

# Nationella riktlinjer för bröstcancer

Vetenskapligt underlag

Bilaga





# Förord

---

Socialstyrelsen har i detta dokument samlat det vetenskapliga underlaget för *Nationella riktlinjer för bröstcancer*. Underlaget hör samman med *Nationella riktlinjer för bröst-, prostata-, tjocktarms- och ändtarmscancer – stöd för styrning och ledning*. De fullständiga riktlinjerna finns på [www.socialstyrelsen.se/nationellariktlinjer](http://www.socialstyrelsen.se/nationellariktlinjer). Där är det också möjligt att söka efter enskilda rekommendationer via sökverktyget *Sök i riktlinjerna*.

Vi vill tacka alla som med stort engagemang och expertkunnande har medverkat i arbetet med att ta fram det vetenskapliga underlaget för dessa riktlinjer.

Lars-Erik Holm  
Generaldirektör

# Innehåll

---

<b>Förord</b>	<b>3</b>
<b>Innehåll</b>	<b>4</b>
<b>Läsanvisning</b>	<b>6</b>
<b>Prevention och diagnostik vid bröstcancer</b>	<b>7</b>
Detta ingår i området	7
Tillstånd och åtgärder – prevention	9
Tillstånd och åtgärder – diagnostik	21
<b>Kirurgi vid bröstcancer</b>	<b>53</b>
Därför belyser vi området	53
Detta ingår i området	53
Tillstånd och åtgärder	55
<b>Strålbehandling vid bröstcancer</b>	<b>74</b>
Därför belyser vi området	74
Detta ingår i området	74
Tillstånd och åtgärder	75
<b>Läkemedelsbehandling vid bröstcancer</b>	<b>95</b>
Därför belyser vi området	95
Detta ingår i området	95
Tillstånd och åtgärder	97
<b>Omvårdnad och rehabilitering vid bröstcancer</b>	<b>236</b>
Därför belyser vi området	236
Detta ingår i området	236
Tillstånd och åtgärder	238



# Läsanvisning

Figuren nedan visar hur det vetenskapliga underlaget för ett tillstånds- och åtgärdspar är disponerat.

Figur 1. Exempel på redovisning av det vetenskapliga underlaget för en tillstånds- och åtgärds kombination

Rad: D3

Tillstånd: Bröst- och prostatacancer, sexuell dysfunktion (köns-specifikt)

Åtgärd: Stöd, samtal eller olika former av rådgivning

Tillstånd och åtgärd

### Radnummer:

Använd detta nummer för att hitta rätt när du växlar mellan *Stöd för styrning och ledning*, det vetenskapliga underlaget och tillstånds- och åtgärdslistan.

### Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

### Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har en måttlig svårighetsgrad och att åtgärden ger måttlig effekt.

**Rangordning:** Skala från 1 till 10 där 1 är lika med högst prioritet och 10 är lägst.

### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär en stor påverkan på livskvalitet och ingen påverkan på livslängd.

### Vilken effekt har åtgärden?

Slutsats:

Hos personer behandlade för bröst- eller prostatacancer och med risk för sexuell dysfunktion har stöd, samtal eller rådgivning en måttlig effekt på sexuell funktion (måttlig evidensstyrka).

**Slutsatser** om åtgärdens effekter.

**Evidensstyrka:** Exempelvis måttlig evidensstyrka.

### Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Inga kända biverkningar eller negativa effekter finns beskrivna.

### Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår 1 systematisk översikt [1] där 3 randomiserade kontrollerade studier var relevanta för tillstånds- och åtgärdspar [2-4]. Ytterligare 1 randomiserad kontrollerad studie ingår [5]. Underlaget omfattar totalt 854 patienter. 3 av de 4 studierna avser bröstcancerpatienter [2-4] och 1 studie studerar utfallet av råd och stödsamtal på sexuell funktion hos personer med prostatacancer [5]. Interventionerna för kvinnor med bröstcancer bestod av en ettårig rådgivning av psykolog, psykosocial gruppintervention i 6 månader samt av psykoterapi vid 6 tillfällen. För patienterna med prostatacancer bestod interventionen av utbildning och stöd med interaktivt datorprogram under 6 månader.

# Prevention och diagnostik vid bröstcancer

---

## Därför belyser vi området

Mer än 8 000 individer får en bröstcancerdiagnos varje år. Av alla årliga bröstcancerfall är cirka 30–40 män. Dessa individer ska i princip behandlas som kvinnor med motsvarande stadium och egenskaper.

En förutsättning för att kunna ge bästa möjliga behandling till enskilda patienter är en noggrann och adekvat diagnostik. Detta kapitel belyser metoder för utvärdering av behandlingsstyrande biomarkörer, markörer för ärftligt ökad bröstcancerrisk, bild- och funktionsdiagnostiska metoder att karakterisera manifest bröstcancer samt riskreducerande och preventiva åtgärder vid hereditär bröstcancerrisk.

När det gäller ärftlig bröstcancerrisk intar nedärvda mutationer i BRCA1 och BRCA2 en särställning. Analys av dessa gener har under de senaste 15–20 åren blivit en i kliniken etablerad metod för individuell riskbedömning och selektion till utökad bröstcancerscreening och riskreducerande kirurgi. I de fall mutation i någon av dessa gener inte kan påvisas baseras den individuella riskbedömningen på epidemiologiska studier. Socialstyrelsen vill belysa förutsättningarna för sådan riktad riskbedömning och prevention.

Kapitlet belyser även nya metoder för prognostik och behandlingsprediktion som tillkommit under senare år, samt bild- och funktionsmedicinska metoder för preterapeutisk stadieindelning och responseevaluering såsom magnetresonanstomografi (MRT), positronemissionstomografi (PET), cirkulerande tumörmarkörer och sentinel node-undersökning. Tilläggsinformationen för dessa nya markörer i förhållande till den som fås av rutinmässigt använda faktorer behöver utvärderas.

Slutligen sammanfattas i detta kapitel betydelsen för den enskilda patienten av den multidisciplinära konferensen, vilket är det forum där ovanstående information sammanfattas till ett handläggnings- eller terapibeslut.

## Detta ingår i området

Riktlinjerna tar upp preventiva åtgärder, den initiala diagnostiken, tumörutbredning, betydelsen av multidisciplinära konferenser samt olika prognostiska och behandlingsprediktiva markörer. Utgångspunkten för urvalet i riktlinjerna har varit tillstånd och åtgärder där det har funnits misstanke om praxisskillnader eller där det finns nya resultat sedan riktlinjerna från 2007.

I de preventiva åtgärderna ingår strukturerad uppföljning med magnetisk resonanstomografi (MRT) och riskreducerande operationsmetoder.

I den initiala diagnostiken ingår olika histopatologiska metoder, såsom vaskulär invasion och storsnittsteknik.

Bilddiagnostiska metoder – positronemissionstomografi (PET) kombinerad med datortomografi (DT) och FDG (fluorodeoxyglukos) – används vid värdering av tumörutbredningen.

Prognostisk och behandlingsprediktiv betydelse av nya biomarkörer utvärderas, liksom möjligheten att monitorera behandlingseffekt genom att mäta biomarkörer i blodet. För en individanpassad behandling behövs biomarkörer, både i primärtumören, vid återfall och i blodet. Härmed kan man minska såväl under- som överbehandling. Biomarkörer i blodet skulle också kunna användas som ett tidigt mått på behandlingseffekt. Införandet av nya biomarkörer behöver dock vara evidensbaserat.



## Tillstånd och åtgärder – prevention

**Rad:** B006a

**Tillstånd:** Epidemiologiskt ökad livstidsrisk för bröstcancer hos kvinna utan påvisad mutation i familjen

**Åtgärd:** Årlig MRT som tillägg till strukturerad uppföljning

### Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

### Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har måttlig till stor svårighetsgrad och att åtgärden har liten effekt.

### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär en stor påverkan på livskvalitet och kan innebära en mycket stor påverkan på livslängd.

En kvinnas livstidsrisk att insjukna i bröstcancer i Sverige är i storleksordningen 10 procent. Kvinnor som efter cancertgenetisk utredning kommer från familjer med en ansamling av bröstcancerfall, men utan påvisad mutation i bröstcancer-genen (BRCA1-genen eller BRCA2-genen), och är första gradsläkting till den testade individen, bedöms i Sverige i dag vanligen med hjälp av epidemiologiska modeller, till exempel BOADICEA [1] eller Gail-modellen [2]. Deras uppskattade livstidsrisk varierar kraftigt, men ligger ofta mellan 17 och 30 procent. Den kumulerade risken enligt BOADICEA upp till 40 års ålder då gängse screening startar kan i dessa fall vara 1,5–2 procent, och efter 40 års ålder i storleksordningen 0,5 procent per år.

### Vilken effekt har åtgärden?

#### Slutsatser

Hos kvinnor med ökad risk på epidemiologisk bas utan påvisad mutation i BRCA1-genen eller BRCA2-genen i familjen ger strukturerad uppföljning inklusive bröstradiologi såsom mammografiscreening (MG) samt med tillägg av årlig magnetresonanstomografi (MRT)

- cirka 50 procent högre sensitivitet jämfört med endast MG (90 procent jämfört med 40 procent) (måttlig evidensstyrka)
- cirka 5 procents lägre specificitet jämfört med endast MG (måttlig evidensstyrka).

Det är oklart i vilken mån mortaliteten påverkas av tillägget av MRT.

I en högriskpopulation är den lägre specificiteten ett mindre problem än i en population med låg till måttlig risk att insjukna i bröstcancer. För majoriteten av kvinnor med en på epidemiologisk bas förhöjd risk ligger den största riskökningen efter 40–50 års ålder vid vilken mammografiscreening har en dokumenterat riskreducerande effekt på den bröstcancerspecifika mortaliteten. Tilläggsvärdet av MRT är i denna grupp troligen starkt kopplat till den absoluta risken att insjukna i bröstcancer, och således högre bland kvinnor med till exempel mutation i BRCA1-genen eller BRCA2-genen.

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av strukturerad uppföljning på livskvalitet och mortalitet hos kvinnor med ökad risk på epidemiologisk bas utan påvisad mutation i BRCA1-genen eller BRCA2-genen i familjen.

#### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

MRT-screening har en högre återkallandefrekvens än MG-screening [3], vilket gör metoden mindre lämplig som screeningmetod i stora populationer med låg bröstcancerincidens.

#### *Vilka studier ingår i granskningen?*

I granskningen ingår en systematisk metaanalysöversikt [4] vilken inkluderar 11 icke-randomiserade studier publicerade mellan 1995–2007 där tillägget av magnetresonanstomografi (MRT) till årlig mammografi på totalt 4 983 kvinnor med epidemiologiskt definierad riskökning inkluderats (andelen som har en på epidemiologisk bas definierad risk till skillnad från molekylärgenetiskt definierad risk (till exempel BRCA1-genmutation) varierar mellan 0 och 92 procent). Ytterligare en prospektiv kohortstudie med sammanlagt 184 kvinnor och som publicerats efter detta datum har inkluderats i genomgången [5].

#### *Saknas någon information i studierna?*

Studierna saknar detaljerad information om de inkluderade kvinnornas predikterade bröstcancerriks. Tillgängliga modeller tar heller inte till fullo hänsyn till kända riskfaktorer i bedömningen, till exempel finns evidens att hög mammografisk densitet [6] är en tydlig riskfaktor för utvecklande av bröstcancer, vilket gör att ovanstående riskbedömningar troligen är underskattade i enskilda fall med hög mammografisk densitet. Studierna saknar information om den bröstcancerspecifika och totala överlevnaden i relation till olika bilddiagnostiska screeningmetoder.

#### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet.

## Referenser

1. Antoniou, AC, Pharoah, PP, Smith, P, Easton, DF. The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancer. *Br J Cancer*. 2004; 91(8):1580-90.
2. Gail, MH, Brinton, LA, Byar, DP, Corle, DK, Green, SB, Schairer, C, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst*. 1989; 81(24):1879-86.
3. Saslow, D, Boetes, C, Burke, W, Harms, S, Leach, MO, Lehman, CD, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin*. 2007; 57(2):75-89.
4. Warner, E, Messersmith, H, Causer, P, Eisen, A, Shumak, R, Plewes, D. Systematic review: using magnetic resonance imaging to screen women at high risk for breast cancer. *Ann Intern Med*. 2008; 148(9):671-9.
5. Trop, I, Lalonde, L, Mayrand, MH, David, J, Larouche, N, Provencher, D. Multimodality breast cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *Curr Oncol*. 2010; 17(3):28-36.
6. McCormack, VA, dos Santos Silva, I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006; 15(6):1159-69.

**Rad:** B006b

**Tillstånd:** Mutation i BRCA1- eller BRCA2-genen

**Åtgärd:** Årlig MRT som tillägg till strukturerad uppföljning från 25 års ålder

### Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

### Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har stor svårighetsgrad och att åtgärden ger förutsättningar för korrekt fortsatt handläggning.

Kommentar: Åtgärden är ett alternativ till riskreducerande mastektomi (B007).

### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär en mycket stor påverkan på livskvalitet och mycket stor påverkan på livslängd.

Mutation i BRCA1-genen eller BRCA2-genen är associerad med omkring 50–80 procents livstidsrisk att utveckla bröstcancer. Medianåldern vid in-

sjuknande är ungefär 45 år. Detta kan jämföras med den genomsnittliga livstidsrisken att utveckla bröstcancer för en kvinna som är ungefär 10 procent, och med en genomsnittlig insjuknandeålder om 63 år. Den årliga incidensen mellan 30–60 år är i storleksordningen 2 procent.

### *Vilken effekt har åtgärden?*

#### *Slutsatser*

Hos kvinnor med påvisad mutation i BRCA1- eller BRCA2-genen ger strukturerad uppföljning inklusive bröstradiologi såsom mammografiscreening (MG) med tillägg av magnetresonanstomografi (MRT) från 25 års ålder

- 50 procent högre sensitivitet för tillägget av MRT till MG (90 procent jämfört med 40 procent) (hög evidensstyrka)
- fem procent lägre specificitet av MRT än MG (hög evidensstyrka).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av årlig MRT som tillägg till strukturerad uppföljning från 25 års ålder på mortalitet och livskvalitet hos kvinnor med påvisad mutation i BRCA1-genen eller BRCA2-genen.

Screening med MRT i tillägg till MG hos kvinnor med BRCA-mutation eller på annat sätt kraftigt förhöjd ärftlig risk för bröstcancer leder till detektion av sjukdomen i mer gynnsamt sjukdomsstadium i jämförelse med enbart MG-screening (70 procent lägre risk att diagnostiseras i stadium 2 eller högre). Det är oklart i vilken mån mortaliteten i inträffade bröstcancerfall påverkas av tillägget av MRT. Den lägre specificiteten vid MRT-screening är i en högriskpopulation ett mindre problem än i en population med låg till måttlig risk att insjukna i bröstcancer.

### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

MRT-screening har en högre återkallandefrekvens än MG-screening, vilket gör metoden mindre lämplig som screeningmetod i en population med låg bröstcancerincidens.

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

Ett par studier i genomgången har inkluderat ultraljud, men metoden har i två fall förkastats under pågående studie. Genomgången har därför fokuserats på bilddiagnostisk screening med mammografi (MG) och magnetresonanstomografi (MRT) hos kvinnor med ärftligt ökad risk för bröstcancer, framför allt BRCA-mutationsbärare. I granskningen ingår en systematisk översikt från 2008 som inkluderar studier där tillägget av MRT till årlig mammografi studeras i studier publicerade 1995–2007 [1]. Ytterligare tre studier publicerade efter detta datum har inkluderats i genomgången [2-4].

### *Saknas någon information i studierna?*

Studierna saknar information om den bröstcancerspecifika och totala överlevnaden i relation till olika screeningmetoder. Det är inte troligt att randomiserade studier med tillräcklig statistisk styrka (power) kommer att kunna genomföras eftersom BRCA-mutationsbärare är relativt sällsynta i befolkningen med en prevalens om cirka 1/1000 individer [5-7]. En aktuell simuleringsmodell anger emellertid att en kvinna med mutation i BRCA1-genen som genomför screening med MRT och MG vid 25 års ålder minskar sin risk att ha avlidit i bröstcancer vid 70 års ålder från 41 procent till 26 procent [8].

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet.

### *Referenser*

1. Warner, E, Messersmith, H, Causer, P, Eisen, A, Shumak, R, Plewes, D. Systematic review: using magnetic resonance imaging to screen women at high risk for breast cancer. *Ann Intern Med.* 2008; 148(9):671-9.
2. Trop, I, Lalonde, L, Mayrand, MH, David, J, Larouche, N, Provencher, D. Multimodality breast cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *Curr Oncol.* 2010; 17(3):28-36.
3. Le-Petross, HT, Whitman, GJ, Atchley, DP, Yuan, Y, Gutierrez-Barrera, A, Hortobagyi, GN, et al. Effectiveness of alternating mammography and magnetic resonance imaging for screening women with deleterious BRCA mutations at high risk of breast cancer. *Cancer.* 2011; 117(17):3900-7.
4. Warner, E, Hill, K, Causer, P, Plewes, D, Jong, R, Yaffe, M, et al. Prospective study of breast cancer incidence in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation under surveillance with and without magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol.* 2011; 29(13):1664-9.
5. Ford, D, Easton, DF, Peto, J. Estimates of the gene frequency of BRCA1 and its contribution to breast and ovarian cancer incidence. *American journal of human genetics.* 1995; 57(6):1457-62.
6. Whittemore, AS, Gong, G, Itnyre, J. Prevalence and contribution of BRCA1 mutations in breast cancer and ovarian cancer: results from three U.S. population-based case-control studies of ovarian cancer. *American journal of human genetics.* 1997; 60(3):496-504.
7. Peto, J, Collins, N, Barfoot, R, Seal, S, Warren, W, Rahman, N, et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in patients with early-onset breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1999; 91(11):943-9.
8. Kurian, AW, Sigal, BM, Plevritis, SK. Survival analysis of cancer risk reduction strategies for BRCA1/2 mutation carriers. *J Clin Oncol.* 2010; 28(2):222-31.

**Rad:** B007

**Tillstånd:** Mutation i BRCA1- eller BRCA2-genen

**Åtgärd:** Mastektomi för att förebygga bröstcancer

#### Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

#### Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har stor svårighetsgrad och att åtgärden ger stor effekt.

Kommentar: Viktigt att kvinnan är välinformerad och att åtgärden efterfrågas och inte tvingas på eftersom det kan innebära en påverkan på livskvalitet. Åtgärden är ett alternativ till strukturerad uppföljning (B006b).

#### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär en mycket stor påverkan på livskvalitet och stor påverkan på livslängd.

Mutation i BRCA1-genen eller BRCA2-genen är associerad med omkring 50–80 procents livstidsrisk att utveckla bröstcancer. Medianåldern vid insjuknande är ungefär 45. Detta kan jämföras med den genomsnittliga livstidsrisken att utveckla bröstcancer för en kvinna som är ungefär 10 procent, och med en genomsnittlig insjuknandeålder om 63 år.

#### Vilken effekt har åtgärden?

##### Slutsats

Hos friska kvinnor med påvisad mutation i BRCA1-genen eller BRCA2-genen ger riskreducerande mastektomi

- en minskad risk att insjukna i bröstcancer med minst 95 procent, vilket per år innebär en absolut riskreduktion om ungefär 2 procent (hög evidensstyrka).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att belysa effekten på bröstcancerspecifik överlevnad.

#### Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden har negativa effekter eftersom den innebär ett invasivt omfattande kirurgiskt ingrepp på friska individer, och kan leda till negativa effekter i relation till sexualiteten.

Data för livskvalitet kan inte evidensgraderas enligt GRADE, sammanfattningsvis kan konkluderas att riskreducerande mastektomi är ett ingrepp med tydliga negativa sidoeffekter fysiskt och psykosocialt, men att ingreppet förefaller att vara väl tolerabelt i selekterade fall och när initiativet till ingreppet kommer från kvinnan själv och inte hennes läkare. Två studier

rapporterar minskad cancerrelaterad oro hos BRCA-mutationsbärande kvinnor som genomgått riskreducerande kirurgi jämfört med kvinnor som valt bröstkontroller. Det är troligt att risk och nytta-relationen efter riskreducerande mastektomi är mest gynnsam i den grupp kvinnor som har den högsta risken att insjukna i bröstcancer, det vill säga hos individer med en identifierad mutation i högpenetrant bröstcancer-genen (BRCA1-genen eller BRCA2-genen).

#### *Vilka studier ingår i granskningen?*

I granskningen ingår en systematisk översikt från Cochrane Institute [1] från 2010 som rapporterar data avseende bröstcancerincidens baserat på tre kohortstudier [2-4]. Därutöver ingår en prospektiv kohortstudie publicerad 2010 [5]. Studierna uppskattar storleken på effekten av åtgärden på olika sätt, genom uppskattning av förväntad cancerincidens i avsaknad av riskreducerande kirurgi, eller genom att i Cox-regression lägga in riskreducerande kirurgi som en ko-variabel. Endast studien från 2001 redovisar effekt avseende bröstcancerspecifik överlevnad [1]. Effekter på livskvalitet är sammanfattade i en rapport från Cochrane Institute [1].

#### *Saknas någon information i studierna?*

Data på effekt på överlevnad är begränsad till en av de redovisade studierna [3], och data är där otillräckliga för att kunna värderas.

#### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet.

#### *Referenser*

1. Lostumbo, L, Carbine, NE, Wallace, J. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2010; (11):CD002748.
2. Hartmann, LC, Sellers, TA, Schaid, DJ, Frank, TS, Soderberg, CL, Sitta, DL, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. J Natl Cancer Inst. 2001; 93(21):1633-7.
3. Meijers-Heijboer, H, van Geel, B, van Putten, WL, Henzen-Logmans, SC, Seynaeve, C, Menke-Pluymers, MB, et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. N Engl J Med. 2001; 345(3):159-64.
4. Rebbeck, TR, Friebel, T, Lynch, HT, Neuhausen, SL, van 't Veer, L, Garber, JE, et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. J Clin Oncol. 2004; 22(6):1055-62.
5. Domchek, SM, Friebel, TM, Singer, CF, Evans, DG, Lynch, HT, Isaacs, C, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. JAMA. 2010; 304(9):967-75.

**Rad:** B009

**Tillstånd:** Mutation i BRCA1- eller BRCA2-genen

**Åtgärd:** Salpingo-oophorektomi för att förebygga bröst- och äggstockscancer

#### Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

#### Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har mycket stor svårighetsgrad och att åtgärden ger stor effekt.

Kommentar: Viktigt att kvinnan är välinformerad och att åtgärden efterfrågas och inte tvingas på eftersom det kan innebära en påverkan på livskvalitet.

#### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär en stor påverkan på livskvalitet och mycket stor påverkan på livslängd.

Mutation i BRCA1-genen är associerad med omkring 40–60 procent livstidsrisk att utveckla ovarialcancer, tubarcancer eller primär peritoneal carcinomatosis. Livstidsrisken för BRCA2-mutationsbärare är i storleksordningen 10–20 procent. Detta kan jämföras med den genomsnittliga livstidsrisken att utveckla ovarialcancer som är i storleksordningen 1–2 procent. Femårsöverlevnaden efter BRCA1- respektive BRCA2-associerad ovarialcancer är i storleksordningen 44 respektive 52 procent. BRCA1- och BRCA2-mutationsbärare har därutöver en livstidsrisk att insjukna i bröstcancer på cirka 50–80 procent [1-4].

#### Vilken effekt har åtgärden?

#### Slutsatser

Hos kvinnor med påvisad mutation i BRCA1- eller BRCA2-genen ger salpingo-oophorektomi för att förebygga bröst- och äggstockscancer

- en minskad total dödlighet på 3,5 års sikt för kvinnor utan tidigare bröstcancer med 55 procent, och för kvinnor med tidigare bröstcancer 70 procent, översatt till årlig mortalitetsminskning om i storleksordningen 1 respektive 3 procentenheter (måttlig evidensstyrka)
- en upp till halverad bröstcancerincidens, eller en årlig reduktion om cirka 2 procentenheter, hos en premenopausal kvinna (måttlig evidensstyrka)
- cirka 80 procent minskning av risken att drabbas av ovarialcancerrelaterad cancer (hög evidensstyrka).



Riskreducerande salpingoophorectomi för att förebygga gynekologisk cancer och reducera risken för bröstcancer hos premenopausala kvinnor med BRCA-mutation förefaller inte påverka den globala livskvaliteten på ett avgörande sätt förutsatt att hormonell substitutionsterapi ges. En negativ inverkan på sexualiteten är dock vanlig, och särskild uppmärksamhet måste fästas på kvinnans benhälsa (låg evidensstyrka).

Efter en riskreducerande salpingo-oophorektomi finns en kvarvarande risk att drabbas av morfologiskt identisk malignitet utgående från peritoneum (primär peritoneal carcinomatosis). Med sex års uppföljning var mortalitetsreduktionen efter riskreducerande salpingo-oophorektomi i storleksordningen 70 procent avseende totalöverlevnad (3 procent jämfört med 10 procent).

### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Åtgärden har negativa effekter eftersom den innebär ett invasivt kirurgiskt ingrepp på friska individer, och leder till postmenopausala symtom hos premenopausala kvinnor som genomgår ingreppet, negativa effekter på sexualiteten i form av vaginala slemhinnebesvär och smärtor vid samlag. Den globala livskvaliteten förefaller emellertid inte vara sämre hos kvinnor som genomgått ingreppet än hos dem som inte gjort det. En studie redovisar en hög andel kvinnor med osteoporos eller osteopeni hos dem som genomgått riskreducerande salpingo-oophorektomi före 50 års ålder [5].

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

Randomiserade studier saknas. I granskningen ingår en metaanalys från 2009 [6] som baseras på publicerade data från sammanlagt 10 kohort- (retrospektiva och prospektiva) och fallkontrollstudier där cancerincidens efter riskreducerande salpingo-oophorektomi hos BRCA-mutationsbärare belyses. Därutöver ingår en prospektiv kohortstudie publicerad 2010 [7] som redovisar effekt avseende överlevnad. Materialet i denna studie överlappar en av de i metaanalysen ingående studierna. Av detta skäl redovisas i denna genomgång endast överlevnadsdata från den senare publicerade studien. Avseende livskvalitetsrelaterade aspekter redovisas data från en systematisk översikt från 2011 [8]. Dessutom har en studie visat att den globala livskvaliteten inte påverkas nämnvärt vid salpingoophorectomi för att förebygga gynekologisk cancer och reducera risken för bröstcancer hos premenopausala kvinnor med BRCA-mutation förutsatt att hormonell substitutionsterapi ges. En negativ inverkan på sexualiteten är dock vanlig, och särskild uppmärksamhet måste fästas på kvinnans benhälsa [10].

### *Saknas någon information i studierna?*

Data på effekt på överlevnad är begränsad till en av de redovisade studierna [7] och till en tidigare redovisning av delvis samma material [9]. Långtidseffekter avseende andra effekter på hälsan och livskvaliteten är otillräckligt belysta. Effekten på kardiovaskulär morbiditet är otillräckligt belyst.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet.

### *Referenser*

1. Ford, D, Easton, DF, Bishop, DT, Narod, SA, Goldgar, DE. Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. Lancet. 1994; 343(8899):692-5.
2. Ford, D, Easton, DF, Stratton, M, Narod, S, Goldgar, D, Devilee, P, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. American journal of human genetics. 1998; 62(3):676-89.
3. Antoniou, A, Pharoah, PD, Narod, S, Risch, HA, Eyfjord, JE, Hopper, JL, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. American journal of human genetics. 2003; 72(5):1117-30.
4. Bolton, KL, Chenevix-Trench, G, Goh, C, Sadetzki, S, Ramus, SJ, Karlan, BY, et al. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. JAMA. 2012; 307(4):382-90.
5. Cohen, JV, Chiel, L, Boghossian, L, Jones, M, Stopfer, JE, Powers, J, et al. Non-cancer endpoints in BRCA1/2 carriers after risk-reducing salpingo-oophorectomy. Fam Cancer. 2012; 11(1):69-75.
6. Rebbeck, TR, Kauff, ND, Domchek, SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. J Natl Cancer Inst. 2009; 101(2):80-7.
7. Domchek, SM, Friebel, TM, Singer, CF, Evans, DG, Lynch, HT, Isaacs, C, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. JAMA. 2010; 304(9):967-75.
8. Finch, A, Narod, SA. Quality of life and health status after prophylactic salpingo-oophorectomy in women who carry a BRCA mutation: A review. Maturitas. 2011.
9. Domchek, SM, Friebel, TM, Neuhausen, SL, Wagner, T, Evans, G, Isaacs, C, et al. Mortality after bilateral salpingo-oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective cohort study. Lancet Oncol. 2006; 7(3):223-9.
10. Finch, A, Evans, G, Narod, SA. BRCA carriers, prophylactic salpingo-oophorectomy and menopause: clinical management considerations and recommendations. Women's health. 2012; 8(5):543-55.

**Rad:** B012

**Tillstånd:** Epidemiologiskt ökad livstidsrisk för bröstcancer hos kvinna utan påvisad mutation i familjen

**Åtgärd:** Mastektomi för att förebygga bröstcancer

#### Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

#### Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har måttlig till stor svårighetsgrad och att åtgärden har ingen till liten effekt.

#### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär en stor påverkan på livskvalitet och mycket måttlig påverkan på livslängd.

En kvinnas livstidsrisk att insjukna i bröstcancer i Sverige är i storleksordningen 10 procent. Kvinnor som efter cancertgenetisk utredning kommer från familjer med en ansamling av bröstcancerfall, men utan påvisad mutation i bröstcancer-genen (BRCA1- eller BRCA2-genen), bedöms i Sverige i dag vanligen med hjälp av epidemiologiska modeller, till exempel BOADICEA [1] eller Gailmodellen [2]. Deras uppskattade livstidsrisk varierar kraftigt, men ligger ofta mellan 17–30 procent. Den kumulativa bröstcancerinciden- sen enligt BOADICEA upp till 40 års ålder, då gängse mammografiscre- ening startar, kan i dessa fall vara 1,5–2 procent, och efter 40 års ålder i storleksordningen 0,5 procent per år.

#### Vilken effekt har åtgärden?

##### Slutsatser

För kvinnor med epidemiologiskt ökad risk för bröstcancer utan påvisad mutation i familjen ger en riskreducerande mastektomi jämfört med ingen åtgärd

- en relativ riskreduktion på minst 90 procent att insjukna i bröstcan- cer (måttlig evidensstyrka)
- en absolut riskreduktion att drabbas av bröstcancer upp till 0,4–1,8 procentenheter per år (låg evidensstyrka)
- en ökad bröstcancerspecifik överlevnad på 0,02–0,5 procentenheter per år (låg evidensstyrka).

Vid de risknivåer som är aktuella hos individer med på epidemiologisk bas definierad bröstcancer-risk (till exempel efter negativ BRCA1- och BRCA2- testning i familjen) är nivån på reduktionen sådan att det kliniska värdet i de flesta fall kan ifrågasättas. Bättre riskprediktionsmodeller kan i framtiden komma att innebära en förändring i detta avseende.

### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Åtgärden har negativa effekter eftersom den innebär ett invasivt omfattande kirurgiskt ingrepp på friska individer, och kan leda till negativa effekter i form av nedsatt självaktning, sexuell funktion och tillfredsställelse med kroppsutseendet.

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

Randomiserade studier saknas. Granskningen baseras på fem studier identifierade inom en systematisk översikt [3] från 2010 som rapporterar data baserat på kohortstudier och fallbeskrivningar. Studierna är heterogena avseende sina studiepopulationer, framförallt avseende risknivå att insjukna i bröstcancer och uppskattar storleken på effekten av åtgärden på olika sätt. De aktuella fem studierna i den systematiska översikten inkluderar totalt 1 472 individer och avser i första hand kvinnor som bedömts ha en riskökning på ärftlig bas utan identifierad mutation i BRCA1-genen eller BRCA2-genen [4-8].

### *Saknas någon information i studierna?*

Det saknas data från studierna på effekten avseende den totala överlevnaden. Det saknas detaljerade upplysningar om individuell risk med hänsyn tagen till alla kända riskfaktorer. Det finns inga metoder att prediktera bröstcancerriks som till exempel tar hänsyn till alla kända riskfaktorer för sjukdomen, till exempel lågpenetranta riskalleler och mammografisk densitet. Det kan finnas individer med en betydande individuell risk baserat på denna typ av riskfaktorer som vi i dag inte kan identifiera.

Pågående forskning kommer att öka kunskapen på detta område. Fallen är identifierade i ett tidsintervall då handläggning avseende adjuvant terapi skiljer sig tydligt från vad som är gängse i dag.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet.

### *Referenser*

1. Antoniou, AC, Pharoah, PP, Smith, P, Easton, DF. The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancer. *Br J Cancer*. 2004; 91(8):1580-90.
2. Gail, MH, Brinton, LA, Byar, DP, Corle, DK, Green, SB, Schairer, C, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst*. 1989; 81(24):1879-86.
3. Lostumbo, L, Carbine, NE, Wallace, J. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; (11):CD002748.
4. Geiger, AM, Yu, O, Herrinton, LJ, Barlow, WE, Harris, EL, Rolnick, S, et al. A population-based study of bilateral prophylactic

- mastectomy efficacy in women at elevated risk for breast cancer in community practices. Arch Intern Med. 2005; 165(5):516-20.
5. Hartmann, LC, Schaid, DJ, Woods, JE, Crotty, TP, Myers, JL, Arnold, PG, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. N Engl J Med. 1999; 340(2):77-84.
  6. Borgen, PI, Hill, AD, Tran, KN, Van Zee, KJ, Massie, MJ, Payne, D, et al. Patient regrets after bilateral prophylactic mastectomy. Ann Surg Oncol. 1998; 5(7):603-6.
  7. Evans, DG, Anderson, E, Lalloo, F, Vasen, H, Beckmann, M, Eccles, D, et al. Utilisation of prophylactic mastectomy in 10 European centres. Dis Markers. 1999; 15(1-3):148-51.
  8. Mulvihill, JJ, Safyer, AW, Bening, JK. Prevention in familial breast cancer: counseling and prophylactic mastectomy. Prev Med. 1982; 11(5):500-11.

## Tillstånd och åtgärder – diagnostik

**Rad:** B014

**Tillstånd:** Bröstcancer

**Åtgärd:** MRT för planering av primär bröstkirurgisk åtgärd

### Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

### Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att det vetenskapliga underlaget är otillräckligt.

Kommentar: Studier pågår.

### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär en måttlig påverkan på livskvalitet och måttlig påverkan på livslängd.

### Vilken effekt har åtgärden?

### Slutsatser

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av MRT för planering av bröstkirurgisk åtgärd på bröstcancerspecifikt överlevnad hos kvinnor med bröstcancer.

Hos kvinnor med bröstcancer har MRT för planering av bröstkirurgisk åtgärd

- ett positivt prediktivt värde (PPV) för ytterligare ipsilateral bröstcancer på 0,67, konfidensintervall (KI) 0,59–0,74 (låg evidensstyrka)
- ett positivt prediktivt värde (PPV) för kontralateral bröstcancer på 0,37, KI: 0,27–0,47 (låg evidensstyrka).

MRT hos kvinnor med bröstcancer för planering av bröstkirurgisk åtgärd ökar andelen mastektomier i de sant positiva fallen med 8,3 procent (KI: 6,3–11) och i de falskt positiva med 1,7 procent (KI: 0,7–3,8) (låg evidensstyrka).

Det vetenskapliga underlaget är för bristfälligt för att man ska kunna dra några säkra slutsatser. Preoperativ MRT har hög diagnostisk säkerhet, men kan leda till onödiga mastektomier och det är inte visat att överlevnaden i bröstcancer påverkas. Historiska data visar att korrekt utförd bröstbevarande kirurgi i kombination med strålbehandling kontra mastektomi inte visar någon skillnad i överlevnad. MRT som metod utvecklas ständigt, vilket kan tänkas öka den diagnostiska säkerheten. MRT kan användas preoperativt vid svårbedömda fall, exempelvis där trippeldiagnostik inte gett entydiga besked.

*Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Åtgärden kan leda till onödiga mastektomier.

*Vilka studier ingår i granskningen?*

Den kliniskt mest relevanta frågan är om preoperativ magnetresonanstomografi (MRT) av bröst har någon påverkan på överlevnaden i bröstcancer genom att påverka den kirurgiska behandlingen. Endast en liten, retrospektiv studie har undersökt detta [1] och påvisade ingen skillnad i bröstcancer-specifik överlevnad för kvinnor som genomgått preoperativ MRT jämfört med de som erhållit standarddiagnostik (mammografi, ultraljud etc.). Solin med flera [1] samt ytterligare en retrospektiv studie [2] rapporterar frekvens av lokala och ipsilaterala återfall. Fischers studie [2] har allvarliga begränsningar, men visar på statistiskt säkerställda skillnader i lokala och ipsilaterala återfall, vilket inte Solins med fleras studie [1] gör (visar ingen skillnad).

Som surrogatmått i avsaknad av överlevnad som effektmått, har de flesta övriga studier analyserat diagnostisk säkerhet (diagnostic accuracy) och frekvens av konvertering från bröstbevarande kirurgi till mastektomi i förhållande till preoperativ MRT. Den senaste systematiska översikten [3] inkluderar 50 artiklar med 10 800 kvinnor i en metaanalys avseende dessa mått. Metaanalysen visar att preoperativ MRT har hög diagnostisk säkerhet, men leder till mer extensiv kirurgi i form av högre frekvens av mastektomier.

### *Saknas någon information i studierna?*

Det saknas studier som utvärderar effekten på bröstcancerspecifik överlevnad.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet.

### *Referenser*

1. Solin, LJ, Orel, SG, Hwang, WT, Harris, EE, Schnall, MD. Relationship of breast magnetic resonance imaging to outcome after breast-conservation treatment with radiation for women with early-stage invasive breast carcinoma or ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol.* 2008; 26(3):386-91.
2. Fischer, U, Zachariae, O, Baum, F, von Heyden, D, Funke, M, Liersch, T. The influence of preoperative MRI of the breasts on recurrence rate in patients with breast cancer. *Eur Radiol.* 2004; 14(10):1725-31.
3. Plana, MN, Carreira, C, Muriel, A, Chiva, M, Abaira, V, Emparanza, JI, et al. Magnetic resonance imaging in the preoperative assessment of patients with primary breast cancer: systematic review of diagnostic accuracy and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2011.

**Rad:** B019

**Tillstånd:** Bröstcancer, före och efter operation

**Åtgärd:** Bedömning vid multidisciplinär konferens

Rekommendation

I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

*Motivering till rekommendation*

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har stor svårighetsgrad och att åtgärden ger förutsättningar för korrekt fortsatt handläggning.

*Hur allvarligt är tillståndet?*

Tillståndet har en stor sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär en liten påverkan på livskvalitet och stor påverkan på livslängd.

*Vilken effekt har åtgärden?*

*Slutsatser*

För kvinnor med bröstcancer ger bedömning vid multidisciplinär konferens före och efter operation jämfört med ingen

- en förbättrad överlevnad (relativ risk (RR) 0,84, konfidensintervall (KI) 0,75–0,94) (låg evidensstyrka)
- en bättre patienttillfredsställelse när det gäller delaktighet i terapibeslut och involvering av närstående (låg evidensstyrka)
- en bättre optimerad behandling (låg evidensstyrka).

#### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Frågan har inte studerats, men det är svårt att se om gruppen fungerar bra. En dysfunktionell grupp med bristande kompetens kan naturligtvis leda till felaktiga beslut.

#### *Vilka studier ingår i granskningen?*

I granskningen ingår fem observationsstudier vilka avhandlar specifikt MDT och dessa har granskats avseende olika utfall [1-5].

#### *Saknas någon information i studierna?*

Evidensen för att vi förbättrar sjukdomens förlopp är låg, men handläggningen blir sannolikt mycket bättre [6].

#### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet.

#### *Referenser*

1. Gillis, CR, Hole, DJ. Survival outcome of care by specialist surgeons in breast cancer: a study of 3786 patients in the west of Scotland. *BMJ*. 1996; 312(7024):145-8.
2. Gabel, M, Hilton, NE, Nathanson, SD. Multidisciplinary breast cancer clinics. Do they work? *Cancer*. 1997; 79(12):2380-4.
3. Chang, JH, Vines, E, Bertsch, H, Fraker, DL, Czerniecki, BJ, Rosato, EF, et al. The impact of a multidisciplinary breast cancer center on recommendations for patient management: the University of Pennsylvania experience. *Cancer*. 2001; 91(7):1231-7.
4. Dooley, WC, Bong, J, Parker, J. Mechanisms of improved outcomes for breast cancer between surgical oncologists and general surgeons. *Ann Surg Oncol*. 2011; 18(12):3248-51.
5. Houssami, N, Sainsbury, R. Breast cancer: multidisciplinary care and clinical outcomes. *Eur J Cancer*. 2006; 42(15):2480-91.
6. Patkar, V, Acosta, D, Davidson, T, Jones, A, Fox, J, Keshtgar, M. Cancer multidisciplinary team meetings: evidence, challenges, and the role of clinical decision support technology. *International Journal of Breast Cancer*. 2011; 2011:831605.



**Rad:** B020a

**Tillstånd:** Bröstcancer, invasiv, ER-positiv, opererad

**Åtgärd:** 21 gene Recurrence Score (Oncotype Dx) inför ställningstagande till tilläggsbehandling av kemoterapi utöver endokrin behandling

#### Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

#### Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att det vetenskapliga underlaget är otillräckligt.

Kommentar: Studier pågår.

#### *Hur allvarligt är tillståndet?*

Tillståndet har en stor sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär en stor påverkan på livskvalitet och måttlig påverkan på livslängd.

#### *Vilken effekt har åtgärden?*

#### *Slutsatser*

- För kvinnor med invasiv nodnegativ ER-positiv bröstcancer som opererats och som fått endokrin behandling finns data som visar på prognostiskt värde hos Recurrence Score (RS) (låg evidensstyrka).
- För kvinnor med invasiv ER-positiv bröstcancer som opererats och som fått endokrin behandling finns data som påvisar att RS kan stratifiera grupper som har olika stor nytta av tilläggsbehandling (kemoterapi) utöver endokrin behandling (mycket låg till låg evidensstyrka).

#### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

#### *Vilka studier ingår i granskningen?*

Studier som identifierats är uteslutande retrospektiva [1-5] och utgörs främst av retrospektiva analyser i delar av material från kliniska studier som designats för annat ändamål. Två huvudgrupper av studier har identifierats:

- Studier som utvärderar Recurrence score (RS) som prognostisk faktor för patienter med invasiv ER-positiv bröstcancer som fått endokrin behandling eller endokrin behandling med kemoterapi.
- Studier som utvärderar RS som prediktiv faktor för svar på tilläggsbehandling med kemoterapi utöver endokrin behandling för patienter med invasiv ER-positiv bröstcancer.

Utöver publicerade resultat finns två stora randomiserade studier (RCT), TAILORx och RxPONDER, som ännu inte publicerats. TAILORx (~10 000 patienter) är utformad för att avgöra om endokrin behandling ger sämre utfall än kemoterapi utöver endokrin behandling hos patienter med invasiv Nod-negativ, ER- och/eller PgR-positiv bröstcancer med intermediärt RS.

Inklusion av patienter i TAILORx är avslutad och resultat förväntas 2015. RxPONDER är utformad för att avgöra tilläggsnytta av kemoterapi utöver endokrin behandling hos patienter med invasiv Nod-positiv (1–3 positiva lymfnoder), ER- och/eller PgR-positiv bröstcancer med lågt till intermediärt RS. Inklusion av patienter i RxPONDER pågår; målsättningen är att inkludera 4 000 patienter.

Evidensgradering av effekt av åtgärd baserad på randomiserade kontrollerade studier (RCT) kan göras först efter det att resultat från TAILORx, RxPONDER eller annan RCT är tillgängliga.

### *Saknas någon information i studierna?*

För stratifiering av nodnegativ invasiv ER-positiv bröstcancer i grupper som har olika stor nytta av tilläggsbehandling (kemoterapi) utöver endokrin behandling saknas valideringsstudier i oberoende patientmaterial som inte använts vid utveckling av RS.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Om inga högriskpatienter felaktigt diagnostiseras som lågriskpatienter innebär användande av 21 gene Recurrence Score inför ställningstagande till tilläggsbehandling utöver endokrin behandling hos kvinnor opererade för invasiv ER-positiv bröstcancer en låg kostnad per kvalitetsjusterade levnadsår för kvinnor med nodnegativ bröstcancer och en låg till måttlig kostnad per kvalitetsjusterade levnadsår för kvinnor med nodpositiv bröstcancer.

Om högriskpatienter felaktigt diagnostiseras som lågriskpatienter kan användandet istället leda till hälsoförluster. Resultaten bör därför hanteras med försiktighet.

För ytterligare information avseende vilka antaganden som gjorts i det hälsoekonomiska underlaget och detaljer i den hälsoekonomiska analysen se bilagan för hälsoekonomi.

### *Referenser*

1. Paik, S, Shak, S, Tang, G, Kim, C, Baker, J, Cronin, M, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2004; 351(27):2817-26.
2. Paik, S, Tang, G, Shak, S, Kim, C, Baker, J, Kim, W, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006; 24(23):3726-34.
3. Albain, KS, Barlow, WE, Shak, S, Hortobagyi, GN, Livingston, RB, Yeh, IT, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-

- positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11(1):55-65.
4. Habel, LA, Shak, S, Jacobs, MK, Capra, A, Alexander, C, Pho, M, et al. A population-based study of tumor gene expression and risk of breast cancer death among lymph node-negative patients. *Breast Cancer Res.* 2006; 8(3):R25.
  5. Dowsett, M, Cuzick, J, Wale, C, Forbes, J, Mallon, EA, Salter, J, et al. Prediction of risk of distant recurrence using the 21-gene recurrence score in node-negative and node-positive postmenopausal patients with breast cancer treated with anastrozole or tamoxifen: a TransATAC study. *J Clin Oncol.* 2010; 28(11):1829-34.

**Rad:** B020b

**Tillstånd:** Bröstcancer, utan metastaser

**Åtgärd:** Analys av biomarkörer (MUC1-baserade (CA15–3, CA27.29), CEA, sHER2/ECD samt cirkulerande tumörceller (CTC)) som prognostiska och prediktiva faktorer samt vid behandlingsmonitorering

#### Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

#### Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att det vetenskapliga underlaget är otillräckligt.

#### *Hur allvarligt är tillståndet?*

Tillståndet har en stor sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär en stor påverkan på livskvalitet och stor påverkan på livslängd. En spridd bröstcancer kan inte botas.

#### *Vilken effekt har åtgärden?*

#### *Slutsats*

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att kunna bedöma effekten av analys av biomarkörer (MUC1-baserade (Ca15–3, CA27.29), CEA, sHER2/ECD samt cirkulerande tumörceller (CTC)) som prognostiska och prediktiva faktorer (påvisa tecken till tidig metastasering) samt vid behandlingsmonitorering på överlevnad och livskvalitet hos kvinnor med bröstcancer utan metastaser.

### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Onödig oro och osäkerhet. Ingen bevisad nytta.

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

Granskningen omfattar studier på cirkulerande halter av MUC1-baserade (CA15-3, CA27.29) markörer, Carcinoembryonalt antigen (CEA), cirkulerande ektodomänen av HER2 (sHER2/ECD) samt cirkulerande tumörceller (CTC). Studierna är kraftigt kontaminerade av olika behandlingsarmar. Det finns inga rena markörstudier som kan bedömas. Granskningen är således baserad på en systematisk översikt [1] samt internationella riktlinjer [2-6] för användningen av cirkulerande tumörmarkörer vid primär bröstcancer.

