfattande referenser och diskussioner se nationellt vårdprogram på www.swebcg.se. Region Väst och Syds regionala anpassningar av det nationella vårdprogrammet har använts som grund.

Årets upplaga har en ny layout och gäller för perioden 171001-190130.

Liksom tidigare gäller att utredning och behandling av patienter med bröstcancer skall ske i multidisciplinärt samarbete mellan bröstradiolog, cytolog/patolog, kirurg och onkolog. Basen i detta arbete är de pre- och postoperativa MDT-konferenserna. Vid de mindre enheter som saknar en eller flera av dessa discipliner skall kvalitetssäkring ske genom deltagande i nämnda konferenser t ex genom uppkoppling telemedicinskt.

Behandlingsöversikt

N-

AVANCERAD
BRÖSTCANCER

T3N1, alla T4,
alla N2 och M1
Ej primär kirurgi,
se vårdprogram sid
**CYTOSTATIKA-
BEHANDLING**
HER-2 amplifiering är
högriskfaktor = Kemo
terapi/endokrin +
trastuzumab utom vid
T1a utan andra
riskfaktorer

AXILLINGREPP

Sentinel node standard
stadium I-II, se sid
Vid axillutrymning:
Eftersträva alltid 10
körtlar

Adj. Zometa (Z)

Postmenopausala
N+ samt N- som
fått cyt.beh.
Z 2ggr/år i 3 år

ENDOKRIN BEHANDLING

TAM: Tamoxifen
AI: Aromatashämmare
För närmare info om indikationer
ovariell suppression se sid

RISKFaktorER

-N+ <35 år
-Rec- -Her2amplifierad enl SISH
-T >2 cm och/eller IHC 3+
-G3 och/eller - Signifikant kätlinvasion
KI 67 hög

RADIOTERAPI

M: N0 RT thorax T3

SR: N0 2,7 Gy x 15

* <40 år och SR: 2,7 Gy x 15 samt boost 8 x 2Gy

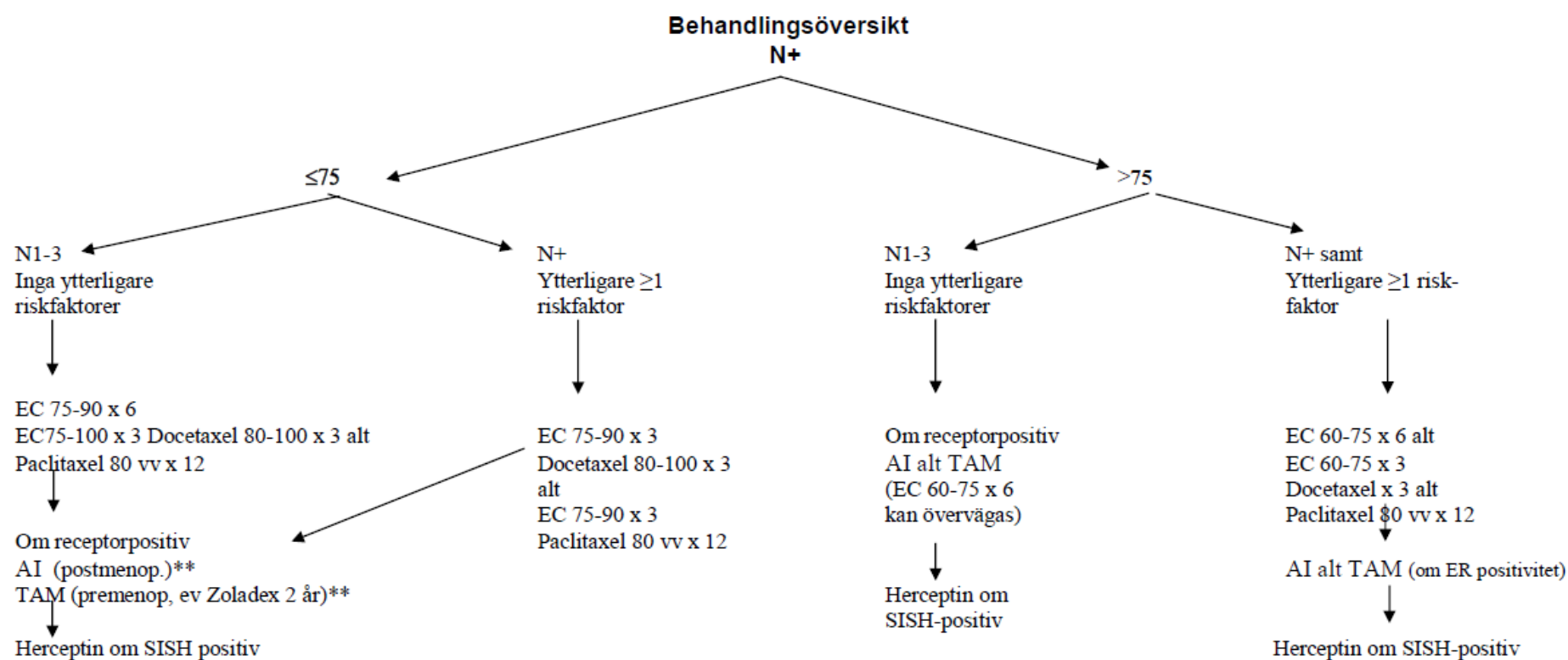
41-50 och SR: 2,7 Gy x 15 samt boost 5 x 2 Gy

FÖRKORTNINGAR

M: mastektomi
SR: sektor- eller segmentresektion
Kemoterapi
vv: veckovis

MENOPAUS definition:

Spontan amenorre i minst 12 mån utan tidigare
kemoterapi, antihormonell bröstcancerbehandling eller
hormonell preventivmetod. Om premenopausal före start
behandling se sid angående endokrin terapi.