På grund av avsaknad av relevanta studier kan en bedömning enligt GRADE inte genomföras. Enligt samtliga internationella riktlinjer rekommenderas [2-6] inte att cirkulerande markörer analyseras vid primär bröstcancer.

### *Saknas någon information i studierna?*

Se ovan.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet.

### *Referenser*

1. Carney, WP, Neumann, R, Lipton, A, Leitzel, K, Ali, S, Price, CP. Potential clinical utility of serum HER-2/neu oncoprotein concentrations in patients with breast cancer. *Clin Chem.* 2003; 49(10):1579-98.
2. Sturgeon, CM, Duffy, MJ, Stenman, UH, Lilja, H, Brunner, N, Chan, DW, et al. National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. *Clin Chem.* 2008; 54(12):e11-79.
3. Harris, L, Fritsche, H, Mennel, R, Norton, L, Ravdin, P, Taube, S, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007; 25(33):5287-312.
4. Basuyau, JP, Blanc-Vincent, MP, Bidart, JM, Daver, A, Deneux, L, Eche, N, et al. Summary report of the Standards, Options and Recommendations for the use of serum tumour markers in breast cancer: 2000. *Br J Cancer.* 2003; 89 Suppl 1:S32-4.
5. Molina, R, Barak, V, van Dalen, A, Duffy, MJ, Einarsson, R, Gion, M, et al. Tumor markers in breast cancer- European Group on Tumor Markers recommendations. *Tumour Biol.* 2005; 26(6):281-93.
6. Duffy, MJ. Serum tumor markers in breast cancer: are they of clinical value? *Clin Chem.* 2006; 52(3):345-51.

**Rad:** B020c1

**Tillstånd:** Bröstcancer, fjärrmetastaser

**Åtgärd:** Analys av biomarkörer (ej MUC-1-baserade) i blod som prognostiska och prediktiva faktorer samt vid behandlingsmonitorering

#### Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

#### Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att det vetenskapliga underlaget är otillräckligt.

#### *Hur allvarligt är tillståndet?*

Tillståndet har en mycket stor sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär en mycket stor påverkan på livskvalitet och mycket stor påverkan på livslängd.

Sjukdomen kan däremot bromsas med olika terapier och det är därmed viktigt att kunna utvärdera effekt av behandlingen.

#### *Vilken effekt har åtgärden?*

#### *Slutsats*

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att man ska kunna bedöma effekten av analys av biomarkörer (ej MUC-1-baserade) i blod som prognostiska och prediktiva faktorer samt vid behandlingsmonitorering på överlevnad och livskvalitet hos kvinnor med metastaserad bröstcancer.

På grund av avsaknad av ”rena” studier kan en bedömning enligt GRADE inte genomföras. Enligt samtliga internationella riktlinjer rekommenderas inte att cirkulerande markörer analyseras vid metastaserad bröstcancer. Undantaget är dock analys av MUC-1-baserade tumörmarkörer (CA15-3, CA27.29) för att monitorera effekt av behandling vid radiologiskt svårdefinierade metastas loci (se B020c2).

#### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Onödig oro och osäkerhet. Ingen bevisad nytta.

#### *Vilka studier ingår i granskningen?*

Granskningen omfattar studier på cirkulerande halter av MUC-1-baserade (CA15-3, CA27.29) markörer, CEA, sHER2/ECD samt cirkulerande tumör-celler (CTC). För MUC-1-baserade markörer se rad B020c2. Studierna är kraftigt kontaminerade av olika behandlingsarmar. Det finns inga rena markörstudier som kan bedömas. Analysen är således baserad på en systematisk

översikt samt internationella riktlinjer för användningen av cirkulerande tumörmarkörer vid metastaserad bröstcancer. Det pågår en prospektiv studie där terapin är styrd baserat på nivån av cirkulerande tumörceller (CTC) (SWOG S0500) [1]. Denna studie är klar 2015 – först då finns det evidens för värdet av CTC.

#### *Saknas någon information i studierna?*

För de flesta markörerna och effektmått saknas studier på hög nivå.

#### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet.

#### *Referenser*

1. Harris, L, Fritsche, H, Mennel, R, Norton, L, Ravdin, P, Taube, S, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. J Clin Oncol. 2007; 25(33):5287-312.

**Rad:** B020c2

**Tillstånd:** Bröstcancer, fjärrmetastaser

**Åtgärd:** Analys av MUC-1-baserade (CA15-3 och CA27.29) markörer för att monitorera effekt av behandling vid svårdefinierad metastas loci

#### Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

#### *Motivering till rekommendation*

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har mycket stor svårighetsgrad och att åtgärden endast i undantagsfall ger förutsättningar för korrekt fortsatt handläggning.

#### *Hur allvarligt är tillståndet?*

Tillståndet har en mycket stor sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär en mycket stor påverkan på livskvalitet och mycket stor påverkan på livslängd.

Sjukdomen kan däremot bromsas med olika terapier och det är därmed viktigt att kunna utvärdera effekt av behandlingen.

#### *Vilken effekt har åtgärden?*

#### *Slutsats*

- Hos kvinnor med fjärrmetastaserad bröstcancer kan två förhöjda värden (> 25 procents stegring) av MUC-1-baserade (CA15-3 och CA27.29) markörer för att monitorera effekt av behandling vid svårdefinierad metastas loci vara en indikation för att byta eller bryta behandling (mycket låg evidensstyrka).

Ställningstagande för att byta eller bryta behandling ska dock göras tillsammans med imaging och klinisk undersökning.

#### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Onödig oro och osäkerhet. Eventuell nytta vid annars svårmonitorerad metastas loci.

#### *Vilka studier ingår i granskningen?*

Studierna är kraftigt kontaminerade av olika behandlingsarmar. Det finns inga rena markörstudier som kan bedömas. Analysen är således baserad på en systematisk översikt [1] och internationella riktlinjer [2-6] för användningen av cirkulerande tumörmarkörer vid metastaserad bröstcancer.

#### *Saknas någon information i studierna?*

För de flesta markörerna och effektmåtten saknas studier på hög nivå.

#### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet.

#### *Referenser*

1. Carney, WP, Neumann, R, Lipton, A, Leitzel, K, Ali, S, Price, CP. Potential clinical utility of serum HER-2/neu oncoprotein concentrations in patients with breast cancer. Clin Chem. 2003; 49(10):1579-98.
2. Sturgeon, CM, Duffy, MJ, Stenman, UH, Lilja, H, Brunner, N, Chan, DW, et al. National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. Clin Chem. 2008; 54(12):e11-79.
3. Harris, L, Fritsche, H, Mennel, R, Norton, L, Ravdin, P, Taube, S, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. J Clin Oncol. 2007; 25(33):5287-312.
4. Basuyau, JP, Blanc-Vincent, MP, Bidart, JM, Daver, A, Deneux, L, Eche, N, et al. Summary report of the Standards, Options and Recommendations for the use of serum tumour markers in breast cancer: 2000. Br J Cancer. 2003; 89 Suppl 1:S32-4.
5. Molina, R, Barak, V, van Dalen, A, Duffy, MJ, Einarsson, R, Gion, M, et al. Tumor markers in breast cancer- European Group on

- Tumor Markers recommendations. Tumour Biol. 2005; 26(6):281-93.
6. Duffy, MJ. Serum tumor markers in breast cancer: are they of clinical value? Clin Chem. 2006; 52(3):345-51.

**Rad:** B020d

**Tillstånd:** Bröstcancer, invasiv, opererad

**Åtgärd:** Mammaprint för bedömning av metastasrisk och för bedömning av nytta av tilläggsbehandling (kemoterapi) som fått endokrin behandling

Rekommendation											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
<i>Motivering till rekommendation</i>											
Avgörande för rekommendationen är att det vetenskapliga underlaget är otillräckligt.											
Kommentar: Studier pågår.											

*Hur allvarligt är tillståndet?*

Tillståndet har en stor sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär en stor påverkan på livskvalitet och stor påverkan på livslängd.

*Vilken effekt har åtgärden?*

*Slutsatser*

- För kvinnor med opererad invasiv bröstcancer som fått endokrin behandling finns data som visar på prognostiskt värde hos Mammaprint (låg evidensstyrka).

Vid tillståndet tycks åtgärden ge information om återfallsrisk. För material med nodnegativ bröstcancer med cirka 70–80 procent ER-positiva fall påvisas en univariat hazard ratio mellan 1,8–5,1 för uppföljning upp till 10 år. Vid kortare uppföljning (5 år) eller vid analys vid 5 år (censoring) påvisas större prognostiskt värde. Ett par negativa fynd redovisas där signifikans inte uppnås [1, 2].

- För kvinnor med opererad invasiv bröstcancer som fått endokrin behandling finns data som påvisar att Mammaprint kan stratifiera grupper som har olika stor nytta av tilläggsbehandling (kemoterapi) utöver endokrin behandling (mycket låg till låg evidensstyrka).



Åtgärden tycks stratifiera grupper av bröstcancerpatienter som har olika stor nytta av tilläggsbehandling. För heterogent material med analys vid 5 års uppföljning påvisas univariat hazard ratio (HR) för effekt av kemoterapi för återfall i högriskgruppen respektive lågriskgruppen på 0,35 respektive 0,26. Det vetenskapliga underlaget för en direkt bedömning av tilläggsnytta är osäkert till otillräckligt och skattning av effekt är osäker.

#### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

#### *Vilka studier ingår i granskningen?*

I granskningen ingår sju studier som utvärderar Mammaprint som prognostisk faktor för patienter med invasiv bröstcancer [1-7] och en studie som utvärderar Mammaprint som prediktiv faktor för svar på tilläggsbehandling med kemoterapi utöver endokrin behandling för patienter med invasiv bröstcancer [8]. Patientpopulationer som studerats är huvudsakligen heterogena med avseende på ER-status och är huvudsakligen konsekutiva serier utifrån tillgänglighet av material (tumörvävnad för analys) och klinisk information.

Utöver publicerade resultat finns en stor randomiserad studie, MINDACT, som ännu inte publicerats och med målsättningen att inkludera 6 000 patienter. Kortfattat är MINDACT (NCT00433589) utformad för att bland annat avgöra om endokrin behandling ger sämre utfall än kemoterapi utöver endokrin behandling hos patienter med invasiv nodnegativ eller nodpositiv (N1-3) bröstcancer som av Mammaprint grupperats till låg återfallsrisk, men som med konventionella kriterier grupperats till hög återfallsrisk. Evidensgradering av effekt av åtgärd baserad på randomiserade kontrollerade studier (RCTs) kan göras först efter det att resultat från MINDACT eller annan RCT är tillgängliga.

#### *Saknas någon information i studierna?*

Det saknas studier i patientpopulationer med enhetlig adjuvant behandling. Det saknas även studier som direkt utvärderar Mammaprint i invasiv ER-positiv bröstcancer som fått endokrin behandling eller kemoterapi utöver endokrin behandling.

#### *Hälsoekonomisk bedömning*

Baserat på detta underlag innebär användande av Mammaprint inför ställningstagande till tilläggsbehandling utöver endokrin behandling hos kvinna opererad för invasiv, ER-positiv, nodnegativ bröstcancer en hälsoförlust. Dessa resultat är emellertid baserade på osäkra underlag och bör hanteras med stor försiktighet i väntan på nyare studier.

För ytterligare information avseende vilka antaganden som gjorts i det -  
cthälsoekonomiska underlaget och detaljer i den hälsoekonomiska analysen se bilagan för hälsoekonomi.

## *Referenser*

1. Wittner, BS, Sgroi, DC, Ryan, PD, Bruinsma, TJ, Glas, AM, Male, A, et al. Analysis of the MammaPrint breast cancer assay in a predominantly postmenopausal cohort. *Clin Cancer Res.* 2008; 14(10):2988-93.
2. Mook, S, Schmidt, MK, Weigelt, B, Kreike, B, Eekhout, I, van de Vijver, MJ, et al. The 70-gene prognosis signature predicts early metastasis in breast cancer patients between 55 and 70 years of age. *Ann Oncol.* 2010; 21(4):717-22.
3. van de Vijver, MJ, He, YD, van't Veer, LJ, Dai, H, Hart, AA, Voskuil, DW, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med.* 2002; 347(25):1999-2009.
4. Buyse, M, Loi, S, van't Veer, L, Viale, G, Delorenzi, M, Glas, AM, et al. Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98(17):1183-92.
5. Bueno-de-Mesquita, JM, Linn, SC, Keijzer, R, Wesseling, J, Nuyten, DS, van Krimpen, C, et al. Validation of 70-gene prognosis signature in node-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2009; 117(3):483-95.
6. Mook, S, Schmidt, MK, Viale, G, Pruneri, G, Eekhout, I, Floore, A, et al. The 70-gene prognosis-signature predicts disease outcome in breast cancer patients with 1-3 positive lymph nodes in an independent validation study. *Breast Cancer Res Treat.* 2009; 116(2):295-302.
7. Mook, S, Knauer, M, Bueno-de-Mesquita, JM, Retel, VP, Wesseling, J, Linn, SC, et al. Metastatic potential of T1 breast cancer can be predicted by the 70-gene MammaPrint signature. *Ann Surg Oncol.* 2010; 17(5):1406-13.
8. Knauer, M, Mook, S, Rutgers, EJ, Bender, RA, Hauptmann, M, van de Vijver, MJ, et al. The predictive value of the 70-gene signature for adjuvant chemotherapy in early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010; 120(3):655-61.

**Rad:** B021a

**Tillstånd:** Bröstcancer, invasiv, före neoadjuvant behandling

**Åtgärd:** Sentinel node där mikroskopisk analys visar pN0

#### Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

#### Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad och att åtgärden ger förutsättningar för korrekt fortsatt handläggning.

Kommentar: Standardbehandling vid primär bröstcancer. Nationell multicenterstudie planeras i Sverige.

#### *Hur allvarligt är tillståndet?*

Tillståndet har en mycket stor sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär en stor påverkan på livskvalitet och mycket stor påverkan på livslängd.

#### *Vilken effekt har åtgärden?*

#### *Slutsatser*

Hos kvinnor med invasiv bröstcancer med kliniskt friska lymfkörtlar som planeras för neoadjuvant terapi har analys av sentinel node-biopsi

- en detektionsfrekvens på 89–99,5 procent (måttlig evidensstyrka)
- en falsk negativ andel på 5–10 procent (måttlig evidensstyrka).

Sentinel node-biopsi före neoadjuvant behandling hos patienter med invasiv bröstcancer som är kliniskt lymfkörtelnegativa har en detektionsfrekvens på 89–99,5 procent och en falsk negativ andel på 5–10 procent, vilket ligger helt i nivå med åtgärden vid primär operation utan föregående systemisk terapi för bröstcancer. Sentinel node-biopsi före neoadjuvant terapi är därmed lika tillförlitlig som staging-metod som vid primär kirurgi utan föregående systemisk terapi.

För patienter med pN0 på sentinel node-biopsi före neoadjuvant systembehandling borde konsekvensen av sentinel node-biopsi med pN0 vara jämförbar med konsekvensen för patienter som planeras för primär kirurgi där man avstår från kompletterande axillutrymning. Undantaget är de patienter som under pågående neoadjuvant systemterapi progredierar, vilka bör axillutrymmas i samband med operationen.

#### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Allergi mot blåfärg kan förekomma.

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

I granskningen ingår en systematisk översikt med 2 148 personer [1], en metaanalys med 1 799 personer [2], två kohortstudier med 575 [3] respektive 2 234 personer [4]. Det är en stor överlappning mellan översikterna när det gäller inkluderade studier.

### *Saknas någon information i studierna?*

Det saknas information om konsekvensen av att avstå från kompletterande axillutrymning eller strålbehandling vid negativ sentinel node-biopsi (pN0) före systemisk neoadjuvant behandling avseende överlevnad och livskvalitet. Det finns dock ingen anledning att anta att konsekvensen av att avstå från axillutrymning och postoperativ strålbehandling skulle vara annorlunda för patienter som planeras för neoadjuvant behandling än för de patienter som primärt opereras och därefter får systemisk terapi. Patienter som planeras för primär kirurgi med pN0 på sentinel node-biopsin genomgår i dag inte axillutrymning och strålbehandling oavsett pT utan negativ påverkan på överlevnad.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet.

### *Referenser*

1. van Deurzen, CH, Vriens, BE, Tjan-Heijnen, VC, van der Wall, E, Albregts, M, van Hilligersberg, R, et al. Accuracy of sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: a systematic review. *Eur J Cancer*. 2009; 45(18):3124-30.
2. Kelly, AM, Dwamena, B, Cronin, P, Carlos, RC. Breast cancer sentinel node identification and classification after neoadjuvant chemotherapy-systematic review and meta analysis. *Acad Radiol*. 2009; 16(5):551-63.
3. Hunt, KK, Yi, M, Mittendorf, EA, Guerrero, C, Babiera, GV, Bedrosian, I, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy is accurate and reduces the need for axillary dissection in breast cancer patients. *Ann Surg*. 2009; 250(4):558-66.
4. Kuehn, T, Bauerfeind, I, Fehm, T, Fleige, B, Hausschild, M, Helms, G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *The lancet oncology*. 2013; 14(7):609-18.

**Rad:** B021b

**Tillstånd:** Bröstcancer, invasiv, före neoadjuvant behandling

**Åtgärd:** Sentinel node, där mikroskopisk analys visar pN1

#### Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

#### Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att det vetenskapliga underlaget är otillräckligt.

Kommentar: Standardbehandling efter neoadjuvant terapi är axillutrymning.

#### *Hur allvarligt är tillståndet?*

Tillståndet har en mycket stor sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär en stor påverkan på livskvalitet och mycket stor påverkan på livslängd.

#### *Vilken effekt har åtgärden?*

#### *Slutsatser*

Hos kvinnor med invasiv bröstcancer med kliniskt friska lymfkörtlar som planeras för neoadjuvant terapi har analys av sentinel node-biopsi

- en detektionsfrekvens på 89–99,5 procent (måttlig evidensstyrka)
- en falsk negativ andel på 5–10 procent (måttlig evidensstyrka).

För kvinnor som identifierats ha pN1 efter sentinel node-biopsi före neoadjuvant systembehandling

- är värdet av förnyad sentinel node-biopsi efter genomförd neoadjuvant behandling oklar (låg evidensstyrka)
- är standardbehandling fortfarande axillutrymning efter neoadjuvant terapi.

Sentinel node-biopsi före neoadjuvant behandling hos patienter med invasiv bröstcancer som är kliniskt lymfkörtelnegativa har en detektionsfrekvens på 89–99,5 procent och en falsk negativ andel på 5–10 procent, vilket ligger helt i nivå med åtgärden vid primär operation utan föregående systemisk terapi för bröstcancer. Sentinel node-biopsi före neoadjuvant terapi är därmed lika tillförlitlig som staging-metod som vid primär kirurgi utan föregående systemisk terapi.

Sentinel node-biopsi efter neoadjuvant behandling hos patienter som varit lymfkörtelpositiva före start av behandling, men konverterat till kliniskt lymfkörtelnegativa efter systemisk terapi, har en lägre detektionsfrekvens

(cirka 80–84 procent) och en högre falskt negativ andel, cirka 20 procent (låg evidensstyrka).

### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Allergi mot blåfärg kan förekomma.

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

I granskningen ingår en systematisk översikt med 2 148 personer [1], en metaanalys med 1 799 personer [2] och två kohortstudier med 575 [3] respektive 2 234 personer [4]. Det är en stor överlappning mellan översikterna när det gäller inkluderade studier.

### *Saknas någon information i studierna?*

Det saknas tillräcklig information om värdet av sentinel node-biopsi efter neoadjuvant terapi för patienter som före behandling varit pN1 och konverterat till pN0 efter systemisk terapi. Hittills publicerade studier indikerar en lägre detektionsfrekvens liksom en högre falskt negativ andel än vad som eftersträvas vid sentinel node-biopsi vid primär kirurgi. Ytterligare studier behövs därför innan förändrad strategi avseende lokal behandling av axillen kan införas för denna patientgrupp.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet.

### *Referenser*

1. van Deurzen, CH, Vriens, BE, Tjan-Heijnen, VC, van der Wall, E, Albregts, M, van Hilligersberg, R, et al. Accuracy of sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: a systematic review. *Eur J Cancer*. 2009; 45(18):3124-30.
2. Kelly, AM, Dwamena, B, Cronin, P, Carlos, RC. Breast cancer sentinel node identification and classification after neoadjuvant chemotherapy-systematic review and meta analysis. *Acad Radiol*. 2009; 16(5):551-63.
3. Hunt, KK, Yi, M, Mittendorf, EA, Guerrero, C, Babiera, GV, Bedrosian, I, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy is accurate and reduces the need for axillary dissection in breast cancer patients. *Ann Surg*. 2009; 250(4):558-66.
4. Kuehn, T, Bauerfeind, I, Fehm, T, Fleige, B, Hausschild, M, Helms, G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *The lancet oncology*. 2013; 14(7):609-18.

**Rad:** B024

**Tillstånd:** Bröstcancer, lokoregionalt återfall, fjärrmetastaser, ställningstagande till systemisk behandling

**Åtgärd:** Ny analys av ER, PR och HER2.

#### Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

#### Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har mycket stor svårighetsgrad och att åtgärden ger förutsättningar för korrekt fortsatt handläggning.

Kommentar: Åtgärden förändrar handläggningen hos var sjätte till sjunde patient.

#### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär en mycket stor påverkan på livskvalitet och mycket stor påverkan på livslängd.

Majoriteten av kvinnor med spridd bröstcancersjukdom överlever ett eller flera år och enstaka individer kan överleva 10 år eller mer. Det är prognostiskt ogynnsamt med kort tid mellan primärtumör och recidivdiagnos samt flera spridningslokaler. Spridning till skelettet innebär allmänt bättre prognos i jämförelse med spridning till de inre organen.

#### Vilken effekt har åtgärden?

##### Slutsatser

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att kunna bedöma effekten av provtagning genom ny analys av ER, PR och HER2 på livskvalitet och risk för förtida död.

Hos kvinnor med fjärrmetastaser för ställningstagande till systemisk behandling genom ny analys av ER, PR och HER2

- förändras ER hos cirka 13–23 procent av patienterna med tumörprogression (låg evidensstyrka)
- förändras PR hos cirka 31–42 procent av patienterna med tumörprogression (låg evidensstyrka)
- förändras HER2 hos cirka 6–17 procent av patienterna med tumörprogression (låg evidensstyrka).

Resultat från kohortstudier stödjer uppfattningen att en kliniskt relevant proportion av kvinnor förändrar behandlingsprediktiva markörer mellan primärtumör och recidiv. I de två prospektiva studierna förändrade 12,6 procent (10,2–16,0 procent) av patienterna ER-status, 31,2 procent (24,8–40,4 procent) PR-status och 5,5 procent (2,9–9,6 procent) HER2-status mellan primärtumör och recidiv. I kohortstudierna förändrade 23,3 procent ER-status (14,5–32,5 procent), 42,4 procent PR-status (38,5–48,6 procent) och 17,3 procent (6,0–33,3 procent) HER2-status mellan primärtumör och recidiv.

En betydande andel patienter med systemrecidiv förändrar ER-, PR- och HER2-status jämfört med markörstatus i primärtumören. Givet att inga randomiserade kliniska studier har gjorts är evidensen låg. Vidare har patienter med förändring av markörstatus mellan primärtumör och recidiv visat statistisk signifikant skild totalöverlevnad jämfört med patienter med stabil markörstatus.

#### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Allvarliga biverkningar efter biopsi såsom kraftig blödning är mycket ovanliga. Dock känner en mindre andel patienter stark oro inför biopsitillfället.

#### *Vilka studier ingår i granskningen?*

I granskningen ingår inga randomiserade kontrollerade studier eller kohortstudier av recidivbehandlingsrespons givet ER-, PR- eller HER2-status i recidiv eftersom det för närvarande inte finns några publicerade artiklar i ämnet.

Bedömningen som är gjord har istället utvärderat förändring av markörstatus i primärtumör jämfört med recidiv hos samma patient för ställningstagande om ny analys av ER, PR och HER2 vid val av systemisk behandling. Underlaget är baserat på tio kohortstudier, varav två prospektiva kohortstudier [1, 2] avseende uppföljning från recidiv, med sammanlagt 1 290 kvinnor med känd hormonreceptorstatus (ER och PR) samt 2 013 kvinnor med HER2-status. Bedömningen av ER, PR och HER2 diskordans mellan primärtumör och recidiv hos samma patient är gjord separat för varje markör. De två prospektiva kohortstudierna BRITS [2] och DESTINY [3] inkluderade totalt 231 patienter för att utvärdera förändring av markörerna ER, PR och HER2 mellan primärtumör och recidiv [1-3]. Resterande nio studier är kohortstudier varav fyra studier utvärderade förändring av hormonreceptorstatus [4-7] i primärtumör och recidiv samt åtta studier förändring av HER2-status [4-6, 8-12]. En studie inkluderade endast primärtumör hos HER2-positiva patienter [11].

Det sekundära effektmåttet var totalöverlevnad givet stabilt eller förändrat marköruttryck. Totalöverlevnad avseende förändring av ER-status analyseras i två kohortstudier (687 patienter) [6, 7] samt tre kohortstudier (885 patienter) [6, 11, 12] för förändring av HER2-status.



### *Saknas någon information i studierna?*

För närvarande finns inga randomiserade kontrollerade studier av respons av recidivbehandling givet markörstatus i recidiv.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet.

### *Referenser*

1. Amir, E, Clemons, M, Purdie, CA, Miller, N, Quinlan, P, Geddie, W, et al. Tissue confirmation of disease recurrence in breast cancer patients: pooled analysis of multi-centre, multi-disciplinary prospective studies. *Cancer Treat Rev.* 2012; 38(6):708-14.
2. Thompson, AM, Jordan, LB, Quinlan, P, Anderson, E, Skene, A, Dewar, JA, et al. Prospective comparison of switches in biomarker status between primary and recurrent breast cancer: the Breast Recurrence In Tissues Study (BRITS). *Breast Cancer Res.* 2010; 12(6):R92.
3. Amir, E, Miller, N, Geddie, W, Freedman, O, Kassam, F, Simmons, C, et al. Prospective study evaluating the impact of tissue confirmation of metastatic disease in patients with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2012; 30(6):587-92.
4. Curigliano, G, Bagnardi, V, Viale, G, Fumagalli, L, Rotmensz, N, Aurilio, G, et al. Should liver metastases of breast cancer be biopsied to improve treatment choice? *Ann Oncol.* 2011; 22(10):2227-33.
5. Idirisinghe, PK, Thike, AA, Cheok, PY, Tse, GM, Lui, PC, Fook-Chong, S, et al. Hormone receptor and c-ERBB2 status in distant metastatic and locally recurrent breast cancer. Pathologic correlations and clinical significance. *Am J Clin Pathol.* 2010; 133(3):416-29.
6. Liedtke, C, Broglio, K, Moulder, S, Hsu, L, Kau, SW, Symmans, WF, et al. Prognostic impact of discordance between triple-receptor measurements in primary and recurrent breast cancer. *Ann Oncol.* 2009; 20(12):1953-8.
7. Lindstrom, LS, Karlsson, E, Wilking, UM, Johansson, U, Hartman, J, Lidbrink, EK, et al. Clinically used breast cancer markers such as estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2 are unstable throughout tumor progression. *J Clin Oncol.* 2012; 30(21):2601-8.
8. Fabi, A, Di Benedetto, A, Metro, G, Perracchio, L, Nistico, C, Di Filippo, F, et al. HER2 protein and gene variation between primary and metastatic breast cancer: significance and impact on patient care. *Clin Cancer Res.* 2011; 17(7):2055-64.
9. Gancberg, D, Di Leo, A, Cardoso, F, Rouas, G, Pedrocchi, M, Paesmans, M, et al. Comparison of HER-2 status between primary breast cancer and corresponding distant metastatic sites. *Ann Oncol.* 2002; 13(7):1036-43.

10. Lower, EE, Glass, E, Blau, R, Harman, S. HER-2/neu expression in primary and metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2009; 113(2):301-6.
11. Niikura, N, Liu, J, Hayashi, N, Mittendorf, EA, Gong, Y, Palla, SL, et al. Loss of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) expression in metastatic sites of HER2-overexpressing primary breast tumors. *J Clin Oncol.* 2012; 30(6):593-9.
12. Wilking, U, Karlsson, E, Skoog, L, Hatschek, T, Lidbrink, E, Elmberger, G, et al. HER2 status in a population-derived breast cancer cohort: discordances during tumor progression. *Breast Cancer Res Treat.* 2011; 125(2):553-61.

**Rad:** B025a

**Tillstånd:** Bröstcancer, invasiv, opererad

**Åtgärd:** Bedömning av vaskulär invasion på hematoxylinfärgade snitt som prognostisk faktor

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

*Motivering till rekommendation*

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har stor svårighetsgrad och att åtgärden endast i undantagsfall ger förutsättningar för korrekt fortsatt handläggning.

*Hur allvarligt är tillståndet?*

Tillståndet har en stor sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär en stor påverkan på livskvalitet och stor påverkan på livslängd.

*Vilken effekt har åtgärden?*

*Slutsats*

- Hos kvinnor som opererats för invasiv bröstcancer har bedömning av vaskulär invasion på hematoxylinfärgade snitt som prognostisk faktor en spännvidd av hazard ratio (HR) på 1,30–3,55 för totalöverlevnad (mycket låg evidensstyrka).

*Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

*Vilka studier ingår i granskningen?*

I underlaget ingår nio studier [1-9] som alla är retrospektiva med lång uppföljningstid (4–17 år). Studier med mindre än 1 000 patienter är exklude-

rade. Totalt ingår 32 904 patienter, varav 15 659 patienter kommer från samma studie. Alla studierna är gjorda på selekterade material. Äldre patienter är underrepresenterade. Ingen av patienterna i studierna har fått den medicinska tilläggsbehandling som används i dag.

### *Saknas någon information i studierna?*

Alla de faktorer som i dag används rutinemässigt ingår inte. I två av studierna har man inte gjort någon multivariatanalys [3, 6]. Adekvata multivariatanalys har bara utförts i två av studierna [1, 2].

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet.

### *Referenser*

1. Ejlertsen, B, Jensen, MB, Rank, F, Rasmussen, BB, Christiansen, P, Kroman, N, et al. Population-based study of peritumoral lymphovascular invasion and outcome among patients with operable breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2009; 101(10):729-35.
2. Mansell, J, Monypenny, IJ, Skene, AI, Abram, P, Carpenter, R, Gattuso, JM, et al. Patterns and predictors of early recurrence in postmenopausal women with estrogen receptor-positive early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2009; 117(1):91-8.
3. Viale, G, Giobbie-Hurder, A, Gusterson, BA, Maiorano, E, Mastropasqua, MG, Sonzogni, A, et al. Adverse prognostic value of peritumoral vascular invasion: is it abrogated by adequate endocrine adjuvant therapy? Results from two International Breast Cancer Study Group randomized trials of chemoendocrine adjuvant therapy for early breast cancer. *Ann Oncol.* 2010; 21(2):245-54.
4. Colleoni, M, Rotmensz, N, Maisonneuve, P, Sonzogni, A, Pruneri, G, Casadio, C, et al. Prognostic role of the extent of peritumoral vascular invasion in operable breast cancer. *Ann Oncol.* 2007; 18(10):1632-40.
5. Lee, AH, Pinder, SE, Macmillan, RD, Mitchell, M, Ellis, IO, Elston, CW, et al. Prognostic value of lymphovascular invasion in women with lymph node negative invasive breast carcinoma. *Eur J Cancer.* 2006; 42(3):357-62.
6. Woo, CS, Silberman, H, Nakamura, SK, Ye, W, Sposto, R, Colburn, W, et al. Lymph node status combined with lymphovascular invasion creates a more powerful tool for predicting outcome in patients with invasive breast cancer. *Am J Surg.* 2002; 184(4):337-40.
7. Fisher, ER, Anderson, S, Tan-Chiu, E, Fisher, B, Eaton, L, Wolmark, N. Fifteen-year prognostic discriminants for invasive breast carcinoma: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol-06. *Cancer.* 2001; 91(8 Suppl):1679-87.

8. Pinder, SE, Ellis, IO, Galea, M, O'Rourke, S, Blamey, RW, Elston, CW. Pathological prognostic factors in breast cancer. III. Vascular invasion: relationship with recurrence and survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1994; 24(1):41-7.
9. Davis, BW, Gelber, R, Goldhirsch, A, Hartmann, WH, Hollaway, L, Russell, I, et al. Prognostic significance of peritumoral vessel invasion in clinical trials of adjuvant therapy for breast cancer with axillary lymph node metastasis. *Hum Pathol*. 1985; 16(12):1212-8.

**Rad:** B025b

**Tillstånd:** Bröstcancer, invasiv, opererad

**Åtgärd:** Histopatologiskt omhändertagande av preparatet med storsnittsteknik

#### Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

#### Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har stor svårighetsgrad och att åtgärden ger i vissa fall förutsättningar för korrekt fortsatt handläggning.

#### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär en stor påverkan på livskvalitet och stor påverkan på livslängd.

#### Vilken effekt har åtgärden?

#### Slutsats

- För kvinnor som opererats för invasiv bröstcancer ger histopatologiskt omhändertagande av preparatet med storsnittsteknik bättre dokumentation av tumörens storlek, utbredning och multifokalitet jämfört med traditionell teknik, men huruvida detta minskar risken för lokala återfall och/eller förbättrar överlevnaden är ej visat, men strategin leder sannolikt till flera omoperationer vars nytta alltså ej är visad (låg evidensstyrka).

Storsnittstekniken resulterar i bättre dokumentation av morfologiska prognostiska parametrar jämfört med traditionell metod.

Enligt litteraturgenomgången är storsnittstekniken betydligt effektivare och punktligare i dokumentering av invasiva tumörers storlek, multifokalitet, tumörens utbredning (extent) och resektionsränder jämfört med traditionell metod. Erfarenheterna visar att storsnittet med fördel kan korreleras

med radiologiska fynd och användas på kliniska-radiologiska-patologiska ronder.

#### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

#### *Vilka studier ingår i granskningen?*

I granskningen ingår fyra retrospektiva observationsstudier [1-4] och en prospektiv studie [5]. De är eniga i att evidentera storsnittsteknikens fördelar jämfört med den traditionella samplingsmetoden; ingen studie som har jämfört dessa metoder har visat omvänt resultat. Trots att fördelarna med denna teknik är kända från 1960-talet, används storsnittstekniken sällan inom bröstpatologin i världen. Svenska patologlaboratorier använder dock metoden som rutin i vissa områden, framför allt inom prostatapatologin. Vår litteraturgenomgång liksom erfarenheter från flera laboratorier i Sverige visar att storsnittstekniken är fördelaktig även inom bröstpatologin.

#### *Saknas någon information i studierna?*

Randomiserade studier saknas.

#### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet.

#### *Referenser*

1. Gibbs, NM. Large paraffin sections and chemical clearance of axillary tissues as a routine procedure in the pathological examination of the breast. *Histopathology*. 1982; 6(5):647-60.
2. Jackson, PA, Merchant, W, McCormick, CJ, Cook, MG. A comparison of large block macrosectioning and conventional techniques in breast pathology. *Virchows Arch*. 1994; 425(3):243-8.
3. Mechine-Neuville, A, Chenard, MP, Gairard, B, Mathelin, C, Bellocq, JP. [Large sections in routine breast pathology. A technique adapted to conservative surgery]. *Ann Pathol*. 2000; 20(3):275-9.
4. Tot, T. Cost-benefit analysis of using large-format histology sections in routine diagnostic breast care. *Breast*. 2010; 19(4):284-8.
5. Tucker, FL. Imaging-Assisted Large-Format Breast Pathology: Program Rationale and Development in a Nonprofit Health System in the United States. *International Journal of Breast Cancer*. 2012; 2012:16.

**Rad:** B027

**Tillstånd:** Bröstcancer, misstänkt återfall, oklara fynd vid konventionell utredning

**Åtgärd:** Återfallsdiagnostik och kartläggning av utbredning med PET-DT

#### Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

#### Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har mycket stor svårighetsgrad och att åtgärden endast i undantagsfall ger förutsättningar för korrekt fortsatt handläggning.

Kommentar: Åtgärden leder till förändrad handläggning hos var fjärde till tionde patient.

#### *Hur allvarligt är tillståndet?*

Tillståndet har en mycket stor sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär en mycket stor påverkan på livskvalitet och mycket stor påverkan på livslängd.

Återfall av bröstcancer är ett allvarligt tillstånd, mindre allvarligt om enbart ett lokalt återfall föreligger, men mycket allvarligt om fjärrmetastasering föreligger, antingen ensamt eller i kombination med ett lokalt återfall.

#### *Vilken effekt har åtgärden?*

#### *Slutsatser*

Vid misstänkt återfall av bröstcancer och oklara fynd vid konventionell utredning ger återfallsdiagnostik och kartläggning av utbredning med PET-DT, med 18-fluorodeoxyglukos (FDG) som PET-markör

- en signifikant högre sensitivitet, men ingen skillnad i specificitet, jämfört med enbart DT eller enbart PET. Samma resultat sågs oavsett tumörlokalisering (låg evidensstyrka).
- en högre sensitivitet men samma specificitet som skelettskintigrafi (låg evidensstyrka)
- terapiändring i 11–25 procent av fallen (låg evidensstyrka).

PET som tillägg till konventionell röntgenologisk utredning (DT, skelettskintigrafi) ger tilläggsinformation vid oklara DT-fynd. På patientbas uppvisar PET en högre sensitivitet och specificitet än konventionella diagnostiska metoder för att lokalisera tumör. I de studier som enbart behandlade frågan om skelettmetastaser sågs en högre specificitet för FDG-PET. FDG-PET för att detektera antal tumörlokaliseringar, men på patientbasis presterade PET-DT och skelettskintigrafi likvärdigt. PET-DT har en högre sensitivitet, men

samma specificitet som skelettskintigrafi. Sammanfattningsvis finns belegg för att PET-DT tillför information av kliniskt värde, som en tilläggsundersökning, vid oklara fynd vid konventionell utredning (DT, skelettskintigrafi, ultraljud).

#### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Åtgärden PET-DT leder i sig inte till några biverkningar, fränsett eventuell reaktion på DT-kontrastmedel om sådan används. En PET-DT-undersökning kan dock leda till ytterligare utredningar, av oväntade eller oförklarade FDG-upptag. Detta kan dock medföra positiva konsekvenser om det leder till adekvata behandlingsåtgärder.

#### *Vilka studier ingår i granskningen?*

I granskningen ingår en stor systematisk översikt publicerad av National Institute for Health (2010) [1]. Den inkluderar totalt 28 studier. Positronemissionstomografi (PET) har alltmer och snabbt ersatts av PET-DT, men i översikten ingår främst studier baserade på PET-undersökningar. Alla PET-undersökningar i Sverige i dag görs i kombination med DT, det vill säga som samtidiga PET-DT-undersökningar och en större vikt har därför lagts vid resultat där PET-DT utförts, men det har inte varit möjligt att enbart analysera studier med PET-DT eftersom dessa blir alltför få.

#### *Saknas någon information i studierna?*

Det saknas information om huruvida åtgärden – PET-DT-undersökningen – leder till förbättrad tumörkontroll och eventuellt ökad överlevnadstid.

#### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet.

#### *Referenser*

1. Pennant, M, Takwoingi, Y, Pennant, L, Davenport, C, Fry-Smith, A, Eisinga, A, et al. A systematic review of positron emission tomography (PET) and positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) for the diagnosis of breast cancer recurrence. Health Technol Assess. 2010; 14(50):1-103.

**Rad:** B028a

**Tillstånd:** Bröstcancer, primärt lokalt avancerad

**Åtgärd:** Kartläggning av tumörutbredning med PET-DT

#### Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

#### Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har mycket stor svårighetsgrad och att åtgärden endast i undantagsfall ger förutsättningar för korrekt fortsatt handläggning.

#### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär en mycket stor påverkan på livskvalitet och mycket stor påverkan på livslängd.

Lokalt avancerad bröstcancer är ett mycket allvarligt tillstånd.

#### Vilken effekt har åtgärden?

#### Slutsatser

- Det saknas vetenskapligt underlag för att bedöma om kartläggning av tumörutbredning med PET-DT vid primärt lokalt avancerad bröstcancer ger ökad tumörkontroll eller ökad överlevnad.

Vid lokalt avancerad bröstcancer ger kartläggning av tumörutbredning med PET-DT (jämfört med enbart DT)

- information som på ett avgörande sätt påverkar behandlingsbeslut hos 8–17 procent av patienterna (måttlig till hög evidensstyrka)
- en sensitivitet om 96–100 procent jämfört med DT 60–86 procent med en nära nog likvärdig specificitet; 90–98 procent respektive 83–86 procent (måttlig evidensstyrka).

Avseende skelettmetastasering tycks FDG-PET-DT (FDG: fluorodeoxyglukos) och skelettskintigrafi vara likvärdiga på patientbasis medan PET-DT fångar fler lesioner än skelettskintigrafi.

- PET med fulldos DT kan ersätta DT i utredningen av fjärrspridning, inklusive parasternalt körtelengagemang. Det är dock inte klarlagt om PET-DT kan ersätta skelettskintigram (måttlig till hög evidensstyrka).

En fördel för patient och sjukvården kan vara att all information fångas i en undersökning.



### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Åtgärden PET-DT leder i sig inte till några biverkningar, men kan leda till ytterligare utredningar av oväntade PET-fynd. Detta kan dock i sig vara positivt då ett antal (få) andra tumörer diagnosticerats med möjlighet till riktad behandling.

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

I granskningen ingår sju observationsstudier [1-7] varav två [3, 4] är retrospektiva. Endast studier där en kombinationsundersökning med PET och DT utförts har tagits med, eftersom detta är det enda förekommande i dag. Totalt 640 patienter med lokalt avancerad bröstcancer ingår i dessa studier (i två studier [1, 7] ingår även ett antal patienter med tidig bröstcancer och dessa har då plockats bort ur analysen). Sensitivitet och specificitet för diagnostik av icke-axillära metastaser finns redovisat i de flesta studierna, men inte i alla. Av större intresse är de resultat som leder till förändring i behandlingen, framförallt om detta leder till förbättrad tumörkontroll, i form av ökad lokoregional kontroll eller överlevnad. Data för tumörkontroll och överlevnad finns inte redovisade.

### *Saknas någon information i studierna?*

Information om huruvida den förändrade behandlingen leder till önskade effekter med ökad tumörkontroll och eventuellt ökad överlevnad saknas.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet.

### *Referenser*

1. Aukema, TS, Straver, ME, Peeters, MJ, Russell, NS, Gilhuijs, KG, Vogel, WV, et al. Detection of extra-axillary lymph node involvement with FDG PET/CT in patients with stage II-III breast cancer. *Eur J Cancer*. 2010; 46(18):3205-10.
2. Fuster, D, Duch, J, Paredes, P, Velasco, M, Munoz, M, Santamaria, G, et al. Preoperative staging of large primary breast cancer with [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography compared with conventional imaging procedures. *J Clin Oncol*. 2008; 26(29):4746-51.
3. Koolen Bb Fau - Vrancken Peeters, M-JTFD, Vrancken Peeters Mj Fau - Aukema, TS, Aukema Ts Fau - Vogel, WV, Vogel Wv Fau - Oldenburg, HSA, Oldenburg Hs Fau - van der Hage, JA, van der Hage Ja Fau - Hoefnagel, CA, et al. 18F-FDG PET/CT as a staging procedure in primary stage II and III breast cancer: comparison with conventional imaging techniques  
Effect of (18)F-FDG PET/CT imaging in patients with clinical Stage II and III breast cancer. (1573-7217 (Electronic)).

4. Segaert, I, Mottaghy, F, Ceyskens, S, De Wever, W, Stroobants, S, Van Ongeval, C, et al. Additional value of PET-CT in staging of clinical stage IIB and III breast cancer. *Breast J.* 2010; 16(6):617-24.
5. Groheux D Fau - Moretti, J-L, Moretti JI Fau - Baillet, G, Baillet G Fau - Espie, M, Espie M Fau - Giacchetti, S, Giacchetti S Fau - Hindie, E, Hindie E Fau - Hennequin, C, et al. Effect of (18)F-FDG PET/CT imaging in patients with clinical Stage II and III breast cancer. (0360-3016 (Print)).
6. Groheux, D, Giacchetti, S, Espie, M, Vercellino, L, Hamy, AS, Delord, M, et al. The yield of 18F-FDG PET/CT in patients with clinical stage IIA, IIB, or IIIA breast cancer: a prospective study. *J Nucl Med.* 2011; 52(10):1526-34.
7. Niikura, N, Costelloe, CM, Madewell, JE, Hayashi, N, Yu, TK, Liu, J, et al. FDG-PET/CT compared with conventional imaging in the detection of distant metastases of primary breast cancer. *Oncologist.* 2011; 16(8):1111-9.

**Rad:** B028b

**Tillstånd:** Bröstcancer, lokalt avancerad, neoadjuvant behandling pågår

**Åtgärd:** Utvärdering av tidig respons på neoadjuvant kemoterapi med PET-DT

#### Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

#### Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att det vetenskapliga underlaget är otillräckligt.

Kommentar: Studier pågår. Åtgärden jämförd med B022a.

#### *Hur allvarligt är tillståndet?*

Tillståndet har en mycket stor sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär en mycket stor påverkan på livskvalitet och mycket stor påverkan på livslängd. Lokalt avancerad bröstcancer har en mycket stor svårighetsgrad.

#### *Vilken effekt har åtgärden?*

#### *Slutsats*

För kvinnor med lokalt avancerad bröstcancer som erhåller neoadjuvant behandling har utvärdering av tidig respons på neoadjuvant kemoterapi med PET-DT

- en sensitivitet på 84 procent och en specificitet på 66 procent samt en diagnostisk odds ratio (OR) på 11,90 för detektion av respons på kemoterapi, där effekten av kemoterapi på FDG-upptaget jämfördes med tumörrespons vid histopatologisk undersökning efter bröstcanceroperationen (måttlig evidensstyrka) [1].

Att notera är att metoden att värdera fluorodeoxyglukos-upptaget (FDG) med SUV (Standardized Uptake Value) eller med kvantitativa metoder som tar hänsyn till kinetiken (hastighet av FDG-upptag) påverkar resultatet. Studier som innehåller information om kinetiken ger högre grad av korrelation mellan metabola förändringar under kemoterapi och tumörrespons. Även när i behandlingsförloppet den utvärderande PET-undersökningen görs är av betydelse. Prediktionsförmågan är större om den utvärderande PET-undersökningen görs efter 1–2 cykler kemoterapi jämfört med när den görs efter slutförd kemoterapi. Endast i en studie (53 patienter) [2] studeras eventuell korrelation mellan minskat FDG-upptag efter neoadjuvant kemoterapi och överlevnad. Man finner här att en kraftig nedgång av FDG-metabolismen (definierat som mer än medianvärdet) korrelerar till längre överlevnad än vad en låg eller måttlig nedgång gör.

#### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

PET-DT-undersökningen ger ungefär samma stråldos som vid en datortomografiundersökning och innebär i sammanhanget inga risker. Någon överkänslighet för FDG finns inte noterat. PET-DT-undersökningen kan innebära fynd av hittills okända hypermetabola områden som i sin tur kan kräva utredning för att utesluta andra tumörlokaler.