AVANCERAD BRÖSTCANCER
T3N1, alla T4, alla N2 och M1
Ej primär kirurgi, se vårdprogram sid

AXILLINGREPP
Sentinel node standard stadium I-II, se sid 22
Vid axillutrymning: Eftersträva alltid 10 körtlar.

Adj. Zometa:

Postmenopausala pat: Zometa 2ggr/år i 3 år.

ENDOKRIN BEHANDLING

TAM: Tamoxifen 5 år
AI: Aromatashämmare 5 år
**För förlängd endokrin beh/ovarieell suppression se sid

RISKFaktorER

-N+ <35 år
-Rec- -Her2amplifierad enl SISH
-T >2 cm och/eller IHC 3+
-G3 eller - Signifikant kärninvasion
Hög Ki67

RADIOTERAPI (alltid 25 x 2 Gy = 5 veckor)*

M: N+ RT thorax**
RT axill/fossa scl**
SR: N+ RT bröst*
RT axill/fossa scl**

* <40 år och SR: Boost 8 x 2 Gy
41-50 år och SR: Boost 5 x 2 Gy

** Undantaget pat med mikrometastas.

FÖRKORTNINGAR:

M: mastektomi
SR: sektor- eller segmentresektion
Kemoterapi
vv: veckovis

MENOPAUS definition:

Spontan amenorre i minst 12 mån utan tidigare kemoterapi, antihormonell bröstcancerbehandling eller hormonell preventivmetod. Om premenopausal före start behandling se sid angående endokrin terapi.

Rekommendationer för kirurgisk behandling av patienter med DCIS eller pleomorf LCIS

Radiologisk utbredning (< 5 cm) där det är möjligt att radikalt exstirpera området med kosmetiskt gott resultat	Partiell mastektomi alt. Mastektomi eventuellt med omedelbar rekonstruktion Clipsmarkering av sårhålan, preparatröntgen om partiell mastektomi. SNB vid nuklear grad 3 och förekomst av nekroser.
Radiologisk utbredning där det <i>inte</i> är möjligt att radikalt exstirpera tumören med partiell mastektomi med kosmetiskt gott resultat	Mastektomi eventuellt med omedelbar rekonstruktion. SNB se ovan.

Rekommendationer för kirurgisk behandling av patienter med primär invasiv bröstcancer med kliniskt fri axill (N0)

Unifokala och multifokala tumörer där det <i>är möjligt</i> att radikalt exstirpera tumören med kosmetiskt gott resultat.	Partiell mastektomi + SNB Clipsmarkering av sårhålan, preparatröntgen. Alternativt neoadjuvant behandling, se nedan*.
Unifokala och multifokala tumörer där det <i>inte är möjligt</i> att radikalt exstirpera tumören med kosmetiskt gott resultat.	Mastektomi + SNB Vid mastektomi bör man överväga rekonstruktion när det finns förutsättningar för det och informera patienten om alternativ. Alternativt neoadjuvant behandling, se nedan*
T4 tumörer (inklusive inflammatorisk bröstcancer).	Neoadjuvant behandling, följt av mastektomi och axillutrymning.

* Neoadjuvant behandling övervägs i syfte att möjliggöra bröstbevarande kirurgi eller mot bakgrund av tumörbiologi. SNB obligat före start av kemoterapi hos patienter som är kliniskt och ultraljudsmässigt N0. Radiologisk indikering/markering av tumörområdet inför start av behandling.

Efter avslutad neoadjuvant behandling tillämpas följande kirurgiska principer av axillen (gäller SNB före neoadjuvant behandling). (Isolerade tumörceller hanteras som negativ SN.)

- Om negativ SN: ingen axillkirurgi.
- Om mikrometastas i SNB: Ingen axillkirurgi.
- Om negativ SN: men progress under neoadjuvant behandling: axillutrymning
- Om positiv SN: axillutrymning alternativt inklusion i SenoMac om kriterier uppfylls (www.sffb.se).

Vid primär T4: axillutrymning

Rekommendationer för kirurgisk behandling av patienter med primär invasiv bröstcancer med axillmetastaser (N+)

<p>Unifokala och multifokala tumörer där det <i>är möjligt</i> att radikalt exstirpera tumören med kosmetiskt gott resultat.</p>	<p>Partiell mastektomi + axillutrymning</p> <p>Clipsmarkering av sårhålan, preparatröntgen</p> <p>Alternativt neoadjuvant behandling, se nedan*</p> <p>(SenoMac www.sffb.se)**</p>
<p>Unifokala och multifokala tumörer där det <i>inte är möjligt</i> att radikalt exstirpera tumören med kosmetiskt gott resultat.</p>	<p>Mastektomi + axillutrymning</p> <p>Alternativt neoadjuvant behandling, se nedan*</p> <p>(SenoMac www.sffb.se)**</p>
<p>T4 tumörer (inklusive inflammatorisk bröstcancer).</p>	<p>Neoadjuvant behandling följt av mastektomi och axillutrymning.</p>

*Kliniskt/bilddiagnostiskt misstänkta lymfkörtlar ska punkteras för cytologisk diagnostik före operation. Neoadjuvant behandling bör övervägs vid klinisk N+. Efter avslutad neoadjuvant behandling vid N+: axillutrymning.

**Vid N+ kan patienter som uppfyller kriterierna för inklusion i SenoMac inkluderas i studien (SenoMac www.sffb.se)

Rekommendationer för kirurgisk behandling av axillen efter sentinelnode biopsi (SNB)

SNB negativ	Ingen ytterligare kirurgisk åtgärd. Vid negativ SN före neoadjuvant kemoterapi, se * på sidan 9.
SNB med isolerade tumörceller ≤0,2 mm och/eller <200 celler	Ingen ytterligare kirurgisk åtgärd Vid isolerade tumörceller i SN före neoadjuvant kemoterapi, se * på sidan 9.
SNB positiv, mikrometastas >0,2 men ≤ 2 mm	Ingen axillkirurgi
SNB positiv, makrometastas > 2 mm	Axillutrymning (SenoMac www.sffb.se)*

*Vid N+ kan patienter som uppfyller kriterierna för inklusion i SenoMac inkluderas i studien (SenoMac www.sffb.se)

Definitioner av radikalitet efter primär bröstbevarande kirurgi

Invasiv cancer	"No tumour on ink"
DCIS	>2 mm marginal
Pleomorf LCIS	>2 mm marginal
Enbart LCIS	Växt i resektionskanten accepteras

Subtyper av bröstcancer:

Bröstcancer indelas i genexpressionsmässigt definierade subtyper som i den regionala lathunden karakteriseras i enlighet med lätt modifierade riktlinjer enligt St Gallen 2013.

Luminal A:

ER-positiv (>10 % infärgade kärnor) lågprolifererande dvs:
Grad 1 (Oavsett Ki67 och PgR) eller Grad 2 och Ki67 låg (oavsett PgR)

Luminal B:

ER-positiv (>10 % infärgade kärnor) högprolifererande dvs:
Alla Grad 3 (Oavsett Ki67 och PgR) eller Grad 2 och Ki67 hög (Oavsett PgR)

HER2-positiva: Amplifiering av HER2, eller 3+ i Immunohistokemi

Trippelnegativa (TNBC): ER \leq 10 %, PgR \leq 10 % **och** utan tecken till HER2-amplifiering.

Ang trippelnegativ bröstcancer: Observera att det förekommer fall av falskt positiv PgR! I de fall man ser PgR-positivitet i en tumör med ER = 0 % skall detta diskuteras vid multidisciplinär konferens. ER och PR-gränserna är oftast lägre i studier.

Ki67 delas för nuvarande in i två grupper, låg/hög proliferation, med olika cut off-värden beroende på vilken patologiavdelning som utfört analysen.

	ER	PR	Her2	Grad/Ki67
Luminal A	+	+ el -	Neg	G1 el G2 + låg Ki67
Luminal B	+	+ el -	Neg	G3 eller G2 + hög Ki67
Her2	+ el -	+ el -	Pos	Alla
TNBC	\leq 10 %	\leq 10 %	Neg	Alla

Endokrin adjuvant behandling:

Endokrin terapi (ET) rekommenderas till patienter med invasiv ER-positiv (>10 % infärgade kärnor) med följande egenskaper (för definition av subtyper, se sid 9):

Luminal A som är större än 10 mm eller N+
Luminal B, inklusive ER+/HER2-positiv, 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 fem år, se nedan.

PREMENOPAUSALA PATIENTER

Tamoxifen under 5 år.

Ovariell suppression (OS)

Rekommenderas som tillägg till Tamoxifen (2-5 år GnRH alt. ooforektomi) för premenopausala kvinnor med N0, Luminal B samt alla med N+ och ålder under 35 år vid diagnos. OS kan efter individuellt ställningstagande övervägas vid Luminal A, stadium1 och under 35 års ålder vid diagnos.

- Kan övervägas till dokumenterat premenopausala mellan 35 och 40 års ålder som baserat på prognosmarkörer rekommenderats adjuvant kemoterapi.
- Kan övervägas till dokumenterat premenopausala över 40 års ålder som baserat på prognosrekommendationer rekommenderats kemoterapi och har mer än 3 positiva körtlar.

POSTMENOPAUSALA PATIENTER

Luminal A Stadium 1

Tamoxifen i 5 år.

Övriga Postmenopausala

Aromatashämmare i 5 år

Observera vikten av compliance och ökad risk för bieffekter på benhälsa, se s 19. I händelse av bristande tolerabilitet överväg byte mellan AI/Tam.