#### *Vilka studier ingår i granskningen?*

I granskningen ingår en metaanalys baserad på 19 publikationer, 2 retrospektiva observationsstudier och 17 prospektiva observationsstudier. Sammanlagt 786 patienter utgör underlaget för denna metaanalys [1]. Utöver denna metaanalys har 3 publikationer som inte återfanns i metaanalysen studerats [2-4]. Totalt baseras resultaten på 945 patienter som genomgått PET-DT under eller efter neoadjuvant kemoterapi vid lokalt avancerad bröstcancer.

#### *Saknas någon information i studierna?*

För klinisk användbarhet saknas en randomiserad behandlingsstudie där man utifrån den metabola terapiresponsen anpassar fortsatt behandlingstintensitet.

#### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet.

### *Referenser*

1. Wang, Y, Zhang, C, Liu, J, Huang, G. Is 18F-FDG PET accurate to predict neoadjuvant therapy response in breast cancer? A meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2012; 131(2):357-69.
2. Dunnwald, LK, Gralow, JR, Ellis, GK, Livingston, RB, Linden, HM, Specht, JM, et al. Tumor metabolism and blood flow changes by positron emission tomography: relation to survival in patients treated with neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26(27):4449-57.
3. Duch, J, Fuster, D, Munoz, M, Fernandez, PL, Paredes, P, Fontanillas, M, et al. 18F-FDG PET/CT for early prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009; 36(10):1551-7.
4. Dunnwald, LK, Doot, RK, Specht, JM, Gralow, JR, Ellis, GK, Livingston, RB, et al. PET tumor metabolism in locally advanced breast cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy: value of static versus kinetic measures of fluorodeoxyglucose uptake. *Clin Cancer Res.* 2011; 17(8):2400-9.

# Kirurgi vid bröstcancer

---

## Därför belyser vi området

Mer än 8 000 individer får en bröstcancerdiagnos varje år. Av alla årliga bröstcancerfall är cirka 30–40 män. Dessa individer ska i princip behandlas som kvinnor med motsvarande stadium och egenskaper.

Kirurgi är basen i modern multimodal behandling av primär bröstcancer och ductal cancer in situ (DCIS). Av de patienter som årligen får dessa diagnoser genomgår cirka 90 procent kirurgisk behandling. De patienter som inte genomgår kirurgisk behandling har redan vid diagnostillfället konstaterade fjärrmetastaser eller är på grund av samsjuklighet inte aktuella för kirurgi.

Det kirurgiska ingreppet innebär att man tar bort tumörvävnad i bröstet genom bröstbevarande kirurgi eller mastektomi. Samtidig görs en stadielin- delning av armhålans lymfkörtel genom en sentinel node-diagnostik (under- sökning av den så kallade portvaktslymfkörteln). I Sverige är det i dag rutin att analysera sentinel node-körteln (eller körtlarna) med ett intraoperativt fryssnitt vid unifokal bröstcancer utan preoperativ diagnostiserad lymfkör- telmetastasering. Vid påvisad metastasering kan därför en kompletterande axillutrymning göras vid det primära kirurgiska ingreppet.

Bröstrekonstruktion i samband med mastektomi används i dag i ökande omfattning i landet. Neoadjuvant systembehandling före kirurgi kan erbjuda till patienter med större operabla tumörer där neoadjuvant terapi bedöms medföra en möjlighet att genomföra bröstbevarande kirurgi i stället för mastektomi.

Det nationella bröstcancerregistret visar att det finns regionala skillnader i användningen av sentinel node-diagnostik och bröstrekonstruktion i sam- band med mastektomi. Därutöver finns det skillnader i andelen kvinnor som genomgår bröstbevarande kirurgi respektive mastektomi som inte kan för- klaras av ojämlig tillgång till rekonstruktionskirurgi eller neoadjuvant be- handling.

## Detta ingår i området

Denna uppdatering av riktlinjerna för bröstcancervård fokuserar på områden där det nationella bröstcancerregistret har påvisat skillnader i användningen av kirurgiska metoder. Uppdateringen innefattar inte rekommendationer om redan etablerade tekniker.

Riktlinjerna uppmärksammar särskilt de utökade indikationerna för senti- nel node-tekniken vid neoadjuvant behandling, multifokal cancer och DCIS. Kompletterande axillutrymning är i dag standardbehandling vid konstaterad metastas i sentinel node. Effekten av denna åtgärd är dock ifrågasatt vid begränsad metastasering i lymfkörtlarna, det vill säga vid så kallade mikro- metastaser, och ingår därför i området.

I området ingår även en granskning av effekterna av bröstrekonstruktioner i samband med mastektomi (omedelbar rekonstruktion) och efter mastektomi (sen rekonstruktion) på återfall och dödlighet i sjukdomen samt livskvalitet och bieffekter. Bröstrekonstruktioner har även granskats hälsoekonomiskt.

Även användningen av profylaktisk kontralateral mastektomi efter tidigare bröstcancerdiagnos hos patienter utan ökad genetisk risk ingår i området, eftersom ingreppet utförs i ökande omfattning internationellt. Metastaskirurgi vid spridd bröstcancer efterfrågas allt oftare. Anledningen är att en effektiv systembehandling har medfört att allt fler patienter med god respons på denna kan ha enstaka kvarvarande metastaser som är möjliga att operera. Socialstyrelsen har därför granskat kirurgisk exstirpation av levermetastaser.

## Tillstånd och åtgärder

**Rad:** B031

**Tillstånd:** Bröstcancer, invasiv, mikrometastas vid definitivt patologisk-anatomiska diagnosvar (PAD) efter sentinel node

**Åtgärd:** Axillutrymning

### Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

### Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att det vetenskapliga underlaget är otillräckligt.

Kommentar: Åtgärden är tidigare standardbehandling vid mikrometastas i sentinel nodel där ingreppets effekt på överlevnad är tveksam. Långtidsuppföljning saknas. En svensk kohortstudie planeras.

### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär en måttlig påverkan på livskvalitet och måttlig påverkan på livslängd.

Prognosen för kvinnor med invasiv bröstcancer och konstaterade mikrometastaser i sentinel node är något sämre än för dem utan känd metastasering. För majoriteten av kvinnor med mikrometastaser i sentinel node är dock prognosen god förutsatt att adekvat adjuvant behandling ges i form av strålbehandling vid bröstbevarande kirurgi och systemisk terapi.

### Vilken effekt har åtgärden?

#### Slutsatser

Hos kvinnor med invasiv bröstcancer där sentinel node visat mikrometastas vid definitivt PAD

- ses ingen negativ påverkan på överlevnad genom att avstå från axillutrymning eller positiv påverkan genom att utföra axillutrymning (0 procent) (låg evidensstyrka)
- finns det 0–4,6 procents risk att utveckla ett axillrecidiv om man avstår från kompletterande axillutrymning (låg evidensstyrka).

Risken för biverkningar av en kompletterande axillutrymning är väl dokumenterad.

Vad gäller risk för återfall i armhålan, så är risken låg att utveckla axillrecidiv totalt, varför detta utfallsmått är osäkert att studera.

Risken för att det ska finnas ytterligare metastasering i resterande lymfkörtlar i armhålan är 7–20 procent vid mikrometastas i sentinel node. En kompletterande axillutrymning avlägsnar dessa metastaser. Effekten av detta kan delas upp i:

1. Finns det någon nytta i sig av att avlägsna metastatiska körtlar avseende överlevnad och återfallsrisk?
2. Påverkar kunskapen om ytterligare metastasering valet av tilläggsbehandling och påverkar detta i sig prognosen?

Överlevnaden tycks inte påverkas av att man låter bli att göra en axillutrymning. Dock verkar risken att utveckla ett axillrecidiv vara något högre. Eventuella skillnader mellan att komplettera med axillutrymning eller inte minskar om tilläggsbehandling (strålbehandling och systemisk terapi) ges.

#### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

En kompletterande axillutrymning medför betydande morbiditet som möjligen är ännu högre om man utför den kompletterande operationen i en andra seans.

#### *Vilka studier ingår i granskningen?*

Två randomiserade kontrollerade studier ingår [1, 2]. I en studie har man inkluderat kvinnor med 1–2 lymfkörtelmetastaser i sentinel node-biopsin, såväl mikro- som makrometastaser, som randomiserats till axillutrymning eller inte. Studien inkluderade endast kvinnor som opererats med bröstbevarande kirurgi följt av strålbehandling mot kvarvarande bröstvävnad. En betydande andel av patienterna fick adjuvant kemoterapi. Ingen extra strålning har getts mot armhålan och den övriga tilläggsbehandlingen gavs enligt lokala vårdprogram. Studiearmarna är välbalanserade och ingen påverkan på överlevnad eller återfall i armhålan har setts efter cirka 5 år. Dock avbröts studien i förtid eftersom få dödsfall inträffade. Man har också kritiserat studien för att ha låg statistisk styrka (power) eftersom den bara inkluderar kvinnor med god prognos. Det som talar för att man skulle kunna undvika en axillutrymning vid mikrometastas är att studien, med dess fel och brister, inkluderat upp till 2 makrometastaser och trots detta inte påvisat någon negativ överlevnadseffekt av att avstå från axillutrymning. I den andra randomiserade studien inkluderades patienter med såväl mikro- som submikrometastaser [2]. Även denna studie avbröts i förtid på grund av låg inklusionstakt, men inte heller i denna studie fanns någon positiv eller negativ effekt på överlevnad av att avstå från kompletterande axillutrymning. Studien inkluderade även mastektomerade kvinnor.

Tre registerstudier [3-5] har därutöver granskats med prospektivt insamlade data som studerat prognosen för kvinnor med mikrometastas i sentinel node som inte genomgått någon kompletterande axillutrymning. Studierna inkluderar flera tusen kvinnor från USA och Holland. Det är självklart en kraftig överrepresentation av kvinnor med god prognos och man har försökt att korrigera för detta i analyserna.



Slutligen ingår en systematisk översikt [6] av 15 studier från olika centrum. De enskilda studierna har inga kontrollgrupper och någon tyngd ges inte åt detta arbete.

### *Saknas någon information i studierna?*

Vad som inte specifikt studerats är nyttan av tilläggsbehandling baserat på fyndet av mikrometastas. Det saknas tillräckliga uppgifter om patienter som genomgått mastektomi utan efterföljande strålbehandling där man avstått från axillutrymning. Data från långtidsuppföljning längre än 10 år saknas i samtliga studier.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet.

### *Referenser*

1. Giuliano, AE, Hunt, KK, Ballman, KV, Beitsch, PD, Whitworth, PW, Blumencranz, PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*; 2011. p. 569-75.
2. Galimberti, V, Cole, BF, Zurrada, S, Viale, G, Luini, A, Veronesi, P, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *The lancet oncology*. 2013; 14(4):297-305.
3. Yi, M, Giordano, SH, Meric-Bernstam, F, Mittendorf, EA, Kuerer, HM, Hwang, RF, et al. Trends in and outcomes from sentinel lymph node biopsy (SLNB) alone vs. SLNB with axillary lymph node dissection for node-positive breast cancer patients: experience from the SEER database. *Ann Surg Oncol*. 2010; 17 Suppl 3:343-51.
4. Bilimoria, KY, Bentrem, DJ, Hansen, NM, Bethke, KP, Rademaker, AW, Ko, CY, et al. Comparison of sentinel lymph node biopsy alone and completion axillary lymph node dissection for node-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009; 27(18):2946-53.
5. Pepels, MJ, de Boer, M, Bult, P, van Dijck, JA, van Deurzen, CH, Menke-Pluymers, MB, et al. Regional recurrence in breast cancer patients with sentinel node micrometastases and isolated tumor cells. *Ann Surg*. 2012; 255(1):116-21.
6. Pepels, MJ, Vestjens, JH, de Boer, M, Smidt, M, van Diest, PJ, Borm, GF, et al. Safety of avoiding routine use of axillary dissection in early stage breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat*. 2011; 125(2):301-13.

**Rad:** B034

**Tillstånd:** Bröstcancer, invasiv, multifokal, multicentrisk

**Åtgärd:** Sentinel node med intraoperativt fryssnitt och vid metastas i sentinel node axillutrymning i samma seans

#### Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

#### Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad och att åtgärden ger förutsättningar för korrekt fortsatt handläggning.

#### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär en stor påverkan på livskvalitet och mycket stor påverkan på livslängd.

Det finns en risk för att felaktig stadiindelning kan medföra underbehandling och därigenom högre risk för återfall och död.

#### Vilken effekt har åtgärden?

##### Slutsatser

För kvinnor med invasiv, multifokal eller multicentrisk bröstcancer har sentinel node med intraoperativt fryssnitt och vid metastas i sentinel node axillutrymning i samma seans

- en detektionsfrekvens på 90–100 procent (måttlig evidensstyrka)
- en falskt negativ andel på 0–33 procent (måttlig evidensstyrka).

Betydande heterogenitet finns mellan de ingående studierna. I de större studierna och i en nyligen publicerad metaanalys ligger falskt negativ andel i nivå med den för unifokala tumörer. Slutsatsen blir därför att sentinel node-diagnostik kan användas på samma sätt vid multifokal cancer som vid unifokal cancer.

#### Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Allergi mot blåfärg kan förekomma, men är sällsynt. Det förekommer hos cirka 0,8 procent. Metoden medför betydande minskning av postoperativa armbesvär.

#### Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår 3 metaanalyser som vardera inkluderar 26, 16 respektive 8 studier som dock delvis är överlappande [1-3].

### *Saknas någon information i studierna?*

Ingen relevant information saknas i studierna. Dock har inte axillutrymning gjorts på alla bröstcancerfall i studierna.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet.

### *Referenser*

1. Spillane, AJ, Brennan, ME. Accuracy of sentinel lymph node biopsy in large and multifocal/multicentric breast carcinoma – a systematic review. *Eur J Surg Oncol*. 2011; 37(5):371-85.
2. Bendifallah, S, Werkoff, G, Borie-Moutafoff, C, Antoine, M, Chopier, J, Gligorov, J, et al. Multiple synchronous (multifocal and multicentric) breast cancer: clinical implications. *Surg Oncol*. 2010; 19(4):e115-23.
3. Moody, LC, Wen, X, McKnight, T, Chao, C. Indications for sentinel lymph node biopsy in multifocal and multicentric breast cancer. *Surgery*. 2012; 152(3):389-96.

**Rad:** B035

**Tillstånd:** Bröstcancer, lokaliserad ductal cancer in situ (DCIS)

**Åtgärd:** Adjuvant strålbehandling efter bröstbevarande kirurgi

#### Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

#### *Motivering till rekommendation*

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har måttlig svårighetsgrad och att åtgärden ger måttlig till stor effekt.

### *Hur allvarligt är tillståndet?*

Tillståndet har en måttlig sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär en måttlig påverkan på livskvalitet och liten påverkan på livslängd. Om man inte opererar alls kommer många av dessa kvinnor att utveckla en invasiv bröstcancer. Återfall efter en primäroperation är i hälften av fallen invasiv cancer. Man har inte kunnat påvisa en minskad dödlighet för dem som återfaller, men ett återfall innebär en ny operation och oftast någon form av tilläggsbehandling.

### *Vilken effekt har åtgärden?*

### *Slutsats*

Hos kvinnor med lokaliserad ductal cancer in situ (DCIS) som genomgått bröstbevarande kirurgi ger adjuvant strålbehandling

- en absolut minskning av risken för lokalt återfall med 15 procentenheter vilket motsvarar 54 procent relativ riskreduktion jämfört med ingen strålbehandling (hög evidensstyrka).

Effekten av adjuvant strålbehandling efter bröstbevarande kirurgi var högre hos kvinnor över 50 år, men oberoende av upptäcktssätt, tumörbildande ductal cancer in situ (DCIS), förekomst av nekroser och kärngradering. Samtliga undergrupper av patienter hade signifikant effekt av strålbehandling på lokalrecidivrisken.

### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Strålbehandling mot det opererade bröstet har kända och väldokumenterade sidoeffekter. Denna tilläggsbehandling har länge använts efter bröstbevarande kirurgi för invasiv bröstcancer och tekniken utvecklas hela tiden.

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

Under de senaste 20 åren har resultat från 4 randomiserade kontrollerade studier publicerats och 2010 kom en systematisk översikt av dessa studier baserad på 10 års uppföljning [1]. Man har i alla studier randomiserat till strålbehandling eller inte efter att bröstbevarande kirurgi kunnat genomföras på grund av en begränsad ductal cancer in situ (DCIS). I stort sett vartannat återfall förebyggs med strålbehandling. Den relativa risken (RR) var 0,46 och den absoluta riskminskningen var 15,2 procent. Ingen av de 4 randomiserade kontrollerade studierna har studerat effekten på bröstcancerrelaterad dödlighet eftersom dessa kvinnor har en mycket god överlevnad [2-5].

Effekten av strålbehandling har dokumenterats för alla studerade subgrupper i studierna.

### *Saknas någon information i studierna?*

Studierna är välgjorda och resultaten pekar samstämmigt åt samma håll.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet.

### *Referenser*

1. Correa, C, McGale, P, Taylor, C, Wang, Y, Clarke, M, Davies, C, et al. Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2010; 2010(41):162-77.
2. Fisher, B, Dignam, J, Wolmark, N, Mamounas, E, Costantino, J, Poller, W, et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical

- Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology; 1998. p. 441-52.
3. Bijker, N, Meijnen, P, Peterse, JL, Bogaerts, J, Van Hoorebeek, I, Julien, JP, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853--a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. J Clin Oncol. 2006; 24(21):3381-7.
  4. Emdin, SO, Granstrand, B, Ringberg, A, Sandelin, K, Arnesson, LG, Nordgren, H, et al. SweDCIS: Radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. Results of a randomised trial in a population offered mammography screening. Acta Oncol. 2006; 45(5):536-43.
  5. Houghton, J, George, WD, Cuzick, J, Duggan, C, Fentiman, IS, Spittle, M. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: randomised controlled trial. Lancet. 2003; 362(9378):95-102.

**Rad:** B037

**Tillstånd:** Bröstcancer, ductal cancer in situ (DCIS), kärnatypi grad 3

**Åtgärd:** Sentinel node

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

*Motivering till rekommendation*

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har måttlig svårighetsgrad och att åtgärden ger förutsättningar för korrekt fortsatt handläggning.

*Hur allvarligt är tillståndet?*

Tillståndet har en måttlig sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär en måttlig påverkan på livskvalitet och liten påverkan på livslängd. Missklassificerad invasiv cancer leder till ökad recidivrisk och för tidig död på grund av underbehandling.

*Vilken effekt har åtgärden?*

*Slutsatser*

Hos kvinnor med ductal cancer in situ (DCIS) med kärnatypi grad 3 ger sentinel node

- positiv biopsi hos 5,4–13,3 procent efter preoperativ diagnos av DCIS på core-biopsi (låg evidensstyrka)
- positiv biopsi hos 0–4 procent efter DCIS på definitivt PAD (låg evidensstyrka)
- en uppgradering till invasiv cancer hos 19–36 procent på definitivt PAD (låg evidensstyrka).

Positiv sentinel node-biopsi sågs i 5,4–13,4 procent av patienter med preoperativt diagnostiserad DCIS. För patienter med DCIS på definitivt PAD låg andelen mellan 0 och 4 procent. En betydande del av patienterna uppgraderades på definitivt PAD till invasiv cancer (19–36 procent) från den preoperativt diagnostiserade DCIS-förändringen. Därför bör sentinel node-biopsi erbjudas patienter med diagnosen DCIS kärnatypi grad 3 på core-biopsi. På patienter som får diagnosen DCIS utan samtidig förekomst av invasiv cancer efter primär kirurgi i bröstet på definitivt PAD, till exempel vid diagnostisk sektor eller som bifynd, behöver sentinel node-biopsi inte utföras i en andra seans.

#### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Majoriteten av patienterna med DCIS (cirka 98 procent) har ingen nytta av ingreppet, men det finns en viss risk för armbesvär (mindre än 5 procent).

#### *Vilka studier ingår i granskningen?*

Litteratursökningen identifierade en systematisk översikt [1], en metaanalys [2], en prospektiv [3] och tre retrospektiva kohortstudier [4-6].

#### *Saknas någon information i studierna?*

Histopatologiskt protokoll varierar avseende antal snitt både i tumör och i sentinel node.

#### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet.

#### *Referenser*

1. van Deurzen, CH, Vriens, BE, Tjan-Heijnen, VC, van der Wall, E, Albrechts, M, van Hilligersberg, R, et al. Accuracy of sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: a systematic review. *Eur J Cancer*. 2009; 45(18):3124-30.
2. Ansari, B, Ogston, SA, Purdie, CA, Adamson, DJ, Brown, DC, Thompson, AM. Meta-analysis of sentinel node biopsy in ductal carcinoma in situ of the breast. *Br J Surg*. 2008; 95(5):547-54.
3. Intra, M, Rotmensz, N, Veronesi, P, Colleoni, M, Iodice, S, Paganelli, G, et al. Sentinel node biopsy is not a standard procedure in ductal carcinoma in situ of the breast: the experience of the

- European institute of oncology on 854 patients in 10 years. Ann Surg. 2008; 247(2):315-9.
4. Hung, WK, Ying, M, Chan, M, Mak, KL, Chan, LK. The impact of sentinel lymph node biopsy in patients with a core biopsy diagnosis of ductal carcinoma in situ. Breast Cancer. 2010; 17(4):276-80.
  5. Han, JS, Molberg, KH, Sarode, V. Predictors of invasion and axillary lymph node metastasis in patients with a core biopsy diagnosis of ductal carcinoma in situ: an analysis of 255 cases. Breast J. 2011; 17(3):223-9.
  6. Miyake, T, Shimazu, K, Ohashi, H, Taguchi, T, Ueda, S, Nakayama, T, et al. Indication for sentinel lymph node biopsy for breast cancer when core biopsy shows ductal carcinoma in situ. Am J Surg. 2011; 202(1):59-65.

**Rad:** B038-39

**Tillstånd:** Bröstcancer, ductal cancer in situ (DCIS) eller invasiv

**Åtgärd:** Primär bröstrekonstruktion med implantat

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

*Motivering till rekommendation*

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har måttlig svårighetsgrad och att åtgärden ger måttlig effekt.

Kommentar: Primärrekonstruktion innebär en lägre kostnad än sen rekonstruktion och ger likvärdiga medicinska resultat (B040)

*Hur allvarligt är tillståndet?*

Tillståndet har en måttlig sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär en måttlig påverkan på livskvalitet och måttlig påverkan på livslängd.

*Vilken effekt har åtgärden?*

*Slutsats*

- För kvinnor med ductal cancer in situ (DCIS) eller invasiv bröstcancer har primär bröstrekonstruktion med implantat eller lambå ingen effekt på återfallsfrekvensen eller överlevnaden (låg evidensstyrka).
- För kvinnor med DCIS eller invasiv bröstcancer har primär bröstrekonstruktion med implantat eller lambå positiv effekt på livskvaliteten (låg evidensstyrka).

Andelen komplikationer ökar hos patienter som röker, och det bör ytterligare stärka behovet av rökstopp hos dessa patienter.

### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

Elva studier ingår beträffande utfallsmåttet återfall och överlevnad [1-11]. Samtliga granskade studier är retrospektiva med 1 kontrollgrupp varav 2 är kohortstudier [6, 10]. Studier utan kontrollgrupp samt få patienter – färre än 100 – har exkluderats. Det finns inga randomiserade studier beträffande återfallsrisk eller överlevnad, det finns dock 2 matchade kohortstudier.

Avseende utfallsmåtten komplikationer och livskvalitet finns endast enstaka mindre randomiserade kontrollerade studier inom området, med en hel del felkällor, varför dessa inte har inkluderats i analysen. Observationsstudierna inom området är ofta små, saknar kontrollgrupp eller har för kort uppföljningstid för att säkert kunna utvärdera resultaten.

Det finns några bra systematiska översikter som drar samma slutsatser, och man kan utifrån dessa konstatera att resultaten visar på ett ökat välbefinnande och bättre kroppsuppfattning efter rekonstruktion, men att övriga parametrar är svåra att dra några slutsatser från.

### *Saknas någon information i studierna?*

Inte aktuellt.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Kostnaden för sen rekonstruktion är högre än omedelbar och kostnaden för rekonstruktion med lambå är klart högre än med implantat. Huruvida dessa högre kostnader kan uppvägas av ett bättre resultat i termer av ökad livskvalitet är för närvarande oklart.

För ytterligare information avseende vilka antaganden som gjorts i det hälsoekonomiska underlaget och detaljer i den hälsoekonomiska analysen se bilagan för hälsoekonomi.

### *Referenser*

1. Kroll, SS, Khoo, A, Singletary, SE, Ames, FC, Wang, BG, Reece, GP, et al. Local recurrence risk after skin-sparing and conventional mastectomy: a 6-year follow-up. *Plast Reconstr Surg.* 1999; 104(2):421-5.
2. Simmons, RM, Fish, SK, Gayle, L, La Trenta, GS, Swistel, A, Christos, P, et al. Local and distant recurrence rates in skin-sparing mastectomies compared with non-skin-sparing mastectomies. *Ann Surg Oncol.* 1999; 6(7):676-81.
3. Murphy, RX, Jr., Wahhab, S, Rovito, PF, Harper, G, Kimmel, SR, Kleinman, LC, et al. Impact of immediate reconstruction on the local recurrence of breast cancer after mastectomy. *Ann Plast Surg.* 2003; 50(4):333-8.
4. Greenway, RM, Schlossberg, L, Dooley, WC. Fifteen-year series of skin-sparing mastectomy for stage 0 to 2 breast cancer. *Am J Surg.* 2005; 190(6):918-22.



5. Petit, JY, Gentilini, O, Rotmensz, N, Rey, P, Rietjens, M, Garusi, C, et al. Oncological results of immediate breast reconstruction: long term follow-up of a large series at a single institution. *Breast Cancer Res Treat.* 2008; 112(3):545-9.
6. McCarthy, CM, Pusic, AL, Sclafani, L, Buchanan, C, Fey, JV, Disa, JJ, et al. Breast cancer recurrence following prosthetic, postmastectomy reconstruction: incidence, detection, and treatment. *Plast Reconstr Surg.* 2008; 121(2):381-8.
7. Gerber, B, Krause, A, Dieterich, M, Kundt, G, Reimer, T. The oncological safety of skin sparing mastectomy with conservation of the nipple-areola complex and autologous reconstruction: an extended follow-up study. *Ann Surg.* 2009; 249(3):461-8.
8. Lim, W, Ko, BS, Kim, HJ, Lee, JW, Eom, JS, Son, BH, et al. Oncological safety of skin sparing mastectomy followed by immediate reconstruction for locally advanced breast cancer. *J Surg Oncol.* 2010; 102(1):39-42.
9. Yi, M, Kronowitz, SJ, Meric-Bernstam, F, Feig, BW, Symmans, WF, Lucci, A, et al. Local, regional, and systemic recurrence rates in patients undergoing skin-sparing mastectomy compared with conventional mastectomy. *Cancer.* 2011; 117(5):916-24.
10. Eriksen, C, Frisell, J, Wickman, M, Lidbrink, E, Krawiec, K, Sandelin, K. Immediate reconstruction with implants in women with invasive breast cancer does not affect oncological safety in a matched cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* 2011; 127(2):439-46.
11. Reddy, S, Colakoglu, S, Curtis, MS, Yueh, JH, Ogunleye, A, Tobias, AM, et al. Breast cancer recurrence following postmastectomy reconstruction compared to mastectomy with no reconstruction. *Ann Plast Surg.* 2011; 66(5):466-71.

**Rad:** B040

**Tillstånd:** Bröstcancer, ductal cancer in situ (DCIS) eller invasiv, mastektomi genomförd

**Åtgärd:** Sen bröstrekonstruktion

#### Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

#### *Motivering till rekommendation*

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har måttlig svårighetsgrad och att åtgärden ger måttlig effekt.

Kommentar: Sen rekonstruktion innebär en högre kostnad än primärrekonstruktion och ger sannolikt likvärdiga medicinska resultat (B038-39).

#### *Hur allvarligt är tillståndet?*

Tillståndet har en måttlig sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär en måttlig påverkan på livskvalitet och ingen påverkan på livslängd.

#### *Vilken effekt har åtgärden?*

#### *Slutsatser*

För kvinnor med ductal cancer in situ (DCIS) eller invasiv bröstcancer ger sen rekonstruktion med lambåteknik jämfört med sen rekonstruktion med implantat

- oklar effekt på allmän tillfredsställelse (låg evidensstyrka)
- bättre estetisk tillfredsställelse (låg evidensstyrka)
- ökad risk för allvarliga komplikationer såsom lambånekros, djup ventrombos (DVT), lungemboli, men minskad risk för infektioner (låg evidensstyrka).

#### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Förlust av lambå eller implantat, vilket kan innebära fler operationer än planerat samt förlängd sjukhusvistelse. Infektion, fördröjd sårhäkning och blödning i det nya bröstet och i förekommande fall på tagstället. Misspdydande ärr och rekonstruktioner där patienten inte är tillfreds med resultatet. Systemkomplikationer i form av DVT och lungembolism, sannolikt vanligare vid lambåoperationer. Kronisk smärta i operationsområden, bukvägsbråck (TRAM/DIEP, sannolikt vanligare vid TRAM), påverkan på muskelfunktionen (implantat – m pectoralis major, TRAM/DIEP – m rectus abdominis (sannolikt mer påverkan med TRAM), LD – m latissimus dorsi).

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

I granskningen ingår 3 studier som jämför sen rekonstruktion med latissimus dorsi-rekonstruktion (LD-rekonstruktion) (med eller utan implantat) med implantatrekonstruktion [1-3], 3 studier som jämför LD-rekonstruktion (med eller utan implantat) med bröstbevarande kirurgi med mini LD [2, 4, 5] samt 6 studier som jämför LD (med eller utan implantat) med trans rectus abdominus myocutaneous flap (TRAM)/inferior epigastric perforators (DIEP) [2, 3, 5-8].

### *Saknas någon information i studierna?*

Det saknas välgjorda prospektiva randomiserade studier som jämfört olika rekonstruktionsmetoder liksom en jämförelse med att avstå från åtgärden (icke-rekonstruerad kontrollgrupp). Det finns inga randomiserade kontrollerade studier som behandlar sen rekonstruktion utan postoperativ strålbehandling och specifikt de rekonstruktionsmetoder som undersöks. De observationsstudier som finns innehåller i flertalet fall icke-homogena grupper med blandning av strålbehandlade och icke strålbehandlade patienter, ingen redovisning av andelen strålbehandlade patienter, stjälkade TRAM blandat med fria TRAM. Vissa studier redovisar resultat från sena rekonstruktioner med äldre typer av implantat.

Därmed saknas tillförlitlig evidensbaserad vägledning för metodval. Studier avseende onkologisk säkerhet saknas.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Kostnaden för sen rekonstruktion är högre än omedelbar och kostnaden för rekonstruktion med lambå är klart högre än med implantat. Huruvida dessa högre kostnader kan uppvägas av ett bättre resultat i termer av ökad livskvalitet är för närvarande oklart.

För ytterligare information avseende vilka antaganden som gjorts i det hälsoekonomiska underlaget och detaljer i den hälsoekonomiska analysen se bilagan för hälsoekonomi.

### *Referenser*

1. Fogarty, BJ, Brown, AP, Miller, R, Khan, K. TRAM flap versus nonautologous breast reconstruction: what do patients really think? *Plast Reconstr Surg.* 2004; 113(4):1146-52.
2. Hu, ES, Pusic, AL, Waljee, JF, Kuhn, L, Hawley, ST, Wilkins, E, et al. Patient-reported aesthetic satisfaction with breast reconstruction during the long-term survivorship Period. *Plast Reconstr Surg.* 2009; 124(1):1-8.
3. Keller, A. The deep inferior epigastric perforator free flap for breast reconstruction. *Ann Plast Surg.* 2001; 46(5):474-9; discussion 9-80.
4. Hamdi, M, Weiler-Mithoff, EM, Webster, MH. Deep inferior epigastric perforator flap in breast reconstruction: experience with the first 50 flaps. *Plast Reconstr Surg.* 1999; 103(1):86-95.
5. Munhoz, AM, Aldrighi, C, Montag, E, Arruda, EG, Aldrighi, JM, Filassi, JR, et al. Periareolar skin-sparing mastectomy and latissimus

- dorsi flap with biodimensional expander implant reconstruction: surgical planning, outcome, and complications. *Plast Reconstr Surg.* 2007; 119(6):1637-49; discussion 50-2.
6. Spear, SL, Boehmler, JH, Bogue, DP, Mafi, AA. Options in reconstructing the irradiated breast. *Plast Reconstr Surg.* 2008; 122(2):379-88.
  7. Nahabedian, MY, Momen, B, Galdino, G, Manson, PN. Breast Reconstruction with the free TRAM or DIEP flap: patient selection, choice of flap, and outcome. *Plast Reconstr Surg.* 2002; 110(2):466-75; discussion 76-7.
  8. Tran, NV, Buchel, EW, Convery, PA. Microvascular complications of DIEP flaps. *Plast Reconstr Surg.* 2007; 119(5):1397-405; discussion 406-8.

**Rad:** B041a

**Tillstånd:** Bröstcancer, unilateral invasiv, utan förhöjd risk för kontralateral cancer, ej mutationsbärare

**Åtgärd:** Kontralateral mastektomi

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

*Motivering till rekommendation*

Avgörande för rekommendationen är att åtgärden inte ger någon patientnytta.

Kommentar: Åtgärden kan vara befogad vid asymmetri såsom vid tung byst.

*Hur allvarligt är tillståndet?*

Tillståndet har en liten sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär en liten påverkan på livskvalitet och liten påverkan på livslängd.

Tillståndets svårighetsgrad varierar med tumörstadium och andra prognostiska faktorer. Risken för att utveckla en kontralateral bröstcancer varierar också, och påverkas framförallt av positiv familjeanamnes, ålder och förekomst av risktillstånd i bröstvävnaden. Incidensen av kontralateral bröstcancer har rapporterats i 2,6–21,8 procent av inkluderade studier, men kan vara betydligt högre vid ärftliga risktillstånd.

*Vilken effekt har åtgärden?*

*Slutsatser*

För kvinnor med unilateral invasiv bröstcancer utan förhöjd risk för kontralateral cancer, ej mutationsbärare, leder kontralateral profylaktisk mastektomi till

- en signifikant minskad uppkomst av kontralateral bröstcancer med en hazard ratio (HR) på 0,03–0,05 jämfört med ingen profylaktisk mastektomi (låg evidensstyrka).

Det är osäkert om kontralateral profylaktisk mastektomi påverkar dödlighet, dödlighet i bröstcancer och sjukdomsfri överlevnad (recidiv) (mycket låg evidensstyrka).

#### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Kontralateral profylaktisk mastektomi kan som kirurgisk åtgärd ha biverkningar såsom blödning, smärta, förändring av kroppsbilden med både fysiska och psykiska följder samt risk för kirurgiska komplikationer såsom infektion, serom (ansamling av sårvätska) och blödning eller hematom. De flesta patienter som genomgår kontralateral profylaktisk mastektomi opereras samtidigt eller senare med en bröstrekonstruktion, vilket återigen innebär en risk för kirurgiska komplikationer samt för senare behov av reoperationer, oftast av kosmetiska skäl.

#### *Vilka studier ingår i granskningen?*

I granskningen ingår enbart studier som jämför interventionsgruppen med en kontrollgrupp. Studier som inkluderar patienter med en hög ärftlig risk, med eller utan genmutation, har exkluderats. Det finns inga randomiserade studier som undersöker effekten av kontralateral profylaktisk mastektomi på något av utfallsmåtten (total dödlighet, dödlighet i bröstcancer, uppkomst av kontralateral bröstcancer och sjukdomsfri överlevnad (recidiv)). Sammanlagt ingår 7 studier [1-7] i granskningen varav 6 är del av en systematisk översikt från Cochrane Institute [8]. Alla studier är retrospektiva (2 fallstudier [2, 3], 5 kohortstudier) [1, 4-7], och inkluderar 64–1 072 patienter i interventionsgruppen. Uppföljningstiden varierar 4,3–17,3 år.

#### *Saknas någon information i studierna?*

Ingen av studierna anger någon information om livstidsrisk att insjukna i kontralateral bröstcancer för inkluderade patienter. Där patienter med positiv familjeanamnes har inkluderats anges inte specifikt vilken risk dessa patienter har eller hur många familjemedlemmar som är insjuknade. Flera studier blandar patienter med ett förstadium till bröstcancer (ductal cancer in situ, DCIS) och patienter med invasiv sjukdom. Utfallsmåtten smärta eller assymetri till följd av mastektomi har inte inkluderats i underlaget.

#### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet.

## *Referenser*

1. Herrinton, LJ, Barlow, WE, Yu, O, Geiger, AM, Elmore, JG, Barton, MB, et al. Efficacy of prophylactic mastectomy in women with unilateral breast cancer: a cancer research network project. *J Clin Oncol.* 2005; 23(19):4275-86.
2. McDonnell, SK, Schaid, DJ, Myers, JL, Grant, CS, Donohue, JH, Woods, JE, et al. Efficacy of contralateral prophylactic mastectomy in women with a personal and family history of breast cancer. *J Clin Oncol.* 2001; 19(19):3938-43.
3. Goldflam, K, Hunt, KK, Gershewald, JE, Singletary, SE, Mirza, N, Kuerer, HM, et al. Contralateral prophylactic mastectomy. Predictors of significant histologic findings. *Cancer.* 2004; 101(9):1977-86.
4. Boughey, JC, Hoskin, TL, Degnim, AC, Sellers, TA, Johnson, JL, Kasner, MJ, et al. Contralateral prophylactic mastectomy is associated with a survival advantage in high-risk women with a personal history of breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2010; 17(10):2702-9.
5. Babiera, GV, Lowy, AM, Davidson, BS, Singletary, SE. The Role of Contralateral Prophylactic Mastectomy in Invasive Lobular Carcinoma. *The Breast Journal.* 1997; 3(1):2-6.
6. Lee, JS, Grant, CS, Donohue, JH, Crotty, TB, Harmsen, WS, Ilstrup, DM. Arguments against routine contralateral mastectomy or undirected biopsy for invasive lobular breast cancer. *Surgery.* 1995; 118(4):640-7; discussion 7-8.
7. Peralta, EA, Ellenhorn, JD, Wagman, LD, Dagens, A, Andersen, JS, Chu, DZ. Contralateral prophylactic mastectomy improves the outcome of selected patients undergoing mastectomy for breast cancer. *Am J Surg.* 2000; 180(6):439-45.
8. Lostumbo, L, Carbine, NE, Wallace, J. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; (11):CD002748.

**Rad:** B087

**Tillstånd:** Bröstcancer, levermetastaser

**Åtgärd:** Kirurgisk borttagning

#### Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

#### Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har mycket stor svårighetsgrad och att åtgärden ger liten effekt.

Kommentar: Det är troligt att de patienter som undersökts i studierna har mindre andel metastaser, bättre allmäntillstånd, och mindre simultansjukdom utanför levern än det aktuella tillståndet. Jämförelsealternativ är RF-behandling och stereotaktisk strålbehandling (B086, B098).

#### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär en måttligt stor påverkan på livskvalitet och mycket stor påverkan på livslängd.

Utan behandling är medelöverlevnaden cirka 1 år och systemisk behandling kan förlänga denna, men få patienter lever efter 5 år.

Levermetastaser är livshotande och i kohortstudier uppskattas överlevnaden till cirka 1 år efter diagnos. Endast hjärnmetastaser och multipla metastaslokalisationer har sämre prognos.

Det finns inga jämförande studier av obehandlade patienter, men femårsöverlevnaden torde bara vara någon enstaka procent.

Systemisk behandling kan ge förlängd överlevnad och i flera nyligen publicerade studier betraktas kirurgi som adjuvant behandling till systemisk terapi.

#### Vilken effekt har åtgärden?

#### Slutsatser

För kvinnor med bröstcancer och med levermetastaser ger kirurgisk borttagning

- en femårsöverlevnad på 21–80 procent, median 40 procent (mycket låg evidensstyrka)
- en medianöverlevnad på 27–74 månader, median 40 månader (mycket låg evidensstyrka)
- en mycket låg risk för postoperativ död (0–6 procent, median 0 procent (mycket låg evidensstyrka)
- en risk för postoperativa komplikationer i samma storleksgrad som vid leverkirurgi vid andra diagnoser (komplikationsfrekvens 0–44 procent, median 21 procent) (mycket låg evidensstyrka).

Kirurgisk behandling av levermetastaser har avgörande betydelse i en liten subpopulation som uppfyller indikationerna för åtgärd. Med stor sannolikhet förlängs medianöverlevnaden och femårsöverlevanden på ett avgörande sätt, men eftersom det bara finns retrospektiva studier utan kontrollgrupper är en jämförelse svår att göra mot i första hand systemisk behandling. Subpopulationen som genomgår kirurgisk behandling har en medianöverlevnad på 40 månader och en femårsöverlevnad efter kirurgi på 40 procent.

Effekten av kirurgisk borttagning är avgörande och stor. I kraftigt selekterade fall visar 18 retrospektiva studier med 534 patienter en medianöverlevnad efter leverkirurgi på 27–74 månader, median 40 månader och 16 studier med 455 patienter en femårsöverlevnad efter leverkirurgi på 21–80 procent, median 40 procent.

Prognostiska faktorer är inte entydiga, men speciellt betydelsefullt tycks radikal kirurgi och avsaknad av extrahepatiska metastaser (undantag stabil sjukdom av skelettmetastaser) vara.

Risken för postoperativ död är mycket låg (0–6 procent, median 0 procent) i 19 studier, 553 patienter.

Risken för postoperativa komplikationer är i samma storleksgrad som vid leverkirurgi vid andra diagnoser. I 15 studier, 449 patienter, var komplikationsfrekvensen 0–44 procent, median 21 procent. Här finns en stor osäkerhet eftersom registrering av komplikationer varierar och inget enhetligt system för bedömning är använt.

### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Postoperativa komplikationer och postoperativ mortalitet förekommer efter all leverkirurgisk behandling och det finns inga belegg för att det skulle vara väsentligt annorlunda vid leverkirurgi än vid andra cancerdiagnoser. Risken att dö under kirurgi eller i det postoperativa förloppet är någon enstaka procent och försvarbar jämfört med effektvinster förlängd medianöverlevnad och femårsöverlevnad. Postoperativa komplikationer redovisas i median till 21 procent, vilket är något lägre än vad som brukar redovisas vid andra diagnoser i mer systematiskt genomförda studier med fler patienter. Komplikationerna är oftast av lättare till måttlig svårighetsgrad och kompenseras lätt av effektvinster på överlevnad.

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

I granskningen har 3 systematiska översikter publicerade 2011 tagits med [1-3]. De skiljer sig framförallt åt genom olika tidsperioder och det minsta antal patienter som ingår i varje inkluderad studie. Det finns inga randomiserade kontrollerade studier, prospektiva studier eller rapporter från Cochrane Institute, utan underlaget för de 3 systematiska översikterna är enbart retrospektiva studier. De data som redovisas är från Chua med flera, 2011 [1] med 553 patienter i 19 retrospektiva studier. Det finns en bra överensstämmelse om data och hur dessa ska tolkas i de 3 systematiska översikterna. Enskilda retrospektiva studier som ingår i de systematiska översikterna har granskats och de ger ingen anledning till att ändra bedömningarna.



Den största retrospektiva studien från 41 franska centrum 1983–2004 som inkluderar 460 bröstcancerpatienter bland 1 452 patienter med icke-kolorektala icke-endokrina levermetastaser [4] har inte tagits med eftersom det finns en dubbelredovisning mot övriga studier och data kan bara delvis extraheras för bröstcancer. Notera att i denna studie var medianöverlevnaden 45 månader och femårsöverlevnaden 41 procent, i nivå med redovisade data i systematiska översikter.

### *Saknas någon information i studierna?*

Studierna saknar väsentlig information och på grund av att de är retrospektiva och oftast med få patienter finns det en uppenbar risk för selektionsbias. Information som saknas för att bättre kunna utvärdera effekten av en åtgärd är effekten hos motsvarande patienter av systemisk behandling eftersom få eller inga patienter kommer att vara utan behandling. För att tydliggöra indikationen för kirurgisk åtgärd behövs mer information om förekomsten av extrahepatisk metastasering, tumörbiologiska karaktäristika och effekten av kirurgi beroende på effekten av systemisk behandling. Komplikationsfrekvensen är dåligt redovisad och i avsaknad av ett enhetligt redovisningssystem är uppgifterna osäkra och svåra att jämföra.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet.

### *Referenser*

1. Chua, TC, Saxena, A, Liauw, W, Chu, F, Morris, DL. Hepatic resection for metastatic breast cancer: a systematic review. *Eur J Cancer*. 2011; 47(15):2282-90.
2. Howlader, M, Heaton, N, Rela, M. Resection of liver metastases from breast cancer: towards a management guideline. *Int J Surg*. 2011; 9(4):285-91.
3. Bergenfeldt, M, Jensen, BV, Skjoldbye, B, Nielsen, D. Liver resection and local ablation of breast cancer liver metastases--a systematic review. *Eur J Surg Oncol*. 2011; 37(7):549-57.
4. Adam, R, Chiche, L, Aloia, T, Elias, D, Salmon, R, Rivoire, M, et al. Hepatic resection for noncolorectal nonendocrine liver metastases: analysis of 1,452 patients and development of a prognostic model. *Ann Surg*. 2006; 244(4):524-35.

# Strålbehandling vid bröstcancer

---

## Därför belyser vi området

Mer än 8 000 individer får en bröstcancerdiagnos varje år. Av alla årliga bröstcancerfall är cirka 30–40 män. Dessa individer ska i princip behandlas som kvinnor med motsvarande stadium och egenskaper.

Vid bröstcancer är strålbehandling en viktig del av en multimodal behandling vid primär diagnos. Personer med bröstcancer utgör den enskilt största patientgruppen på Sveriges strålbehandlingsavdelningar. Adjuvant strålning är en etablerad behandling efter bröstbevarande kirurgi och ges oftast i kombination med systemisk adjuvant behandling. Strålbehandling är även en integrerad del av den neoadjuvanta behandlingen när systemisk medicinsk behandling ges före primär operation. Också efter mastektomi ( borttagande av hela bröstet) är postoperativ strålbehandling indicerad för patienter med högre risk för återfall.

Vid bröstcancer med fjärrmetastaser är strålbehandling en etablerad palliativ behandling mot flera olika organsystem.

Mindre regionala skillnader finns när det gäller strålbehandling efter mastektomi. Den snabba utvecklingen av strålbehandlingstekniken ger möjligheter till nya behandlingsformer. En ökad radiobiologisk kunskap medför också att olika behandlingsstrategier kan modifieras och att antalet patienter som kan botas av strålbehandling kommer att öka.

## Detta ingår i området

I området ingår flera frågor. En fråga är möjligheten att identifiera patientgrupper som inte behöver strålbehandling mot kvarvarande bröstvävnad efter bröstbevarande operation. Dessutom jämförs hypofraktionerad strålbehandling med kortare behandlingstid efter bröstbevarande kirurgi med etablerad längre strålbehandling.

Riktlinjerna belyser även kunskapsläget för strålbehandling mot delar av bröstvävnaden efter bröstbevarande kirurgi. Även indikationer för strålbehandling efter mastektomi för patienter med begränsad lymfkörtelmetastaser värderas. Vidare belyser vi värdet av stereotaktisk strålbehandling mot hjärnmetastaser.

Betydelsen av nya lokala behandlingsmodaliteter vid begränsad levermetastaser i form av stereotaktisk strålbehandling, laserinducerad termoablation och radiofrekvensablation som tillägg till etablerad systemisk medicinsk behandling värderas också. En annan fråga som belyses är om adjuvant medicinsk behandling efter lokoregionalt recidiv som exstirperats radikalt och strålbehandlats kan förbättra överlevnad i likhet med adjuvant behandling direkt efter primär operation.