Förlängd endokrin behandling

Till patienter med primärt N+ eller T3-4

Efter 5 års Tamoxifen:

Hos pre/perimenopausala patienter rekommenderas förlängd behandling med tamoxifen i ytterligare 5 år. Hos patienter som blivit postmenopausala kan man överväga skifte till 5 års behandling med AI. Beakta individuell tolerabilitet.

Efter 5 års Aromatashämmare:

Körtelpositiva patienter som initialt stått på AI under 5 års tid, kan övervägas förlängd endokrin behandling med AI i upp till ytterligare 5 år, om tolerans för detta och avsaknad av riskfaktorer. I annat fall kan Tamoxifen erbjudas som alternativ.

Observera ökad risk för bieffekter på benhälsa vid lång AI behandling.

Evidensen för nytta av sådan behandling är klart lägre än efter 5 års behandling med Tamoxifen initialt och det potentiella värdet av behandling måste värderas med hänsyn tagen till individuell prognos och aktuella biverkningar.

Ytterligare kommentarer och riktlinjer vid adjuvant endokrin terapi (ET)

Adjuvant endokrin terapi startas i samband med PAD-besök om kemoterapi ej är aktuellt, annars ca tre veckor efter den sista kemoterapibehandlingen. Skall dock ges tillsammans med eventuell trastuzumabbehandling.

Aromatashämmare har endast effekt hos postmenopausala patienter. Vid osäkerhet kring menopausstatus ges Tamoxifen.

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 kemoterapi 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, och att man därför i första hand rekommenderar Tamoxifen i kombination med GnRH-analog, efter en eventuell ooforektomi kan man naturligtvis använda AI även hos en yngre kvinna. Observera benhälsa!

ET efter **lokoregionalt recidiv** ges endokrin behandling under minst 10 år. ET i preoperativ situation är i första hand aktuellt för äldre kvinnor med lokalt avancerad sjukdom som man inte bedömer aktuella för kemoterapi eller primär kirurgi. Behandlingen bör pågå under minst 4-6 månader och utvärderas kontinuerligt såväl kliniskt som radiologiskt.

Adjuvant endokrin behandling för män är Tamoxifen. Om kontraindikation ges AI i kombination med GnRH-analog.

Adjuvant kemoterapi, HER2-negativ bröstcancer

HER2-negativ ER-positiv

Adjuvant kemoterapi rekommenderas till tumör som är större än 10 mm eller är körtelpositiv (för definition av subtyper, se sid 9) i följande kategorier:

Diagnos under 35 år

Luminal B-lik

Luminal A-lik med minst fyra positiva axillkörtlar (makro- eller mikrometastas).

Luminal A-lik under 50 år - om en till tre positiva lymfkörtlar i axillen (makro eller mikrometastas): diskussion på MDK och med patienten om nyttan med kemoterapi.

Trippelnegativ bröstcancer (TNBC):

Kemoterapi rekommenderas vid tumör större än 5 mm eller körtelpositivitet.

Preparatval:

Kemoterapi ges i första hand i form av sekventiell terapi med epirubicin och cyklofosamid (EC) x 3 följt av docetaxel x 3, alternativt paclitaxel veckovis x 12.

Till patienter med gott allmäntillstånd utan betydande komorbiditet, företrädesvis yngre, rekommenderas i första hand E₉₀C₆₀₀ och docetaxel₁₀₀/veckovis paclitaxel₈₀. Äldre patienter eller vid komorbiditet rekommenderas E₇₅C₆₀₀ och docetaxel₈₀/veckovis paclitaxel₈₀, alternativt E₇₅C₆₀₀x6.

Patienter med hjärtsvikt bör inte erhålla antracykliner och skall ha en individuell bedömning. Behandling med cyklofosamid₆₀₀ och docetaxel₇₅ x 6 är ett alternativ.

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

Neoadjuvant kemoterapi

Neoadjuvant medicinsk terapi (i de flesta fall kemoterapi) **skall ges** till patienter med primärt inoperabel eller inflammatorisk, men icke-generaliserad bröstcancer, cT4 cN0-3 M0. Se även fotnot sid 8 angående indikering av tumören.

Neoadjuvant kemoterapi **ska övervägas**:

Primärt konstaterad lymfkörtelmetastasering
cT3-tumör
cT2 cN0 med trippelnegativ eller HER2-positiv fenotyp

Klinisk responsutvärdering bör ske inför varje kur om möjligt. Radiologisk responsutvärdering ska göras efter kur 2 och 6 med lämplig metod (mammografi/ultraljud/MRI). Vid kliniskt misstänkt progress skall radiologisk responsutvärdering göras utöver de planerade. Vid progress diskussion, förslagsvis på MDT rond, om terapiskifte alternativt kirurgi.

SNB är obligat före start av kemoterapi hos patienter som är kliniskt och ultraljudsmässigt N0. Kliniskt/bilddiagnostiskt misstänkta lymfkörtlar ska punkteras för cytologisk diagnostik före start av preoperativ kemoterapi. Innan start av neoadjuvant behandling skall tumören indikeras.

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

Kemoterapi ges i första hand i form av sekventiell terapi EC x 3 följt av docetaxel x 3, alternativt paclitaxel veckovis x 12.

Till patienter med gott allmäntillstånd utan betydande komorbiditet, företrädesvis yngre, rekommenderas i första hand E₉₀C₆₀₀ och docetaxel₁₀₀/veckovis paclitaxel₈₀. Äldre patienter eller vid komorbiditet rekommenderas E₇₅C₆₀₀ och docetaxel₈₀/veckovis paclitaxel₈₀, alternativt E₇₅C₆₀₀x6.

Patienter med hjärtsvikt bör inte erhålla antracykliner och skall ha en individuell bedömning. Behandling med cyklofosamid₆₀₀ och docetaxel₇₅ x 6 är ett alternativ.

Her2 positiv bröstcancer

Om något av nedanstående riskkriterier föreligger erbjuds adjuvant terapi med trastuzumab tillsammans med kemoterapi:

Invasiv tumör >5 mm
Körtelpositivitet

Adjuvant behandling:

Till patienter med gott allmäntillstånd utan betydande komorbiditet, företrädesvis yngre patienter, rekommenderas E₉₀C₆₀₀x3 följt av docetaxel₁₀₀x3/veckovis paclitaxel₈₀x12 med trastuzumab x 17 som startas tillsammans med taxanbehandlingen.

Äldre patienter eller vid komorbiditet rekommenderas E₇₅ C₆₀₀ x3 följt av docetaxel₈₀x3/veckovispaclitaxel₈₀x12 med trastuzumab x17 som startas tillsammans med taxanbehandlingen.

Patienter med T1N0 utan andra riskfaktorer kan erhålla behandling med paclitaxel₈₀ x 12 tillsammans med trastuzumab var tredje vecka x 17.

Neoadjuvant behandling:

Till patienter med gott allmäntillstånd utan betydande komorbiditet, företrädesvis yngre patienter, rekommenderas docetaxel₇₅ x 3/veckovis paclitaxel₈₀x12 tillsammans med trastuzumab och pertuzumab var tredje vecka följt av E₉₀C₆₀₀x3 och därefter återstart av behandling med trastuzumab (totalt 17 behandlingar).

Äldre patienter eller vid komorbiditet rekommenderas docetaxel₇₅₋₈₀x3/veckovis paclitaxel₈₀x12 tillsammans med trastuzumab och pertuzumab följt av E₇₅ C₆₀₀ x3 och därefter återstart av trastuzumab (totalt 17 behandlingar).

Vid dålig respons under taxan+trastuzumab+pertuzumab, och vid lokalt avancerad sjukdom: kan fortsatt behandling med trastuzumab och pertuzumab även under EC-behandlingen övervägas.

Hjärtfunktionen ska kontrolleras med UKG eller MUGA före och under Trastuzumab/Pertuzumabbehandling. I neoadjuvant situation med samtidig antracyklin och trastuzumab/pertuzumab monitoreras hjärtfunktionen inför start, efter behandling tre och efter avslutad kemoterapi, samt var tredje månad under den postoperativa trastuzumabbehandling. Vänsterkammarmfunktionen skall primärt vara normal och bör under pågående behandling inte sjunka med mer än 10 % i absoluta tal och understiga 50 % för att behandlingen ska fortsätta. Om vänsterkammarmfunktionen försämras kan man efter ett behandlingsuppehåll överväga att göra ett nytt behandlingsförsök om hjärtfunktionen återhämtat sig.

Adjuvant bisfosfonatbehandling - postmenopausala patienter med körtelpositiv sjukdom

Postmenopausala patienter med körtelpositiv sjukdom, inklusive yngre patienter som erhåller GnRH som del i sin endokrina terapi, erbjuds adjuvant bisfosfonat- behandling i tillägg till övrig adjuvant behandling. Behandlingen ges som sex intravenösa infusioner med zoledronsyra 4 mg med 6 månaders mellanrum.

Vid nedsatt tandhälsa framför allt misstanke om parodontit, tandlossning eller rotaffektioner: tandläkarbedömning inför start av adjuvant bisfosfonatbehandling.

Man kan ge de första 2 infusionerna i samband med neo/adjuvant kemoterapicykel 2 och 6.

Provtagning:

Före start: Kreatinin och S-calcium/joniserat calcium. Ge kalcium/D-vitamin under pågående

Från behandling nr 2: Kreatinin och S-calcium/joniserat calcium i samband med behandling.

Patienter som erhåller neo/adjuvant bisfosfonatbehandling behöver inte genomgå rutinmässig prevalensscreening avseende osteoporos med DEXA inför AI-behandling.

Adjuvant Radioterapi

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 (minst 2 mm marginal):

Standardbehandlingen är strålbehandling mot den kvarvarande delen av det opererade bröstet 40,5 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 10 mm.

Efter mastektomi:

Ingen strålbehandling

Invasiv bröstcancer – efter primär kirurgi:

NO efter bröstbevarande kirurgi:

Standardbehandlingen är strålbehandling mot hela den kvarvarande delen av det opererade bröstet 40,5 Gy på 15 fraktioner samt boost mot operationsområdet enligt nedan:

Kvinnor \leq 40 år: 16 Gy på 8 fraktioner

Kvinnor 41-50 år: 10 Gy på 5 fraktioner

Kvinnor >50 år: ingen boost.