## Tillstånd och åtgärder

**Rad:** B046

**Tillstånd:** Bröstcancer, invasiv, bröstbevarande kirurgi genomförd

**Åtgärd:** Avstå postoperativ strålbehandling i lågriskgrupper

### Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

### Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har måttlig svårighetsgrad och att åtgärden ger liten effekt.

Kommentar: Åtgärden förutsätter att det finns en metod för att sortera ut patienter med låg risk för återfall, men metod saknas i dag för det. Den absoluta nyttan av strålbehandling är liten efter bröstbevarande kirurgi.

### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär en måttlig påverkan på livskvalitet och måttlig påverkan på livslängd.

Tillståndet bedöms som allvarligt eftersom etablerad behandling med strålbehandling har visat sig förebygga återfall och minska risken för död i en stor metaanalys omfattande 10 801 patienter.

### Vilken effekt har åtgärden?

#### Slutsatser

För kvinnor med invasiv bröstcancer, opererade med bröstbevarande kirurgi medför att avstå från strålbehandling av lågriskgrupp

- fördubblad risk för återfall av bröstcancer från 15,6 procent till 31,0 procent efter 10 år (måttlig evidensstyrka)
- absolut ökning av risken för att dö i bröstcancer efter 15 år med 3,3 procent (måttlig evidensstyrka)
- ingen ökad dödlighet (måttlig evidensstyrka).

Effekten av strålbehandling på en mera väldefinierad lågriskgrupp med högre ålder, säkerställd hög ER-känslighet och endokrin behandling, HER2-negativ och låg proliferation är sannolikt mindre. I gruppen N0-patienter i metaanalysen från 2011 är hälften av patienterna under 60 år.

### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Strålbehandling kan medföra sena biverkningar från hud, subkutan vävnad, revben, lunga och hjärta. Den mest allvarliga seneffekten är ökad risk för död i hjärt-kärlsjukdom utan återfall av bröstcancer. I metaanalysen av Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) från 2000 [1], som inkluderade studier som startade före 1990 sågs ingen signifikant överlevnadsvinst för strålbehandling, eftersom den minskade dödligheten i bröstcancer med strålbehandling efter 20 år (4,8 procent) motverkades av en överdödlighet i hjärt-kärlsjukdom (4,3 procent). Död i hjärt-kärlsjukdom är en sen biverkan av strålbehandling som är mycket ovanlig inom de första 10 åren efter behandling, men därefter ökar något.

Modern strålbehandlingsteknik innebär säkerligen att överdödlighet i hjärt-kärlsjukdom har minskat, men det finns inga långtidsdata som säkert belyser risken. Den absoluta risken med strålbehandling är densamma för alla patienter, medan den absoluta nyttan är kraftigt beroende av den enskilda patientens risk för återfall och därmed risk för död i bröstcancer. Det är därför möjligt att effekten av strålbehandling för lågriskpatienter är lägre trots att den relativa riskreduktionen är densamma i alla patientgrupper.

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

En metaanalys baserad på individuella patientdata från 17 randomiserade kontrollerade studier uppdaterade 2006-09-30, EBCTCG 2011 [2]. Även 4 randomiserade kontrollerade studier som inkluderat lågriskpatienter opererade med lumpektomi (lokal excision), vilka även ingår i metaanalysen, har redovisats separat [3-6].

### *Saknas någon information i studierna?*

Uppföljningstiden i de 4 ingående studierna som inkluderat lågriskpatienter är 4,5–8 år. Längre uppföljningstid är nödvändigt för att säkert kunna bedöma överlevnad. Hos patienter med små, ER-positiva och ofta lågprolifererande tumörer kommer upp till 50 procent av recidiven efter 5–15 år. Livskvalitetsdata saknas.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet.

### *Referenser*

1. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet*. 2000; 355(9217):1757-70.
2. Darby, S, McGale, P, Correa, C, Taylor, C, Arriagada, R, Clarke, M, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011; 378(9804):1707-16.

3. Fisher, B, Bryant, J, Dignam, JJ, Wickerham, DL, Mamounas, EP, Fisher, ER, et al. Tamoxifen, radiation therapy, or both for prevention of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy in women with invasive breast cancers of one centimeter or less. J Clin Oncol. 2002; 20(20):4141-9.
4. Fyles, AW, McCready, DR, Manchul, LA, Trudeau, ME, Merante, P, Pintilie, M, et al. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. N Engl J Med. 2004; 351(10):963-70.
5. Hughes, KS, Schnaper, LA, Berry, D, Cirrincione, C, McCormick, B, Shank, B, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. The New England journal of medicine; 2004. p. 971-7.
6. Potter, R, Gnant, M, Kwasny, W, Tausch, C, Handl-Zeller, L, Pakisch, B, et al. Lumpectomy plus tamoxifen or anastrozole with or without whole breast irradiation in women with favorable early breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007; 68(2):334-40.

**Rad:** B047

**Tillstånd:** Bröstcancer, bröstbevarande kirurgi genomförd

**Åtgärd:** Accelererad partiell bröstbestrålning

#### Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

#### Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att det vetenskapliga underlaget är otillräckligt.

#### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär en stor påverkan på livskvalitet och stor påverkan på livslängd.

Resultaten från EBCTCG visar en minskad bröstcancerspecifik mortalitet på 3,3 procent och en minskning av total mortalitet på 2,8 procent efter 15 år för patienter som inkluderats i metaanalyserna [1]. Strålbehandling reducerade risken för alla recidiv från 31,0 procent till 15,6 procent.

#### Vilken effekt har åtgärden?

#### Slutsatser

Hos kvinnor med bröstcancer som opererats med bröstbevarande kirurgi ger accelererad partiell bröstbestrålning (accelererad partial breast irradiation, APBI)

- signifikant högre frekvens av lokalrecidiv med 5 års uppföljning jämfört med standardbehandling (hög evidensstyrka)
- ingen signifikant effekt på hudtoxicitet jämfört med standardbehandling (måttlig evidensstyrka)
- ingen skillnad i mortalitet med 5-års uppföljning (hög evidensstyrka).

Det saknas vetenskapligt underlag för att bedöma effekten på överlevnad och lokalrecidiv av accelererad partiell bröstbestrålning jämfört med standardbehandling hos kvinnor med bröstcancer som opererats med bröstbevarande kirurgi för längre tid än 5 år. Det högre lokalrecidivet efter partiell bröstbestrålning skulle på sikt kunna medföra högre mortalitet samtidigt som stålinducerad kardiovaskulär mortalitet skulle kunna vara något lägre.

APBI förväntas ha samma effekt som strålbehandling av hela bröstet (whole breast irradiation, WBI), och därför krävs lång uppföljning och stora material. WBI är en välbeprövad behandling med god lokal kontroll och förlängd överlevnad jämfört med enbart bröstbevarande kirurgi. De studier som nu utförs på APBI är non-inferiority-studier, vilket kräver stora material och lång uppföljning.

För lokalrecidiv finns det en riskgruppsanalys som är gjord på retrospektiva data, i lågriskgruppen var det 2,6 procent, i mellanriskgruppen 5,4 procent och i högriskgruppen 5,3 procent. Analysen är gjord på 71 procent av kohorten [2].

Europeiska riktlinjer från 2009 rekommenderar försiktighet vid användandet av åtgärden och uppmuntrar till studier på fältet (GEC-ESTRO) [3]. De betonar bristen på lång uppföljning, men anser att en lågriskpopulation kan behandlas utanför klinisk studie [3]. Detta bör omprövas efter att randomiserade studier nu publicerats.

Amerikanska riktlinjer menar att det finns en grupp patienter med lågriskcancer som är lämpliga för APBI, men uppmuntrar till studier på fältet [4].

### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

PBI har lägre hud toxicitet och bättre kosmetiskt resultat än vid WBI.

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

Två randomiserade fas III studier med 5 års uppföljning finns publicerade. Den största randomiserade studien (TARGIT) med 3 551 personer visar högre frekvens av lokalrecidiv, 3,3 procent efter PBI och 1,3 procent efter 5 år för patienter som erhållit WBI, utan någon skillnad i överlevnad [5, 6]. I Eliotstudien med 1 305 inkluderade patienter registrerades 4,4 procent lokalrecidiv efter PBI mot 0,4 procent efter WBI [7]. En mindre randomiserad studie av brakyterapi omfattande 258 patienter kunde inte visa några signifikanta skillnader i lokalrecidiv efter 10 år [8]. Det finns även kohortstudier som längre uppföljning, men de har för få patienter för att man ska kunna dra säkra slutsatser.

### *Saknas någon information i studierna?*

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att kunna bedöma effekten på överlevnad.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet.

### *Referenser*

1. Darby, S, McGale, P, Correa, C, Taylor, C, Arriagada, R, Clarke, M, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011; 378(9804):1707-16.
2. Shaitelman, SF, Vicini, FA, Beitsch, P, Haffty, B, Keisch, M, Lyden, M. Five-year outcome of patients classified using the American Society for Radiation Oncology consensus statement guidelines for the application of accelerated partial breast irradiation: an analysis of patients treated on the American Society of Breast Surgeons MammoSite Registry Trial. *Cancer*. 2010; 116(20):4677-85.
3. Polgar, C, Van Limbergen, E, Potter, R, Kovacs, G, Polo, A, Lyczek, J, et al. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Europeen de Curietherapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). *Radiother Oncol*. 2010; 94(3):264-73.
4. Smith, BD, Arthur, DW, Buchholz, TA, Haffty, BG, Hahn, CA, Hardenbergh, PH, et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009; 74(4):987-1001.
5. Vaidya, JS, Joseph, DJ, Tobias, JS, Bulsara, M, Wenz, F, Saunders, C, et al. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet*. 2010; 376(9735):91-102.
6. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, et al, on behalf of the TARGIT trialists' group. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *Lancet* 2013; published online Nov 11. [http://dx.doi.org/10.1016/S1040-6736\(13\)61950-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1040-6736(13)61950-9).
7. Veronesi, U, Orecchia, R, Maisonneuve, P, Viale, G, Rotmensz, N, Sangalli, C, et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *The lancet oncology*. 2013; 14(13):1269-77.

8. Polgár C, Fodor J, Major T, Sulyok Z, Kasler M. Breast-conserving therapy with partial or whole breast irradiation: ten-year results of the Budapest randomized trial. *Radiother Oncol* 2013; 108: 197–202.

**Rad:** B048

**Tillstånd:** Bröstcancer, bröstbevarande kirurgi genomförd

**Åtgärd:** Hypofraktionerad strålbehandling

#### Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

#### Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har stor svårighetsgrad och att åtgärden ger stor effekt.

Kommentar: Åtgärden ger likvärdig patientnytta som konventionell strålbehandling men med kortare behandlingstid. Det är viktigt att 3D dosplanering används vid alla patienters strålbehandlingar och att stråldoser till riskorgan som hjärta och lunga minimeras enligt Svenska Bröstradioterapi-gruppens riktlinjer (SBRG). Kranskärlstammarna skall undvikas. Om stråldoser till riskorgan blir för höga skall annan teknik användas som andningsstyrd strålbehandling, gating, eller intensitetsmodulerad radioterapi, IMRT.

#### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär en stor påverkan på livskvalitet och stor påverkan på livslängd.

Invasiv bröstcancer är ett allvarligt tillstånd med hög risk för lokalt återfall. Strålning efter bröstbevarande kirurgi reducerar recidivfrekvensen med 70 procent och förbättrar överlevnaden med 3,3 procent efter 15 år för patienter utan lymfkörtelmetastaser enligt den senaste metaanalysen från EBCTCG (2011) [1].

Lokalrecidiv av invasiv bröstcancer utgörs av invasiv bröstcancer i > 90 procent av fallen. Utan postoperativ strålning får 20–35 procent lokalt återfall. Strålning minskar risken för återfall med två tredjedelar och förbättrar överlevnaden. Enligt EBCTCG metaanalys (2005) [2] minskas dödligheten efter 15 år med en fjärdedel av recidivminskningen vid 5 år [2].

Metaanalysen (2011) [1] visar också en signifikant minskning av alla recidiv inklusive fjärrecidiv och minskad mortalitet [1].

#### Vilken effekt har åtgärden?



### *Slutsatser*

För kvinnor som bröstcanceropererats med bröstbevarande kirurgi har hypofraktionerad strålbehandling

- en likvärdig effekt med konventionell strålbehandling på risken för lokalrecidiv och död efter 10 år (hög evidensstyrka)
- ett likvärdigt kosmetiskt resultat (bröstutseende och form) som konventionell strålbehandling (låg till måttlig evidensstyrka)
- en likvärdig effekt på sen toxicitet (efter 10 år) som konventionell behandling (måttlig evidensstyrka).

Konventionell strålning kräver längre tidsperiod. Fördelarna med hypofraktionering är färre behandlingstillfällen på strålbehandlingsmaskinen och kortare total behandlingstid för patienten.

Samma effekt ses vid hypofraktionerad strålning som vid konventionell strålning för lokalrecidiv med en relativ risk (RR) på 0,97 och en RR på 0,89 för att avlida med 5 års observation och ingen skillnad i kosmetiskt utfall och sen effekt på normalvävnad. I 2 av de 4 studierna har patienterna följts i 10 år utan någon skillnad i lokalrecidivfrekvens, vilket är den viktigaste parametern [3, 4, 5].

### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Samma seneffekter ses vid hypofraktionerad strålning som vid konventionell strålning på hud, subkutan vävnad, revben och lunga samt ischemisk hjärtsjukdom med reservation för att uppföljningstiden för seneffekter är kort. För vissa utfall (ischemisk hjärtsjukdom, symtomatisk lungfibros och revbensfrakturer) är antalet observationer begränsade varför konfidensintervallen är vida. Ytterligare uppföljning efter 10 år är önskvärd för biverkningar, vilket talar för att de yngsta patienterna ännu inte ska erbjudas denna behandling. Strålbehandlingstekniken är i dag väsentligt mer avancerad, och därmed har risken för sena biverkningar reducerats för alla typer av strålbehandling vid bröstcancer.

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

I granskningen ingår 4 randomiserade studier som inkluderats i en metaanalys från the Cochrane Institute (2010) [6]. Tre av de ingående studierna har uppdaterats med längre uppföljning än de vid Cochrane-analysen [4, 5].

### *Saknas någon information i studierna?*

Längre observationstid för recidiv och mortalitet än 10 år vore av stort värde. Studierna har inkluderat ett lägre antal unga patienter och patienter med mycket stora bröstvolymmer och patienter med lymfkörtelmetastaser varför det krävs längre observation för att erbjuda denna behandling till dessa grupper. Livskvalitetsstudier saknas.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet.

### *Referenser*

1. Darby, S, McGale, P, Correa, C, Taylor, C, Arriagada, R, Clarke, M, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011; 378(9804):1707-16.
2. Clarke, M, Collins, R, Darby, S, Davies, C, Elphinstone, P, Evans, E, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005; 366(9503):2087-106.
3. Bentzen, SM, Agrawal, RK, Aird, EG, Barrett, JM, Barrett-Lee, PJ, Bliss, JM, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2008; 9(4):331-41.
4. Whelan, TJ, Pignol, JP, Levine, MN, Julian, JA, MacKenzie, R, Parpia, S, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2010; 362(6):513-20.
5. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, Agrawal RK, Barrett J, Barrett-Lee PJ, Dobbs HJ, Hopwood P, Lawton PA, Magee BJ, Mills J, Simmons S, Sydenham MA, Venables K, Bliss JM, Yarnold JR on behalf of the START Trialists' Group. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncology* 2013; 14:1086-1094.
6. James, ML, Lehman, M, Hider, PN, Jeffery, M, Hickey, BE, Francis, DP. Fraction size in radiation treatment for breast conservation in early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; (11):CD003860.

**Rad:** B050

**Tillstånd:** Bröstcancer, 1–3 regionala lymfkörtelmetastaser, efter mastektomi

**Åtgärd:** Lokoregional strålbehandling

#### Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

#### Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har mycket stor svårighetsgrad och att åtgärden ger stor effekt till låg kostnad per kvalitetsjusterade levnadsår.

#### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär stor påverkan på livskvalitet och mycket stor påverkan på livslängd.

Av patienter med lokoregionala recidiv (LRR) avlider mer än 50 procent trots behandling för recidiv. På grund av att LRR kan ge upphov till fjärrspridning, för vilken det inte finns någon kurativ behandling, har patientgrupper med hög frekvens av LRR sämre total överlevnad.

En andel av patienterna med 1–3 lymfkörtelmetastaser i axillen efter mastektomi utan postoperativ strålbehandling får lokoregionala recidiv. I en retrospektiv studie från International Breast Cancer Study Group (IBCSG) omfattande totalt 8 106 patienter hade 3 260 patienter 1–3 regionala lymfkörtelmetastaser. För dessa patienter var den kumulativa incidensen av lokoregionala recidiv utan postoperativ radioterapi 17,4 procent med 10 års uppföljning [1]. I EBCTCG:s metaanalys 2005 var recidivfrekvensen utan radioterapi 19,5 procent efter 10 år för samma patientgrupp [2]. Frekvensen lokoregionala recidiv hos inte strålbehandlade patienter varierade beroende på ålder, antal lymfkörtelmetastaser, antal borttagna inte tumörinfiltrerade lymfkörtlar, tumörstorlek och förekomst av invasion av tumörceller i kärl kring tumören. I en ny metaanalys av EBCTCG [3] med 5 års längre uppföljning av 5 821 kvinnor med regionala lymfkörtelmetastaser i 22 studier är effekten av radioterapi större än i EBCTCG:s metaanalyser från 2005. Gruppen med 1–3 regionala lymfkörtelmetastaser omfattade 2 801 patienter [2].

#### Vilken effekt har åtgärden?

##### Slutsatser

Hos mastektomerade kvinnor med 1–3 regionala lymfkörtelmetastaser ger lokoregional strålbehandling

- en signifikant minskad risk för lokoregionalt recidiv som första händelse med 17,6 procentenheter (hög evidensstyrka)
- signifikant minskad risk för totalanalet recidiv (lokal och fjärrrecidiv) med 13,7 procentenheter (hög evidensstyrka)

- signifikant skillnad i bröstcancerspecifik mortalitet, 9,7 procentenheter (hög evidensstyrka)
- signifikant skillnad i total mortalitet 5,0 procentenheter (hög evidensstyrka).

För hela gruppen av patienter med lymfkörtelmetastaser rapporterades signifikant reduktion av recidiv, signifikant minskad bröstcancerspecifik mortalitet och signifikant minskad total mortalitet (hög evidensstyrka).

Studier av postoperativ strålbehandling visar att den relativa riskreduktionen av LRR som första händelse för patienter med 1–3 regionala lymfkörtelmetastaser är cirka 80 procent efter radioterapi. Den relativa risken för alla recidiv (lokoregionala och fjärrecidiv) är för samma patientgrupp 0,66, vilket innebär en riskreduktion på 13,7 procent.

Vilken nytta en enskild patient får av radioterapi beror på den absoluta risken för lokalrecidiv, det vill säga ju högre lokalrecidivrisk desto större absolut reduktion av LRR. Hur mycket en minskning av lokalrecidiv betyder för överlevnad beror på risken för fjärrecidiv och hur mycket dessa kan reduceras med adjuvant medicinsk behandling, som cytostatika och/eller endokrin behandling. Minskning av LRR var relaterat till lägre total mortalitet enligt EBCTCG:s metaanalys från 2005 [2]. Denna metaanalys konkluderade att för 4 LRR som förhindras med radioterapi så undviks 1 dödsfall i bröstcancer. Med längre uppföljning i EBCTCG är relationen mellan reduktion av recidiv vid 10 år och reduktion av bröstcancer specifik mortalitet bättre, 1,5 till 1 jämfört med 4 till 1 2005 [3].

Efter mastektomi hos gruppen kvinnor med 1–3 regionala lymfkörtelmetastaser medför lokoregional strålbehandling signifikant minskad risk för lokoregionalt recidiv. Den relativ risken är på 0,7 och den absoluta vinsten är 17,6 procentenheter. Med postoperativ radioterapi ses en numerärt lägre bröstcancerspecifik mortalitet efter 20 år, relativa risken är 0,78 och den absoluta vinsten är 9,7 procentenheter (statistiskt säkerställd skillnad). Minskningen av total mortalitet i gruppen med 1–3 regionala lymfkörtelmetastaser jämfört med ingen strålbehandling var också en statistiskt säkerställd skillnad, relativa risken var 0,85 och den absoluta vinsten 5,0 procentenheter.

Högre absolut vinst sågs i patientgrupper med begränsat antal uttagna lymfkörtlar, det vill säga mindre än 10 stycken. För dessa patienter var vinsten av radioterapi högre på grund av högre recidivfrekvens. Detta visar på vikten av att göra en adekvat axillutrymning och standardiserad kirurgi.

För hela gruppen av patienter med lymfkörtelmetastaser ses i metaanalysen både en signifikant minskad bröstcancerspecifik mortalitet och en signifikant minskad total mortalitet (hög evidensstyrka).

I patientgruppen med 1–3 regionala lymfkörtelmetastaser varierar frekvensen av lokoregionala recidiv beroende på patientålder och biologiska faktorer [1, 4, 5]. Detta innebär att den absoluta effekten av radioterapi varierar beroende på patientens övriga tillstånd.

Det saknas vetenskapligt underlag för att bedöma effekten av lokoregional strålbehandling på livskvalitet efter mastektomi hos kvinnor med 1–3 regionala lymfkörtelmetastaser, vilket även är fallet för patienter med högre antal regionala lymfkörtelmetastaser.

### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Lokoregional strålbehandling ger 1,3 procentenheters ökad dödlighet i kardiovaskulär toxicitet (rate ratio 1,27, standard error (SE) 0,07) och sekundära maligniteter som lungcancer (rate ratio 1,78, SE: 0,22) har rapporterats i den strålbehandlade gruppen (se nedan) [2]. Toxiciteten beror på strålbehandlingsvolym och strålbehandlingsteknik. Med dagens strålbehandling med bättre dosplanering och strålbehandlingsteknik, som medför mindre bestrålad volym av hjärta och lunga, bör sena effekter vara mindre uttalade och överdödligheten i icke bröstcancermortalitet minska.

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

I granskningen ingår en metaanalys med totalt 15 016 patienter i 35 studier [3]. Av dessa fick 8 505 radioterapi efter mastektomi varav 2 801 patienter med 1–3 regionala lymfkörtelmetastaser i axill [2] och 3 260 patienter med 1–3 regionala lymfkörtelmetastaser som fått adjuvant medicinsk behandling men ingen postoperativ radioterapi [1].

### *Saknas någon information i studierna?*

Prognostiska faktorer som antal lymfkörtlar med metastaser, histologisk grad och lymfovaskulär invasion finns inte för alla patienter. Två danska studier [4, 5] och en kanadensisk studie [6] med högre recidivrisk än andra studier ingår i metaanalysen. Detta medför att det är svårt att generalisera dessa resultat till dagens patienter med mer väldefinierad kirurgi på bröst-korgsvägg och i axill inklusive sentinel node-undersökning och som fått mer effektiv adjuvant systemisk behandling [4, 5]. Rapporteringen av lokalrecidiv efter 10 år är inte fullständig i vissa inkluderade studier.

Som visats i retrospektiva studier varierar risken för recidiv i gruppen som har 1–3 regionala lymfkörtelmetastaser. Detta beror delvis på olika prognostiska faktorer som histologisk grad och ålder. Enligt metaanalysen ses förbättrad överlevnad för patienter med lokoregional recidivrisk på över 10 procent, vilket inte alla patienter med 1–3 regionala lymfkörtelmetastaser har [1]. En mer fullständig information om riskfaktorer för lokoregionala recidiv skulle möjliggöra en bättre selektion av patienter inom gruppen lymfkörtelmetastaser som har störst nytta av radioterapi [1, 2, 4]. Den visar också att det är främst subgrupper bland de som har 1–3 regionala lymfkörtelmetastaser som har nytta av radioterapi och att patienter som har genomgått en extensiv utrymning av axillen har mindre nytta av radioterapi.

Data baseras på patienter med kliniskt detekterad bröstcancer och axillmetastaser påvisade vid axillutrymning, det vill säga makrometastaser. Data finns inte för mikrometastaser, vilket en stor del av dagens patienter har. Bland dagens patienter med begränsad axillmetastasering inom gruppen 1–3 regionala lymfkörtelmetastaser detekterade med sentinel node-teknik och som fått modern och mer effektiv adjuvant systembehandling finns det grupper med väldigt låg frekvens av lokalrecidiv [7], vilket betyder att nyttan med postoperativ radioterapi är ytterst begränsad.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Hos mastektomerade kvinnor med 1–3 regionala lymfkörtelmetastaser medför lokoregional strålbehandling jämfört med ingen strålbehandling en hälsovinst och en kostnadsbesparing. Åtgärden innebär en låg kostnad per kvalitetsjusterade levnadsår.

För ytterligare information avseende vilka antaganden som gjorts i det hälsoekonomiska underlaget och detaljer i den hälsoekonomiska analysen se bilagan för hälsoekonomi.

### *Referenser*

1. Karlsson, P, Cole, BF, Chua, BH, Price, KN, Lindtner, J, Collins, JP, et al. Patterns and risk factors for locoregional failures after mastectomy for breast cancer: an International Breast Cancer Study Group report. *Ann Oncol.* 2012; 23(11):2852-8.
2. Clarke, M, Collins, R, Darby, S, Davies, C, Elphinstone, P, Evans, E, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 2005; 366(9503):2087-106.
3. EBCTCG. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet.* 2014; [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60488-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60488-8).
4. Overgaard, M, Hansen, PS, Overgaard, J, Rose, C, Andersson, M, Bach, F, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med.* 1997; 337(14):949-55.
5. Overgaard, M, Jensen, MB, Overgaard, J, Hansen, PS, Rose, C, Andersson, M, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet.* 1999; 353(9165):1641-8.
6. Ragaz, J, Jackson, SM, Le, N, Plenderleith, IH, Spinelli, JJ, Basco, VE, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med.* 1997; 337(14):956-62.
7. Goldhirsch, A, Winer, EP, Coates, AS, Gelber, RD, Piccart-Gebhart, M, Thurlimann, B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2013; 24(9):2206-23.

**Rad:** B085b

**Tillstånd:** Bröstcancer, enstaka hjärnmetastaser

**Åtgärd:** Adjuvant helhjärnsbestrålning (WBRT) efter kirurgi eller stereotaktisk strålbehandling

#### Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

#### *Motivering till rekommendation:*

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har mycket stor svårighetsgrad och att åtgärden ger ingen till liten effekt.

#### *Hur allvarligt är tillståndet?*

Tillståndet har en mycket stor sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär en stor påverkan på livskvalitet och mycket stor påverkan på livslängd.

Hjärnmetastaser vid bröstcancer, med eller utan metastaser i andra organ, innebär en generalisering av sjukdomen, som därmed är kronisk (inte botbar). Hjärnmetastaser innebär särskilt dålig prognos, med endast några få månaders genomsnittlig överlevnad enligt historiska data.

Inga randomiserade studier med endast bröstcancerpatienter som behandlas för hjärnmetastaser existerar. Genomförda randomiserade prövningar består av patienter med olika solida tumörer, i regel med en övervikt av lungcancerpatienter, vilka har sämre prognos. Tillgängliga data talar dock för att bröstcancermetastaser är förhållandevis strålkänsliga [1]. Dessutom har under senare år överlevnaden vid generaliserad bröstcancer ökat påtagligt, med ett antal nya mediciner med effekt på övrig (extrakraniell) metastasering. Man kan därför anta att dessa studieresultat bör kunna överföras till bröstcancergruppen utan att man felaktigt överskattar behandlingseffekterna [2].

#### *Vilken effekt har åtgärden?*

#### *Slutsatser*

För kvinnor med bröstcancer och enstaka hjärnmetastaser ger adjuvant helhjärnsbestrålning (WBRT) efter kirurgi eller stereotaktisk strålbehandling (SRS)

- ingen effekt på överlevnad (måttlig evidensstyrka)
- en ökad tid till intrakraniellt recidiv (relativ risk (RR) 4,94) (måttlig evidensstyrka)
- 25 procentenheter minskad andel av intrakraniellt recidiv (från 75 till under 50 procent) (måttlig evidensstyrka)
- ingen skillnad i hur länge man är funktionellt oberoende (måttlig evidensstyrka)

- en ökad risk för neurokognitiv försämring (fördubblad risk, 25–50 procent) (låg evidensstyrka)
- ingen ökad behandlingstoxicitet (måttlig evidensstyrka).

### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Helhjärnsbestrålning (WBRT) riskerar att ge neurokognitiva restillstånd, men om den risken överstiger risken för neurologisk påverkan av intrakraniellt recidiv kan inte tydligt utläsas ur studierna. Om man avstår från adjuvant WBRT bör patienten följas regelbundet med neuroradiologisk undersökning.

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

I granskningen ingår 5 randomiserade studier [1, 3-7]. Två är små och stängda i förtid (1 studie på 58 patienter, stängd efter interimanalys som visat skillnad mellan armarna [3], 1 med 19 patienter som stängde på grund av långsam inklusion [7].) De övriga 3 studierna omfattar 132, 359 respektive 95 patienter vardera. Den äldsta studien jämför strålbehandling efter kirurgi med att avstå från helhjärnsbestrålning (WBRT) [1]. De övriga studierna studerar tillägg av WBRT till stereotaktisk strålbehandling i engångsfraktion (radiosurgery, stereotaktisk strålbehandling (SRS)) [4] (eller tillägg av WBRT efter antingen kirurgi eller SRS) [6][7]. Ingen av studierna är dubbelblinda.

### *Saknas någon information i studierna?*

Biverkningar redovisas mycket sparsamt. Särskilt neurokognitiv funktion och livskvalitet behöver studeras mer.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet.

### *Referenser*

1. Patchell, RA, Tibbs, PA, Regine, WF, Dempsey, RJ, Mohiuddin, M, Kryscio, RJ, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA*. 1998; 280(17):1485-9.
2. Nieder, C, Berberich, W, Schnabel, K. Tumor-related prognostic factors for remission of brain metastases after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997; 39(1):25-30.
3. Chang, EL, Wefel, JS, Hess, KR, Allen, PK, Lang, FF, Kornguth, DG, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2009; 10(11):1037-44.
4. Aoyama, H, Tago, M, Kato, N, Toyoda, T, Kenjyo, M, Hirota, S, et al. Neurocognitive function of patients with brain metastasis who received either whole brain radiotherapy plus stereotactic



- radiosurgery or radiosurgery alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007; 68(5):1388-95.
5. Aoyama, H, Shirato, H, Tago, M, Nakagawa, K, Toyoda, T, Hatano, K, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006; 295(21):2483-91.
  6. Kocher, M, Soffiatti, R, Abacioglu, U, Villa, S, Fauchon, F, Baumert, BG, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol*. 2011; 29(2):134-41.
  7. Roos, DE, Wirth, A, Burmeister, BH, Spry, NA, Drummond, KJ, Beresford, JA, et al. Whole brain irradiation following surgery or radiosurgery for solitary brain metastases: mature results of a prematurely closed randomized Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial (TROG 98.05). *Radiother Oncol*. 2006; 80(3):318-22.

**Rad:** B086

**Tillstånd:** Bröstcancer, levermetastaser

**Åtgärd:** Ablationsbehandling med radiofrekvensbehandling (RFA) eller laser induced thermotherapy (LITT)

#### Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

#### Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har mycket stor svårighetsgrad och att åtgärden har liten effekt.

Kommentar: Det är troligt att de patienter som undersökts i studierna har mindre andel metastaser, bättre allmäntillstånd, och mindre simultansjukdom utanför levern än det specifika tillståndet. Åtgärden har lägre evidens för effekt än alternativet kirurgisk behandling (B087), likvärdig med stereotaktisk strålbehandling (B098).

#### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär en mycket stor påverkan på livskvalitet och mycket stor påverkan på livslängd.

Utan behandling är medelöverlevnaden cirka 1 år och systemisk behandling kan förlänga denna, men få patienter lever efter 5 år.

Levermetastaser är livshotande och i kohortstudier uppskattas överlevnaden till cirka 1 år efter diagnos. Endast hjärnmetastaser och multipla metastaslokalisationer har sämre prognos.

Det finns inga jämförande studier av obehandlade patienter, men femårsöverlevnaden torde bara vara någon enstaka procent.

Systemisk behandling kan ge förlängd överlevnad och i flera nyligen publicerade studier betraktas ablativ behandling ensamt eller tillsammans med kirurgi som tilläggsbehandling till systemisk terapi.

### *Vilken effekt har åtgärden?*

#### *Slutsatser*

För kvinnor med bröstcancer och levermetastaser ger ablationsbehandling, det vill säga borttagande av tumör med radiofrekvensbehandling (RFA) eller laser induced thermotherapy (LITT)

- en femårsöverlevnad på 27–41 procent, median 34 procent (mycket låg evidensstyrka)
- en medianöverlevnad på 30–60 månader, median 51 månader (mycket låg evidensstyrkan)
- en mycket låg risk för postoperativ död, 0 procent (mycket låg evidensstyrka)
- en risk för postoperativa komplikationer, 0–25 procent (mycket låg evidensstyrka).

Samtliga data hänför sig till de 3 översikterna. I kraftigt selekterade fall visar 5 retrospektiva studier med 396 patienter en medianöverlevnad efter leverkirurgi på 30–60 månader, median 51 månader [1]. Fyra studier med 381 patienter visar en femårsöverlevnad efter leverkirurgi på 27–41 procent, median 34 procent [2].

Det är få studier, och indikationer och prognostiska faktorer är svåra att utvärdera. Stabil sjukdom av extrahepatiska metastaser redovisas i samtliga studier.

Risken för död efter ingrepp är mycket låg (0 procent) i 6 studier [3], 164 patienter, vilket torde bero på vag uppföljning eller små material eftersom mortalitet på ett par procent vid ablationsbehandling är beskriven i större material av fler diagnoser. Komplikationer efter ingrepp är sällan allvarliga och därför redovisas dessa i en översikt till 0–3 procent, men om beskrivna mindre komplikationer tas med så är de 8–25 procent, median 15 procent i 6 studier med 396 patienter [1]. Här finns en stor osäkerhet eftersom registrering av komplikationer varierar och inget enhetligt system för bedömning har använts.

Evidensen är mycket låg. Det finns enbart några retrospektiva studier med få patienter (studier med 10 och fler patienter medtagna i analysen). Publikationsbias, det vill säga snedvridning av publicerade resultat, är möjlig.

Ablationsbehandling av levermetastaser har avgörande betydelse i en liten subpopulation. Sannolikt förlängs medianöverlevnaden och femårsöverlevnaden på ett avgörande sätt, men eftersom det bara finns retrospektiva studier utan kontrollgrupper är en jämförelse svår att göra mot i första hand systemisk behandling. Subpopulationen som genomgår ablationsbehandling har en medianöverlevnad på 51 månader och en femårsöverlevnad efter

ingrepp på 34 procent. Det är i samma storleksordning som efter leverresektion, men det är inte samma patientpopulation och någon jämförelse går inte att göra. I första hand bör ablationsbehandling och leverresektion som adjuvans till systemisk behandling jämföras i en randomiserad kontrollerad studie mot enbart systemisk behandling.

### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Postoperativa komplikationer och postoperativ mortalitet förekommer efter all ablationsbehandling, och det finns inga belägg för att de skulle vara väsentligt annorlunda än vid ablation för andra cancerdiagnoser. Risken att dö under kirurgi eller i det postoperativa förloppet är någon enstaka procent och försvarbar jämfört med troliga vinster som förlängd medianöverlevnad och femårsöverlevnad. Mindre komplikationer redovisas i median till 15 procent, vilket är vad som brukar redovisas vid andra diagnoser i studier med fler patienter. Komplikationer av måttlig eller allvarlig svårighetsgrad är sällsynta.

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

I granskningen ingår 1 systematisk översikt publicerad av Bergenfeldt med flera (2011) [2] och 2 översiktsartiklar [1, 3]. Ingen studie täcker samtliga effektvariabler. Det finns inga randomiserade kontrollerade studier, prospektiva studier eller rapporter från Cochrane Institute, utan underlaget är enbart från 6 retrospektiva studier. De uppgifter som redovisas är från Bergenfeldt med flera (2011) [2] med 391 patienter i 5 retrospektiva studier, Illing med flera (2010) [3] med 164 patienter i 6 retrospektiva studier och Ruitkamp med flera (2011) [1] med 396 patienter i 6 retrospektiva studier. Enskilda retrospektiva studier som ingår i översikterna har granskats och det ger ingen anledning till att ändra bedömningen att resultaten är svåra att värdera och evidensen måste betraktas som mycket låg.

### *Saknas någon information i studierna?*

Studierna saknar väsentlig information på grund av att de är retrospektiva och oftast med få patienter, vilket gör att det finns en uppenbar risk för selektionsbias. Information som saknas för att bättre kunna utvärdera effekten av åtgärd är effekten hos motsvarande patienter av systemisk behandling eftersom få eller inga av dagens patienter är utan medicinsk behandling.

För att utvärdera när ablationsbehandling är indikerad krävs mer information om storlek och antal metastaser, förekomst av extrahepatisk metastasering och effekten av ablation beroende på effekten av systemisk behandling. Komplikationsfrekvensen är dåligt redovisad och i avsaknad av ett enhetligt redovisningssystem är data osäkra och svåra att jämföra.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet.

## Referenser

1. Ruitkamp, J, Ernst, MF. The role of surgery in metastatic breast cancer. Eur J Cancer. 2011; 47 Suppl 3:S6-22.
2. Bergenfeldt, M, Jensen, BV, Skjoldbye, B, Nielsen, D. Liver resection and local ablation of breast cancer liver metastases--a systematic review. Eur J Surg Oncol. 2011; 37(7):549-57.
3. Illing, R, Gillams, A. Radiofrequency ablation in the treatment of breast cancer liver metastases. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2010; 22(9):781-4.

**Rad:** B098

**Tillstånd:** Bröstcancer, levermetastaser

**Åtgärd:** Stereotaktisk strålbehandling

### Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

### Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har mycket stor svårighetsgrad och att åtgärden har liten effekt.

Kommentar: Det är troligt att de patienter som undersökts i studierna har mindre andel metastaser, bättre allmäntillstånd, och mindre simultansjukdom utanför levern än det specifika tillståndet. Åtgärden har lägre evidens för effekt än alternativet kirurgisk behandling (B087), likvärdig med RF-behandling (B086).

### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär en mycket stor påverkan på livskvalitet och mycket stor påverkan på livslängd.

### Vilken effekt har åtgärden?

### Slutsats

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekterna på överlevnad och lokal kontroll av stereotaktisk strålbehandling hos kvinnor med bröstcancer och levermetastaser.

Fyrtio patienter med oligometastaserande bröstcancer (1–5 metastaser) behandlades mot olika tumörlokaler inklusive lunga, lever, bäcken och skelett i en prospektiv pilotstudie av Milano och medarbetare. Patienterna behandlades med varierande fraktioneringsregimer beroende på närhet till riskor-

gan där det dominerande fraktioneringsschemat var 10 Gy x 5 fraktioner, det vill säga 5 behandlingsdagar under 2 veckor. Dosen ordinerades till 100 procent. Planning target volume (PTV) täcktes av 80 procent isodosen.

Bröstcancerpatienter hade en signifikant högre lokal kontroll än patienter med andra diagnoser ( $p = 0,0005$ ). Lokal kontroll och överlevnad efter 2 respektive 6 år var 87 procent, 74 procent respektive 87 procent och 47 procent. Ingen av de 17 skelettmetastaserna recidiverade jämfört med 10 av 68 metastaser från andra organ. Tre av 33 levermetastaser progredierade inom strålat område efter 8, 8 respektive 18 månader. 32 av patienterna fick adjuvant systemisk behandling inklusive endokrin behandling ( $n = 13$ ), kemoterapi ( $n = 10$ ) eller båda ( $n = 9$ ). En av två bröstcancerpatienter hade långa överlevnadstider ( $> 4$  år). Patienter med lokala recidiv eller nya metastaser genomgick förnyad behandling med stereotactic body radiotherapy (SBRT) [1].

Det finns inga publicerade studier med SBRT där bröstcancerpatienter ingår som enda diagnosgrupp. Det finns inga randomiserade studier med SBRT. Än så länge är evidensen för SBRT vid metastaserande bröstcancer begränsad till retrospektiva uppföljningar av ett fåtal patienter samt enstaka prospektiva fas I-studier samt pilotstudier. Den lokala tumörkontrollen på kort och medellång tid, 1–3 år, är hög i dessa studier. Systemisk behandling är standardterapi vid oligometastaserande bröstcancer. Denna patientkategori kan behandlas med lokalt riktad behandling med syfte att krympa eller helt avdöda en metastas inkluderande SBRT, antingen som konsoliderande behandling till systemisk behandling eller primärt i kliniska studier.

#### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Jämfört med konventionell strålbehandling reducerad toxicitet.

#### *Vilka studier ingår i granskningen?*

Stereotaktisk behandling av patienter med metastaserande bröstcancer till lunga har redovisats i ett flertal retrospektiva och prospektiva fas I-studier med blandade patientgrupper [2-9].

#### *Saknas någon information i studierna?*

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för effekter på överlevnad och lokal kontroll.

#### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet.

#### *Referenser*

1. Milano, MT, Zhang, H, Metcalfe, SK, Muhs, AG, Okunieff, P. Oligometastatic breast cancer treated with curative-intent stereotactic body radiation therapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2009; 115(3):601-8.

2. Okunieff, P, Petersen, AL, Philip, A, Milano, MT, Katz, AW, Boros, L, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for lung metastases. *Acta Oncol.* 2006; 45(7):808-17.
3. Yoon, SM, Choi, EK, Lee, SW, Yi, BY, Ahn, SD, Shin, SS, et al. Clinical results of stereotactic body frame based fractionated radiation therapy for primary or metastatic thoracic tumors. *Acta Oncol.* 2006; 45(8):1108-14.
4. Salama, JK, Hasselle, MD, Chmura, SJ, Malik, R, Mehta, N, Yenice, KM, et al. Stereotactic body radiotherapy for multisite extracranial oligometastases: final report of a dose escalation trial in patients with 1 to 5 sites of metastatic disease. *Cancer.* 2012; 118(11):2962-70.
5. Onimaru, R, Shirato, H, Shimizu, S, Kitamura, K, Xu, B, Fukumoto, S, et al. Tolerance of organs at risk in small-volume, hypofractionated, image-guided radiotherapy for primary and metastatic lung cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003; 56(1):126-35.
6. Wulf, J, Haedinger, U, Oppitz, U, Thiele, W, Mueller, G, Flentje, M. Stereotactic radiotherapy for primary lung cancer and pulmonary metastases: a noninvasive treatment approach in medically inoperable patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004; 60(1):186-96.
7. Rusthoven, KE, Kavanagh, BD, Burri, SH, Chen, C, Cardenas, H, Chidel, MA, et al. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for lung metastases. *J Clin Oncol.* 2009; 27(10):1579-84.
8. Fritz, P, Kraus, HJ, Muhlneckel, W, Hammer, U, Dolken, W, Engel-Riedel, W, et al. Stereotactic, single-dose irradiation of stage I non-small cell lung cancer and lung metastases. *Radiat Oncol.* 2006; 1:30.
9. Hof, H, Hoess, A, Oetzel, D, Debus, J, Herfarth, K. Stereotactic single-dose radiotherapy of lung metastases. *Strahlenther Onkol.* 2007; 183(12):673-8.

# Läkemedelsbehandling vid bröstcancer

---

## Därför belyser vi området

Före en bröstcanceroperation används olika medicinska och endokrina behandlingar samt olika kombinationer av cytostatika och så kallade målsökande mediciner för att erbjuda en potentiellt botande behandling. Läkemedelsbehandling ges även ofta efter en operation för att minska risken för återfall och för att förbättra överlevnaden. Behandling vid återfall syftar till att förlänga överlevnaden, minska symtom av sjukdomen och därigenom sammantaget förbättra livskvalitén.

Postoperativ terapi; adjuvant behandling av bröstcancer med endokrin behandling, cytostatika och målsökande läkemedel är den åtgärd som sannolikt förbättrat överlevnadssiffrorna och minskat dödligheten i bröstcancer mest. Problemet är att dessa behandlingar ges på basen av statistiska riskanalyser, eftersom det fortfarande saknas specifika markörer för att säkert påvisa risk för spridning av bröstcancerceller och utvecklande av metastatisk bröstcancer hos enskilda patienter, samt att förutsäga om en vald behandling kommer att ha avsedd effekt.

Användandet av läkemedelsbehandling varierar påtagligt mellan olika regioner. En förklaring till skillnaderna är att det finns olika analyser av effekterna och att kostnaderna i vissa fall har varit höga per patient. Hälsoekonomiska analyser visar dock att även relativt eller mycket dyra preparat kan vara en kostnadseffektiv åtgärd.

Vid återfall av bröstcancer kan ovanstående grupper av läkemedel förlänga överlevnaden och tydligt förbättra livskvaliteten för patienterna. I dagsläget är det dock svårt att bota återfall av bröstcancer, på sikt möjligen undantaget den Her-2 positiva gruppen. Lokala och regionala återfall kan dock ofta behandlas i kurativt syfte genom en kombination av olika onkologiska behandlingar och kirurgi.

Mer än 8 000 individer får en bröstcancerdiagnos varje år. Många av dessa individer får läkemedel för att bli botade medan i stort alla får läkemedel vid återfall. Av alla årliga bröstcancerfall är cirka 30–40 män. Dessa individer ska i princip behandlas som kvinnor med motsvarande stadium och egenskaper. Det viktigaste undantaget är att aromatashämmare anses ha en osäkrare behandlingseffekt hos män.

## Detta ingår i området

I området ingår olika medicinska och onkologiska behandlingsmodaliteter, såsom endokrina behandlingar, cytostatika och målsökande mediciner. Vidare ingår områden där det finns tydliga regionala skillnader, men där det finns ett vetenskapligt underlag.

Läkemedel vars främsta syfte är att förbättra livskvaliteten (läkemedel mot illamående och kräkningar, smärtstillande medicin, bisfosfonater för att minska smärta/skelettmorbiditet och benmärgsstimulerande medicin) ingår inte eftersom dessa åtgärder tillhör sedvanlig medicinsk standard och eftersom det inte finns data på regionala variationer.



## Tillstånd och åtgärder

**Rad:** B022a

**Tillstånd:** Bröstcancer, stadium II

**Åtgärd:** Neoadjuvant behandling med cytostatika

### Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

#### *Motivering till rekommendation*

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har mycket stor svårighetsgrad och att åtgärden ger stor effekt.

Kommentar: Åtgärden ger likvärdig nytta som behandling efter operation, men ger förutsättningar för mer bröstbevarande kirurgi, samt kan även leda till en ökning av strålbehandling efter operation.

#### *Hur allvarligt är tillståndet?*

Tillståndet har en mycket stor sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär en mycket stor påverkan på livskvalitet och mycket stor påverkan på livslängd.

Tidig bröstcancer är ett potentiellt livshotande men med kirurgisk terapi botbart tillstånd. Andelen patienter som efter primär terapi inte drabbas av återfall eller död i bröstcancer ökar tydligt genom användande av adjuvanta behandlingsmodaliteter.

I en situation då allt fler patienter kan behandlas framgångsrikt för sin cancer får livskvalitetsaspekter en allt mer central betydelse, till exempel kan det anses vara en fördel för kvinnan att kunna erbjudas en bröstbevarande terapi istället för mastektomi under förutsättning att behandlingsresultatet i övrigt är likvärdigt.