NO efter mastektomi:

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

Vid T3 eller utbredd multifokal växt ges strålbehandling mot thoraxväggen: 40,5 Gy på 15 fraktioner

Vid T4 ges lokoregional RT oavsett N-status

N+ (minst en makrometastas) efter bröstbevarande kirurgi:

50 Gy på 25 fraktioner lokoregionalt

Boost mot operationsområdet enligt nedan:

Kvinnor \leq 40 år:

16 Gy på 8 fraktioner

Kvinnor 41-50 år:

10 Gy på 5 fraktioner

Kvinnor > 50 år:

ingen boost

N+ (minst en makrometastas) efter mastektomi:

Lokoregional strålbehandling till 50 Gy på 25

Kommentar regional lymfkörtelbestrålning:

Den regionala strålbehandlingen innefattar övre axill samt fossa supraclavicularis.

För patienter med >3 positiva Igll kan man överväga att också inkludera övre parasternala området i den regionala bestrålningen med noggrann restriktion av hjärtdosen

Ingen regional lymfkörtelbestrålning efter enstaka mikrometastas

Invasiv bröstcancer – efter neoadjuvant medicinsk terapi och kirurgi:

Efter mastektomi:

Stadieindelning före start av behandling baseras på bilddiagnostik av bröstet, klinisk undersökning och ultraljud av axillen, med stöd av cytologisk diagnostik vid kliniskt N+ respektive sentinel node biopsi vid kliniskt N0 sjukdom.

cT1-2 pN0:

Ingenstrålbehandling

cT3 pN0:

40,5 Gy x 15 (thoraxvägg)

cT1-4 pN+ och cT4 pN0:

Lokoreg RT: 50 Gy x 25

Efter bröstbevarande kirurgi:

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

Generaliserad bröstcancer

Rekommendationer för kirurgisk behandling av patienter med primär invasiv bröstcancer med fjärrmetastaser (M1)	
Förekomst av fjärrmetastaser vid diagnostillfället.	Individuellt anpassad kirurgisk strategi i syfte att uppnå lokal kontroll.

Stadium IV, och efter generalisering av tidigare kurativt behandlad sjukdom	
<p>Verifiera recidiv histologiskt eller cytologiskt, fastställ receptor- Ki67- och HER2-status!</p> <p>Utredning med CT thorax/buk, ev skelettscint. CT hjärna rekommenderas vid nyupptäckt metastasering hos Her2-positiva samt trippelnegativa</p>	
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. Medicinsk behandling ska i första hand baseras på biomarköranalys och PAD från nålsbiopsi.
Radioterapi	Palliativ radioterapi såsom kliniskt indicerat
Medicinsk terapi	<p>Beslut om lämplig medicinsk terapi efter diskussion vid bröstkonferens, eller onkologisk terapikonferens. Recidiv ska om möjligt verifieras morfologiskt. Förnyad biopsi kan vara indicerat även senare i sjukdomsförloppet. Några riktlinjer:</p> <p>Primär endokrin terapi ges i första hand till patient med ER-positivt HER2-negativt återfall med begränsad sjukdomsutbredning, t ex skelett- eller Igl-engagemang, eller vid begränsad metastasering till parenkymatösa organ. Indikationen för primär endokrin terapi stärks i de fall återfallet diagnostiserats efter avslutad adjuvant endokrin terapi (>1 år), eller i fall av primärt generaliserad sjukdom. Tamoxifen, aromatashämmare eller fulvestrant kan ges. Val sker utifrån, tidigare given behandling, patientpreferenser och biverkningsprofil. Vid progress på första linjens hormonella behandling kan everolimus (mTOR-hämmare) ges tillsammans med aromasin alternativt tamoxifen.</p>

	<p>Primär kemoterapi ges vid metastasering till parenkymatösa organ när det finns risk för organsvikt, och ska övervägas vid återfall under eller inom ett år från avslutad adjuvant ET.</p> <p>Val av palliativ kemoterapi ska baseras på ev. tidigare given adjuvant terapi, sjukdomsutbredning, komorbiditet och tid i relation till primärt insjuknande. Patienter bör under sitt behandlingsförlopp i avsaknad av kontraindikationer exponeras för antracyklin- och taxanbaserad terapi.</p> <p>Capecitabin-behandling kan övervägas tidigt vid isolerad skelettmetastasering, vid endokrin resistens och hos äldre patienter.</p> <p>HER2-amplifierad bröstcancer behandlas i första hand med taxanbaserad kemoterapi med tillägg av trastuzumab och pertuzumab. HER2-blockad bör fortgå även efter första linjen. Pertuzumabbaserad behandling ska övervägas även efter första linjen för patient, som inte erhållit preparatet i första linjen.</p> <p>TDM1 (Kadcyla) rekommenderas i andra linjen efter progress på taxan-trastuzumab-pertuzumab.</p> <p>Lapatinib + capecitabin +/- trastuzumab kan övervägas efter progress på TDM-1</p> <p>Platinumbaserad behandling skall övervägas tidigt vid BRCAassocierad metastatisk bröstcancer</p>
--	---

Diverse riktlinjer

Fertilitetsbevarande åtgärder i samband med neo/adjuvant kemoterapi av premenopausala kvinnor med graviditetsönskan

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

Premenopausala kvinnor med graviditetsönskan ska inför start av neo/adjuvant kemoterapi informeras om möjligheten av behandling med GnRH-analog under pågående kemoterapi i fertilitetsbevarande syfte.

G-CSF

G-CSF ges primärt vid neo/adjuvant behandling med EC90-100, docetaxel100 liksom vid docetaxel-cyklofosamid.

Om neutropen feber med lägre doser rekommenderas G-CSF kommande kurer.

Vid lokala och lokoregionala recidiv:

Metastasscreening (CT thorax-buk inklusive skelettfönster)

Kirurgi, ev. med lambåteknik om god radikalitet är möjlig

Tidigare erhållit RT: mastektomi

Ej tidigare erhållit RT: överväg bröstbevarande kirurgi följt av RT

Receptornegativa och HER2-positiva patienter ska erbjudas kemoterapi med neoadjuvant eller adjuvant intention, Vid HER2-positivitet även trastuzumab (med tillägg av pertuzumab om neoadjuvant behandling). För receptorpositiva patienter ges endokrin terapi, och eventuellt kemoterapi (neoadjuvant eller adjuvant) efter individuellt ställningstagande vid terapikonferens.

Indikationer för metastasscreening i den adjuvanta situationen hos asymtomatisk patient (CT thorax-bukbäcken med skelettfönster):

≥4 positiva lymfkörtlar vid axillutrymning

Lokalt avancerad bröstcancer

Inför preoperativ terapi av patient med klinisk axillmetastasering

Vid lokalt, eller lokoregionalt recidiv

Manlig bröstcancer

Behandlas enligt samma riktlinjer som bröstcancer hos kvinnor. Vid ER positiv bröstcancer rekommenderas tamoxifen och de fall man avser att behandla med AI, vid kontraindikationer till tamoxifen eller vid terapivikt vid metastaserad sjukdom, skall denna kombineras med GnRH-analog.

Phyllodestumörer

Vid phyllodestumör är kirurgi "treatment of choice".

Resektionen ska vara radikal och axillarutrymning rekommenderas ej.

Tilläggsbehandling som strålbehandling skall ej ges.

Maligna phyllodestumörer är sällsynta, ska betraktas som sarkom, samma principer som ovan gäller.

Kontakt med sarkomkunnig onkolog skall tas vid malign diagnos.

Paget´s mamillsjukdom

Ofta förenad med DCIS och ibland infiltrativ växt under mamillen. Diagnosen ställs lämpligen via stansbiopsi.

Central sektorresektion och kompletterande postoperativ strålbehandling eller mastektomi

Benhälsa

Benhälsan evalueras under det första året efter bröstcancer-diagnos, t ex i samband med ettårsbesöket, eller inför insättning på adjuvant 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, gör bentäthetsmätning om det föreligger ytterligare riskfaktorer enligt FRAX.

Undantag: Vid planerad adjuvant bisfosfonat-behandling behövs ej rutinmässig bentäthetsmätning.

Vid anamnes på kotkompressioner eller annan osteoporos- associerad fraktur ge bisfosfonat under pågående AI-behandling. Prematur menopaus (före 45 års ålder, t ex till följd av kemoterapi, GnRH eller oophorectomi: riskbedömning enligt FRAX. Om FRAX anger minst 15 % risk för fraktur inom 10 år, beställ bentäthetsmätning.

FRAX finns på nätet:

<http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp?locationValue=5>

Cancergenetik

Remiss till genetiska kliniken för cancergenetisk vägledning/utredning skall övervägas i följande fall:

Tre fall av bröstcancer, varav minst ett ska ha inträffat före 50 års ålder, och/eller äggstocks-/äggledarcancer (oavsett ålder) hos förstegradssläktingar eller andragradsläktingar via en man

Två fall av bröst-/äggstocks-/äggledarcancer hos förstegradssläktingar eller andragradsläktingar via en man, där minst ett fall av bröstcancer inträffat före 40 års ålder. Vid två fall av äggstocks-/äggledarcancer ska man överväga utredning oberoende av patienternas ålder

Fall av bröstcancer före 35 års ålder

Trippelnegativ bröstcancer före 50 års ålder

Fall av bröstcancer hos man

Kvinna med både bröst och äggstocks/äggledarcancer

Fall av bilateral bröstcancer ökar indikationen för BRCA-testning

Fall av prostatacancer och/eller pancreascancer i familjen ökar indikationen för testning och räknas som "fall" i ovanstående tumregel, då de är associerade med mutation i BRCA2.

Länk till Cancergenetisk mottagning, NUS:

<http://www.cancercentrum.se/norr/vara-uppdrag/prevention-och-tidig-upptackt/cancergenetisk-mottagning/>

Uppföljningsrekommendationer efter bröstcancer

Regelbundna kontroller med täta intervaller har inte kunnat bevisats öka överlevnaden i bröstcancer. Uppföljningen efter bröstcancerbehandling fyller däremot andra patientbehov. En viktig aspekt under och efter cancerbehandlingen är återgång till arbete. Många patienter upplever arbete som en del av normaliseringen och som en symbol för friskt liv.