#### *Vilken effekt har åtgärden?*

##### *Slutsatser*

Hos kvinnor med bröstcancer stadium II (sedan tidigare standard för stadium III och IV) medför behandling med neoadjuvant behandling med cytostatika inför potentiellt bröstbevarande kirurgi

- att cirka 15 procent fler kvinnor kan opereras med bröstbevarande kirurgi (hög evidensstyrka)
- att andelen lokalrecidiv inte skiljer sig åt efter postoperativ jämfört med preoperativ kemoterapi, under förutsättning att de lokala behandlingarna är adekvata (måttlig evidensstyrka)
- att den totala överlevnaden inte skiljer sig åt efter postoperativ jämfört med preoperativ kemoterapi, indikation också på förbättrad

sjukdomsfri överlevnad om man vid bristande respons byter terapi eller förlänger terapi (detta är givetvis inte möjligt vid adjuvant terapi). (hög evidensstyrka)

- att man får mycket viktig prognosinformation efter 4–6 månaders terapi 3–10 år tidigare i sjukdomsförloppet för de som får histopatologiskt komplett remission (hög evidensstyrka).

Storleken på reduktionen i behovet av mastektomikirugi skiljer sig åt mellan de i materialet ingående studierna, troligen på grund av att man haft olika riktlinjer för att erbjuda olika typer av ingrepp i de olika studierna.

För kvinnor med tidig operabel bröstcancer som erhåller preoperativ kemoterapi ger resultatet patologisk komplett remission (pCR) vid operation, vilket ger viktig information om långtidsprognosen, även efter 10 och 15 år.

- en absolut skillnad ses i total överlevnad på ungefär 25 procent ses efter 15 års uppföljning mellan patienter som utvecklat pCR vid preoperativ kemoterapi jämfört med patienter som vid operation inte har utvecklat pCR (mycket hög evidensstyrka).

Möjligheten till patologiskt komplett remission (analyser av tre olika definitioner visar inga stora skillnader, i absoluta tal mindre än 5 procent) Frekvensen av patologisk komplett remission för de olika undergrupperna är: 7 procent för hormonreceptor positiv (HR+)-histologisk grad 1–2, 16 procent HR+ histologisk grad 3, HR+ och HER2-positiv med trastuzumab 30 procent, utan trastuzumab 18 procent, hormonreceptor negativ (HR-) och HER2-positiv med trastuzumab 50 procent, HR- och HER2 och utan trastuzumab 31 procent och patienterna med trippelnegativ bröstcancer får histologiskt komplett remission i 34 procent av fallen [1, 2].

Det prognostiska värdet av pCR är emellertid

- av mycket stor betydelse vid HER2-positiv sjukdom, speciellt för de som erhåller trastuzumab preoperativt (hög evidensstyrka)
- av mycket stor betydelse vid trippelnegativ bröstcancer (hög evidensstyrka)
- av betydelse för de som har en hormonreceptorpositiv sjukdom och med grad-3 tumörer, av mindre betydelse för de med grad 1–2-tumörer (hög evidensstyrka).

Sannolikt har preoperativ behandling större effekt hos de tumörer som har hög proliferation.

För de patienter som erhåller en histopatologiskt komplett remission är detta väldigt gynnsam information, vid adjuvant behandling tar det mellan 3–10 år efter behandlingsavslutning tills för den enskilda individen kan ge den prognosinformation som 4–6 månaders preoperativ behandling till delar ger. Det finns inga studier som säkerställer försämrade överlevnadsmöjligheter.

heter med preoperativ behandling jämfört med motsvarande postoperativ behandling. Världigt viktigt är dock att patienterna opereras och erhåller strålbehandling efter den preoperativa terapin, om man utelämnar de lokala behandlingarna så kan prognosen försämrats.

Slutligen kan man dock konstatera att den relativa nyttan av kemoterapi vid adjuvant terapi är likvärdig oavsett tumörernas egenskaper, trots att den absoluta nyttan givetvis skiljer sig åt i enlighet med ovanstående beskrivningar [3].

### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Data antyder att det föreligger en något högre, men inte statistiskt signifikant förhöjd risk för lokoregionala recidiv efter preoperativ kemoterapi. Denna inte signifikanta ”skillnad” leder dock inte till en försämrad överlevnad vid preoperativ jämfört med postoperativ kemoterapi. I en av studierna [4] sågs en signifikant ökad andel lokalrecidiv i den grupp av patienter som före start av behandling lämpade sig för mastektomi, men som efter god respons på kemoterapi sedan kunde behandlas med bröstbevarande kirurgi (15,9 procent) jämfört med patienter där man planerade bröstbevarande kirurgi från början (9,9 procent). Effekten kan liknas vid det man ser efter bröstbevarande behandling utan föregående kemoterapi där man ser en något större andel lokalrecidiv som dock inte påverkar långtidsprognosen avseende överlevnad [5, 6]. Användandet av pCR som prognostisk markör kan i sig inte anses ha några negativa eller oönskade effekter. För patienter utan komplett remission är prognosen sämre, men inte sämre än vid postoperativ behandling. Patienter i den sistnämnda gruppen blir dock inte varse detta förrän vid återfallet, trots att de också lever med informationen att de har en bröstcancer med på gruppstatistisk basis högre risk för återfall.

För patienter som förbehandlas med läkemedel inför kirurgi kommer armhålans stadiindelning att medföra att de vanligtvis kommer att genomgå axillutrymning, för att delvis hantera denna problematik rekommenderas därför sentinel nod biopsi innan man startar den neoadjuvanta terapin. Axillutrymning har välkända negativa effekter på armsvullnad, smärta och funktionsnedsättning. Det kirurgiska ingreppet behöver göras inläggande och omfattas av särskilda sjukgymnastledda rehabiliteringsåtgärder.

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

Granskningen omfattar studier där man randomiserat patienter med operabel bröstcancer mellan att erhålla preoperativ eller postoperativ kemoterapi. De effektmått som studerats inkluderar andel patienter som kunnat genomgå bröstbevarande kirurgi och andel lokalrecidiv och överlevnad. Den kirurgiska strategin skiljer sig åt mellan studierna, till exempel kan noteras att man i en studie [7] hade målsättningen att identifiera en grupp patienter som inte skulle behöva opereras över huvud taget. I andra studier [4, 5, 8-11] avsåg man att alla patienter skulle opereras antingen primärt eller efter preoperativ kemoterapi, varav den ena studien [4, 5] har redovisats i två publikationer från vilka data hämtats. Utöver granskning av enskilda studier redovisas data från en systematisk översikt från Cochrane [12], som inkluderar även tidigare publicerade data från ett stort antal studier, inklusive de

ovan nämnda. Även patienter med ”tekniskt operabla tumörer”, flera av dem torde vara ”biologiskt inoperabla tumörer” i stadium 3, är med i underlaget för genomgången.

I granskningen ingår även studier där patienter erhållit preoperativ kemo-terapi och där såväl patologisk responsgrad som recidivfri och/eller total överlevnad i relation till patologisk respons har inkluderats. En systematisk översikt från Cochrane belyser litteraturen fram till och med 2005 och redovisar data från patienter utan stratifiering baserad på tumöregenskaper. I översikten rapporteras total överlevnad från 1 290 patienter från fyra studier respektive sjukdomsfri överlevnad från 1 741 patienter i fem studier korrelerat till patologisk respons på preoperativ kemoterapi [12]. Därutöver ingår sammanlagt sju arbeten, där en är en tysk metaanalys som redovisar utfallet från sju tyska preoperativa studier med sammanlagt 4 103 patienter [13], och de övriga sex är redovisningar av utfallet från kliniska studier eller konsekutiva sjukhusbaserade kohorter. I denna grupp av studier finns studier från MD Anderson Cancer Centre i Texas som redovisar utfallet baserat i olika subtyper av bröstcancer där patientmaterialen rimligen till stor del överlappar [14-17]. Avslutningsvis redovisas data från 74 trippelnegativa patienter i en studie av Frasci [18], och utfallet baserat på en gradering av patologisk respons hos 176 patienter i en studie utförd i Aberdeen [19].

På San Antionmötet 2012 presenterades en systematisk sammanställning av FDA, tillsammans med ett antal internationella samverkansgrupper inklusive SweBCG omfattande 12 993 patienter, varav 2 131 individer ingår med patologisk komplett remission, som i randomiserade studier hade erhållit neoadjuvant terapi [1, 2]. Flera av studierna ingår i ovanstående analyser, men denna metaanalys är den hittills mest heltäckande genomgången med fokus på att undersöka det prognostiska värdet av pCR

### *Saknas någon information i studierna?*

Data på patienttillfredsställelse och livskvalitet saknas. Påverkan på livskvalitet av kemoterapi torde dock inte skilja sig från motsvarande postoperativt given terapi, oaktat att de patienter som noterar tumörkrympning av terapi, t.o.m. fullständigt försvinnande av cancern, kanske kan uppleva en förbättrad livskvalitet. Data som beskriver andelen mastektomier i samband med lokalrecidiv är under uppföljning. Det ska påpekas att de arbeten som avser preoperativ behandling av bröstcancer utan selektion för subtyp sannolikt inte kan överföras till oselekerade material av bröstcancer, eftersom man i senare studier möjligen selekterat patienter med mer tumörer med mer aggressiv biologi. Vidare saknas i stort studier som har en mer modern design; för patienter som inte svarar på behandlingen vid en tidig analys (efter en–två kurer utnyttjande moderna MRI/ultraljud/PET-tekniker) borde man randomiserat undersöka om en annan behandling skulle kunna resultera i en bättre effekt i stället för att man direkt opererar patienten. Det finns data från Gepartrio-studien som till delar ger stöd för denna strategi [20].

Detta koncept med responsstyrd terapi är också publicerat separat [21]. 2 072 patienter erhöll två cykler med docetaxel, doxorubicin och cyklofosfamid (TAC). De patienter som hade en tidig respons randomiserades mellan fyra eller sex TAC-cykler, medan icke-responders randomiserades till

fyra TAC-cykler (n=321) eller vinorelbin och capecitabin (n=301). För patienter som randomiserades till byte av terapi, alltså följt av navelbin och capecitabin, var den sjukdomsfria överlevnaden i absoluta tal 10–15 procent bättre efter 5 år jämfört med konventionell terapi med sex TAC-kurer (hazard ratio, HR 0,59, konfidensintervall, KI 0,49–0,82,  $p = 0,001$ ). Denna analys var explorativ. Vidare fann man att den sjukdomsfria överlevnaden var längre med responsstyrd terapi hos alla hormonreceptorpositiva cancrar, men inte hos patienter med hormonreceptornegativa tumörer. Till skillnad från metaanalysen [1, 2] predikterade pCR ej dessa överlevnadseffekter. pCR predikterade dock för en förbättrad sjukdomsfri överlevnad hos trippelnegativa patienter med HER2-positiv cancer, de med så kallad luminal B-cancer [21].

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet.

### *Referenser*

1. Cortazar, P, Zhang, L, Untch, M, Mehta, K, Costantino, J, Wolmark, N, et al. Meta-analysis Results from the Collaborative Trials in Neoadjuvant Breast Cancer (CTNeoBC). *Cancer Research*. 2012; 72(24 Supplement):S1-11.
2. Cortazar, P, Zhang, L, Untch, M, Mehta, K, Costantino, JP, Wolmark, N, et al. Pathological Complete Response in Breast Cancer: CTNeoBC Pooled-Analysis. *Lancet* 2014 February [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62422-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62422-8).
3. Peto, R, Davies, C, Godwin, J, Gray, R, Pan, HC, Clarke, M, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet*. 2012; 379(9814):432-44.
4. Wolmark, N, Wang, J, Mamounas, E, Bryant, J, Fisher, B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2001; (30):96-102.
5. Fisher, B, Bryant, J, Wolmark, N, Mamounas, E, Brown, A, Fisher, ER, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol*. 1998; 16(8):2672-85.
6. Veronesi, U, Cascinelli, N, Mariani, L, Greco, M, Saccozzi, R, Luini, A, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med*. 2002; 347(16):1227-32.
7. Mauriac, L, Durand, M, Avril, A, Dilhuydy, JM. Effects of primary chemotherapy in conservative treatment of breast cancer patients with operable tumors larger than 3 cm. Results of a randomized trial in a single centre. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*; 1991. p. 347-54.

8. Makris, A, Powles, TJ, Ashley, SE, Chang, J, Hickish, T, Tidy, VA, et al. A reduction in the requirements for mastectomy in a randomized trial of neoadjuvant chemoendocrine therapy in primary breast cancer. *Ann Oncol.* 1998; 9(11):1179-84.
9. van Nes, JG, Putter, H, Julien, JP, Tubiana-Hulin, M, van de Vijver, M, Bogaerts, J, et al. Preoperative chemotherapy is safe in early breast cancer, even after 10 years of follow-up; clinical and translational results from the EORTC trial 10902. *Breast Cancer Res Treat.* 2009; 115(1):101-13.
10. van der Hage, JA, van de Velde, CJ, Julien, JP, Tubiana-Hulin, M, Vandervelden, C, Duchateau, L. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol.* 2001; 19(22):4224-37.
11. Taucher, S, Steger, GG, Jakesz, R, Tausch, C, Wette, V, Schippinger, W, et al. The potential risk of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients--results from a prospective randomized trial of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSG-07). *Breast Cancer Res Treat.* 2008; 112(2):309-16.
12. Mieog, JS, van der Hage, JA, van de Velde, CJ. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; (2):CD005002.
13. von Minckwitz, G, Untch, M, Blohmer, JU, Costa, SD, Eidtmann, H, Fasching, PA, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol.* 2012; 30(15):1796-804.
14. Guarneri, V, Broglio, K, Kau, SW, Cristofanilli, M, Buzdar, AU, Valero, V, et al. Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors. *J Clin Oncol.* 2006; 24(7):1037-44.
15. Liedtke, C, Mazouni, C, Hess, KR, Andre, F, Tordai, A, Mejia, JA, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26(8):1275-81.
16. Cristofanilli, M, Gonzalez-Angulo, A, Sneige, N, Kau, SW, Broglio, K, Theriault, RL, et al. Invasive lobular carcinoma classic type: response to primary chemotherapy and survival outcomes. *J Clin Oncol.* 2005; 23(1):41-8.
17. Kuerer, HM, Newman, LA, Smith, TL, Ames, FC, Hunt, KK, Dhingra, K, et al. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1999; 17(2):460-9.
18. Frasci, G, Comella, P, Rinaldo, M, Iodice, G, Di Bonito, M, D'Aiuto, M, et al. Preoperative weekly cisplatin-epirubicin-paclitaxel with G-CSF support in triple-negative large operable breast cancer. *Ann Oncol.* 2009; 20(7):1185-92.

19. Ogston, KN, Miller, ID, Payne, S, Hutcheon, AW, Sarkar, TK, Smith, I, et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *Breast*. 2003; 12(5):320-7.
20. von Minckwitz, G, Untch, M, Nuesch, E, Loibl, S, Kaufmann, M, Kummel, S, et al. Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neo-adjuvant chemotherapy trials. *Breast Cancer Res Treat*. 2011; 125(1):145-56.
21. von Minckwitz, G, Blohmer, JU, Costa, SD, Denkert, C, Eidtmann, H, Eiermann, W, et al. Response-guided neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013; 31(29):3623-30.

**Rad:** B022b

**Tillstånd:** Bröstcancer, stadium II

**Åtgärd:** Neoadjuvant behandling med aromatashämmare eller tamoxifen

#### Rekommendation

I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

#### *Motivering till rekommendation*

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har mycket stor svårighetsgrad och att åtgärden ger stor effekt.

Kommentar: Åtgärden ger likvärdig nytta som behandling efter operation, men ger förutsättningar för mer bröstbevarande kirurgi, men kan även leda till en ökning av strålbehandling efter operation.

#### *Hur allvarligt är tillståndet?*

Tillståndet har en mycket stor sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär en mycket stor påverkan på livskvalitet och mycket stor påverkan på livslängd.

Tidig bröstcancer är ett potentiellt livshotande men med kirurgisk terapi ett potentiellt botbart tillstånd. Andelen patienter som efter primär terapi inte drabbas av återfall eller död i bröstcancer ökar tydligt genom användande av adjuvanta behandlingsmodaliteter.

I en situation då allt fler patienter kan behandlas framgångsrikt för sin cancer får livskvalitetsaspekter en allt mer central betydelse, till exempel kan det anses vara en fördel för kvinnan att kunna erbjudas en bröstbevarande terapi istället för mastektomi under förutsättning att behandlingsresultatet i övrigt är likvärdigt.

## *Vilken effekt har åtgärden?*

### *Slutsatser*

För kvinnor med ER-positiv bröstcancer stadium II där downstaging önskas ger preoperativ neoadjuvant behandling med aromatashämmare eller tamoxifen

- en objektiv responsi storleksordningen 30-40 procent (därav någon enstaka procent med komplett remission), men i indirekta jämförelser förefaller frekvensen av histopatologiskt kompletta remissioner vara lägre, med gängse behandlingstid, än med cytostatikabehandling, även för denna grupp med hormonreceptorpositiv sjukdom (hög evidensstyrka)

Bröstbevarande kirurgi har i tre randomiserade studier kunnat genomföras i 44–51 procent av de kvinnor som erhållit aromatashämmare (hög evidensstyrka). Ytterligare en studie visar förbättrad operabilitet i 43 procent av fallen.

Studierna ger också stöd för att preoperativ behandling med tamoxifen har effekt med responsen 36–40 procent (hög evidensstyrka). En av tre randomiserade studier visade dock signifikant lägre respons med tamoxifen än med aromatashämmare (letrozol) [1]. Möjlighet till bröstbevarande kirurgi uppnåddes i 31–35 procent av fallen med tamoxifen [1]. Ytterligare en studie visar förbättrad operabilitet i 30,8 procent av fallen [2] (hög evidensstyrka).

Aromatashämmare visade signifikant högre effekt avseende responsrate (kliniska kompletta och partiella remissioner) än tamoxifen i en [1] av tre studier, i de två övriga [2, 3] finns en numerisk skillnad till aromatashämmares fördel. Aromatashämmare (AI) visade en signifikant högre effekt avseende möjlighet till bröstbevarande kirurgi i en [1] av tre studier, ytterligare en studie [2, 3] visade en numerisk skillnad till fördel för aromatashämmare och en studie visade förbättrad operabilitet med aromatashämmare jämfört med tamoxifen [2].

### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Både aromatashämmare och tamoxifen rapporteras ge en måttlig förekomst av företrädesvis lindriga biverkningar, inga betydelsefulla skillnader fanns mellan preparaten under 3–4 månaders preoperativ behandling. Användandet av pCR som prognostisk markör kan i sig inte anses ha några negativa eller oönskade effekter. För patienter utan komplett remission är prognosen sämre, oaktat inte sämre än vid postoperativ behandling. Patienter i den sistnämnda gruppen är dock inte varse detta förrän vid återfallet, oaktat att de också lever med informationen att de har en bröstcancer med på gruppstatistisk basis högre risk för återfall.

För patienter som förbehandlas med läkemedel inför kirurgi kommer armhålans stadieindelning att medföra att de med dagens kunskapsläge kommer att genomgå axillutrymning. Axillutrymning har välkända negativa effekter på armsvullnad, smärta och funktionsnedsättning. Det kirurgiska



ingreppet behöver göras inläggande och omfattas av särskilda sjukgymnastledda rehabiliteringsåtgärder.

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

I granskningen ingår en dubbelblind randomiserad studie [4] där resultaten från P024-studien inkluderade 337 postmenopausala kvinnor med ER-och/eller PgR-positiv bröstcancer som erhölet letrozol eller tamoxifen under fyra månader preoperativt. Inga patienter bedömdes som lämpliga för bröstbevarande kirurgi primärt, 14 procent av kvinnorna bedömdes som inoperabla. Den primära effektvariabeln var klinisk objektiv respons bedömd med palpation. Objektiv respons (palpation) var vanligare i letrozolgruppen: 55 procent av kvinnorna jämfört med 36 procent i tamoxifengruppen ( $p$  mindre än 0,001), patologiskt komplett remission sågs hos två individer (1,3 procent) i letrozolgruppen och tre (1,8 procent) i tamoxifengruppen.

Bröstbevarande operation var ett sekundärt utfallsmått och uppnåddes hos 45 procent av kvinnorna som fick letrozol jämfört med 35 procent som fick tamoxifen ( $p = 0,022$ ).

I den så kallade IMPACT-studien [3] randomiserades 330 postmenopausala kvinnor med ER-positiv bröstcancer mellan tre armar: tamoxifen jämfört med anastrozol jämfört med tamoxifen och anastrozol med dubbelblindning. Klinisk respons uppmätt med skjutmått var primärt utfallsmått. Någon skillnad mellan armarna kunde inte ses: 36 procent jämfört med 37 procent jämfört med 39 procent. Bland de totalt 124 kvinnor som bedömdes behöva mastektomi initialt genomfördes bröstbevarande kirurgi hos 44 procent efter anastrozol, 31 procent efter tamoxifen och 24 procent i kombinationsarmen, skillnaderna var inte signifikanta.

En tredje dubbelblind multicenterstudie (PROACT) [2] inkluderade 451 postmenopausala kvinnor med ER-positiv bröstcancer med randomisering mellan tamoxifen och anastrozol i tre månader. Samtidig kemoterapi var tillåten och gavs till 137 patienter, vilket innebär att 314 fick endokrin behandling enbart. Även om man som regel bör tillämpa ”intention-to-treat” (ITT)-principen vid analys, så bör man i detta fall ändå exkludera individerna som samtidigt får cytostatika. Således var responsen för de som fått endokrin behandling enbart 49,7 procent för anastrozol jämfört med 39,7 procent ( $p = 0,08$ ) för tamoxifen uppmätt med ultraljud. Andelen kvinnor som bedömdes ha fått en förbättring av operationsmöjlighet (ändring från mastektomi till bröstbevarande kirurgi eller inoperabel till mastektomi eller bröstbevarande kirurgi) var 43 procent för anastrozol jämfört med 30,8 procent i tamoxifengruppen ( $p = 0,04$ ).

Det finns också en trearmad randomiserad fas II-studie som är relevant, ACOSOG Z1031 [1]. Postmenopausala kvinnor med ER-positiv bröstcancer,  $T_{2-4}N_{0-2}M_0$ , randomiserades mellan letrozol ( $n = 127$ ), anastrozol ( $n = 123$ ) och exemestan ( $n = 124$ ). Utgångspunkten var att utveckla prediktiva index baserade på olika tumörmarkörer inklusive genetisk subtypning, men klinisk tumörrespons var primär effektvariabel. Efter 16–18 veckors behandling var andelen responser (klinisk CR och PR, tyvärr ingen information om frekvensen histopatologiska kompletta remissioner): letrozol 74,8 procent (konfidensintervall (KI) 66,3–82,1); anastrozol 69,1 procent (KI

60,1–77,1); exemestan 62,9 procent (KI 53,8–71,4). Av totalt 159 kvinnor som bedömdes vara i behov av mastektomi initialt genomfördes bröstbevarande kirurgi i 50,9 procent.

### *Saknas någon information i studierna?*

Studiernas upplägg gör att långtidsresultat avseende kvinnor som genomgått preoperativ behandling med aromatashämmare jämfört med tamoxifen inte kan bedömas. Direkt jämförande fas 3-studie avseende vilket aromatashämmarepreparat (letrozol, exemestan, anastrozol) som är effektivast saknas, studierna saknar statistisk styrka (power). Från andra studier vet man dock att letrozol har den högsta graden av enzyminhibition; den adjuvanta BIG 1–98-studien har också visat en överlevnadsfördel jämfört med tamoxifen, vilket man inte kunnat visa i ATAC-studien. Vidare saknas andelen histopatologiskt kompletta remissioner och relationen till långtidsprognos för denna grupp, respektive de olika kliniska responsgrupperna. Vidare, effekten av neoadjuvant endokrin behandling hade sannolikt varit bättre om behandlingstiderna hade varit längre.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet.

### *Referenser*

1. Ellis, MJ, Suman, VJ, Hoog, J, Lin, L, Snider, J, Prat, A, et al. Randomized phase II neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole, and exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor-rich stage 2 to 3 breast cancer: clinical and biomarker outcomes and predictive value of the baseline PAM50-based intrinsic subtype--ACOSOG Z1031. *J Clin Oncol.* 2011; 29(17):2342-9.
2. Cataliotti, L, Buzdar, AU, Noguchi, S, Bines, J, Takatsuka, Y, Petrakova, K, et al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the Pre-Operative "Arimidex" Compared to Tamoxifen (PROACT) trial. *Cancer.* 2006; 106(10):2095-103.
3. Smith, IE, Dowsett, M, Ebbs, SR, Dixon, JM, Skene, A, Blohmer, JU, et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol.* 2005; 23(22):5108-16.
4. Eiermann, W, Paepke, S, Appfelstaedt, J, Llombart-Cussac, A, Eremin, J, Vinholes, J, et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol.* 2001; 12(11):1527-32.

**Rad:** B022d1

**Tillstånd:** Bröstcancer, stadium II, HER2-positiv

**Åtgärd:** Neoadjuvant behandling med kemoterapi och trastuzumab

#### Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

#### Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har mycket stor svårighetsgrad och att åtgärden ger stor effekt.

Kommentar: Åtgärden ger likvärdig nytta som behandling efter operation men ger förutsättningar för mer bröstbevarande kirurgi, samt kan även leda till en ökning av strålbehandling efter operation.

#### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär en mycket stor påverkan på livskvalitet och mycket stor påverkan på livslängd.

Tidig bröstcancer är ett potentiellt livshotande men med kirurgisk terapi botbart tillstånd. Vissa av patienterna i denna grupp är dock inte ens tekniskt behandlingsbara med enbart kirurgi eller så är deras prognos utan tilläggsbehandling alltför dålig utan ytterligare åtgärder. Andelen patienter som efter primär terapi inte drabbas av återfall eller död i bröstcancer ökar tydligt genom användande av adjuvanta behandlingsmodaliteter.

I en situation då allt fler patienter kan behandlas framgångsrikt för sin cancer får livskvalitetsaspekter en allt mer central betydelse, till exempel kan det anses vara en fördel för kvinnan att kunna erbjudas en bröstbevarande terapi istället för mastektomi under förutsättning att behandlingsresultatet i övrigt är likvärdigt.

#### Vilken effekt har åtgärden?

#### Slutsatser

För kvinnor med bröstcancer, stadium II, HER2-positiv, ger neoadjuvant behandling med kemoterapi och trastuzumab

- högre andel patologiskt kompletta remissioner jämfört med behandling med lapatinib (måttlig evidensstyrka)
- lägre andel biverkningar av grad 3–4 jämfört med behandling med lapatinib (hög evidensstyrka).

Från den FDA ledda metanalysen analyserades den HER-2 positiva gruppen av de randomiserade studierna [1, 2]. För HER-2 gruppen är analyserna inte

kompleta eftersom denna behandlingsprediktiva markör inte var analyserade för fyra av de tolv ingående studierna. Andelen patienter som erhöll pCR ökade från 18 till 30 procent för hormonreceptor positiv (HR+) och HER-2 positiva gruppen genom tillägg av trastuzumab till kemoterapi. För den hormonreceptornegativa (HR-) och HER-2 positiva gruppen ökade pCR från 31 till 50 procent. Den händelsfria överlevnaden korrelerade med pCR med statsikt signifikanta hazardkvoter från 0,58 ( $p = 0,001$ ) till 0,25 ( $p < 0,001$ ) beroende på hormonreceptorstatus. I studien har man inte kunnat faställa magnituden pCR förbättring som krävdes för att den händelsfria och totalöverlevanden skulle förbättras.

Från NeoALTTO-studien finns det inte några överlevnadsdata rapporterade. Kombinationen av lapatinib och trastuzumab gav en statistisk signifikant högre respons rate, 51,3 jämfört med 29,5 för enbart trastuzumab och 24,7 procent för enbart lapatinib [3].

Den andra studien visar resultat på patologiskt komplett remission. Kombinationen av trastuzumab och lapatinib gav patologiskt komplett remission hos 46,7 procent. Behandling med trastuzumab gav 25 procent och behandling med lapatinib gav 26,3 procent. Skillnaden till fördel för kombinationsbehandlingen är statistiskt signifikant ( $p = 0,019$ ). Inga överlevnadskurvor finns presenterade för studien [4].

Även den tredje studien (GBG44) visar resultat på patologiskt komplett remission. Behandling med trastuzumab gav 31,3 jämfört med 21,7 procent för behandling med lapatinib ( $p$  mindre än 0,05) [5].

#### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

I NeoALLTO-studien noterades inga allvarliga störningar av hjärtfunktionen. Frekvensen av diarré, grad 3, var högre med lapatinib, 23 jämfört med 2 procent för trastuzumab. Frekvensen av leverenzymförändringar, grad 3, var högre med lapatinib, 18 jämfört med 7 procent för trastuzumab [3].

I GBG44-studien [5] slutade 10 procent fler sin behandling med lapatinib jämfört med trastuzumab, sannolikt beroende på mer biverkningar. De förefaller även vara något mer markerade under behandling med antracyclin jämfört med docetaxel [5]. Generellt finns det en trend till något mer hjärtbiverkningar för trastuzumab än för lapatinib.

#### *Vilka studier ingår i granskningen?*

FDA ledd metaanalys av 12 stora randomiserade studier, 11 955 patienter ingick i responsanalysen, för fyra studier hade HER-2 ej analyserats eftersom studierna var av äldre datum då HER-2 ej rutinmässigt analyserades. Sjuhundrafyrtionio patienter erhöll trastuzumab [1, 2]. I granskningen ingår också tre randomiserade studier. NeoALTTO-studien [3] med 455 personer jämför lapatinib med trastuzumab vid HER2-positiv tidig bröstcancer, 154 patienter randomiserades till lapatinib, 149 till trastuzumab och 152 till kombination med lapatinib och trastuzumab. Lapatinib eller trastuzumab gavs som singelterapi de första 6 veckorna. Därefter gavs de i kombination med paklitaxel i ytterligare 12 veckor innan definitiv kirurgi. Postoperativt fick patienterna adjuvant kemoterapi kombinerad med lapatinib eller trastuzumab under totalt 52 veckor.

En studie [4] jämför preoperativ kemoterapi och trastuzumab, kemoterapi och lapatinib samt kemoterapi, trastuzumab och lapatinib. I studien gavs preoperativ kemoterapi med paklitaxel i 12 veckor, följt av FEC-terapi i fyra kurer var tredje vecka. Patienterna lottades till tillägg av veckovis trastuzumab, lapatinib (1 500 mg/dag) eller en kombination med trastuzumab och lapatinib (1 000 mg/dag).

GBG44-studien [5] jämför lapatinib med trastuzumab tillsammans med neoadjuvant antracyclin och taxanbaserad kemoterapi. I studien gavs behandlingarna simultant, antracyclin följt av docetaxel, samtidigt med trastuzumab respektive lapatinib. I armen med trastuzumab fick patienterna 6 månaders postoperativ trastuzumab. I armen med lapatinib fick patienterna 12 månaders postoperativ behandling med trastuzumab. Dosen av lapatinib var något lägre i dessa studier, 1 250 respektive 1 000 mg/dag.

Utöver dessa tre prospektiva randomiserade neoadjuvanta studier finns det information som beskriver de första säkerhetsdatabaserna från den adjuvanta ALLTO-studien. Där ingår 8 000 patienter i fyra armar. Där ingår standardarmen med trastuzumab i 1 år, en arm med enbart lapatinib i 1 år samt två armar med olika kombinationer av trastuzumab och lapatinib i olika tidsperioder. Den första säkerhetsanalysen visade att effekten var så påtaglig mycket sämre i armen med enbart lapatinib, att den fick stängas. Samtliga patienter i denna arm erbjöds att få trastuzumab. Läkemedelsverket har beslutat att inte godkänna någon ALLTO-studie i Sverige. SweBCG har rekommenderat att studien inte skall genomföras i Sverige. Detta på grund av att data för lapatinib vid planeringen av denna studie ansågs alltför bräckliga eftersom de baserade sig på endast en prospektiv och randomiserad studie [6].

### *Saknas någon information i studierna?*

För vissa av studierna saknas data om totalöverlevnad, progressionsfri överlevnad och information livskvalitet saknas i stort.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet.

### *Referenser*

1. Cortazar, P, Zhang, L, Untch, M, Mehta, K, Costantino, J, Wolmark, N, et al. Meta-analysis Results from the Collaborative Trials in Neoadjuvant Breast Cancer (CTNeoBC). *Cancer Research*. 2012; 72(24 Supplement):S1-11.
2. Cortazar, P, Zhang, L, Untch, M, Mehta, K, Costantino, JP, Wolmark, N, et al. Pathological Complete Response in Breast Cancer: CTNeoBC Pooled-Analysis. *Lancet* 2014, February [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62422-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62422-8).
3. Baselga, J, Bradbury, I, Eidtmann, H, Di Cosimo, S, de Azambuja, E, Aura, C, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive

- early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2012; 379(9816):633-40.
4. Guarneri, V, Frassoldati, A, Bottini, A, Cagossi, K, Bisagni, G, Sarti, S, et al. Preoperative chemotherapy plus trastuzumab, lapatinib, or both in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: results of the randomized phase II CHER-LOB study. *J Clin Oncol*. 2012; 30(16):1989-95.
  5. Untch, M, Loibl, S, Bischoff, J, Eidtmann, H, Kaufmann, M, Blohmer, JU, et al. Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012; 13(2):135-44.
  6. Geyer, CE, Forster, J, Lindquist, D, Chan, S, Romieu, CG, Pienkowski, T, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2006; 355(26):2733-43.

**Rad:** B022d2

**Tillstånd:** Bröstcancer, stadium II, HER2-positiv

**Åtgärd:** Neoadjuvant behandling med kemoterapi och lapatinib

Rekommendation

I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

*Motivering till rekommendation*

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har mycket stor svårighetsgrad och att åtgärden ger liten effekt.

Kommentar: Åtgärden ger betydligt sämre effekt än alternativet (B022d1).

*Hur allvarligt är tillståndet?*

Tillståndet har en mycket stor sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär en mycket stor påverkan på livskvalitet och mycket stor påverkan på livslängd.

Tidig bröstcancer är ett potentiellt livshotande men med kirurgisk terapi botbart tillstånd, vissa av patienterna i denna grupp är dock inte ens tekniskt behandlingsbara med enbart kirurgi eller så är deras prognos utan tilläggsbehandling alltför dålig utan ytterligare åtgärder. Andelen patienter som efter primär terapi inte drabbas av återfall eller död i bröstcancer ökar tydligt genom användande av adjuvanta behandlingsmodaliteter.

I en situation då allt fler patienter kan behandlas framgångsrikt för sin cancer får livskvalitetsaspekter en allt mer central betydelse, till exempel kan det anses vara en fördel för kvinnan att kunna erbjudas en bröstbevarande terapi istället för mastektomi under förutsättning att behandlingsresultatet i övrigt är likvärdigt.

## *Vilken effekt har åtgärden?*

### *Slutsatser*

För kvinnor med bröstcancer, stadium II, HER2-positiv, ger neoadjuvant behandling med kemoterapi och lapatinib

- något lägre andel patologiskt kompletta remissioner jämfört med behandling med trastuzumab (måttlig evidensstyrka)
- högre andel biverkningar av grad 3–4 jämfört med behandling med trastuzumab (hög evidensstyrka).

Från NeoALTTO-studien finns det inte några överlevnadsdata rapporterade. Kombinationen av lapatinib och trastuzumab gav en statistisk signifikant högre respons rate, 51,3 procent jämfört med 29,5 för enbart trastuzumab och 24,7 för enbart lapatinib [1].

Den andra studien visar resultat på patologiskt komplett remission. Kombinationen av trastuzumab och lapatinib gav patologiskt komplett remission hos 46,7 procent. Behandling med trastuzumab gav 25 procent och behandling med lapatinib gav 26,3 procent. Skillnaden till fördel för kombinationsbehandlingen är statistiskt signifikant ( $p = 0,019$ ). Inga överlevnadskurvor finns presenterade för studien [2].

Även den tredje studien (GBG44) visar resultat på patologiskt komplett remission. Behandling med trastuzumab gav 31,3 jämfört med 21,7 procent för behandling med lapatinib ( $p$  mindre än 0,05) [3].

### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

I NeoALLTO-studien noterades inga allvarliga störningar av hjärtfunktionen. Frekvensen av diarré, grad 3, var högre med lapatinib, 23 jämfört med 2 procent för trastuzumab. Frekvensen av leverenzymförändringar, grad 3, var högre med lapatinib, 18 jämfört med 7 procent för trastuzumab [1].

I GBG44-studien [3] slutade 10 procent fler sin behandling med lapatinib jämfört med trastuzumab, sannolikt beroende på mer biverkningar. De förefaller även vara något mer markerade under behandling med antracyclin jämfört med docetaxel [3]. Generellt finns det en trend till något mer hjärtbiverkningar för trastuzumab än för lapatinib.

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

I granskningen ingår tre randomiserade studier. NeoALTTO-studien med 455 personer jämför lapatinib med trastuzumab vid HER2-positiv tidig bröstcancer, 154 patienter randomiserades till lapatinib, 149 till trastuzumab och 152 till kombination med lapatinib och trastuzumab. Lapatinib eller trastuzumab gavs som singelterapi de första 6 veckorna. Därefter gavs de i kombination med paklitaxel i ytterligare 12 veckor innan definitiv kirurgi. Postoperativt fick patienterna adjuvant kemoterapi kombinerad med lapatinib eller trastuzumab under totalt 52 veckor [1].

En studie jämför preoperativ kemoterapi och trastuzumab, kemoterapi och lapatinib samt kemoterapi, trastuzumab och lapatinib. I studien gavs preope-

rativ kemoterapi med paklitaxel i 12 veckor, följt av FEC-terapi i fyra kurer var tredje vecka. Patienterna lottades till tillägg av veckovis trastuzumab, lapatinib (1 500 mg/dag) eller en kombination med trastuzumab och lapatinib (1 000 mg/dag) [2].

GBG44-studien jämför lapatinib med trastuzumab tillsammans med neoadjuvant antracyclin och taxanbaserad kemoterapi. I studien gavs behandlingarna simultant, antracyclin följt av docetaxel, samtidigt med trastuzumab respektive lapatinib. I armen med trastuzumab fick patienterna 6 månaders postoperativ trastuzumab. I armen med lapatinib fick patienterna 12 månaders postoperativ behandling med trastuzumab. Dosen av lapatinib var något lägre i dessa studier, 1 250 respektive 1 000 mg/dag [3].

Utöver dessa tre prospektiva randomiserade neoadjuvanta studier finns det information som beskriver de första säkerhetsdata från den adjuvanta ALLTO-studien. Där ingår 8 000 patienter i fyra armar, där standardarmen är trastuzumab i 1 år, en arm med enbart lapatinib i 1 år samt två armar med olika kombinationer av trastuzumab och lapatinib i olika tidsperioder. Data från den första säkerhetsanalysen visade att effekten var så påtagligt mycket sämre i armen med enbart lapatinib att den fick stängas. Samtliga patienter i denna arm erbjöds att få trastuzumab. Läkemedelsverket beslutade att man inte skulle godkänna någon ALLTO-studie i Sverige. SweBCG har starkt rekommenderat att studien inte skall göras i Sverige. Detta på grund av att data för lapatinib vid planeringen av denna studie ansågs alltför bräckliga eftersom den baserade sig på endast en prospektiv och randomiserad studie [4].

#### *Saknas någon information i studierna?*

Data om totalöverlevnad, progressionsfri överlevnad och livskvalitet saknas.

#### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet.

#### *Referenser*

1. Baselga, J, Bradbury, I, Eidtmann, H, Di Cosimo, S, de Azambuja, E, Aura, C, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2012; 379(9816):633-40.
2. Guarneri, V, Frassoldati, A, Bottini, A, Cagossi, K, Bisagni, G, Sarti, S, et al. Preoperative chemotherapy plus trastuzumab, lapatinib, or both in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: results of the randomized phase II CHER-LOB study. *J Clin Oncol*. 2012; 30(16):1989-95.
3. Untch, M, Loibl, S, Bischoff, J, Eidtmann, H, Kaufmann, M, Blohmer, JU, et al. Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012; 13(2):135-44.



4. Geyer, CE, Forster, J, Lindquist, D, Chan, S, Romieu, CG, Pienkowski, T, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med. 2006; 355(26):2733-43.

**Rad:** B022d3

**Tillstånd:** Bröstcancer, stadium II, HER2-positiv

**Åtgärd:** Neoadjuvant behandling med kemoterapi, dubbel-HER-2-blockad (lapatinib eller pertuzumab) innehållande trastuzumab

#### Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

#### Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har mycket stor svårighetsgrad och att åtgärden ger stor effekt.

Kommentar: Åtgärden ger bättre effekt än B022d1, dubbelblockad ger dock en väsentligen bättre antitumoral effekt. För lapatinibkombinationen får man en ökad frekvens av biverkningar medan motsvarande biverkningsökning inte ses vid tillägget av pertuzumab.

#### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär en mycket stor påverkan på livskvalitet och mycket stor påverkan på livslängd.

Tidig bröstcancer är ett potentiellt livshotande men med kirurgisk terapi botbart tillstånd, vissa av patienterna i denna grupp är dock inte ens tekniskt behandlingsbara med enbart kirurgi eller så är deras prognos utan tilläggsbehandling alltför dålig utan ytterligare åtgärder. Andelen patienter som efter primär terapi inte drabbas av återfall eller död i bröstcancer ökar tydligt genom användande av adjuvanta behandlingsmodaliteter.

I en situation då allt fler patienter kan behandlas framgångsrikt för sin cancer får livskvalitetsaspekter en allt mer central betydelse, till exempel kan det anses vara en fördel för kvinnan att kunna erbjudas en bröstbevarande terapi istället för mastektomi under förutsättning att behandlingsresultatet i övrigt är likvärdigt.

#### Vilken effekt har åtgärden?

#### Slutsatser

För kvinnor med bröstcancer, stadium II, HER2-positiv, ger neoadjuvant behandling med kemoterapi, trastuzumab och lapatinib

- högre andel patologiskt kompletta remissioner jämfört med behandling med trastuzumab (hög evidensstyrka)
- högre andel biverkningar av grad 3–4 jämfört med behandling med trastuzumab (hög evidensstyrka).

För kvinnor med bröstcancer, stadium II, HER2-positiv, ger neoadjuvant behandling med kemoterapi, trastuzumab och pertuzumab

- högre andel patologiskt kompletta remissioner jämfört med behandling med trastuzumab (hög evidensstyrka)
- ingen högre biverkningsfrekvens av grad 3–4 jämfört med behandling med trastuzumab (hög evidensstyrka).

Från NeoALTTO-studien finns det inte några överlevnadsdata rapporterade. Kombinationen av lapatinib och trastuzumab gav en statistisk signifikant högre respons rate, 51,3 procent jämfört med 29,5 procent för enbart trastuzumab och 24,7 procent för enbart lapatinib [1].

Den andra studien visar resultat på patologiskt komplett remission. Kombinationen av trastuzumab och lapatinib gav patologiskt komplett remission hos 46,7 procent. Behandling med trastuzumab gav 25 procent och behandling med lapatinib gav 26,3 procent. Skillnaden till fördel för kombinationsbehandlingen är statistiskt signifikant ( $p = 0,019$ ). Inga överlevnadskurvor finns presenterade för studien [2].

I den randomiserade studien i den neoadjuvanta situationen där man studerat tillägg av pertuzumab till antingen trastuzumab, docetaxel eller trastuzumab och docetaxel var de patologiska kompletta remissionsnivåerna 29 procent för kombinationen trastuzumab och docetaxel, 45,8 procent för kombinationen pertuzumab, trastuzumab och docetaxel, 16,8 procent för kombinationen pertuzumab och trastuzumab och 24 procent för kombinationen pertuzumab och docetaxel [3]. Tillägget av pertuzumab till standardkombinationen trastuzumab och docetaxel ökar alltså den patologiska kompletta remissionsfrekvensen från 29 procent till 45,8 procent ( $p = 0,014$ ). De allvarliga biverkningarna var inte annorlunda än de övriga jämförelsegrupperna. Som väntat såg man en lägre biverkningsfrekvens när enbart antikropparna trastuzumab och pertuzumab användes än när också kemoterapi ingick.

#### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

I NeoALLTO-studien noterades inga allvarliga störningar av hjärtfunktionen. Frekvensen av diarré, grad 3, var högre med lapatinib, 23 jämfört med 2 procent för trastuzumab. Frekvensen av leverenzymförändringar, grad 3, var högre med lapatinib, 18 jämfört med 7 procent för trastuzumab [1].

I GBG44-studien [4] slutade 10 procent fler sin behandling med lapatinib jämfört med trastuzumab, sannolikt beroende på mer biverkningar. De förefaller även vara något mer markerade under behandling med antracyclin jämfört med docetaxel [4]. Generellt finns det en trend till något mer hjärtbiverkningar för trastuzumab än för lapatinib. Tillägget av pertuzumab till trastuzumab har generellt sett och kanske något förvånande lite adderande

biverkningar jämfört med tidigare standardbehandling, kemoterapi och trastuzumab.

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

I granskningen ingår två randomiserade studier. NeoALTTO-studien [1] med 455 personer jämför lapatinib med trastuzumab vid HER2-positiv tidig bröstcancer, 154 patienter randomiserades till lapatinib, 149 till trastuzumab och 152 till kombination med lapatinib och trastuzumab. Lapatinib eller trastuzumab gavs som singelterapi de första 6 veckorna. Därefter gavs de i kombination med paklitaxel i ytterligare 12 veckor innan definitiv kirurgi. Postoperativt fick patienterna adjuvant kemoterapi kombinerad med lapatinib eller trastuzumab under totalt 52 veckor.

En studie [2] jämför preoperativ kemoterapi och trastuzumab, kemoterapi och lapatinib samt kemoterapi, trastuzumab och lapatinib. I studien gavs preoperativ kemoterapi med paklitaxel i 12 veckor, följt av FEC-terapi i fyra kurer var tredje vecka. Patienterna lottades till tillägg av veckovis trastuzumab, lapatinib (1 500 mg/dag) eller en kombination med trastuzumab och lapatinib (1 000 mg/dag).

Utöver dessa tre prospektiva randomiserade neoadjuvanta studier finns det offentlig och citerbar information beskrivande de första säkerhetsdata från den adjuvanta ALTTO-studien. Där ingår 8 000 patienter i fyra armar. Det är standardarmen med trastuzumab i 1 år, en arm med enbart lapatinib i 1 år samt två armar med olika kombinationer av trastuzumab och lapatinib i olika tidsperioder. Data från den första säkerhetsanalysen visade att effekten var så påtaglig mycket sämre i armen med enbart lapatinib, att den fick stängas. Samtliga patienter i denna arm erbjöds att få trastuzumab. Läkemedelsverket beslutade att man inte skulle godkänna någon ALLTO-studie i Sverige. Inom parantes kan anföras att SweBCG starkt rekommenderat att studien inte skulle göras i Sverige. Detta på grund av att data för lapatinib vid planeringen av denna studie ansågs alltför bräckliga. De baserade sig på en prospektiv och randomiserad studie [4].

NeoSphere-studien är en multicenter, prospektiv och randomiserad fas III studie med fyra behandlingsarmar [3]. 417 patienter utvärderades och randomiserades i studien och av dessa var det 107 patienter som randomiserades till den tidigare standardbehandlingen trastuzumab och docetaxel. Ett lika stort antal randomiserades till denna behandling med tillägg av pertuzumab. Den tredje behandlingsarmen med 108 patienter erhöll bara antikropparna trastuzumab och pertuzumab. 96 patienter randomiserades till den fjärde gruppen, pertuzumab och docetaxel. Primär målsättning i studien var frekvens av patologiska remissioner i bröstet. Efter genomförd neoadjuvant terapi och operation erhöll patienterna tre cykler med FEC-baserad terapi. Strålbehandling och hormonell terapi gavs efter varje institutions behandlingsrekommendationer.

### *Saknas någon information i studierna?*

Data om totalöverlevnad, progressionsfri överlevnad och livskvalitet saknas.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet.

### *Referenser*

1. Baselga, J, Bradbury, I, Eidtmann, H, Di Cosimo, S, de Azambuja, E, Aura, C, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2012; 379(9816):633-40.
2. Guarneri, V, Frassoldati, A, Bottini, A, Cagossi, K, Bisagni, G, Sarti, S, et al. Preoperative chemotherapy plus trastuzumab, lapatinib, or both in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: results of the randomized phase II CHER-LOB study. *J Clin Oncol*. 2012; 30(16):1989-95.
3. Gianni, L, Pienkowski, T, Im, YH, Roman, L, Tseng, LM, Liu, MC, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012; 13(1):25-32.
4. Geyer, CE, Forster, J, Lindquist, D, Chan, S, Romieu, CG, Pienkowski, T, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2006; 355(26):2733-43.

**Rad:** B053

**Tillstånd:** Bröstcancer, adekvat opererad, körtelpositiv och nodnegativ, hög risk för återfall

**Åtgärd:** Taxaner i kombination med antracyklin

#### Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

#### Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har mycket stor svårighetsgrad och att åtgärden ger stor effekt.

Kommentar: Regimer med högre antracyklin- eller cyklofosfamid-doser ger en något ökad risk för hjärtdödlighet och sekundära leukemier. Regimer med taxaner ger ökad risk för neurotoxicitet. Risk-nyttabalansen är i dagsläget ändå positiv för taxaner i kombination med antracyklin.

#### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär en mycket stor påverkan på livskvalitet och mycket stor påverkan på livslängd.

Kvinnor med primär körtelpositiv bröstcancer har en klart förhöjd risk att utveckla spridd, obotbar bröstcancer.

#### Vilken effekt har åtgärden?

#### Slutsatser

För kvinnor med adekvat opererad bröstcancer, körtelpositiv och nodnegativ och med hög risk för återfall ger

- taxan som tillägg till en fixerad antracyklinregim en minskad dödlighet jämfört med enbart fixerad antracyklinregim (relativ risk (RR) 0,86, absolut effekt 3,2 %) (hög evidensstyrka)
- taxan-antracyklinkombination ingen statistiskt säkerställd skillnad i bröstcancerdödlighet (RR: 0,83–0,94 (sistnämnda högst intensitet/kumulativ dos) jämfört med en antracyklinbaserad regim med högre dosintensitet/högre kumulativa doser (hög evidensstyrka)
- cyclofosfamid, methotrexate and fluorouracil 5FU (CMF) ingen skillnad i dödlighet jämfört med behandling med (Adriamycin and Cytosan) (AC) x 4 (RR: 0,98) (hög evidensstyrka)
- regimer med högre doser av antracyklinkombinationer minskad dödlighet jämfört med standard/nästan standard CMF, endast dessa regimer bör användas (RR: 0,78) (hög evidensstyrka)
- regimer med högre antracyklin/cyklofosfamid-doser en något ökad risk för annan dödlighet, i första hand hjärtdödlighet och sekundära

leukemier och för taxaner neurotoxicitet, men nytta–risk-balansen är i dagsläget positiv för de antacyklin- och antracyklin/taxanerigimer som i dagsläget används i Sverige (hög evidensstyrka).

Den relativa effekten av kemoterapi, speciellt för antracyklin och antracyklin-taxanregimer, är oberoende av ålder, tumördiameter, lymfkörtelsstatus, histopatologisk grad, receptorstatus och som tillägg till tamoxifen för receptorpositiv sjukdom (hög evidensstyrka). Detta utesluter inte att subgrupper som identifieras med olika molekylära analyser kan ha mer eller mindre nytta av dessa kemoterapiregimer.

#### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Sedvanliga akuta cytostatika biverkningar, på något längre sikt i låg frekvens med nuvarande regimer ger en något ökad risk för hjärttoxicitet, sekundära leukemier och neurotoxicitet.

#### *Vilka studier ingår i granskningen?*

I granskningen ingår en systematisk översikt från 2012 som inkluderar 123 randomiserade kontrollerade studier med sammanlagt 100 000 kvinnor som har bröstcancer i tidigt skede. Översikten redovisar långsiktiga effekter av olika polykemoterapibehandlingar (EBCTCG, 2012) [1].

#### *Saknas någon information i studierna?*

Ingen relevant information saknas i studierna.

#### *Hälsoekonomisk bedömning*

Hos kvinnor med adekvat opererad körtelpositiv och nodnegativ bröstcancer med hög risk för återfall medför behandling med taxaner i kombination med antracyklin i jämförelse med enbart antracyklin signifikanta hälsovinster och kostnadsbesparingar.

För ytterligare information avseende vilka antaganden som gjorts i det hälsoekonomiska underlaget och detaljer i den hälsoekonomiska analysen se bilagan för hälsoekonomi.

#### *Referenser*

1. Peto, R, Davies, C, Godwin, J, Gray, R, Pan, HC, Clarke, M, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analysis of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet*. 2012; 379(9814):432-44.

**Rad:** B054

**Tillstånd:** Bröstcancer, adekvat opererad, körtelpositiv, hög risk för återfall

**Åtgärd:** Dostät kemoterapi, antracyklin eller taxan

#### Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

#### Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har mycket stor svårighetsgrad och att åtgärden ger måttlig effekt.

#### *Hur allvarligt är tillståndet?*

Tillståndet har en mycket stor sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär en mycket stor påverkan på livskvalitet och mycket stor påverkan på livslängd.

Kvinnor i denna grupp löper en hög risk (det vill säga 30 procents risk) för återfall och utveckling av spridd obotbar bröstcancer.

#### *Vilken effekt har åtgärden?*

#### *Slutsatser*

För kvinnor med adekvat opererad bröstcancer, körtelpositiv, och som har hög risk för återfall ger dostät kemoterapi (taxan eller antracyklin) jämfört med konventionell kemoterapi

- en signifikant förlängning av sjukdomsfri överlevnad (hazard ratio (HR) 0,83–0,93 (hög evidensstyrka)
- en ökad totalöverlevnad (HR: 0,84–1,01) (hög evidensstyrka).

För kvinnor med adekvat opererad bröstcancer, körtelpositiv, och som har hög risk för återfall ger dostät kemoterapi (antracyklin eller taxan) jämfört med andra läkemedelsregimer men med standarintervall eller andra doseringar

- med viss heterogenitet en signifikant förlängning av sjukdomsfri överlevnad (hazard ratio (HR) 0,81, konfidensintervall (KI) 0,73–0,88) (hög evidensstyrka), en av studierna utan signifikanta fynd.
- med viss heterogenitet en signifikant ökad totalöverlevnad (HR: 0,85; KI: 0,75–0,96) (hög evidensstyrka), en stor studie utan signifikanta fynd.

#### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Mukosit, neutropeni, sensorisk neuropati och anemi var mer framträdande i de dosintensiva regimerna.

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

I granskningen ingår två systematiska översikter som jämför dostät kemoterapi med konventionell kemoterapi för kvinnor med tidig bröstcancer [1, 2]. Studien av Bonilla med flera (2010) jämförde dostät kemoterapi med konventionell kemoterapi [1]. Totalt analyserades tre studier innefattande 3 337 patienter för denna jämförelse. Studien av Duarte och medarbetare (2012) är en senare metaanalys av samma frågeställning där man uppdaterat data från en av de ingående studierna (dock ej den allra senaste uppdateringen, ingen av dem är publicerade fullt ut) samt inkluderat en senare tillkommen studie (endast data på biverkningar har värderats) [2]. I den senare metaanalysen kunde man inte påvisa någon statistiskt säkerställd överlevnadsvinst (HR 0,86, KI 0,73–1,01), vilket man däremot påvisade i metaanalysen av Bonilla med flera [1] (HR 0,84, KI 0,72–0,98). En möjlig förklaring, enligt Duarte och medarbetare [2], till denna skillnad kan vara uppdaterade data enligt ovan från en av studierna. Hazard ratio för progressionsfri överlevnad var i metaanalysen av Bonilla med flera [1] 0,83 (KI: 0,73–0,94) och i metaanalysen av Duarte med flera 0,83 (KI 0,73–0,95).

Sammantaget i dessa studier hade 65 procent körtelpositiv sjukdom. En av de ingående studierna innehöll både antracyclin- och taxanbehandling, medan tre studier enbart innehöll en antracyclinregim [1, 2]. Kriteriet för urval i denna metaanalys var att de ingående läkemedlen gavs på samma sätt och till samma totaldos. Skillnaden utgjordes sålunda enbart av dostätheten.

I studien av Bonilla med flera [1] jämfördes även dostät kemoterapi med andra typer av läkemedelsregimer, men där man använt standarintervall eller andra doseringar (7 studier). Den totala överlevnadsvinsten och progressionsfria överlevnaden med dostät terapi var statistiskt säkerställd (HR 0,85, KI 0,75–0,96 respektive HR 0,81, KI 0,73–0,88).

Studier har tillkommit efter den första och andra metaanalysen, som studerar dostät terapi. En uppdatering finns av en studie som ingick i den metaanalys som jämförde dostät terapi med andra typer av läkemedelsregimer [3]. Åtta års uppföljning visar att överlevnaden är 71 procent i den dostäta regimen (ECP) och 65 procent i gruppen som fick standardbehandling (HR 0,76, KI 0,62–0,93), vilket innebär en absolut överlevnadsvinst på 6 procent för den dostäta regimen.

I en trearmad studie jämfördes standardbehandling med antracykliner följt av paklitaxel (ACP) med två dostäta regimer, CEF-regim (cyklofosfamid, epirubicin, femfluoracil och antibiotikaproylax) och ECP, epirubicin och cyklofosfamid följt av paklitaxel [4]. Recidivriskerna var lägre för ECP jämfört med standard-antracyclinregimen, HR 1,68 (KI 1,25–2,27), medan det inte fanns någon skillnad mellan ECP och CEF. Recidivriskerna var också lägre för CEF jämfört med ACP, HR 1,49 (KI 1,12–1,99). Den recidivfria överlevnaden efter tre år var 90,1 procent, 89,5 procent och 85 procent för CEF, ECP respektive ACP.

Definitiva resultat av NSABP-B-38-studien har också publicerats [5]. 4 894 kvinnor med lymfkörtelpositiv tidig bröstcancer randomiserades till sex cykler av docetaxel, doxorubicin och cyklofosfamid (TAC), eller fyra cykler av dostät doxorubicin/cyklofosfamid följt av fyra cykler med dostät paklitaxel. Slutligen dostät AC följt av paclitaxel med fyra cykler av gemcitabin, som adderades till dostät paklitaxel. Ingen skillnad i sjukdoms-



fri överlevnad eller totalöverlevnad sågs i denna studie med dessa tre behandlingsarmar. Tillägget av gemcitabin var intressant eftersom den som singeldrog i allmänhet anses som en minimal aktivitet, men i kombination med andra mediciner kan det finnas intressanta effekter. Sammanfattningsvis finner man i denna studie att en aggressiv treveckors-regim som TAC ger likvärdiga resultat med dostät ACP, antracyklin och paklitaxelterapi och dostät ACPG, antracyklin, paklitaxel och gemcitabineterapi. Det var ingen skillnad i femårig sjukdomsfri överlevnad och totalöverlevnad mellan dostät ACP och TAC (HR 0,87,  $p = 0,07$  respektive HR 1,01,  $p = 0,96$ ) eller dostät ACPG och TAC (HR 0,93  $p = 0,39$  respektive HR 0,86  $p = 0,17$ ).

### *Saknas någon information i studierna?*

Inga studier belyser livskvalitet, men torde vara av mindre vikt om denna behandling resulterar i tydliga överlevnadsvinster, vilket förefaller vara fallet.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet.

### *Referenser*

1. Bonilla, L, Ben-Aharon, I, Vidal, L, Gafter-Gvili, A, Leibovici, L, Stemmer, SM. Dose-dense chemotherapy in nonmetastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Natl Cancer Inst.* 2010; 102(24):1845-54.
2. Lemos Duarte, I, da Silveira Nogueira Lima, JP, Passos Lima, CS, Deeke Sasse, A. Dose-dense chemotherapy versus conventional chemotherapy for early breast cancer: a systematic review with meta-analysis. *Breast.* 2012; 21(3):343-9.
3. Mobeus, V, Thomssen, H, Lueck, W, Kuhn, A, Junker-Stein, C, Kurbacher, U, et al. Intense dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin, paclitaxel, and cyclophosphamide, compared with conventionally scheduled chemotherapy in high-risk breast cancer patients. Eight year follow-up analysis. *ASCO 2011*, abstract 81571.
4. Burnell, M, Levine, MN, Chapman, JA, Bramwell, V, Gelmon, K, Walley, B, et al. Cyclophosphamide, epirubicin, and Fluorouracil versus dose-dense epirubicin and cyclophosphamide followed by Paclitaxel versus Doxorubicin and cyclophosphamide followed by Paclitaxel in node-positive or high-risk node-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28(1):77-82.
5. Swain, SM, Tang, G, Geyer, CE, Jr., Rastogi, P, Atkins, JN, Donnellan, PP, et al. Definitive results of a phase III adjuvant trial comparing three chemotherapy regimens in women with operable, node-positive breast cancer: the NSABP B-38 trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2013; 31(26):3197-204.

**Rad:** B055

**Tillstånd:** Bröstcancer, högrisk, HER2-positiv, N+ eller N-, kemoterapi och/eller endokrin behandling

**Åtgärd:** Adjuvant trastuzumab i 1 år

#### Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

#### Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har mycket stor svårighetsgrad och att åtgärden ger stor effekt till en måttlig kostnad per kvalitetsjusterade levnadsår.

#### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär en mycket stor påverkan på livskvalitet och mycket stor påverkan på livslängd.

Kvinnor i denna grupp löper en hög risk för återfall och utveckling av spridd obotbar bröstcancer.

#### Vilken effekt har åtgärden?

##### Slutsatser

För kvinnor med högrisk bröstcancer HER2-positiv, N+ eller N-, ger trastuzumab i ett år som tillägg till kemoterapi och/eller endokrin behandling

- en förbättrad total överlevnad (hazard ratio (HR) 0,66, konfidensintervall (KI) 0,57–0,77) (hög evidensstyrka)
- en förbättrad sjukdomsspecifik överlevnad (HR 0,60, KI 0,50–0,71) (hög evidensstyrka).

För kvinnor med HER2-positiv primär bröstcancer ger även en sekventiell behandling med trastuzumab

- en förbättrad överlevnad motsvarande en hazard ratio (HR) på 0,85 (KI 0,43–1,67).

#### Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

För kvinnor med HER2-positiv primär bröstcancer ger trastuzumab som tillägg till kemoterapi och/eller endokrin behandling en signifikant ökad risk för kardiella biverkningar såsom hjärtsvikt relativ risk (RR) 5,11, KI 3,00–8,72) och LVEF-sänkning (RR 1,83, KI: 1,36–2,47) (hög evidensstyrka). Dessa är i de flesta fall reversibla med korrekt medicinering och trastuzumab terapi bör i sådana fall återupptas.

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

I granskningen ingår en systematisk översikt från 2012 som inkluderar åtta randomiserade kontrollerade studier med sammanlagt 11 991 kvinnor som har bröstcancer i ett tidigt skede [1].

### *Saknas någon information i studierna?*

Det saknas data om effekter på livskvalitet.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Adjuvant behandling med trastuzumab hos kvinnorna med HER-2-positiv primär bröstcancer innebär en måttlig kostnad per kvalitetsjusterade levnadsår.

För ytterligare information avseende vilka antaganden som gjorts i det hälsoekonomiska underlaget och detaljer i den hälsoekonomiska analysen se bilagan för hälsoekonomi.

### *Referenser*

1. Moja, L, Tagliabue, L, Balduzzi, S, Parmelli, E, Pistotti, V, Guarneri, V, et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews: John Wiley & Sons, Ltd; 2012.

### **Rad: B057**

**Tillstånd:** Bröstcancer, opererad, hormonreceptorpositiv tumör, när adjuvant behandling är motiverad

**Åtgärd:** Tamoxifen i 5 år

#### Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

#### *Motivering till rekommendation*

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har mycket stor svårighetsgrad och att åtgärden ger stor effekt.

### *Hur allvarligt är tillståndet?*

Tillståndet har en mycket stor sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär en mycket stor påverkan på livskvalitet och mycket stor påverkan på livslängd om återfall utvecklas. Risken att avlida med spridd bröstcancer är i nivån 20 procent med 10 års uppföljning. Detta gäller bröstcancergruppen som helhet. Tamoxifen halverar nästan risken för återfall oberoende av initialt stadium. Detta förutsätter dock en primärt ER-positiv bröstcancer (80 % av alla bröstcancerpatienter har en mer eller mindre hormonkänslig bröstcancer).

Om sjukdomen recidiverar med fjärrmetastaser orsakar den en kraftig minskning av återstående livslängd. Patienter med konstaterad spridd bröstcancer lever i genomsnitt 1,5–2 år (patienter under 60 år lever i allmänhet längre), många gånger med betydande sjukdomssymptom som smärta, trötthet och tilltagande svaghet, vilket innebär kraftigt nedsatt livskvalitet.

### *Vilken effekt har åtgärden?*

#### *Slutsatser:*

##### *Bröstcancer av lågrisktyp, lymfkörtelnegativ*

Vid opererad hormonreceptorpositiv bröstcancer som är lymfkörtelnegativ där risken för recidiv inom 10 år kan beräknas till cirka 10–20 procent och risken för förtida död inom 10 år till cirka 5–10 procent gäller följande för 5 års behandling med tamoxifen:

- Tamoxifen i 5 år kan för ER-positiva lymfkörtelnegativa patienter beräknas ge en förbättrad sjukdomsfri överlevnad med 5–10 procent i absoluta tal efter 15 års uppföljning i en svensk population utifrån en hazard ratio (HR) på cirka 0,60 (hög evidensstyrka).
- Tamoxifen i 5 år kan för ER-positiva lymfkörtelnegativa patienter beräknas ge en förbättrad total överlevnad med 1–5 procent i absoluta tal efter 15 års uppföljning i en svensk population utifrån en HR på cirka 0,78 (hög evidensstyrka).

Dagens 80–procentiga överlevnad (jämfört med 53 procent med bara lokal terapi för hela bröstcancerpopulationen) beror på adekvat användande av kemoterapi, endokrin behandling och strålbehandling.

##### *Bröstcancer av högrisktyp, lymfkörtelpositiv*

Vid opererad hormonreceptorpositiv bröstcancer som är lymfkörtelpositiv där risken för recidiv inom 10 år kan beräknas till cirka 30–50 procent och risken för förtida död inom 10 år till cirka 20–40 procent gäller följande för 5 års behandling med tamoxifen:

- Tamoxifen i 5 år kan för ER-positiva lymfkörtelpositiva patienter beräknas ge en förbättrad sjukdomsfri överlevnad med 12–20 procent i absoluta tal efter 15 års uppföljning i en svensk population utifrån en hazard ratio (HR) på cirka 0,60 (hög evidensstyrka).
- Tamoxifen i 5 år kan för ER-positiva lymfkörtelpositiva patienter beräknas ge en förbättrad total överlevnad med 5–10 procent i absoluta tal vid 15 års uppföljning i en svensk population utifrån en HR på cirka 0,78 (hög evidensstyrka).

Dagens 80–procentiga överlevnad (jämfört med 53 procent med bara lokal terapi för hela bröstcancerpopulationen) beror på adekvat användande av kemoterapi, endokrin behandling och strålbehandling. Överlevnadsförbättringen i de randomiserade studierna av 5 års tamoxifen-behandling är ungefär 10 procent i de randomiserade studierna.

### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Tamoxifen ger en ökad risk för corpuscancer. Baserat på 20 892 kvinnor gav cirka 5 års tamoxifen en absolut risk för corpuscancer på 2,3 procent jämfört med 0,9 procent för kvinnor som randomiserats till ingen endokrin behandling. Även för mortalitet i corpuscancer var ökningen signifikant med 0,2 procent i absoluta tal vid 15 år bland tamoxifenbehandlade jämfört med 0,0 procent för kontroller.

För cerebrovaskulär mortalitet vid 15 års uppföljning av totalt 21 386 kvinnor var risken 1,2 procent för tamoxifen och 0,7 procent för kontroller, vilket var signifikant. Däremot var det ingen skillnad avseende mortalitet i venös tromboembolism.

För kärlrelaterad död utom stroke och lungemboli förelåg en icke-signifikant skillnad på 3,0 procent för kontroller jämfört med 2,5 procent för tamoxifen. Tamoxifen ger dessutom biverkningar under pågående behandling i form av svettningar och värmevallningar hos cirka 40 procent av kvinnorna samt ökad risk för symtom från underlivet i form av flytningar eller blödningar hos cirka 10 procent av fallen.

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

I granskningen ingår en omfattande metaanalys av randomiserade kontrollerade studier baserade på data på individnivå. Översikten har skrivits av EBCTCG som är ett internationellt samarbetskonsortium som sedan 1988 publicerat ett stort antal metaanalyser avseende olika behandlingsmodaliteter för bröstcancer [2].

Översikten innehåller data från ytterligare ett antal studier, totalt 20 med sammanlagt 21 457 deltagande individer varav 10 645 ER-positiva. Denna uppdaterade metaanalys med längre uppföljning (median 13 år för levande individer) ger säkrare data avseende resultat i olika subgrupper med avseende på lymfkörtelstatus, ER-nivå, progesteronsreceptornivå, kemoterapi, ålder med mera [2].

### *Saknas någon information i studierna?*

Den optimala behandlingens längd är fortfarande okänd. Nuvarande standard är fem års endokrin behandling. Nyligen presenterade data från ATLAS-studien visar att ännu längre tids behandling med tamoxifen till 10 års terapi, ger en ytterligare mortalitetsreduktion efter 10 års uppföljning, där effekten kan bli ännu större med ytterligare uppföljning beroende på ”carry-over”-effekten [2, 3]. Ytterligare en studie med liknande design, aTTom (adjuvant tamoxifen-to offer more?), är planerad att presenteras på ASCO, juni 2013.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet.

## Referenser

1. Foukakis, T, Fornander, T, Lekberg, T, Hellborg, H, Adolfsson, J, Bergh, J. Age-specific trends of survival in metastatic breast cancer: 26 years longitudinal data from a population-based cancer registry in Stockholm, Sweden. *Breast Cancer Res Treat.* 2011; 130(2):553-60.
2. Davies, C, Godwin, J, Gray, R, Clarke, M, Cutter, D, Darby, S, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2011; 378(9793):771-84.
3. Davies, C, Pan, H, Godwin, J, Gray, R, Arriagada, R, Raina, V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet.* 2012.

**Rad:** B058a

**Tillstånd:** Bröstcancer, opererad, hormonreceptorpositiv tumör med medelrisk (lymfkörtelnegativ tumör), postmenopaus

**Åtgärd:** Aromatshämmare i 5 år

### Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

### Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har mycket stor svårighetsgrad och att åtgärden ger liten till mätlig effekt.

Kommentar: Åtgärden kan ge biverkningar på hjärta och skelett. Åtgärden ger något sämre absolut effekt än för högriskgruppen (B058b).

### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär en mycket stor påverkan på livskvalitet och mycket stor påverkan på livslängd om återfall utvecklas. Risken att avlida med spridd bröstcancer är i nivå 20 procent med 10 års uppföljning. Detta gäller bröstcancergruppen som helhet. Aromatshämmare ger ytterligare en tilläggseffekt till tamoxifen som nästan halverar risken för återfall oberoende av initialt stadium. Detta förutsätter dock en primärt ER-positiv bröstcancer (80 % av alla bröstcancerpatienter har en mer eller mindre hormonkänslig bröstcancer). Om sjukdomen recidiverar med fjärrmetastaser orsakar den en kraftig minskning av återstående livslängd. Patienter med konstaterad spridd bröstcancer lever i genomsnitt 1,5–2 år (patienter under 60 år lever i allmänhet längre), många gånger med betydande sjukdomssymtom som smärta, trötthet och tilltagande svaghet, vilket innebär kraftigt nedsatt livskvalitet

## *Vilken effekt har åtgärden?*

### *Slutsatser:*

Vid opererad postmenopausal hormonreceptorpositiv bröstcancer som är lymfkörtelnegativ utan riskfaktorer där risken för recidiv inom 10 år kan beräknas till cirka 10 procent och risken för förtida död inom 10 år till cirka 5 procent ger 5 års behandling med aromatashämmare

- en förbättrad sjukdomsfri överlevnad med 3 procent i absoluta tal efter 5 år, hazard ratio (HR) på 0,77 (hög evidensstyrka)
- ingen förbättrad total överlevnad efter 5 år (måttlig evidensstyrka).

Examestan enbart under 5 år jämfört med sekvensen tamoxifen följt av examestan under 5 år ger ingen ökad behandlingseffekt. Tamoxifen i 5 år har tidigare varit basbehandling. För lymfkörtelnegativa patienter har man visat förbättrad sjukdomsfri överlevnad med 12 procent i absoluta tal vid 15 år motsvarande en HR på cirka 0,60. Anastrozol/letrozol ger utöver detta en relativ riskminskning för återfall motsvarande en HR på 0,86 jämfört med tamoxifen.

För total överlevnad har 5 års tamoxifen visat cirka 5 procent förbättrad 10-årsöverlevnad för den lymfkörtelnegativa gruppen. Anastrozol ger vid 10 års uppföljning inget ytterligare skydd mot förtida död, HR 0,97, medan letrozol har visat minskad risk för förtida död motsvarande en HR på 0,87.

### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Vid en jämförelse med tamoxifen har anastrozol visat mindre endometriecancer, venös tromboembolism, ischemiska cerebrovaskulära händelser, vaginala blödningar och värmevallningar. Anastrozol ger mer ledsmärta och ökad risk för frakturer jämfört med tamoxifen (hög evidensstyrka).

I jämförelse med tamoxifen har letrozol visat mer led- och muskelsmärta samt ökad risk för fraktur. Det är vanligare med hyperkolesterolemi vid letrozol än vid tamoxifen. Det bör noteras att tamoxifen har en svag preventiv effekt mot osteoporos och frakturer samt även en kolesterolsänkande effekt. Letrozol ger mindre värmevallningar och nattsvevningar och färre vaginala blödningar än tamoxifen som dessutom ger en högre risk för venös tromboembolism (hög evidensstyrka).

Toxicitetsanalysen från ATAC-studien finns bäst beskriven i en publikation från 2005 [1] med 68 månaders median uppföljningstid. Tamoxifen gav högre risk för endometriecancer, 0,8 procent jämfört med 0,2 procent för anastrozol. Venös tromboembolism, 4,5 procent för tamoxifen jämfört med 2,8 procent för anastrozol. Ischemiska cerebrovaskulära händelser: tamoxifen 2,8 procent och anastrozol 2,0 procent. Däremot gav anastrozol högre risk för frakturer: 11,0 procent respektive 7,7 procent.

Toxicitetsanalys från BIG1-98-studien finns bäst beskrivet i en tidigare artikel [2]. Signifikanta skillnader sågs för frakturer: tamoxifen 7,3 procent jämfört med 9,8 procent för letrozol, venös tromboembolism tamoxifen 4,9 procent och letrozol 2,4 procent, hyperkolesterolemi för tamoxifen 18,5 procent jämfört med 43,1 procent för letrozol, vaginal blödning tamoxifen

9,9 procent och letrozol 5,1 procent. Värmevallningar och nattsvettningar var vanligare med tamoxifen. Led- och muskelsmärta var vanligare med letrozol.

Sammanslagning av data från ATAC-studien [1] och BIG1-98-studien [2] redovisades och aromatashämmare (AI) gav en ökad risk för kardiovaskulär sjukdom; HR: 1,30 (konfidensintervall (KI) 1,06–1,61) samt för frakturer med en HR på 1,48 (KI:1,31–1,67). AI gav lägre risk än tamoxifen för venösa trombosor, HR 0,57 (KI: 0,46–0,71) och corpuscancer, HR 0,22 (KI: 0,11–0,46). För andra sekundära maligniteter och cerebrovaskulära sjukdomar var det ingen skillnad.

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

I granskningen ingår 3 stora internationella multicentriska randomiserade kontrollerade studier av hög kvalitet, sammanlagt 5 publikationer från dessa samt 6 metaanalyser av dessa studier, totalt 5 artiklar.

I ATAC-studien, som jämför anastrozol i 5 år med tamoxifen i 5 år ingick 6 241 kvinnor men av dessa var endast 83 procent säkert ER-positiva [3]. Eftersom metoder och rutiner för analys av ER har förbättrats över tid och ITT-populationen speglar en tidigare era då ER-bestämningar höll lägre kvalitet, är det rimligt att använda sig av den ER-positiva populationen när effekten bedöms. Av patienterna hade 57 procent lymfkörtelnegativ bröstcancer. För sjukdomsfri överlevnad (DFS) i den ER-positiva gruppen sågs vid 10 år 4,3 procents förbättring motsvarande en HR på 0,86. För total överlevnad (OS) i den ER-positiva gruppen sågs ingen skillnad mellan tamoxifen och anastrozol (HR: 0,97).

BIG1-98-studien är egentligen en fyraarmad studie som jämför letrozol i 5 år med tamoxifen i 5 år, dessutom finns två sekventiella armar [4]. De två monoterapiarmarna innehåller 4 922 patienter. Studien innehåller enbart ER-positiva kvinnor. Lymfkörtelnegativa utgjorde 58 procent. Studien publicerades första gången 2005 och visade minskad risk för återfall med letrozol (relativ riskminskning för återfall 30 procent till fördel för letrozol). Detta ledde till att 25 procent av kvinnorna i tamoxifengruppen bytte från tamoxifen till letrozol. Trots denna försvagning av studiens statistiska styrka så har man i intention-to-treat-populationen (ITT) en statistiskt säkerställd ökning av både sjukdomsfri överlevnad och total överlevnad vid åtta års uppföljning, överlevnadsvinsten är alltså troligen underskattad.

En metaanalys av de två ovanstående studierna publicerades 2010 [5]. Analysen bygger på sammanslagna individdata men medianuppföljningstiden var endast 7,9 år för ATAC [1] och 4,0 år för BIG1-98 [2]. Metaanalysen [6] visade 2,9 procents absolut förbättrad sjukdomsfri överlevnad vid 5 år motsvarande en HR på 0,77. Ingen skillnad avseende total överlevnad kunde påvisas. Metaanalysen visade ingen heterogenitet mellan olika subgrupper med avseende på ålder, preogesteronreceptornivå, lymfkörtelstatus eller tumörgrad.

I TEAM-studien randomiserades 9 779 patienter; 4 904 till examestan (en steroidbaserad aromatashämmare, anastrozol/letrozol är inte steroidbaserade) enbart och 4875 till en sekvens av tamoxifen–examestan. Drygt 50 procent av patienterna hade lymfkörtelnegativ sjukdom vid inklusionen.



Den sjukdomsfria överlevnaden blev inte signifikant förbättrad efter 5 års uppföljning, HR 0,97, KI 0,88–1,08,  $p = 0,60$ ). Muskuloskeletala biverkningar (50 jämfört med 44 procent), hypertension (6 jämfört med 5 procent) och hyperlipidemi (5 jämfört med 3 procent) var vanligare hos de patienter som enbart fick exemestan. Kombinationsarmen resulterade i en högre incidens av gynekologiska symtom (20 jämfört med 11 procent), venös trombosjukdom (2 jämfört med 1 procent) och endometriförändringar (4 jämfört med mindre än 1 procent) [7].

### *Saknas någon information i studierna?*

Det saknas data för effekten av aromatashämmare (AI) jämfört med ingen endokrin behandling. Det saknas också direkt jämförande data mellan olika AI. Långtidseffekterna avseende kardiovaskulär säkerhet och de sekundära effekterna av aromatashämmarinducerad osteoporos eller osteopeni är viktiga att studera i ljuset av tamoxifens gynnsamma effekter på dessa målorgan [6, 8, 9].

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet.

### *Referenser*

1. Howell, A, Cuzick, J, Baum, M, Buzdar, A, Dowsett, M, Forbes, JF, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet*. 2005; 365(9453):60-2.
2. Mouridsen, H, Giobbie-Hurder, A, Goldhirsch, A, Thurlimann, B, Paridaens, R, Smith, I, et al. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *N Engl J Med*. 2009; 361(8):766-76.
3. Cuzick, J, Sestak, I, Baum, M, Buzdar, A, Howell, A, Dowsett, M, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol*. 2010; 11(12):1135-41.
4. Regan, MM, Neven, P, Giobbie-Hurder, A, Goldhirsch, A, Ejlertsen, B, Mauriac, L, et al. Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1-98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up. *Lancet Oncol*. 2011; 12(12):1101-8.
5. Dowsett, M, Cuzick, J, Ingle, J, Coates, A, Forbes, J, Bliss, J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol*. 2010; 28(3):509-18.
6. Amir, E, Seruga, B, Niraula, S, Carlsson, L, Ocana, A. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer

- patients: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2011; 103(17):1299-309.
7. van der Velde, G, Pham, B, Machado, M, Ieraci, L, Witteman, W, Bombardier, C, et al. Cost-effectiveness of biologic response modifiers compared to disease-modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: a systematic review. *Arthritis care & research.* 2011; 63(1):65-78.
  8. Nordenskjold, B, Rosell, J, Rutqvist, LE, Malmstrom, PO, Bergh, J, Bengtsson, NO, et al. Coronary heart disease mortality after 5 years of adjuvant tamoxifen therapy: results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97(21):1609-10.
  9. Hackshaw, A, Roughton, M, Forsyth, S, Monson, K, Reczko, K, Sainsbury, R, et al. Long-term benefits of 5 years of tamoxifen: 10-year follow-up of a large randomized trial in women at least 50 years of age with early breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011; 29(13):1657-63.

**Rad:** B058b

**Tillstånd:** Bröstcancer, opererad, hormonreceptorpositiv tumör med hög risk (lymfkörtelpositiv tumör), postmenopaus

**Åtgärd:** Aromatshämmare i 5 år

#### Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

#### Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har mycket stor svårighetsgrad och att åtgärden ger måttlig effekt.

Kommentar: Ej publicerade data tyder på att aromatshämmare ger ännu bättre effekt än de som redovisats här. Åtgärden kan ge biverkningar på hjärta och skelett. Åtgärden ger något bättre absolut effekt än för mellan-riskgruppen (B058a).

#### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär en mycket stor påverkan på livskvalitet och mycket stor påverkan på livslängd om återfall utvecklas. Risken att avlida med spridd bröstcancer är i nivån 20 procent med 10 års uppföljning. Detta gäller bröstcancergruppen som helhet. Aromatshämmare ger ytterligare en tilläggseffekt till tamoxifen som nästan halverar risken för återfall oberoende av initialt stadium. Detta förutsätter dock en primärt ER-positiv bröstcancer (80 % av alla bröstcancerpatienter har en mer eller mindre hormonkänslig bröstcancer). Om sjukdomen recidiverar med fjärrmetastaser orsakar den en kraftig minskning av återstående livslängd. Patienter med konstaterad spridd bröstcancer lever i

genomsnitt 1,5–2 år (patienter under 60 år lever i allmänhet längre), många gånger med betydande sjukdomssymtom som smärta, trötthet och tilltagande svaghet, vilket innebär kraftigt nedsatt livskvalitet

### *Vilken effekt har åtgärden?*

#### *Slutsatser:*

Vid opererad postmenopausal hormonreceptorpositiv bröstcancer som är lymfkörtelnegativ utan riskfaktorer där risken för recidiv inom 10 år kan beräknas till cirka 10 procent och risken för förtida död inom 10 år till cirka 5 procent ger 5 års behandling med aromatashämmare

- förbättrad sjukdomsfri överlevnad med 3 procent i absoluta tal efter 5 år med en HR på 0,77 (hög evidensstyrka)
- ingen förbättrad total överlevnad efter 5 år (måttlig evidensstyrka) i hittills presenterade data, längre uppföljning är viktigt.

Tamoxifen i 5 år har tidigare varit basbehandling. För lymfkörtelpositiva patienter har man visat förbättrad sjukdomsfri överlevnad med 15 procent i absoluta tal vid 15 år, motsvarande en HR på cirka 0,60. Anastrozol eller letrozol ger utöver detta en relativ riskminskning för återfall motsvarande en HR på 0,86 jämfört med tamoxifen.

För total överlevnad har 5 års tamoxifen visat cirka 12 procent förbättrad 10-års-överlevnad för den lymfkörtelpositiva gruppen, vilket motsvarar en HR på 0,66. Anastrozol ger vid 10 års uppföljning inget ytterligare skydd mot förtida död, HR 0,97, medan letrozol visade på minskad risk för förtida död motsvarande en HR på 0,87.

5 års uppföljning av exemestan i 5 år enbart jämfört med sekvensen tamoxifen följt av exemestan ger ingen ökad behandlingseffekt (hög evidensstyrka).

### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Vid en jämförelse med tamoxifen har anastrozol visat mindre endometrie-cancer, venös tromboembolism, ischemiska cerebrovaskulära händelser, vaginala blödningar och värmevallningar (hög evidensstyrka).

Anastrozol ger mer ledsmärta och ökad risk för frakturer jämfört med tamoxifen (hög evidensstyrka).

Vid en jämförelse med tamoxifen har letrozol visat mer led- och muskelsmärta samt ökad risk för fraktur. Det är vanligare med hyperkolesterolemi vid letrozol än vid tamoxifen. Det bör noteras att tamoxifen har en svag preventiv effekt mot osteoporos och frakturer samt även en kolesterolsänkande effekt (hög evidensstyrka).

Letrozol ger mindre värmevallningar och nattsvettningar och färre vaginala blödningar än tamoxifen som dessutom ger en högre risk för venös tromboembolism (hög evidensstyrka).

Toxicitetsanalysen från ATAC-studien finns bäst beskriven i en publikation från 2005 [1] med 68 månaders median uppföljningstid. Tamoxifen gav

högre risk för endometriecancer, 0,8 procent jämfört med 0,2 procent för anastrozol. Venös tromboembolism: 4,5 procent för tamoxifen jämfört med 2,8 procent för anastrozol. Ischemiska cerebrovaskulära händelser: tamoxifen 2,8 procent och anastrozol 2,0 procent. Däremot gav anastrozol högre risk för frakturer: 11,0 procent respektive 7,7 procent.

Toxicitetsanalysen från BIG1-98-studien finns bäst beskriven i en tidigare artikel [2]. Signifikanta skillnader sågs för frakturer: tamoxifen 7,3 procent jämfört med 9,8 procent för letrozol, venös tromboembolism tamoxifen 4,9 procent och letrozol 2,4 procent, hyperkolesterolemi för tamoxifen 18,5 procent jämfört med 43,1 procent för letrozol, vaginal blödning tamoxifen 9,9 procent och letrozol 5,1 procent. Värmevallningar och nattsvettningar var vanligare med tamoxifen. Led- och muskelsmärta var vanligare med letrozol.

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

Tre stora internationella multicentriska randomiserade kontrollerade studier av hög kvalitet, sammanlagt 54 publikationer från dessa samt 1 metaanalys av dessa studier, totalt 6 artiklar.

I ATAC-studien, som jämför anastrozol i 5 år med tamoxifen i 5 år ingick 6 241 kvinnor, men av dessa var endast 83 procent säkert ER-positiva [3]. Eftersom metoder och rutiner för analys av ER har förbättrats över tid och Intention-to-treat-populationen (ITT) speglar en tidigare era då ER-bestämningar höll lägre kvalitet, är det rimligt att använda sig av den ER-positiva populationen när effekten bedöms. Trettiofem procent av patienterna hade lymfkörtelpositiv bröstcancer. För sjukdomsfri överlevnad (DFS) i den ER-positiva gruppen sågs vid 10 år 4,3 procent förbättring motsvarande en hazard ratio (HR) på 0,86. För total överlevnad i den ER-positiva gruppen sågs ingen skillnad mellan tamoxifen och anastrozol (HR: 0,97). Subgruppsanalyser avseende lymfkörtelstatus rapporterades inte i denna artikel, men tidigare data från ATAC-studien har inte visat några säkra effektskillnader med avseende på lymfkörtelstatus.

BIG1-98-studien är egentligen en 4-armed studie som jämför letrozol i 5 år med tamoxifen i 5 år, dessutom finns två sekventiella/monoterapi armar [4]. De två monoterapiarmarna innehåller 4 922 patienter. Studien innehåller enbart ER-positiva kvinnor. Lymfkörtelpositiva utgjorde 42 procent. Studien publicerades första gången 2005 och visade minskad risk för återfall med letrozol (relativ riskminskning för återfall 30 procent till fördel för letrozol). Detta ledde till att 25 procent av kvinnorna i tamoxifengruppen bytte från tamoxifen till letrozol. Trots denna försvagning av studiens statistiska styrka så har man i ITT-populationen en statistiskt säkerställd ökning av både sjukdomsfri överlevnad och total överlevnad vid åtta års uppföljning.

En metaanalys av de två ovanstående studierna publicerades 2010 [5]. Analysen bygger på analys av sammanslagna individdata, men medianuppföljningstiden var endast 7,9 år för ATAC-studien och 4,0 år för BIG1-98-studien. Metaanalysen visade 2,9 procent absolut förbättrad sjukdomsfri överlevnad vid 5 år motsvarande en HR på 0,77. Ingen skillnad för total överlevnad kunde visas. Metaanalysen visade ingen heterogenitet mellan olika

subgrupper med avseende på ålder, preogesteronreceptornivå, lymfkörtelstatus eller tumörgrad.

I TEAM-studien randomiserades 9 779 patienter; 4 904 till examestan (en steroidbaserad aromatashämmare, anastrozol/letrozol är inte steroidbaserade) enbart och 4 875 till en sekvens av tamoxifen–examestan. Drygt 50 procent av patienterna hade lymfkörtelnegativ sjukdom vid inklusionen. Den sjukdomsfria överlevnaden blev inte signifikant förbättrad efter 5 års uppföljning (HR 0,97, KI 0,88–1,08,  $p = 0,60$ ). Muskuloskeletala biverkningar (50 jämfört med 44 procent), hypertension (6 jämfört med 5 procent) och hyperlipidemi (5 jämfört med 3 procent) var vanligare hos de patienter som enbart fick examestan. Kombinationsarmen resulterade i en högre incidens av gynekologiska symtom (20 jämfört med 11 procent), venös trombosjukdom (2 jämfört med 1 procent) och endometriförändringar (4 jämfört med mindre än 1 procent) [6].

### *Saknas någon information i studierna?*

Det saknas data för effekten av aromatashämmare (AI) jämfört med ingen endokrin behandling. Det saknas också direkt jämförande data mellan olika aromatashämmare.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet.

### *Referenser*

1. Howell, A, Cuzick, J, Baum, M, Buzdar, A, Dowsett, M, Forbes, JF, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet*. 2005; 365(9453):60-2.
2. Mouridsen, H, Giobbie-Hurder, A, Goldhirsch, A, Thurlimann, B, Paridaens, R, Smith, I, et al. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *N Engl J Med*. 2009; 361(8):766-76.
3. Cuzick, J, Sestak, I, Baum, M, Buzdar, A, Howell, A, Dowsett, M, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol*. 2010; 11(12):1135-41.
4. Regan, MM, Neven, P, Giobbie-Hurder, A, Goldhirsch, A, Ejlertsen, B, Mauriac, L, et al. Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1-98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up. *Lancet Oncol*. 2011; 12(12):1101-8.
5. Dowsett, M, Cuzick, J, Ingle, J, Coates, A, Forbes, J, Bliss, J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol*. 2010; 28(3):509-18.

6. van der Velde, G, Pham, B, Machado, M, Ieraci, L, Witteman, W, Bombardier, C, et al. Cost-effectiveness of biologic response modifiers compared to disease-modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: a systematic review. *Arthritis care & research*. 2011; 63(1):65-78.

**Rad:** B059

**Tillstånd:** Bröstcancer, opererad, hormonreceptorpositiv och HER2-positiv tumör, postmenopaus

**Åtgärd:** Aromatshämmare i 5 år som tillägg till kemoradioterapi och anti-HER2-terapi med trastuzumab

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

*Motivering till rekommendation*

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har mycket stor svårighetsgrad och att åtgärden ger måttlig effekt.

*Hur allvarligt är tillståndet?*

Tillståndet har en mycket stor sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär en mycket stor påverkan på livskvalitet och mycket stor påverkan på livslängd om återfall utvecklas. Risken att avlida med spridd bröstcancer är i nivån 20 procent med 10 års uppföljning. Detta gäller bröstcancergruppen som helhet. Aromatshämmare ger ytterligare en tilläggseffekt till tamoxifen som nästan halverar risken för återfall oberoende av initialt stadium. Detta förutsätter dock en primärt ER-positiv bröstcancer (80 % av alla bröstcancerpatienter har en mer eller mindre hormonkänslig bröstcancer). Om sjukdomen recidiverar med fjärrmetastaser orsakar den en kraftig minskning av återstående livslängd. Patienter med konstaterad spridd bröstcancer lever i genomsnitt 1,5–2 år (patienter under 60 år lever i allmänhet längre), många gånger med betydande sjukdomssymtom som smärta, trötthet och tilltagande svaghet, vilket innebär kraftigt nedsatt livskvalitet

*Vilken effekt har åtgärden?*

*Slutsats*

För postmenopausala kvinnor med opererad bröstcancer och hormonreceptorpositiv och HER2-positiv tumör ger aromatshämmare i 5 år

- en liten till måttlig förbättring av den sjukdomsfria överlevnaden i absoluta tal oavsett HER2-status (måttlig evidensstyrka).

Cirka 6–10 procent av ER-positiv bröstcancer är HER2-positiv. HER2-positiv bröstcancer har en sämre prognos än HER2-negativ bröstcancer. Återfallsrisken inom 10 år för lymfkörtelnegativ bröstcancer utan riskfaktorer ligger i nivån 10 procent i absoluta tal och för lymfkörtelpositiv bröstcancer 30–50 procent.

Återfallsrisken för HER2-positiv bröstcancer är ungefär dubbelt så hög. Studier av effekten av aromatashämmare (AI) i 5 år jämfört med tamoxifen i 5 år med avseende på HER2-status visar att patienterna med endokrint känslig sjukdom och samtidig HER2-positiv sjukdom i princip alltid bör erbjudas kemoterapi plus trastuzumab (undantag: väldigt små tumörer (mindre än 5 mm)).

### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Vid jämförelse med tamoxifen har anastrozol visat mindre endometrie-cancer, venös tromboembolism, ischemiska cerebrovaskulära händelser, vaginala blödningar och värmevallningar. Anastrozol ger mer ledsmärta och ökad risk för frakturer jämfört med tamoxifen.