Patienternas följsamhet till de endokrina behandlingarna utgör en viktig uppgift i uppföljningssituationen. Studier har visat att patienterna har god acceptans till andra uppföljningsformer än läkarbesök. Uppföljning via sjuksköterska, läkare, fysiska besök eller telefonuppföljning möjliggör fokus på individuell uppföljning och optimalt utnyttjande av sjukvårdens resurser.

Rutinmässiga blodprover eller radiologiska undersökningar av patienter utan symtom är inte motiverade. En kvalitetsaspekt som betonas av patienter och patientföreträdare är möjligheten för patienter att ta direktkontakt med enheter vid nytillkomna symtom samt snabba utredningar om det finns misstanke om återfall i sjukdomen.

Uppföljningen av bröstcancerpatienter kan organiseras på olika sätt och varierar i landet. Förutom tidig diagnos av lokala återfall och kontralateral bröstcancer, bör fokus skifta till uppföljning av biverkningar, återgång till arbete, livsstilsfrågor och följsamhet till endokrin behandling. Patienter med särskilda behov kan ha behov av tätare uppföljning. Patienter som ingår i studier ska följas enligt studieprotokoll.

Rekommenderad uppföljning kan se olika ut beroende om patienten är behandlad för cancer med låg, mellan eller hög riskprofil och därtill genomgått olika behandlingar. Vid mellan/högriskprofil ges i större utsträckning behandlingar som kan ge fler och svårare biverkningar. Uppföljningen kan även se olika ut i regionen beroende på olika förutsättningar med bland annat kontaktsjukskötersketillgång.

Mammografi görs årligen i 5 år efter bröstbevarande operation. Efter mastektomi återgår patienten till uppföljning via screeningen (kvinnor 40-74år). För kvinnor mastektomerade över 74 år görs ingen uppföljning med mammografi av kvarvarande bröst.

	1 år efter kirurgi	2-5 år efter kirurgi
Bröstbevarande operation Lågriskprofil	Mammografi. Uppföljning besök/ telefonkontakt 3-12 månader av kontaktsjuksköterska Enligt checklista sid 26	Mammografi 1 gång/år Avslutande 5-års besök/ telefonkontakt till kontaktsjuksköterska. Avslut av endokrin terapi för de som medicinerat i 5år. Enligt checklista sid 26
Bröstbevarande operation Mellan/högriskprofil	Mammografi Uppföljning besök/ telefonkontakt 3-12 månader av läkare. Enligt checklista sid 26	Mammografi 1 gång/år. 1 och 2 års besök till läkare. 3, 4 och 5 års besök/telefonkontakt till kontaktsjuksköterska/läkare Patienter med förlängd endokrin terapi år 6-10, besök/telefonkontakt vid avslut av behandlingen. Enligt checklista sid 26
Mastektomi Lågriskprofil	Mammografi av kvarvarande bröst inom screening (40-74år) Ingen mammografi av kvarvarande bröst om över 74år. Uppföljning besök/ telefonkontakt 3-12 månader av kontaktsjuksköterska. Enligt checklista sid 26	Avslutande 5-års besök/ telefonkontakt till kontaktsjuksköterska. Avslut av endokrin terapi för de som medicinerat i 5år. Enligt checklista sid 26
Mastektomi Mellan/högriskprofil	Mammografi av kvarvarande bröst inom screening (40-74år) Ingen mammografi av kvarvarande bröst om över 74år. Uppföljning besök/telefonkontakt 3-12 månader av läkare. Enligt checklista sid 26	1 och 2 års besök/telefonkontakt till läkare. 3, 4 och 5 års besök/telefonkontakt till kontaktsjuksköterska/läkare Patienter med förlängd endokrin terapi år 6-10, telefonkontakt/besök vid avslut av behandlingen. Enligt checklista sid 26

Checklista vid kontroll efter primär bröstcancerbehandling

- Klinisk undersökning av bröst, axill och fossa supraclavicularis vid besök
- Armfunktion/ lymfödem
- Ev svar på mammografi
- Psykosociala situationen
- Sjukskrivning/rehabilitering
- Sammanfattning av sjukdomsförloppet och av given och fortsatt behandling
- Biverkningar av behandling och åtgärd av biverkningar
- Information om fortsatt medicinering av endokrin terapi och var patienten behöver vända sig för att förnya recept
- Information angående fortsatta mammografikontroller. Skriv remisser för kommande mammografiundersökningar om detta behövs
- Genomgång av självundersökning (broschyr om självundersökning)
- Behov av korrigerande ärr/rekonstruktion/reduktionsplastik
- Information om hur vidare uppföljning kommer att ske ev. avslut av kontroller.
- Information om var patienten ska vända sig vid besvär med biverkningar eller misstänkt cancerrecidiv.
- Registrera 1 och 5 års kontroller i INCA

Övrigt

- Borttagning av venport
- Risk för benskörhet? Bentäthetsmätning?