Vid en jämförelse med tamoxifen har letrozol visat mer led- och muskelsmärta samt ökad risk för fraktur. Det är vanligare med hyperkolesterolemi vid letrozol än vid tamoxifen. Det bör noteras att tamoxifen har en svag preventiv effekt mot osteoporos och frakturer samt även en kolesterolsänkande effekt. Letrozol ger mindre värmevallningar och nattsvevtningar och färre vaginala blödningar än tamoxifen som dessutom ger en högre risk för venös tromboembolism.

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

Det finns 2 stora internationella multicentriska randomiserade kontrollerade studier av hög kvalitet där man retrospektivt studerat interaktionen mellan HER2-status och typ av behandling, AI jämfört med tamoxifen. Det finns 3 publikationer från dessa [1-3].

Trans-ATAC baserar sig på ATAC-studien [1] som jämför anastrozol i 5 år med tamoxifen i 5 år. Huvudstudien innehåller egentligen 6 241 kvinnor, men av dessa var endast 83 procent säkert ER-positiva [4]. För sjukdomsfri överlevnad (DFS) i den ER-positiva gruppen sågs efter 10 år en hazard ratio (HR) på 0,86 till fördel för anastrozol, men ingen skillnad för total överlevnad (HR: 0,97). I den nu aktuella biomarkörstudien [1] gjordes centraliserade analyser av ER, PgR samt HER2 på 1 856 tumörer. För HER2-analysen användes immunhistokemisk score 3+ eller score 2+ och FISH-test för att fastställa HER2-positivitet. För samtliga ER-positiva fall i biomarkörstudien var HR 0,69 för tid till återfall (TTR). I anastrozolgruppen var recidivfrekvensen vid 5 år 19,8 procent för HER2-positiva jämfört med 5,9 procent för HER2-negativa. Motsvarande resultat i tamoxifengruppen var 18,8 procent respektive 9,0 procent. Detta motsvarar en HR för tamoxifenbehandlade med avseende på HER2-status på 0,54 (konfidensintervall (KI): 0,33–0,88) och för anastrozolgruppen 0,39 (KI 0,23–0,66). Alltså ingen indikation på interaktion mellan HER2-status och behandlingstyp. Någon formell interaktionsanalys presenteras inte i studien.

BIG1-98-studien, är en 4-armad studie som jämför letrozol i 5 år med tamoxifen i 5 år, dessutom finns två sekventiella armar [5]. I en första retrospektiv analys av betydelsen av HER2-status och andra biomarkörer hade man en median uppföljningstid på 2 år, vilket innebär att även kvinnor som randomiserats i sekvensarmarna ingår. Totalt kunde 7 707 av 8 028 patienter inkluderas i biomarkörstudien. De data som användes var analyser som utförts lokalt vid respektive deltagande sjukhus. I huvudstudiens analys med 25 månaders medianuppföljning var HR för sjukdomsfri överlevnad (DFS) 0,81 till fördel för letrozol. HR för tidigt återfall vid jämförelse mellan HER2-positiva och HER2-negativa var 2,48 (KI 1,6–3,8) i båda behandlingsgrupperna sammantaget. Analys av interaktionseffekt mellan HER2-status och behandlingstyp var negativ.

Även denna studie [3] baseras på BIG1-98-studien, men begränsas till de 4 922 patienter som randomiserades mellan de två monoterapiarmarna, letrozol i 5 år och tamoxifen i 5 år. Central analys av hormonreceptorer och HER2-status kunde genomföras på 3 650 av de 4 922 patienterna i huvudstudien. Sju procent av alla ER-positiva tumörer var HER2-positiva. Uppföljningstiden var 5 år. HER2-positiva hade högre risk för återfall, HR: 2,09 (KI: 1,59–2,76). Det fanns inga tecken till interaktion mellan HER2-status och behandlingstyp: HR för letrozol jämfört med tamoxifen för HER2-positiva 0,62 (KI: 0,37–1,03) och för HER2-negativa 0,72 (KI: 0,59–0,87) med negativt test för interaktion ( $p = 0,60$ ).

### *Saknas någon information i studierna?*

Uppföljningstiden i studierna är relativt kort, median på mindre eller lika med 5 år. Långtidsdata saknas. De HER2-positiva grupperna utgör 7–10 procent av de ER-positiva i de aktuella studierna varför antalet händelser är lågt, framför allt med avseende på förtida död.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet.

### *Referenser*

1. Dowsett, M, Allred, C, Knox, J, Quinn, E, Salter, J, Wale, C, et al. Relationship between quantitative estrogen and progesterone receptor expression and human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) status with recurrence in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination trial. *J Clin Oncol*. 2008; 26(7):1059-65.
2. Mauriac, L, Keshaviah, A, Debled, M, Mouridsen, H, Forbes, JF, Thurlimann, B, et al. Predictors of early relapse in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer in the BIG 1-98 trial. *Ann Oncol*. 2007; 18(5):859-67.
3. Rasmussen, BB, Regan, MM, Lykkesfeldt, AE, Dell'Orto, P, Del Curto, B, Henriksen, KL, et al. Adjuvant letrozole versus tamoxifen according to centrally-assessed ERBB2 status for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer:



- supplementary results from the BIG 1-98 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2008; 9(1):23-8.
4. Cuzick, J, Sestak, I, Baum, M, Buzdar, A, Howell, A, Dowsett, M, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11(12):1135-41.
  5. Regan, MM, Neven, P, Giobbie-Hurder, A, Goldhirsch, A, Ejlertsen, B, Mauriac, L, et al. Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1-98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up. *Lancet Oncol.* 2011; 12(12):1101-8.

**Rad:** B061

**Tillstånd:** Bröstcancer, opererad, hormonreceptorpositiv tumör, postmenopaus

**Åtgärd:** Anastrozol, letrozol eller exemestan före 2–3 års tamoxifen

#### Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

#### Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har mycket stor svårighetsgrad och att åtgärden ger stor effekt.

#### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär en mycket stor påverkan på livskvalitet och mycket stor påverkan på livslängd om återfall utvecklas. Risken att avlida med spridd bröstcancer är i nivå 20 procent med 10 års uppföljning. Detta gäller bröstcancergruppen som helhet. Aromatshämmare ger ytterligare en tilläggseffekt till tamoxifen som nästan halverar risken för återfall oberoende av initialt stadium. Detta förutsätter dock en primärt ER-positiv bröstcancer (80 % av alla bröstcancerpatienter har en mer eller mindre hormonkänslig bröstcancer). Om sjukdomen reciderar med fjärrmetastaser orsakar den en kraftig minskning av återstående livslängd. Patienter med konstaterad spridd bröstcancer lever i genomsnitt 1,5–2 år (patienter under 60 år lever i allmänhet längre), många gånger med betydande sjukdomssymtom som smärta, trötthet och tilltagande svaghet, vilket innebär kraftigt nedsatt livskvalitet

#### Vilken effekt har åtgärden?

#### Slutsatser

För postmenopausala kvinnor med opererad bröstcancer och hormonreceptorpositiv tumör ger anastrozol, letrozol eller exemestan före 2–3 års tamoxifen

- en liten förbättring av den sjukdomsfria överlevnaden i absoluta tal (hög evidensstyrka)
- en liten förbättring av total överlevnad i absoluta tal (hög evidensstyrka).

Vid radikalt opererad postmenopausal östrogenreceptor-positiv bröstcancer, där risken för recidiv inom 10 år kan beräknas till cirka 10–50 procent, och risken för förtida död inom 10 år till cirka 5–40 procent, Behandlingsalternativen är sekvensbehandling med tamoxifen i 2–3 år följt av aromatashämmare (AI) i 2–3 år till en total behandlingstid på 5 år eller enbart tamoxifen i 5 år.

Tamoxifen i 5 år har tidigare varit basbehandling. För lymfkörtelnegativa patienter har man visat förbättrad sjukdomsfri överlevnad med 12–15 procent i absoluta tal vid 15 år, motsvarande en hazard ratio (HR) på cirka 0,60. Tamoxifen följt av aromatashämmare (AI) ger utöver detta en relativ riskminskning för återfall motsvarande en HR på 0,72 jämfört med tamoxifen efter byte, vilket motsvarar cirka 3 procent i absoluta tal.

Enbart tamoxifen i 5 år har tidigare visat cirka 5–12 procent förbättrad 10 års total överlevnad jämfört med ingen endokorin behandling. Tamoxifen följt av AI ger ytterligare skydd mot förtida död motsvarande en HR på 0,78, motsvarande cirka 2 procent i absoluta tal. Denna siffra ska dock tolkas med försiktighet eftersom flera switch-studier ligger till grund och dessa innehåller en selekterad patientpopulation.

#### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Vid jämförelse med tamoxifen har anastrozol visat mindre endometrie-cancer, venös tromboembolism, ischemiska cerebrovaskulära händelser, vaginala blödningar och värmevallningar.

Anastrozol ger mer ledsmärta och ökad risk för frakturer jämfört med tamoxifen (hög evidensstyrka).

Vid jämförelse med tamoxifen har letrozol visat mer led- och muskelsmärta samt ökad risk för fraktur. Det är vanligare med hyperkolesterolemi vid letrozol än vid tamoxifen. Det bör noteras att tamoxifen har en svag preventiv effekt mot osteoporos och frakturer samt även en kolesterolsänkande effekt (hög evidensstyrka).

Letrozol ger mindre värmevallningar och nattsvettningar och färre vaginala blödningar än tamoxifen som dessutom ger en högre risk för venös tromboembolism (hög evidensstyrka).

#### *Vilka studier ingår i granskningen?*

Det finns 5 studier som jämför tamoxifen i 2–3 år följt av AI 2–3 år, varav 2 är metaanalyser [1, 2] samt 3 randomiserade kontrollerade studier med enbart tamoxifen i 5 år [1-5]. I 2 av dessa, BIG1-98-studien [5] och ABCSG8-studien [3], randomiserades patienterna innan den endokrina behandlingen

påbörjades, vilket innebär en äkta sekventiell terapi. I resterande 3 studier, ARNO-95, ITA och IES [4] skedde randomiseringen efter 2–3 års recidivfri behandling med tamoxifen (switch-studier), vilket innebär en viss selektion av patientmaterialet. Samtliga 3 AI har använts i sekvensbehandlingsstudier: anastrozol i ABCSG8-studien [3], ARNO-95-studien och ITA-studien, exemestan i IES-studien [4] och letrozol i BIG1-98-studien [5].

Anastrozol- och exemestanstudierna har analyserats i två metaanalyser av god kvalitet: [1, 2]. Två av de studier som ingick i metaanalyserna har publicerats med längre uppföljning, ABCSG8-studien [3] och IES-studien [4]. För BIG1-98-studien finns en nyligen publicerad artikel med 8,1 års median uppföljning [6], denna studie innehåller dock inga formella beräkningar av hazard ratio (HR) för jämförelsen tamoxifen 5 år jämfört med tamoxifen 2 år och därefter letrozol 3 år. Sådana beräkningar finns i en tidigare publikation [5].

En särskild metaanalys som värdering av biverkningar av AI har även tagits med [7].

### *Saknas någon information i studierna?*

Det finns ingen studie med som direkt jämför olika aromatashämmares effekter.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet.

### *Referenser*

1. Dowsett, M, Cuzick, J, Ingle, J, Coates, A, Forbes, J, Bliss, J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol.* 2010; 28(3):509-18.
2. Josefsson, ML, Leinster, SJ. Aromatase inhibitors versus tamoxifen as adjuvant hormonal therapy for oestrogen sensitive early breast cancer in post-menopausal women: meta-analyses of monotherapy, sequenced therapy and extended therapy. *Breast.* 2010; 19(2):76-83.
3. Dubsy, PC, Jakesz, R, Mlineritsch, B, Postlberger, S, Samonigg, H, Kwasny, W, et al. Tamoxifen and anastrozole as a sequencing strategy: a randomized controlled trial in postmenopausal patients with endocrine-responsive early breast cancer from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2012; 30(7):722-8.
4. Bliss, JM, Kilburn, LS, Coleman, RE, Forbes, JF, Coates, AS, Jones, SE, et al. Disease-related outcomes with long-term follow-up: an updated analysis of the intergroup exemestane study. *J Clin Oncol.* 2012; 30(7):709-17.
5. Mouridsen, H, Giobbie-Hurder, A, Goldhirsch, A, Thurlimann, B, Paridaens, R, Smith, I, et al. Letrozole therapy alone or in sequence

- with tamoxifen in women with breast cancer. *N Engl J Med.* 2009; 361(8):766-76.
6. Regan, MM, Neven, P, Giobbie-Hurder, A, Goldhirsch, A, Ejlertsen, B, Mauriac, L, et al. Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1-98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up. *Lancet Oncol.* 2011; 12(12):1101-8.
  7. Amir, E, Seruga, B, Niraula, S, Carlsson, L, Ocana, A. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2011; 103(17):1299-309.

**Rad:** B062

**Tillstånd:** Bröstcancer, opererad, högrisk, hormonreceptorpositiv tumör, recidivfri efter 5 års endokrin behandling

**Åtgärd:** Förlängd adjuvant behandling till 10 år efter 5 års endokrin behandling

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

*Motivering till rekommendation*

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har mycket stor svårighetsgrad och att åtgärden har måttlig effekt.

*Hur allvarligt är tillståndet?*

Tillståndet har en mycket stor sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär en mycket stor påverkan på livskvalitet och mycket stor påverkan på livslängd om återfall utvecklas. Risken att avlida med spridd bröstcancer är i nivån 20 procent med 10 års uppföljning. Detta gäller bröstcancergruppen som helhet. Aromatshämmare ger ytterligare en tilläggseffekt till tamoxifen som nästan halverar risken för återfall oberoende av initialt stadium. Detta förutsätter dock en primärt ER-positiv bröstcancer (80 % av alla bröstcancerpatienter har en mer eller mindre hormonkänslig bröstcancer). Bröstcancerincidensen är 8400 bröstcancerdiagnoser och sjukdomen orsakar årligen cirka 1 400 dödsfall och måste därför betecknas som en mycket allvarlig sjukdom. Knappt hälften av dessa dödsfall torde härröra från ER-positiva lymfkörtelpositiva fall. Av dessa cirka 700 fall inträffar upp emot 350 per år hos kvinnor där det gått mer än 5 år sedan primärbehandling.

Om sjukdomen recidiverar med fjärrmetastaser orsakar den en kraftig minskning av återstående livslängd. Patienter med konstaterad spridd bröstcancer lever i genomsnitt 1,5–2 år (patienter under 60 år lever i allmänhet

längre), många gånger med betydande sjukdomssymtom som smärta, trötthet och tilltagande svaghet, vilket innebär kraftigt nedsatt livskvalitet.

### *Vilken effekt har åtgärden?*

#### *Slutsatser*

Hos kvinnor med opererad högrisk bröstcancer och med hormonreceptorpositiv tumör som är recidivfri efter cirka 5 års adjuvant endokrin behandling med tamoxifen som har en kvarstående risk för återfall på 10–20 procent, ger förlängd adjuvant behandling med tamoxifen eller AI i 5 år jämfört med obehandlad kontroll/placebo:

- en minskad risk för återfall motsvarande en odds ratio (OR) på 0,72 (konfidensintervall (KI) 0,56–0,92 (hög evidensstyrka)
- en förbättrad total överlevnad motsvarande en OR på 0,89 (KI 0,80–0,99) (hög evidensstyrka).

#### Förlängd behandling med tamoxifen

- var den absoluta skillnaden i andelen med återfall 3,7 procent i den största studien med lång uppföljning, hazard ratio (HR): fr.o.m år 10 0,75 (konfidensintervall (KI) 0,62–0,90) (hög evidensstyrka)
- förbättrades total överlevnad motsvarande en HR på 0,87 i den största studien med lång uppföljning (KI 0,78–0,97) (hög evidensstyrka).

#### Förlängd behandling med AI

- minskade andelen med återfall från 10,2 procent till 5,6 procent i den största studien, en absolut skillnad på 4,6 procent efter 4 år motsvarande en HR på 0,58 (KI 0,45–0,76) (hög evidensstyrka)
- förbättrad total överlevnad för lymfkörtelpositiva i den största studien motsvarande HR på 0,61 (KI 0,38–0,98). Motsvarande effektmått för hela gruppen var inte signifikant (HR 0,82, KI 0,57–1,19) (måttlig evidensstyrka).

### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

#### *Förlängd behandling med tamoxifen*

Den största studien innehåller en biverkningsanalys baserad på nära 13 000 patienter och 7,2 års uppföljning. Den visade ingen skillnad avseende dödsfall av annan orsak än bröstcancer, 691 versus 679,  $p = 0,84$ . Däremot sågs en ökad incidens av endometrie-cancer med en händelseratio på 1,74 (KI 1,30–2,34) (hög evidensstyrka). Antalet dödsfall av endometrie-cancer skilde sig inte signifikant (17 versus 11 fall). Antalet lungembolier var lågt men signifikant fler i gruppen med förlängd behandling, 41 versus 21,  $p = 0,01$  (måttlig evidensstyrka). Även ischemisk hjärtsjukdom var vanligare med förlängd behandling, 127 fall jämfört med 63,  $p = 0,01$ , (måttlig evidensstyrka).

### *Förlängd behandling med AI*

Den största studien som innehöll letrozol jämfört med placebo omfattade 5149 patienter med 30 månaders uppföljning. Akuta biverkningar under pågående behandling i form av värmevallningar, matleda, ledsmärta, muskelsmärta och håravfall var vanligare med letrozol än med placebo, vaginal blödning var vanligare med placebo än med letrozol (måttlig evidensstyrka). I rapporten med 30 månaders medianuppföljning rapporterades ingen skillnad i frakturfrekvens eller hjärt-kärlsjuklighet.

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

I granskningen ingår en nyligen publicerad metaanalys [1] där man undersökt effekten av förlängd hormonell terapi till kvinnor som tidigare genomgått operation och därefter cirka 5 års tamoxifenbehandling på grund av ER-positiv bröstcancer utan att ha drabbats av recidiv. Sammanlagt 8 randomiserade studier med totalt 29 000 inkluderade patienter ingår i analysen varav en studie (aTTom) endast finns som mötesabstract [2]. I 5 av studierna (n = 21 555) är interventionen förlängd behandling med tamoxifen upp till totalt 10 år och kontrollgruppen avslutad hormonell behandling efter 5 år med tamoxifen, av dessa kvinnor hade 8150 ER-positiv tumör.

Tre av studierna har undersökt effekten av förlängd behandling med aromatashämmare (AI), det vill säga cirka 5 års behandling med tamoxifen följt av 3–5 års behandling med aromatashämmare jämfört med cirka 5 års behandling med tamoxifen enbart. Av dessa 8 000 kvinnor hade 7 485 ER-positiv tumör. I samtliga ingående studier är den övervägande majoriteten kvinnor postmenopausala. Andelen lymfkörtelpositiva varierar från 0–100 procent i de ingående studierna, men är genomsnittligt cirka 40 procent. För återfallsfri överlevnad bland de ER-positiva, 7 ingående studier med 15 739 kvinnor, var OR 0,72 (KI 0,56–0,92). För effektmåttet total överlevnad (OS) vid ER-positiv tumör ingick 6/8 studier i analysen motsvarande 15 635 kvinnor. Resultatet visar på en signifikant förbättring av OS med förlängd terapi, OR 0,89 (KI: 0,80–0,99). Den bröstcancerspecifika överlevnaden (4 ingående studier, n=9 396) visade en mer markerad effekt, OR 0,78 (KI: 0,69–0,90). Någon effektskillnad mellan tamoxifen och AI såg man inte. Jämförelsen mellan tamoxifen och AI försvåras dock av att uppföljningstiden i tamoxifen-studierna är avsevärt längre än i AI-studierna. Någon regelrätt biverkningsanalys kunde inte göras men död av annan orsak än cancer skilde sig inte mellan grupperna. Någon riktig subgruppsanalys var inte möjlig eftersom studien baserade sig på aggregerade data.

### *Förlängd behandling med tamoxifen*

ATLAS-studien som jämför tamoxifen i 5 år med 10 års tamoxifen publicerades nyligen med en medianuppföljning på 7,6 år efter randomisering, det vill säga drygt 12 år efter primärdiagnos [3]. Studien som startade 1996 rekryterade 12894 kvinnor varav 6 846 hade ER-positiv tumör. Kumulativa andelen med recidiv bland de ER-positiva vid 15 år var signifikant bättre med 10 års tamoxifen, 21,4 procent jämfört med 25,1 procent för 5 års

tamoxifen. Riskkvoten år 5–9 skilde sig inte (punkttestimat 0,90) medan RR för  $\geq 10$  år var 0,75 (KI: 0,62–0,90). Detta förklaras av den ”carry-over”-effekt som 5 års tamoxifen har. För total överlevnad redovisades 639 respektive 722 händelser för 10 års behandling jämfört med 5 års dito, vilket motsvarar en kvot på 0,87 (KI: 0,78–0,97),  $p = 0.01$ . Den bröstcancerspecifika dödligheten var efter 15 år 12,2 procent med 10 års tamoxifen jämfört med 15,0 procent för 5 års behandling. Motsvarande riskkvoter visade samma mönster som för återfall med RR 0,97 år 5-9 och en markant effekt efter 10 år, RR 0,71 (KI 0,58–0,88).

Analysen av oönskade händelser baserade sig på alla patienter oavsett ER-status ( $n=12\ 894$ ). Ingen skillnad sågs avseende dödsfall av annan orsak än bröstcancer, 691 versus 679,  $p = 0,84$ . Däremot sågs en ökad incidens av endometriecancer med en händelseratio på 1,74 (KI 1,30–2,34). Antalet dödsfall av endometriecancer skilde sig inte signifikant (17 versus 11 fall). Antalet lungembolier var lågt men signifikant fler i gruppen med förlängd behandling, 41 versus 21,  $p = 0,01$ . Även ischemisk hjärtsjukdom var vanligare med förlängd behandling, 127 fall jämfört med 63,  $p = 0,01$ .

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

#### *Förlängd behandling med AI*

MA-17-studien är den största och kvalitativt bästa studien. Den undersöker förlängd behandling med letrozol i 5 år [4, 5]. Studien randomiserade 5 187 postmenopausala kvinnor med ER-positiv bröstcancer som var recidivfria efter 4,5–6,0 års tamoxifenbehandling. Studien undersökte letrozol i 5 år jämfört med placebo. Andelen lymfkörtelpositiva var 46 procent och andelen som hade genomgått adjuvant cytostatika var 46 procent. De första patienterna inkluderades i augusti 1998 och i augusti 2003 gjordes en prespecifierad interimanalys med en medianuppföljningstid på 2,4 år. Denna analys visade en signifikant förbättrad recidivfri överlevnad, vilket ledde till att studien stoppades och oblindades i oktober 2003. Av de som hade randomiserats till placebo inledde 66 procent behandling med letrozol. Två artiklar från denna studie ingår i granskningen, dels Goss med flera [4] som inkluderar alla data fram tills studien stoppades och oblindades (medianuppföljning 30 månader). Studien visade att andelen kvinnor med återfall minskade från 10,2 procent i placebogruppen till 5,6 procent för letrozol, en absolut skillnad på 4,6 procent efter 4 år motsvarande en hazard ratio (HR) på 0,58. I en förplanerad subgruppsanalys fann man att letrozol gav en HR på 0,25 för

kvinnor som var yngre än 50 år vid operationstillfället ( $n = 1\,241$ ). Motsvarande en HR för kvinnor 50 år eller äldre var en HR på 0,73, ( $n = 3\,925$ ). Med en medianuppföljning på 30 månader sågs ingen signifikant skillnad i total överlevnad, 96,0 procent för letrozol jämfört med 93,6 för placebo, motsvarande en HR på 0,76 (KI: 0,48–1,21). Dock visade en subgruppsanalys signifikant förbättrad överlevnad för lymfkörtelpositiva motsvarande en HR på 0,61. Motsvarande effektmått för hela gruppen var dock inte signifikant (HR 0,82 (konfidensintervall, KI 0,57–1,19) [4]. Det har publicerats ytterligare uppdaterade data med en medianuppföljning på 64 månader [5], där man förutom analys enligt intention-to-treat (ITT) även använder explorativa statistiska metoder (IPCW respektive SCC) som justerar för den effekt som överkorsningen från placebo till letrozol torde ha medfört. Den relativa riskminskningen för att avlida i förtid var 35 procent och 24 procent enligt IPCW respektive SCC.

En annan studie som bör nämnas i sammanhanget även om kvaliteten får betraktas som låg är ABCSG 6a-studien [6], som var en direkt fortsättning på ABCSG 6-studien vilken i sin tur var en öppen randomiserad studie för postmenopausala kvinnor med ER-positiv eller PgR-positiv bröstcancer. I ABCSG 6-studien randomiserades totalt 2 021 kvinnor mellan adjuvant tamoxifen (40 mg i 2 år, sedan 20 mg i 3 år) med eller utan tillägg av en äldre aromatashämmare (AI), aminoglutetimid, de två första åren. Kvinnor i ABCSG 6a-studien som var recidivfria efter 5 års behandling randomiserades mellan anastrozol i tre år medan kontrollgruppen var en nollarm. Inklusionen byggde på prerandomisering och när försökspersonerna informerades om randomiseringen i efterhand valde 170 av 560 patienter i anastrozolarmen, respektive 105 av 575 i kontrollarmen att tacka nej till deltagande, vilket innebar att studien omfattade 860 patienter jämfört med de 1 700 som skulle rekryteras enligt den statistiska planen. Huvudfyndet i ABCSG 6a-studien var en minskning av andelen med recidiv från 11,8 till 7,1 procent uppmätt 10 år efter primär kirurgi. Detta motsvarar en relativ riskminskning på 38 procent. Trots de metodologiska bristerna talar resultatet i riktning mot att förlängd endokring terapi med AI (i detta fall anastrozol) medför ett relevant kliniskt tilläggsvärde jämfört med endast 5 års tamoxifenterapi. [6].

En tredje studie som försökt undersöka värdet av förlängd behandling med AI var NSABP-B33 [7]. Studien inkluderade 1 598 postmenopausala kvinnor med ER-positiv bröstcancer som randomiserades mellan exemestan eller placebo i 5 år. Tyvärr avbröts studien 2003 i samband med att MA-17studien rapporterade fördel för kvinnor som fått förlängd behandling med AI (letrozol) jämfört med placebo. Rekryteringen till studien upphörde och 44 procent av placebogruppens patienter valde att inleda behandling med exemestan och 28 procent av de som randomiserats till exemestan avslutade sin behandling. Med 30 månaders uppföljning visade studien en sjukdomsfri överlevnad på 91 procent och 89 procent ( $p = 0,07$ ) för de som ursprungligen randomiserades till exemestan respektive placebo.

För postmenopausala kvinnor ges AI helt eller delvis redan under de 5 första åren efter övrig primärbehandling. Nyttan med förlängd AI-terapi i denna grupp är inte belyst i kliniska studier, men studeras för närvarande i SOLE-studien som precis avslutat sin inklusion med ungefär 4 800 inklude-



rade patienter. Mer än 5 års adjuvant terapi med tamoxifen har också studerats i ATLAS [3] (15 252 randomiserade) och aTTom-studien [2]. Från ATLAS är slutgiltiga uppgifter publicerade, men är inte värderade i denna granskning. Från aTTom är inga slutgiltiga uppgifter publicerade. Slutgiltiga uppgifter finns dock från en mindre randomiserad studie (1 172 individer), där man inte kunde påvisa någon nytta med förlängd tamoxifenbehandling utöver 5 år [8].

### *Saknas någon information i studierna?*

Eftersom studien stoppades tidigare än planerat och 61 procent av placebo-gruppen korsades över till letrozol, saknas helt tillförlitliga långtidsdata särskilt avseende bröstcanceröverlevnad och total överlevnad.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet.

### *Referenser*

1. Petrelli, F, Coину, A, Cabiddu, M, Ghilardi, M, Lonati, V, Barni, S. Five or more years of adjuvant endocrine therapy in breast cancer: a meta-analysis of published randomised trials. *Breast cancer research and treatment*. 2013; 140(2):233-40.
2. Gray, R, Rea, D, Handley, K, Bowden, S, Perry, P, Earl, H, et al. aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. *ASCO MEETING ABSTRACTS 2013*; Jun 24, 2013:5.
3. Davies, C, Pan, H, Godwin, J, Gray, R, Arriagada, R, Raina, V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet*. 2013;381(9869):805-16.
4. Goss, PE, Ingle, JN, Martino, S, Robert, NJ, Muss, HB, Piccart, MJ, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97(17):1262-71.
5. Jin, H, Tu, D, Zhao, N, Shepherd, LE, Goss, PE. Longer-term outcomes of letrozole versus placebo after 5 years of tamoxifen in the NCIC CTG MA.17 trial: analyses adjusting for treatment crossover. *J Clin Oncol*. 2012; 30(7):718-21.
6. Jakesz, R, Greil, R, Gnant, M, Schmid, M, Kwasny, W, Kubista, E, et al. Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients: results from the randomized Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a. *J Natl Cancer Inst*. 2007; 99(24):1845-53.
7. Mamounas, EP, Jeong, JH, Wickerham, DL, Smith, RE, Ganz, PA, Land, SR, et al. Benefit from exemestane as extended adjuvant therapy after 5 years of adjuvant tamoxifen: intention-to-treat

- analysis of the National Surgical Adjuvant Breast And Bowel Project B-33 trial. *J Clin Oncol*. 2008; 26(12):1965-71.
8. Fisher, B, Dignam, J, Bryant, J, Wolmark, N. Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer: updated findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2001; 93(9):684-90.

**Rad:** B064

**Tillstånd:** Bröstcancer, hormonreceptorpositiv tumör, premenopausal, efter kemoterapi

**Åtgärd:** Adjuvant ovariell funktionshämning eller ablation som tillägg till tamoxifen

Rekommendation:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

*Motivering till rekommendation:*

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har stor svårighetsgrad och att åtgärden ger måttlig effekt.

Kommentar: Ovariell ablation är ett alternativ till CMF-baserad kemoterapi. Ovariell suppression som tillägg till tamoxifen är osäkert, möjligen föreligger ett tilläggsvärde för patienter yngre än 40 år eller vid starkt ER-positiv cancer.

*Hur allvarligt är tillståndet?*

Tillståndet har en stor sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär en stor påverkan på livskvalitet och stor påverkan på livslängd. Tidig premenopausal bröstcancer är ett tillstånd av mycket stor svårighetsgrad eftersom det leder till en kraftigt ökad risk för förtida död.

*Vilken effekt har åtgärden?*

*Slutsatser*

För premenopausala kvinnor med hormonreceptorpositiv bröstcancer, efter adjuvant kemoterapi, leder tillägget av ovariell funktionshämning följt av tamoxifen till

- en statistisk signifikant relativ riskreduktion av återfall efter 7 år, 12,7 procent (konfidensintervall, KI 2,4–21,9,  $p = 0,02$ ) (hög evidensstyrka)
- en statistisk signifikant relativ riskreduktion av död efter återfall efter 7 år, 15,1 procent (KI 1,8–26,7,  $p = 0,03$ ) (hög evidensstyrka)

För premenopausala kvinnor med hormonreceptorpositiv bröstcancer, efter adjuvant kemoterapi, leder tillägget av ovariell funktionshämning eller ablation följt av tamoxifen till

- en signifikant statistisk relativ riskreduktion (3,2 %) av mortaliteten efter 15 år (hög evidensstyrka)
- en signifikant statistisk relativ riskreduktion (4,3 %) av återfall efter 15 år (hög evidensstyrka).

I den metaanalys som inkluderar patienter som genomgått ovariell funktionshämning eller ovariell ablation observeras ingen skillnad i effekt beroende på metod för ovariell funktionshämning. Effekten avseende återfall i bröstcancer är helt kongruent med effekten avseende överlevnad. Adjuvanta interventioner bör i första hand baseras på nytta avseende överlevnad till följd av interventionen. Underlaget för denna analys är begränsad, och studieunderlaget tar inte hänsyn till patienternas menopausala status. Ovariell suppression eller ablation ger bara gynnsamma effekter på recidivrisk och mortalitet hos patienter med östrogenpositiv bröstcancer och effekten är begränsad till den premenopausala gruppen efter adjuvant kemoterapi (hög evidensstyrka). Underlaget för denna analys är begränsad och studieunderlaget tar inte hänsyn till patienternas individuella menopausalstatus efter adjuvant kemoterapi, det är också oklart i vad mån den ovariella funktionshämningen bidrar till mortalitetsreduktionen, eller om det i första hand är en effekt av tamoxifen som observeras. Stockholmsdata från ZIPP-studien styrker att effekten av goserelin, en LHRH-analog, inte har ett säkerställt tilläggsvärde till tamoxifen, möjligen undantaget de patienterna med högre ER värden i sina cancrar. Alla lymfkörtelpositiva patienter erhöi i denna studie adjuvant CMF [1].

För premenopausala kvinnor med hormonreceptorpositiv bröstcancer, efter adjuvant kemoterapi, har ovariell ablation

- likvärdig effekt på överlevnad som 3-veckors CMF-baserad terapi (måttlig evidensstyrka).

#### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Ovariell funktionshämning och ablation leder till för tidig menopaus vilket kan leda till bieffekter till exempel på sexualitet och benhälsa. Möjligen finns det även ökad risk för hjärt- och kärlsjukdom, men långtidsuppföljning behövs för att utvärdera detta.

#### *Vilka studier ingår i granskningen?*

Det finns 2 systematiska översikter som inkluderat primärdata från enskilda studier där man studerat tilläggsvärdet av ovariell funktionshämning till kemoterapi hos premenopausala kvinnor med tidig bröstcancer [2, 3]. Den ena översikten som inkluderar 4 541 patienter med upp till 10 års uppföljning avser i första hand medicinsk ovariell funktionshämning med LNRH-analoger med eller utan tamoxifen efter tillägg till adjuvant kemoterapi (LHRH-Agonists in Early Breast Cancer Overview Group, 2007) [2]. I

granskningen ingår 3 för de aktuella frågeställningarna relevanta metaanalyser från denna översikt omfattande sammanlagt 3 951 patienter. Den andra översikten avser kirurgisk eller radiologisk ovariell ablation respektive ovariell funktionshämning och inkluderar cirka 11 000 patienter med tumör med positiv eller okänd östrogenreceptorstatus (EBCTCG, 2005) [3]. I granskningen ingår 2 för de aktuella frågeställningarna relevanta metaanalyser från denna översikt omfattande sammanlagt 4 331 patienter.

Patientmaterialen från de två översikterna som är med i granskningen överlappar varandra till stor del, men omfattar endast LHRH-analoger hos verifierat hormonreceptorpositiva patienter i den förra översikten [2], och även kirurgisk eller radiologisk ovariell ablation i den senare [3]. I ingående primärstudier har den kemoterapi som studerats i huvudsak varit CMF-baserad, och i några antracyklinbaserade studier som jämför ovariell funktionshämning med kemoterapi. I dag aktuell taxanbaserad terapi, liksom dostät eller doseskalerad kemoterapi, har inte ingått i ingående studier.

I översikten som omfattar LHRH-analoger och tillägg med tamoxifen leder denna åtgärd till en reduktion av den relativa risken för återfall med 12,7 procent ( $p = 0,02$ ) och för död efter återfall med 15,1 procent ( $p = 0,03$ ). En absolut överlevnadseffekt ses med 4 procent (HR, 0,85, KI, 0,73–0,99,  $p = 0,04$ ). I en subgrupp från denna översikt där man jämfört kemoterapi mot LHRH-agonist kunde ingen statistisk säkerställd skillnad i död efter återfall konstateras (HR 0,93,  $p = 0,4$ ). Dessutom har översikten utvärderat kemoterapi med eller utan tamoxifen jämfört med dessa kombinationer och tillägg av LHRH-agonist. Överlevnadsvinsten var ungefär 5 procent med tillägg av LHRH-agonist. Först efter 4–5 år sågs en skillnad, vilket visar på värdet av långtidsuppföljningar. I översikten inkluderades en studie som undersöker effekten av antingen CAF (cyklofosamid, doxorubicin och 5-fluorouracil), CAF tillsammans med tamoxifen eller CAF, tamoxifen och goserelin. Det fanns en signifikant statistisk säkerställd effekt av att addera tamoxifen till CAF och goserelin (HR 0,74,  $p < 0,01$ ). Ingen skillnad sågs i totalöverlevnad mellan de tre regimerna. En trend fanns till att det endokrina tillägget för patienter under 40 år var gynnsamt (sjukdomsfri överlevnad, HR 0,76, KI 0,53–1,09, totalöverlevnad HR 0,79, inte signifikant).

I översikten som studerat kirurgisk eller radiologisk ovariell suppression eller ablation ger denna åtgärd en reduktion av bröstcancerspecifik mortalitet på 3,2 procent (HR 0,87,  $p = 0,004$ ) efter 15 år där majoriteten av patienterna hade lymfkörtelpositiv sjukdom och ungefär hälften okänd östrogenreceptorstatus.

Studier från den senaste Oxford overview-analysen visar en trend till bättre kemoterapieffekt för patienter som är postmenopausala för taxan-antracylinkombinationer [4]. De tidigare observationerna av en bättre effekt av kemoterapi för den yngre åldersgruppen (induktion av ovariell ablation av kemoterapi har anförts som förklaring), verkar inte hålla med dagens moderna antracyklin-taxanbaserade terapi [4]. Anledningen till denna diskrepans kan vara att de tidigare studierna var mestadels CMF-baserade.

Mellan 1990 och 1998 randomiserades 762 patienter som var premenopausala med hormonreceptorpositiv bröstcancer, antingen med lymfkörtelmetastaserande sjukdom eller med tumörer större än 5 cm, till radiologisk ablation jämfört med CMF administrerat var tredje vecka [5]. Medianupp-

följning var 10,5 år, överlevnaden var likartad i båda grupperna. Man kan dock notera att denna CMF-regim sannolikt är en något sämre typ av CMF-regim [6].

I nästan alla kemoterapistudier, även relativt nyligen genomförda projekt, så har man inte prospektivt registrerat mensstatus under behandlingstiden och uppföljningsfasen hos primärt premenopausala patienter. Undantaget är den prospektiva studien med doxorubicin, en taxeninnehållande (+cyklofosfamid) kemoterapi där man noggrant registrerat induktionen av amenorré [7]. Medicinerna gavs i sekvens eller samtidigt i fyra cykler. Antalet behandlingscykler är dock något suboptimalt utifrån vad som allmänt rekommenderas. Studien var inte designad för endokrina frågeställningar som primär målsättning. För de sekundära utfallsmåtten ingick dock att studera associationen mellan amenorré vid 6 och 24 månader efter randomisering i relation till livskvalitet och sjukdomsfri och total överlevnad. För totalöverlevnaden noterade man att de 1 868 patienterna som erhöll amenorré av sin terapi hade en statistiskt signifikant absolut överlevnadsvinst i storleksordningen 4–5 procent efter 8 år, jämfört med de 475 patienter som inte utvecklade amenorré (HR 0,76,  $p = 0,04$ ).

### *Saknas någon information i studierna?*

Det saknas data som tar hänsyn till om patienterna som behandlas med ovariell funktionshämning de facto har kvarvarande äggstocksfunction efter avslutad kemoterapi. Detta är en avgörande svaghet i de flesta studierna. Det är väldokumenterat att ju äldre de premenopausala patienterna är desto mindre är sannolikheten att man har kvarvarande äggstocksfunction efter genomförd kemoterapi. Det finns inga omfattande data kring induktion av amenorré med moderna kemoterapiregimer, inkluderat mer dosintensiva antracyklinregimer eller anracyklin-taxaninnehållande regimer. Rimligtvis har dessa regimer en hög grad av påverkan på äggstocksfunktionen, eftersom dessa regimer ofta innehåller cyklofosfamid. En nu pågående internationell multicenterstudie (SOFT, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT 00066690) har inkluderat patienter med bekräftad ovarialfunktion och randomiserat dem med eller utan tillägg av ovariell funktionshämning efter avslutad kemoterapi följt av tamoxifen eller en aromatashämmare. I denna studie har man mycket detaljerat kartlagt äggstocksfunktionen efter kemoterapi och tilläggsvärdet av ovariell funktionshämning efter avslutad kemoterapi, följt av tamoxifen eller aromatashämmande behandling. Resultat från denna studie förväntas inom de närmaste åren, och kan komma att förändra slutsatserna i denna granskning.

Det saknas vidare data som studerar ovariell funktionshämning i relation till i dag aktuella kemoterapiregimer, vilka är mer potenta än de i huvudsak CMF-baserade regimer som ingår i studieunderlaget.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet.

## *Referenser*

1. Sverrisdottir, A, Johansson, H, Johansson, U, Bergh, J, Rotstein, S, Rutqvist, L, et al. Interaction between goserelin and tamoxifen in a prospective randomised clinical trial of adjuvant endocrine therapy in premenopausal breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2011; 128(3):755-63.
2. Cuzick, J, Ambroisine, L, Davidson, N, Jakesz, R, Kaufmann, M, Regan, M, et al. Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. *Lancet.* 2007; 369(9574):1711-23.
3. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 2005; 365(9472):1687-717.
4. Peto, R, Davies, C, Godwin, J, Gray, R, Pan, HC, Clarke, M, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet.* 2012; 379(9814):432-44.
5. Ejlertsen, B, Mouridsen, HT, Jensen, MB, Bengtsson, NO, Bergh, J, Cold, S, et al. Similar efficacy for ovarian ablation compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil: from a randomized comparison of premenopausal patients with node-positive, hormone receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006; 24(31):4956-62.
6. Engelsman, E, Klijn, JC, Rubens, RD, Wildiers, J, Beex, LV, Nooij, MA, et al. "Classical" CMF versus a 3-weekly intravenous CMF schedule in postmenopausal patients with advanced breast cancer. An EORTC Breast Cancer Co-operative Group Phase III Trial (10808). *European Journal of Cancer.* 1991; 27(8):966-70.
7. Swain, SM, Jeong, JH, Geyer, CE, Jr., Costantino, JP, Pajon, ER, Fehrenbacher, L, et al. Longer therapy, iatrogenic amenorrhea, and survival in early breast cancer. *N Engl J Med.* 2010; 362(22):2053-65.

**Rad:** B065

**Tillstånd:** Bröstcancer, biverkningar av endokrin behandling eller cytostatika, eller klimakteriella besvär

**Åtgärd:** SSRI eller SNRI

#### Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

#### Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har liten svårighetsgrad och att åtgärden ger måttlig till stor effekt.

Kommentar: Val av preparat är viktigt eftersom SSRI eller SNRI har olika farmakokinetisk interaktion med vissa onkologiska preparat; därför kan till exempel behandlingseffekten av tamoxifen bli sämre.

#### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en liten sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär måttlig påverkan på livskvalitet (för vissa individer relativt tydliga besvär), men sannolikt ingen påverkan på livslängd.

#### Vilken effekt har åtgärden?

##### Slutsats

För kvinnor under behandling av bröstcancer eller med risk för återfall av bröstcancer och med biverkningar av endokrinbehandling eller cytostatika, eller klimakteriella besvär ger behandling med SSRI- eller SNRI-preparat

- att antalet vallningar och svårighetsgraden av dessa minskar med cirka 50–60 procent jämfört med före behandlingen, samt 14–36 procents minskning av vallningar jämfört med placebo (måttlig evidensstyrka).

Placeboeffekten uppskattas utgöra upp till cirka 20 procent. Sertralin tycks ha en svagare positiv effekt i nivå med placebo.

#### Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Biverkningar i form av muntorrhet, illamående, aptitförändringar och obstipation. Man bör också vara försiktig vid val av SSRI/SNRI preparaten för premenopausala patienter som har adjuvant behandling med tamoxifen. Flera av preparaten (paroxetin, fluoxetin och duloxetin) är måttliga till starka hämmare av cytokrom P450 2D6 (CYP 2D6) och kan därmed sänka koncentrationen av den aktiva tamoxifenmetaboliten endoxifen och bör i första hand undvikas [1, 2]. I en nyligen publicerad studie [3] har en tydlig korrelation rapporterats mellan sänkt CYP2D6-aktivitet och negativt kliniskt utfall i premenopausala bröstcancer atienter: ökad incidens av återfall ( $p =$

0,014) och ökad bröstcancerspecifik dödlighet ( $p = 0,043$ ). Rapporterade data från ATAC- [4] och BIG 98–01-studien [5] antyder dock att genotyp av CYP2D6 saknar klinisk betydelse eftersom detta inte påverkade utfallet eller biverkningarna för postmenopausala patienter på adjuvant behandling med tamoxifen. Man har däremot noterat att patienter med vasomotorbiverkningar i ATAC-studien (tamoxifen jämfört med anastrozol) hade en statistisk signifikant reduktion (hazard ratio (HR) 0,60, konfidensintervall (KI) 0,50–0,72,  $p < 0,0001$ ) av bröstcanceråterfall [6].

#### *Vilka studier ingår i granskningen?*

Genomgången baseras dels på en systematisk översikt från Cochrane med 6 randomiserade studier (RCT) omfattande 451 patienter [7] dels på fyra randomiserade studier som publicerats efter den systematiska översikten [8-11].

#### *Saknas någon information i studierna?*

Ingen information om eventuell påverkan av dödligheten i bröstcancer är beskriven i studierna.

#### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet.

#### *Referenser*

1. FDA. Drug Development and Drug Interactions: Table of Substrates, Inhibitors and Inducers. Hämtad 2013-12-17 från <http://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/developmentresources/druginteractionslabeling/ucm093664.htm>.
2. SLL. SFINX interaktionstjänst. Hämtad 2013-12-17 från <http://www.janusinfo.se/Beslutsstod/Interaktioner/Interaktioner-Sfinx/>.
3. Margolin, S, Lindh, JD, Thoren, L, Xie, H, Koukel, L, Dahl, ML, et al. CYP2D6 and adjuvant tamoxifen: possible differences of outcome in pre- and post-menopausal patients. *Pharmacogenomics*. 2013; 14(6):613-22.
4. Rae, JM, Drury, S, Hayes, DF, Stearns, V, Thibert, JN, Haynes, BP, et al. CYP2D6 and UGT2B7 genotype and risk of recurrence in tamoxifen-treated breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst*. 2012; 104(6):452-60.
5. Regan, MM, Leyland-Jones, B, Bouzyk, M, Pagani, O, Tang, W, Kammler, R, et al. CYP2D6 genotype and tamoxifen response in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: the breast international group 1-98 trial. *J Natl Cancer Inst*. 2012; 104(6):441-51.
6. Cuzick, J, Sestak, I, Cella, D, Fallowfield, L. Treatment-emergent endocrine symptoms and the risk of breast cancer recurrence: a retrospective analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol*. 2008; 9(12):1143-8.



7. Rada, G, Capurro, D, Pantoja, T, Corbalan, J, Moreno, G, Letelier, LM, et al. Non-hormonal interventions for hot flushes in women with a history of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; (9):CD004923.
8. Freeman, EW, Guthrie, KA, Caan, B, Sternfeld, B, Cohen, LS, Joffe, H, et al. Efficacy of escitalopram for hot flushes in healthy menopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2011; 305(3):267-74.
9. Walker, EM, Rodriguez, AI, Kohn, B, Ball, RM, Pegg, J, Pocock, JR, et al. Acupuncture versus venlafaxine for the management of vasomotor symptoms in patients with hormone receptor-positive breast cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2010; 28(4):634-40.
10. Wu, MF, Hilsenbeck, SG, Tham, YL, Kramer, R, Elledge, RM, Chang, JC, et al. The efficacy of sertraline for controlling hot flushes in women with or at high risk of developing breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2009; 118(2):369-75.
11. Bordeleau, L, Pritchard, KI, Loprinzi, CL, Ennis, M, Jugovic, O, Warr, D, et al. Multicenter, randomized, cross-over clinical trial of venlafaxine versus gabapentin for the management of hot flushes in breast cancer survivors. *J Clin Oncol.* 2010; 28(35):5147-52.

**Rad:** B066

**Tillstånd:** Bröstcancer, biverkningar av endokrin behandling eller cytostatika, eller klimakteriella besvär

**Åtgärd:** Gabapentin

#### Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

#### Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har liten svårighetsgrad och att åtgärden ger måttlig till stor effekt.

Kommentar: Behandling med Gabapentin medför ökad risk för biverkningar.

#### *Hur allvarligt är tillståndet?*

Tillståndet har en liten sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär måttlig påverkan på livskvalitet (för vissa individer relativt tydliga besvär) och sannolikt ingen påverkan på livslängd.

## *Bakgrund*

Menopaus inträder i median vid 51,4 års ålder. I samband med detta uppstår symtom i högre eller lägre grad till följd av sänkta östrogennivåer. Värmevallningar är det vanligaste symtomet, vilket inte sällan leder till störd nattsömn. Cirka 80 procent får värmevallningar i klimakteriet varav 20 procent upplever det outhärdligt. För majoriteten försvinner besvären inom ett år från menopausens start, men 10-20 procent har problem livet ut [1]. Kvinnor som genomgått behandling för cancer besväras oftare av värmevallningar jämfört med andra, odds ratio (OR) 1,71 (konfidensintervall, KI 1,06–2,74). Värmevallningarna kommer dessutom oftare och är mer uttalade [2]. Dessa besvär är i sin tur associerade med sömnsvårigheter, trötthet och dålig livskvalitet [3].

## *Vilken effekt har åtgärden?*

### *Slutsats*

För kvinnor under behandling av bröstcancer som har biverkningar av endokrin behandling eller cytostatika, eller som har klimakteriebesvär ger Gabapentin

- en minskning av vallningar med 59–66 procent jämfört med före behandlingen samt en absolut minskning med 34–38 procent jämfört med placebo (måttlig evidensstyrka).

## *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Sammantaget visar studierna utan långtidsuppföljning på en måttligt och för en del relativt snabbt övergående reducerande effekt av värmevallningsbesvär samtidigt som biverkningar är vanligt förekommande. Biverkningar i form av dåsighet och yrsel är vanligast vid behandling med gabapentin, detta kan påverka framförandet av fordon. 6 stycken i placebogruppern avbröt behandlingen på grund av biverkningar. I gabapentingruppen som fick 300 mg avbröt 3 patienter. I gruppen som fick 900 mg gabapentin avbröt 8 på grund av biverkningar. Tio kvinnor jämfört med 6 som fått behandling med gabapentin 900 mg jämfört med placebo avslutade behandlingen på grund av biverkningar (trötthet och somnolens) [4]. I en studie med postmenopausala kvinnor utan tidigare cancerdiagnos avslutade fyra patienter (13 %) behandling i gabapentingruppen på grund av biverkningar och 15 (50 %) rapporterade åtminstone en allvarlig biverkan. I placebogruppern avbröt 1 person (3 %) på grund av biverkningar och hos åtta personer (26 %) rapporterades åtminstone en allvarlig biverkan [5]. I en annan studie med samma population var huvudvärk, yrsel och förvirring mer vanligt i gabapentingruppen än i placebogruppern (icke-statistisk säkerställd skillnad) [6]. En jämförande studie med ett SSRI-preparat (venlafaxin) visar att majoriteten av patienterna föredrog SSRI-preparatet trots att effekten på de vasomotoriska besvären var likvärdig för båda preparaten. Ingen signifikant skillnad vad gäller livskvaliteten påvisades mellan gabapentin och venlafaxin. Yrsel och ökad aptit var dock vanligare vid gabapentinbehandling än vid venlafaxinbehandling [7].

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

En dubbelblind randomiserad, placebokontrollerad studie av Pandya med flera [4] där 420 kvinnor med tidigare bröstcancer i anamnesen och aktuella besvär med mer än 2 värmevallningar per dag inkluderades. Drygt 70 procent var fortfarande under adjuvant tamoxifenbehandling. Kvinnorna randomiserades till placebo, 300 mg gabapentin respektive 900 mg gabapentin per dag i 8 veckor. Resultaten visar att dosen 900 mg gabapentin uppdelat på tre doser var den enda behandling som signifikant minskade besvären med värmevallningar [4]. Efter 4 respektive 8 veckors behandling hade besvären minskat med 49 procent respektive 46 procent för de som fått gabapentin 900 mg/dag. Samtidigt noterades 21 procent respektive 15 procent minskade besvär efter 4 respektive 8 veckor för dem som fått placebo. Två respektive 7 avslutade behandling på grund av utebliven effekt i gabapentingruppen respektive placebogruppen.

En dubbelblind randomiserad placebokontrollerad studie av Guttuso med flera [5] publicerad 2003 inkluderade 59 postmenopausala kvinnor (utan tidigare cancerdiagnos) med 7 eller fler värmevallningar per dag. Kvinnorna randomiserades till 900 mg gabapentin eller placebobehandling under 12 veckor. Gabapentinbehandling ledde till 45 procent minskad frekvens av värmevallningar respektive 54 procent minskning på en skala där man sammanvägde allvarlighetsgrad och frekvens av värmevallningarna. Placebo ledde på motsvarande sätt till en minskning på 29 procent respektive 31 procent.

En randomiserad dubbelblind placebokontrollerad studie med 60 stycken postmenopausala kvinnor utan cancerdiagnos randomiserades till placebo, östrogen respektive gabapentin (i stegrad dos) under 12 veckor [6]. Graden av värmevallningsbesvär minskade med 71 procent i gabapentingruppen jämfört med 54 procent i placebogruppen. Det var ingen statistisk skillnad avseende biverkningar mellan grupperna, men huvudvärk, yrsel och förvirring var mer vanligt i gabapentingruppen.

En poolad metaanalys från 2009, vilken inkluderade de 3 ovan nämnda randomiserade studierna med totalt 450 patienter [8] visar en minskning av värmevallningsbesvär med i median 24 procent i placebogruppen. I gabapentingruppen såg man en ytterligare minskning på 35–38 procent.

En randomiserad studie med 66 deltagare där man jämfört gabapentin med ett SSRI-preparat (venlafaxin) mot värmevallningar hos postmenopausala kvinnor som tidigare behandlats för bröstcancer undersökte vilket läkemedel patienterna föredrog efter 4 veckors behandling med respektive preparat [7]. Arton av de 56 (32 %) patienterna som svarade på frågan föredrog gabapentin medan 38 av 56 (68 %) föredrog venlafaxin.

### *Saknas någon information i studierna?*

Ingen information om eventuell påverkan av dödligheten i bröstcancer är beskriven. Studierna har enbart följt behandling under maximalt 12 veckor. Man har inte i alla studier tittat på biverkningar under den första månaden utan först senare.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet.

### *Referenser*

1. Baber, R, Hickey, M, Kwik, M. Therapy for menopausal symptoms during and after treatment for breast cancer : safety considerations. *Drug Saf.* 2005; 28(12):1085-100.
2. Marino, JL, Saunders, CM, Emery, LI, Green, H, Doherty, DA, Hickey, M. Nature and severity of menopausal symptoms and their impact on quality of life and sexual function in cancer survivors compared with women without a cancer history. *Menopause.* 2013.
3. Carpenter, JS, Johnson, D, Wagner, L, Andrykowski, M. Hot flashes and related outcomes in breast cancer survivors and matched comparison women. *Oncology nursing forum.* 2002; 29(3):E16-25.
4. Pandya, KJ, Morrow, GR, Roscoe, JA, Zhao, H, Hickok, JT, Pajon, E, et al. Gabapentin for hot flashes in 420 women with breast cancer: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005; 366(9488):818-24.
5. Guttuso, T, Jr., Kurlan, R, McDermott, MP, Kiebertz, K. Gabapentin's effects on hot flashes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2003; 101(2):337-45.
6. Reddy, SY, Warner, H, Guttuso, T, Jr., Messing, S, DiGrazio, W, Thornburg, L, et al. Gabapentin, estrogen, and placebo for treating hot flushes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2006; 108(1):41-8.
7. Bordeleau, L, Pritchard, KI, Loprinzi, CL, Ennis, M, Jugovic, O, Warr, D, et al. Multicenter, randomized, cross-over clinical trial of venlafaxine versus gabapentin for the management of hot flashes in breast cancer survivors. *J Clin Oncol.* 2010; 28(35):5147-52.
8. Loprinzi, CL, Sloan, J, Stearns, V, Slack, R, Iyengar, M, Diekmann, B, et al. Newer antidepressants and gabapentin for hot flashes: an individual patient pooled analysis. *J Clin Oncol.* 2009; 27(17):2831-7.

**Rad:** B068a1

**Tillstånd:** Bröstcancer, opererad, svåra urogenitala besvär av tamoxifen

**Åtgärd:** Lokalbehandling med östriol

#### Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

#### Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har måttlig svårighetsgrad och att åtgärden ger måttlig till stor effekt.

Kommentar: Systemeffekter kan uppstå, varför det under vissa omständigheter kan vara direkt olämpligt att ge denna åtgärd. Viktigt med rätt preparatval. I valet mellan östriol respektive östradiol är östriol förstahandsvalet.

#### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär måttlig påverkan på livskvalitet (för vissa individer relativt tydliga besvär), men sannolikt ingen påverkan på livslängd.

#### Vilken effekt har åtgärden?

#### Slutsatser

För kvinnor med opererad bröstcancer, med klimakteriella besvär eller biverkningar (urinvägsrelaterade) av endokrin behandling eller cytostatika ger lokalbehandling med östriol

- sannolikt ingen ökad risk för återfall (mycket låg evidensstyrka)
- sannolikt ingen ökad risk för förtida död (mycket låg evidensstyrka)
- god behandlingseffekt (hög evidensstyrka)

#### Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Som framgår nedan uppnås systemeffekter, varför den kan vara extra problematiskt vid samtidig behandling med aromatashämmare (AI), eftersom den antitumorala effekten av AI därigenom helt kan försvinna.

Det kan inte uteslutas att lokal behandling med östrogen ger ökad risk för återfall. En observation är dessutom WHI-studien [1], som vid uppdatering 2008 visade en klart ökad risk för bröstcancer vid intag av oralt östrogen tillsammans med gestagen.

I överensstämmelse med ovan så rekommenderas östriol framför östradiol om man finner det tvunget att symtomlindra med vaginalt östrogen. Detta mot bakgrund av att det är mycket mindre potent och inte ger upphov till lika höga östradiolhalter i blodet [2, 3]. En acceptans för lokalt applicerat

östriol kan även noteras i den placebokontrollerade MA 17-studien avseende förlängd adjuvant behandling med letrozol efter 5 års tamoxifen där man tillåter vaginalt östriol [4].

Systemisk absorption av vaginalt applicerat östriol är lägre än den från vaginalt östradiol, follicle stimulating hormone (FSH) och luteinising hormone (LH).

Tillägg av progestagen för att skydda endometriet har diskuterats som den största boven bakom ökad risk för bröstcancer av systemisk HRT, varför lokalt östrogen utan samtidigt progestagen teoretiskt skulle kunna ge en ökad risk för endometrie-cancer respektive hyperplasi av endometriet, men så förefaller det inte vara enligt ovan.

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

Pfeiler med flera (2011) redovisar en observationsstudie med 10 stycken postmenopausala kvinnor som står på adjuvant behandling med aromatas-hämmare och samtidigt får östriolvagitorie (0,5 mg) dagligen i 14 dagar [5]. De har tagit östriol med flera hormonnivåer före och efter 2 veckors behandling. De redovisar oförändrat låga nivåer av såväl östriol som östradiol. Statistiskt signifikant sänkning av FSH- respektive LH-nivå noteras vid vecka 2, vilket indikerar att det finns fysiologiska koncentrationer av östrogen.

En systematisk genomgång av Santen med flera från 2010 över hormonell substitutionsbehandling (HRT) där HRT till kvinnor som tidigare haft bröstcancer tas upp i ett separat kapitel [6]. De redovisar inte detaljer kring studierna eller ens hur många som ingår, men de har graderat sina slutsatser i GRADE och förklarar hur det gått till med granskning och gradering. De sammanfattar med hög evidens att överaktiv blåsa och frekventa urinvägsinfektioner minskar vid behandling med lokalt östrogen (lokal behandling bättre än systemisk).

En retrospektiv journalgenomgång av O'Meara [7] publicerad 2001 med 2 755 kvinnor som insjuknat i invasiv (inte metastaserad) bröstcancer vilka identifierats från ett populationsbaserat cancerregister under åren 1977–1996. I detta material fann man 75 kvinnor som tagit vaginalt östrogen efter sin bröstcancerdiagnos. Man jämför deras frekvens av återfall respektive död med matchade kontroller från de som inte använt hormonell substitutionsbehandling i samma material. Man fann ingen ökning av återfall eller död i bröstcancer bland de som tagit vaginalt östrogen. Doser och preparat skiljer sig åt mellan individerna och från preparat som används i dag.

I ett abstrakt av Dew med flera beskriver man en kohortstudie med 1 472 kvinnor med histologiskt verifierad bröstcancer från vilken 69 kvinnor med tamoxifen och samtidig behandling med lokalt östrogen identifierats [8]. För dessa kan man inte påvisa någon signifikant försämrad återfallsfri överlevnad (hazard ratio (HR) 0,57, konfidensintervall (KI) 0,20–1,58,  $p = 0,28$ ; okorrigerat HR 0,30, KI 0,11–0,80,  $p = 0,02$ ). Från abstrakt över denna samt abstrakt på två ytterligare publikationer på samma material framkommer att det är en kohortstudie och att de haft samtidig behandling med tamoxifen.

Dessutom kan nämnas Kunovac Kallak med flera från 2012 [9]. En prospektiv populationsbaserad observationsstudie där östradiolkoncentrationer i

serum mätts med två olika metoder hos postmenopausala kvinnor med tidigare bröstcancer och pågående adjuvant behandling med aromatashämmare (33 kvinnor) eller tamoxifen (34 kvinnor). Som kontroller har använts 92 friska kvinnor med (36 kvinnor) respektive utan lokal östrogenbehandling (56 kvinnor). Kvinnor behandlade med aromatashämmare hade lägst östradiol- respektive östrogenkoncentrationer men uppvisade oväntat höga östradiolvärden, vilka dessutom hade en stor spridning. Spridningen var 2,3–182,0 pmol/l respektive 2,4–162,6 mätt med de två olika metoderna. De uppmätta östradiolkoncentrationerna var i median 16,7 (2,4–162,6), 31,0 (13,4–77,1), 27,2 (7,8–115,8) och 33,3 (20,3–340,1) pmol/l i grupperna med aromatashämmare behandling (AI), tamoxifenbehandling, postmenopausala kontroller respektive postmenopausala kontroller med lokal östrogenbehandling. Tamoxifenbehandlade kvinnor med lokalt östrogen uppvisade högre nivåer jämfört med de med AI och postmenopausala kontroller utan behandling, men lägre nivåer jämfört med postmenopausala kvinnor med lokal östrogenbehandling. Postmenopausala kvinnor med östradiolbehandling hade högre nivåer än de med östriolbehandling lokalt. AI-behandlade kvinnor hade 61 procent av östradiolkoncentrationen hos postmenopausala kvinnor. Östriolkoncentrationerna var under mätbar nivå för alla grupper < 3,5 pmol/l.

#### *Saknas någon information i studierna?*

Biverkningar av det lokalt givna östrogenet är inte redovisat eller studerat i studierna annat än förändrade koncentrationer av hormon som östradiol, östrio, FSH, LH med mera. Enligt FASS så är biverkningar vid användning av lokalt östriol ovanliga. Mycket data avseende biverkningar finns förvisso på friska kvinnor. Huruvida de låga serumnivåerna av östradiol och östriol genom intravaginalt tillförd medicin kan ge upphov till en ökad recidivfrekvens är inte sannolikt men kan inte uteslutas, speciellt synes frågan synnerligen relevant för de individer som får aromatashämmare [10].

#### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet.

#### *Referenser*

1. Heiss, G, Wallace, R, Anderson, GL, Aragaki, A, Beresford, SA, Brzyski, R, et al. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. JAMA : the journal of the American Medical Association. 2008; 299(9):1036-45.
2. Baber, R, Hickey, M, Kwik, M. Therapy for menopausal symptoms during and after treatment for breast cancer: safety considerations. Drug Saf. 2005; 28(12):1085-100.
3. Van Voorhis, BJ. Genitourinary symptoms in the menopausal transition. Am J Med. 2005; 118 Suppl 12B:47-53.

4. Bygdeman, M, Swahn, ML. Replens versus dienoestrol cream in the symptomatic treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. *Maturitas*. 1996; 23(3):259-63.
5. Pfeiler, G, Glatz, C, Konigsberg, R, Geisendorfer, T, Fink-Retter, A, Kubista, E, et al. Vaginal estriol to overcome side-effects of aromatase inhibitors in breast cancer patients. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2011; 14(3):339-44.
6. Santen, RJ, Allred, DC, Ardoin, SP, Archer, DF, Boyd, N, Braunstein, GD, et al. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(7 Suppl 1):s1-s66.
7. O'Meara, ES, Rossing, MA, Daling, JR, Elmore, JG, Barlow, WE, Weiss, NS. Hormone replacement therapy after a diagnosis of breast cancer in relation to recurrence and mortality. *J Natl Cancer Inst*. 2001; 93(10):754-62.
8. Dew, JE, Wren, BG, Eden, JA. A cohort study of topical vaginal estrogen therapy in women previously treated for breast cancer. *Climacteric*. 2003; 6(1):45-52.
9. Kunovac Kallak, T, Baumgart, J, Stavreus Evers, A, Sundstrom Poromaa, I, Moby, L, Kask, K, et al. Higher than expected estradiol levels in aromatase inhibitor-treated, postmenopausal breast cancer patients. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2012; 15(5):473-80.
10. Kendall, A, Dowsett, M, Folkerd, E, Smith, I. Caution: Vaginal estradiol appears to be contraindicated in postmenopausal women on adjuvant aromatase inhibitors. *Ann Oncol*. 2006; 17(4):584-7.

**Rad:** B068a2

**Tillstånd:** Bröstcancer, opererad, svåra urogenitala besvär av aromatashämmare

**Åtgärd:** Lokalbehandling med östriol

#### Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

#### *Motivering till rekommendation*

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har måttlig svårighetsgrad och att åtgärden ger måttlig till stor effekt.

Kommentar: Systemeffekter kan uppstå, varför det under vissa omständigheter kan vara direkt olämpligt att ge denna åtgärd. Viktigt med rätt preparatval. I valet mellan östriol respektive östradiol är östriol förstahandsvalet.



### *Hur allvarligt är tillståndet?*

Tillståndet har en måttlig sammanvägd svårighetsgrad då det innebär måttlig påverkan på livskvalitet (för vissa individer relativt tydliga besvär), men sannolikt ingen påverkan på livslängd.

### *Vilken effekt har åtgärden?*

#### *Slutsatser*

För kvinnor med opererad bröstcancer, med klimakteriella besvär eller biverkningar (urinvägsrelaterade), av endokrin behandling eller cytostatika ger lokalbehandling med östriol

- sannolikt ingen ökad risk för återfall (mycket låg evidensstyrka)
- sannolikt ingen ökad risk för förtida död (mycket låg evidensstyrka)
- god behandlingseffekt (hög evidensstyrka)

### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Som framgår nedan uppnås systemeffekter, varför den kan vara extra problematiskt vid samtidig behandling med aromatashämmare (AI), eftersom den antitumorala effekten av AI därigenom helt kan försvinna.

Det kan inte uteslutas att lokal behandling med östrogen ger ökad risk för återfall. En observation är dessutom WHI-studien [1], som vid uppdatering 2008 visade en klart ökad risk för bröstcancer vid intag av oralt östrogen tillsammans med gestagen.

I överensstämmelse med ovan så rekommenderas östriol framför östradiol om man finner det tvunget att symtomlindra med vaginalt östrogen. Detta mot bakgrund av att det är mycket mindre potent och inte ger upphov till lika höga östradiolhalter i blodet [2, 3]. En acceptans för lokalt applicerat östriol kan även noteras i den placebokontrollerade MA 17-studien avseende förlängd adjuvant behandling med letrozol efter 5 års tamoxifen där man tillåter vaginalt östriol [4].

Systemisk absorption av vaginalt applicerat östriol är lägre än den från vaginalt östradiol, follicle stimulating hormone (FSH) och luteinising hormone (LH).

Tillägg av progestagen för att skydda endometriet har diskuterats som den största boven bakom ökad risk för bröstcancer av systemisk HRT, varför lokalt östrogen utan samtidigt progestagen teoretiskt skulle kunna ge en ökad risk för endometrie-cancer respektive hyperplasi av endometriet, men så förefaller det inte vara enligt ovan.

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

Pfeiler med flera (2011) redovisar en observationsstudie med 10 stycken postmenopausala kvinnor som står på adjuvant behandling med aromatashämmare och samtidigt får östriolvagitorie (0,5 mg) dagligen i 14 dagar [5]. De har tagit östriol med flera hormonnivåer före och efter 2 veckors behand-

ling. De redovisar oförändrat låga nivåer av såväl östriol som östradiol. Statistiskt signifikant sänkning av FSH- respektive LH-nivå noteras vid vecka 2, vilket indikerar att det finns fysiologiska koncentrationer av östrogen.

En systematisk genomgång av Santen med flera från 2010 över hormonell substitutionsbehandling (HRT) där HRT till kvinnor som tidigare haft bröstcancer tas upp i ett separat kapitel [6]. De redovisar inte detaljer kring studierna eller ens hur många som ingår, men de har graderat sina slutsatser i GRADE och förklarar hur det gått till med granskning och gradering. De sammanfattar med hög evidens att överaktiv blåsa och frekventa urinvägsinfektioner minskar vid behandling med lokalt östrogen (lokal behandling bättre än systemisk).

En retrospektiv journalgenomgång av O'Meara [7] publicerad 2001 med 2 755 kvinnor som insjuknat i invasiv (inte metastaserad) bröstcancer vilka identifierats från ett populationsbaserat cancerregister under åren 1977–1996. I detta material fann man 75 kvinnor som tagit vaginalt östrogen efter sin bröstcancerdiagnos. Man jämför deras frekvens av återfall respektive död med matchade kontroller från de som inte använt hormonell substitutionsbehandling i samma material. Man fann ingen ökning av återfall eller död i bröstcancer bland de som tagit vaginalt östrogen. Doser och preparat skiljer sig åt mellan individerna och från preparat som används i dag.

I ett abstrakt av Dew med flera beskriver man en kohortstudie med 1 472 kvinnor med histologiskt verifierad bröstcancer från vilken 69 kvinnor med tamoxifen och samtidig behandling med lokalt östrogen identifierats [8]. För dessa kan man inte påvisa någon signifikant försämrad återfallsfri överlevnad (hazard ratio, HR 0,57, konfidensintervall (KI) 0,20–1,58,  $p = 0,28$ ; okorrigerat HR 0,30, KI 0,11–0,80,  $p = 0,02$ ). Från abstrakt över denna samt abstrakt på två ytterligare publikationer på samma material framkommer att det är en kohortstudie och att de haft samtidig behandling med tamoxifen.

Dessutom kan nämnas Kunovac Kallak med flera från 2012 [9]. En prospektiv populationsbaserad observationsstudie där östradiolkoncentrationer i serum mätts med två olika metoder hos postmenopausala kvinnor med tidigare bröstcancer och pågående adjuvant behandling med aromatashämmare (33 kvinnor) eller tamoxifen (34 kvinnor). Som kontroller har använts 92 friska kvinnor med (36 kvinnor) respektive utan lokal östrogenbehandling (56 kvinnor). Kvinnor behandlade med aromatashämmare hade lägst östradiol- respektive östrogenkoncentrationer men uppvisade oväntat höga östradiolvärden, vilka dessutom hade en stor spridning. Spridningen var 2,3–182,0 pmol/l respektive 2,4–162,6 mätt med de två olika metoderna. De uppmätta östradiolkoncentrationerna var i median 16,7 (2,4–162,6), 31,0 (13,4–77,1), 27,2 (7,8–115,8) och 33,3 (20,3–340,1) pmol/l i grupperna med aromatshämmare behandling (AI), tamoxifenbehandling, postmenopausala kontroller respektive postmenopausala kontroller med lokal östrogenbehandling. Tamoxifenbehandlade kvinnor med lokalt östrogen uppvisade högre nivåer jämfört med de med AI och postmenopausala kontroller utan behandling, men lägre nivåer jämfört med postmenopausala kvinnor med lokal östrogenbehandling. Postmenopausala kvinnor med östradiolbehandling hade högre nivåer än de med östriolbehandling lokalt. AI-behandlade kvinnor hade 61 procent av östradiolkoncentrationen hos postmenopausala

kvinnor. Östriolkoncentrationerna var under mätbar nivå för alla grupper < 3,5 pmol/l.

### *Saknas någon information i studierna?*

Biverkningar av det lokalt givna östrogenet är inte redovisat eller studerat i studierna annat än förändrade koncentrationer av hormon som östradiol, östriol, FSH, LH med mera. Enligt FASS så är biverkningar vid användning av lokalt östriol ovanliga. Mycket data avseende biverkningar finns förvisso på friska kvinnor. Huruvida de låga serumnivåerna av östradiol och östriol genom intravaginalt tillförd medicin kan ge upphov till en ökad recidivfrekvens är inte sannolikt men kan inte uteslutas, speciellt synes frågan synnerligen relevant för de individer som får aromatashämmare [10].

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet.

### *Referenser*

1. Heiss, G, Wallace, R, Anderson, GL, Aragaki, A, Beresford, SA, Brzyski, R, et al. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2008; 299(9):1036-45.
2. Baber, R, Hickey, M, Kwik, M. Therapy for menopausal symptoms during and after treatment for breast cancer: safety considerations. *Drug Saf*. 2005; 28(12):1085-100.
3. Van Voorhis, BJ. Genitourinary symptoms in the menopausal transition. *Am J Med*. 2005; 118 Suppl 12B:47-53.
4. Bygdeman, M, Swahn, ML. Replens versus dienoestrol cream in the symptomatic treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. *Maturitas*. 1996; 23(3):259-63.
5. Pfeiler, G, Glatz, C, Konigsberg, R, Geisendorfer, T, Fink-Retter, A, Kubista, E, et al. Vaginal estriol to overcome side-effects of aromatase inhibitors in breast cancer patients. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2011; 14(3):339-44.
6. Santen, RJ, Allred, DC, Ardoin, SP, Archer, DF, Boyd, N, Braunstein, GD, et al. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(7 Suppl 1):s1-s66.
7. O'Meara, ES, Rossing, MA, Daling, JR, Elmore, JG, Barlow, WE, Weiss, NS. Hormone replacement therapy after a diagnosis of breast cancer in relation to recurrence and mortality. *J Natl Cancer Inst*. 2001; 93(10):754-62.
8. Dew, JE, Wren, BG, Eden, JA. A cohort study of topical vaginal estrogen therapy in women previously treated for breast cancer. *Climacteric*. 2003; 6(1):45-52.
9. Kunovac Kallak, T, Baumgart, J, Stavreus Evers, A, Sundstrom Poromaa, I, Moby, L, Kask, K, et al. Higher than expected estradiol

levels in aromatase inhibitor-treated, postmenopausal breast cancer patients. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2012; 15(5):473-80.

10. Kendall, A, Dowsett, M, Folkerd, E, Smith, I. Caution: Vaginal estradiol appears to be contraindicated in postmenopausal women on adjuvant aromatase inhibitors. *Ann Oncol*. 2006; 17(4):584-7.

**Rad:** B068b1

**Tillstånd:** Bröstcancer, opererad, svåra urogenitala besvär av tamoxifen

**Åtgärd:** Lokalbehandling med östradiol

#### Rekommendation

<b>I</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>Icke-göra</b>	<b>FoU</b>
----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	-----------	------------------	------------

#### *Motivering till rekommendation*

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har måttlig svårighetsgrad och att åtgärden ger måttlig till stor effekt.

Kommentar: Systemeffekter kan uppstå, varför det under vissa omständigheter kan vara direkt olämpligt att ge denna åtgärd. Viktigt med rätt preparatval. I valet mellan östriol respektive östradiol är östriol förstahandsvalet.

#### *Hur allvarligt är tillståndet?*

Tillståndet har en liten sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär måttlig påverkan på livskvalitet (för vissa individer relativt tydliga besvär), men sannolikt ingen påverkan på livslängd.

#### *Vilken effekt har åtgärden?*

#### *Slutsatser*

För kvinnor med opererad bröstcancer, med klimakteriella besvär eller biverkningar (urinvägsrelaterade) av endokrin behandling eller cytostatika ger lokalbehandling med östradiol, två gånger i veckan (östradiolnivå i serum på 72 pmol/l (< 3-232)

- sannolikt ingen ökad risk för återfall (mycket låg evidensstyrka)
- sannolikt ingen ökad risk för förtida död (mycket låg evidensstyrka)
- god behandlingseffekt (hög evidensstyrka).

### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Som framgår nedan uppnås systemeffekter, varför den kan vara extra problematiskt vid samtidig behandling med aromatashämmare (AI), eftersom den antitumoral effekten av AI därigenom helt kan försvinna.

Det kan dock inte uteslutas att lokal behandling med östrogen ger ökad risk för återfall. En observation är dessutom WHI-studien[1], som vid uppdatering 2008 visade en klart ökad risk för bröstcancer vid intag av oralt östrogen tillsammans med gestagen.

Systemisk absorption av vaginalt applicerat östradiol sker och kan mätas flera månader efter applicering.

I överensstämmelse med ovan så rekommenderas, med ovanstående reservationer, östriol framför östradiol i flera översiktsartiklar om man finner det tvunget att symtomlindra med vaginalt östrogen. Detta mot bakgrund av att vaginalt östriol är mycket mindre potent och inte ger upphov till lika höga östradiolhalter i blodet som vaginalt östradiol [2, 3].

Sjunkande follicle stimulating hormone (FSH) respektive luteinising hormone-nivåer (LH-nivåer) efter två veckors medicinering med vaginalt östradiol respektive östriol är en tydlig indikation på att det sker en systempåverkan med fysiologiska koncentrationer av östrogen.

Urogenital atrofi minskar vid behandling med lokalt östrogen (lokal behandling bättre än systemisk) (hög evidensstyrka).

Behandling med 7,5–25 mikrogram östradiol vaginalt två gånger i veckan stimulerar inte endometriet hos majoriteten av kvinnor som tar det.

Tillägg av progestagen för att skydda endometriet har diskuterats som den största boven bakom ökad risk för bröstcancer av systemisk HRT, varför lokalt östrogen utan samtidigt progestagen teoretiskt skulle kunna ge en ökad risk för endometrie-cancer respektive hyperplasi av endometriet, men så förefaller det inte vara enligt ovan

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

Kendall med flera (2006) [4] är en observationsstudie med 6 postmenopausala kvinnor som under adjuvant behandling med aromatashämmare erhållit behandling med östradiol vagitorie (25 mikrogram) på grund av symtom på atrofisk vaginit. De har mätt östradiolnivåer i serum och noterar en relativt stor spridning på serumnivåer vid 2, 4 respektive 7–10 veckor efter påbörjad användning av östradiolvagitorie. Andra veckan är medianvärdet som högst på 72 pmol/l (< 3–232) för att vid vecka 4 ha sjunkit i median till 16 (< 3–40). Vecka 7–10 noteras en ökning igen för några, medianvärde 20 (< 3–219). De har inte räknat statistiskt på förändring av FSH respektive LH, vilka ser ut att sjunka [4].

En systematisk genomgång av Santen med flera från 2010 [5] över hormonell substitutionsbehandling (HRT) där HRT till kvinnor som tidigare haft bröstcancer tas upp i ett separat kapitel. De redovisar inte detaljer kring studierna eller ens hur många som ingår, men de har graderat sina slutsatser i GRADE och förklarar hur det gått till med granskning och gradering. De sammanfattar med hög evidens att överaktiv blåsa och frekventa urinvägsinfektioner minskar vid behandling med lokalt östrogen (lokal behandling bättre än systemisk). De anger måttlig evidens för slutsatsen att 7,5–25

mikrogram östradiol vaginalt två gånger i veckan inte stimulerar endometriet hos majoriteten av kvinnor som tar det. Måttlig evidens anges även för att systemisk absorption av vaginalt applicerat östradiol sker och kan mätas, men ökningen bedöms som låg [5].

En retrospektiv journalgenomgång av O'Meara [6] publicerad 2001 med 2 755 kvinnor som insjuknat i invasiv (inte metastaserad) bröstcancer vilka identifierats från ett populationsbaserat cancerregister under åren 1977–1996. I detta material fann man 75 kvinnor som tagit vaginalt östrogen efter sin bröstcancerdiagnos. Man jämför deras frekvens av återfall respektive död med matchade kontroller från de som inte använt hormonell substitutionsbehandling i samma material. Man fann ingen ökning av återfall eller död i bröstcancer bland de som tagit vaginalt östrogen. Doser och preparat skiljer sig åt mellan individerna och från preparat som används i dag.

I ett abstrakt av Dew med flera [7] beskriver man en kohortstudie med 1 472 kvinnor med histologiskt verifierad bröstcancer från vilken 69 kvinnor med tamoxifen och samtidig behandling med lokalt östrogen identifierats. För dessa kan man inte påvisa någon signifikant försämrad återfallsfri överlevnad (hazard ratio, HR, 0,57, konfidensintervall (KI) 0,20–1,58,  $p = 0,28$ ; okorrigerat HR 0,30, KI 0,11–0,80,  $p = 0,02$ ). Från abstrakt över denna samt abstrakt på två ytterligare publikationer på samma material framkommer att det är en kohortstudie och att de haft samtidig behandling med tamoxifen.

Dessutom kan nämnas Kunovac Kallak med flera från 2012 [8]. En prospektiv populationsbaserad observationsstudie där östradiolkoncentrationer i serum mätts med två olika metoder hos postmenopausala kvinnor med tidigare bröstcancer och pågående adjuvant behandling med aromatashämmare (33 kvinnor) eller tamoxifen (34 kvinnor). Som kontroller har använts 92 friska kvinnor med (36 kvinnor) respektive utan lokal östrogenbehandling (56 kvinnor). Kvinnor behandlade med aromatashämmare hade lägst östradiol- respektive östrogenkoncentrationer men uppvisade oväntat höga östradiolvärden, vilka dessutom hade en stor spridning. Spridningen var 2,3–182,0 pmol/l respektive 2,4–162,6 mätt med de två olika metoderna. De uppmätta östradiolkoncentrationerna var i median 16,7 (2,4–162,6), 31,0 (13,4–77,1), 27,2 (7,8–115,8) och 33,3 (20,3–340,1) pmol/l i grupperna med aromatshämmare behandling (AI), tamoxifenbehandling, postmenopausala kontroller respektive postmenopausala kontroller med lokal östrogenbehandling. Tamoxifenbehandlade kvinnor med lokalt östrogen uppvisade högre nivåer jämfört med de med AI och postmenopausala kontroller utan behandling, men lägre nivåer jämfört med postmenopausala kvinnor med lokal östrogenbehandling. Postmenopausala kvinnor med östradiolbehandling hade högre nivåer än de med östriolbehandling lokalt. AI-behandlade kvinnor hade 61 procent av östradiolkoncentrationen hos postmenopausala kvinnor. Östriolkoncentrationerna var under mätbar nivå för alla grupper < 3,5 pmol/l.

Kompletterande information från Wills med flera [9] visar i en prospektiv observationsstudie med kvinnor som behandlades adjuvant med aromatashämmare att östradiolnivåer steg i genomsnitt med 74 pmol/l efter applikat-

ion av vaginaltablett östradiol 25 µg. De hade inför provtagningen stått på aromatashämmare och använt lokalt östrogen i minst tre månader.

### *Saknas någon information i studierna?*

Biverkningar av det lokalt givna östrogenet är inte redovisat eller studerat i studierna annat än förändrade koncentrationer av hormon som östradiol, östriol, FSH, LH med mera. Enligt FASS så är biverkningar vid användning av lokalt östradiol ovanliga.

Mycket data avseende biverkningar finns förvisso på friska kvinnor. Huruvida de låga serumnivåerna av östradiol och östriol genom intravaginalt tillförd medicin kan ge upphov till en ökad recidivfrekvens är inte sannolikt men kan inte uteslutas, speciellt synes frågan synnerligen relevant för de individer som får aromatashämmare [4].

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet.

### *Referenser*

1. Heiss, G, Wallace, R, Anderson, GL, Aragaki, A, Beresford, SA, Brzyski, R, et al. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2008; 299(9):1036-45.
2. Baber, R, Hickey, M, Kwik, M. Therapy for menopausal symptoms during and after treatment for breast cancer: safety considerations. *Drug Saf*. 2005; 28(12):1085-100.
3. Van Voorhis, BJ. Genitourinary symptoms in the menopausal transition. *Am J Med*. 2005; 118 Suppl 12B:47-53.
4. Kendall, A, Dowsett, M, Folklerd, E, Smith, I. Caution: Vaginal estradiol appears to be contraindicated in postmenopausal women on adjuvant aromatase inhibitors. *Ann Oncol*. 2006; 17(4):584-7.
5. Santen, RJ, Allred, DC, Ardoin, SP, Archer, DF, Boyd, N, Braunstein, GD, et al. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(7 Suppl 1):s1-s66.
6. O'Meara, ES, Rossing, MA, Daling, JR, Elmore, JG, Barlow, WE, Weiss, NS. Hormone replacement therapy after a diagnosis of breast cancer in relation to recurrence and mortality. *J Natl Cancer Inst*. 2001; 93(10):754-62.
7. Dew, JE, Wren, BG, Eden, JA. A cohort study of topical vaginal estrogen therapy in women previously treated for breast cancer. *Climacteric*. 2003; 6(1):45-52.
8. Kunovac Kallak, T, Baumgart, J, Stavreus Evers, A, Sundstrom Poromaa, I, Moby, L, Kask, K, et al. Higher than expected estradiol levels in aromatase inhibitor-treated, postmenopausal breast cancer patients. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2012; 15(5):473-80.

9. Wills, S, Ravipati, A, Venuturumilli, P, Kresge, C, Folkerd, E, Dowsett, M, et al. Effects of vaginal estrogens on serum estradiol levels in postmenopausal breast cancer survivors and women at risk of breast cancer taking an aromatase inhibitor or a selective estrogen receptor modulator. *Journal of oncology practice / American Society of Clinical Oncology*. 2012; 8(3):144-8.

**Rad:** B068b2

**Tillstånd:** Bröstcancer, opererad, svåra urogenitala besvär av aromatashämmare

**Åtgärd:** Lokalbehandling med östradiol

#### Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

#### Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att åtgärden inte ger någon patientnytta.

Kommentar: Systemeffekter kan uppstå, varför det under vissa omständigheter kan vara direkt olämpligt att ge denna åtgärd. Viktigt med rätt preparatval. I valet mellan östriol respektive östradiol är östriol förstahandsvalet.

#### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en liten sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär måttlig påverkan på livskvalitet (för vissa individer relativt tydliga besvär), men sannolikt ingen påverkan på livslängd.

#### Vilken effekt har åtgärden?

#### Slutsatser

För kvinnor med opererad bröstcancer, med klimakteriella besvär eller biverkningar (urinvägsrelaterade) av endokrin behandling eller cytostatika ger lokalbehandling med östradiol, två gånger i veckan (östradiolnivå i serum på 72 pmol/l (< 3-232)

- sannolikt ingen ökad risk för återfall (mycket låg evidensstyrka)
- sannolikt ingen ökad risk för förtida död (mycket låg evidensstyrka)
- god behandlingseffekt (hög evidensstyrka).



### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Som framgår nedan uppnås systemeffekter, varför den kan vara extra problematiskt vid samtidig behandling med aromatashämmare (AI), eftersom den antitumoral effekten av AI därigenom helt kan försvinna.

Det kan dock inte uteslutas att lokal behandling med östrogen ger ökad risk för återfall. En observation är dessutom WHI-studien [1], som vid uppdatering 2008 visade en klart ökad risk för bröstcancer vid intag av oralt östrogen tillsammans med gestagen.

Systemisk absorption av vaginalt applicerat östradiol sker och kan mätas flera månader efter applicering.

I överensstämmelse med ovan så rekommenderas, med ovanstående reservationer, östriol framför östradiol i flera översiktsartiklar om man finner det tvunget att symtomlindra med vaginalt östrogen. Detta mot bakgrund av att lokalt östriol är mycket mindre potent och inte ger upphov till lika höga östradiolhalter i blodet som vaginalt applicerat östradiol [2, 3].

Sjunkande follicle stimulating hormone (FSH) respektive luteinising hormone-nivåer (LH-nivåer) efter två veckors medicinering med vaginalt östradiol respektive östriol är en tydlig indikation på att det sker en systempåverkan med fysiologiska koncentrationer av östrogen.

Urogenital atrofi minskar vid behandling med lokalt östrogen (lokal behandling bättre än systemisk) (hög evidensstyrka).

Behandling med 7,5–25 mikrogram östradiol vaginalt två gånger i veckan stimulerar inte endometriet hos majoriteten av kvinnor som tar det.

Tillägg av progestagen för att skydda endometriet har diskuterats som den största boven bakom ökad risk för bröstcancer av systemisk HRT, varför lokalt östrogen utan samtidigt progestagen teoretiskt skulle kunna ge en ökad risk för endometrie-cancer respektive hyperplasi av endometriet, men så förefaller det inte vara enligt ovan.

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

Kendall med flera (2006) [4] är en observationsstudie med 6 postmenopausala kvinnor som under adjuvant behandling med aromatashämmare erhållit behandling med östradiol vagitorie (25 mikrogram) på grund av symptom på atrofisk vaginit. De har mätt östradiolnivåer i serum och noterar en relativt stor spridning på serumnivåer vid 2, 4 respektive 7–10 veckor efter påbörjad användning av östradiolvagitorie. Andra veckan är medianvärdet som högst på 72 pmol/l (< 3–232) för att vid vecka 4 ha sjunkit i median till 16 (< 3–40). Vecka 7–10 noteras en ökning igen för några, medianvärde 20 (< 3–219). De har inte räknat statistiskt på förändring av FSH respektive LH, vilka ser ut att sjunka [4].

En systematisk genomgång av Santen med flera från 2010 [5] över hormonell substitutionsbehandling (HRT) där HRT till kvinnor som tidigare haft bröstcancer tas upp i ett separat kapitel. De redovisar inte detaljer kring studierna eller ens hur många som ingår, men de har graderat sina slutsatser i GRADE och förklarar hur det gått till med granskning och gradering. De sammanfattar med hög evidens att överaktiv blåsa och frekventa urinvägsinfektioner minskar vid behandling med lokalt östrogen (lokal behandling bättre än systemisk). De anger måttlig evidens för slutsatsen att 7,5–25

mikrogram östradiol vaginalt två gånger i veckan inte stimulerar endometriet hos majoriteten av kvinnor som tar det. Måttlig evidens anges även för att systemisk absorption av vaginalt applicerat östradiol sker och kan mätas, men ökningen bedöms som låg [5].

En retrospektiv journalgenomgång av O'Meara [6] publicerad 2001 med 2 755 kvinnor som insjuknat i invasiv (inte metastaserad) bröstcancer vilka identifierats från ett populationsbaserat cancerregister under åren 1977–1996. I detta material fann man 75 kvinnor som tagit vaginalt östrogen efter sin bröstcancerdiagnos. Man jämför deras frekvens av återfall respektive död med matchade kontroller från de som inte använt hormonell substitutionsbehandling i samma material. Man fann ingen ökning av återfall eller död i bröstcancer bland de som tagit vaginalt östrogen. Doser och preparat skiljer sig åt mellan individerna och från preparat som används i dag.

I ett abstrakt av Dew med flera [7] beskriver man en kohortstudie med 1 472 kvinnor med histologiskt verifierad bröstcancer från vilken 69 kvinnor med tamoxifen och samtidig behandling med lokalt östrogen identifierats. För dessa kan man inte påvisa någon signifikant försämrad återfallsfri överlevnad (hazard ratio, HR, 0,57, konfidensintervall, KI 0,20–1,58,  $p = 0,28$ ; okorrigerat HR 0,30, KI 0,11–0,80,  $p = 0,02$ ). Från abstrakt över denna samt abstrakt på två ytterligare publikationer på samma material framkommer att det är en kohortstudie och att de haft samtidig behandling med tamoxifen.

Dessutom kan nämnas Kunovac Kallak med flera från 2012 [8]. En prospektiv populationsbaserad observationsstudie där östradiolkoncentrationer i serum mätts med två olika metoder hos postmenopausala kvinnor med tidigare bröstcancer och pågående adjuvant behandling med aromatashämmare (33 kvinnor) eller tamoxifen (34 kvinnor). Som kontroller har använts 92 friska kvinnor med (36 kvinnor) respektive utan lokal östrogenbehandling (56 kvinnor). Kvinnor behandlade med aromatashämmare hade lägst östradiol- respektive östrogenkoncentrationer men uppvisade oväntat höga östradiolvärden, vilka dessutom hade en stor spridning. Spridningen var 2,3–182,0 pmol/l respektive 2,4–162,6 mätt med de två olika metoderna. De uppmätta östradiolkoncentrationerna var i median 16,7 (2,4–162,6), 31,0 (13,4–77,1), 27,2 (7,8–115,8) och 33,3 (20,3–340,1) pmol/l i grupperna med aromatashämmare behandling (AI), tamoxifenbehandling, postmenopausala kontroller respektive postmenopausala kontroller med lokal östrogenbehandling. Tamoxifenbehandlade kvinnor med lokalt östrogen uppvisade högre nivåer jämfört med de med AI och postmenopausala kontroller utan behandling, men lägre nivåer jämfört med postmenopausala kvinnor med lokal östrogenbehandling. Postmenopausala kvinnor med östradiolbehandling hade högre nivåer än de med östriolbehandling lokalt. AI-behandlade kvinnor hade 61 procent av östradiolkoncentrationen hos postmenopausala kvinnor. Östriolkoncentrationerna var under mätbar nivå för alla grupper < 3,5 pmol/l.

Kompletterande information från Wills med flera [9] visar i en prospektiv observationsstudie med kvinnor som behandlades adjuvant med aromatashämmare att östradiolnivåer steg i genomsnitt med 74 pmol/l efter applikat-

ion av vaginaltablett östradiol 25 µg. De hade inför provtagningen stått på aromatashämmare och använt lokalt östrogen i minst tre månader.

### *Saknas någon information i studierna?*

Biverkningar av det lokalt givna östrogenet är inte redovisat eller studerat i studierna annat än förändrade koncentrationer av hormon som östradiol, östriol, FSH, LH med mera. Enligt FASS så är biverkningar vid användning av lokalt östradiol ovanliga.

Mycket data avseende biverkningar finns förvisso på friska kvinnor. Huruvida de låga serumnivåerna av östradiol och östriol genom intravaginalt tillförd medicin kan ge upphov till en ökad recidivfrekvens är inte sannolikt men kan inte uteslutas, speciellt synes frågan synnerligen relevant för de individer som får aromatashämmare [4].

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet.

### *Referenser*

1. Heiss, G, Wallace, R, Anderson, GL, Aragaki, A, Beresford, SA, Brzyski, R, et al. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2008; 299(9):1036-45.
2. Baber, R, Hickey, M, Kwik, M. Therapy for menopausal symptoms during and after treatment for breast cancer: safety considerations. *Drug Saf*. 2005; 28(12):1085-100.
3. Van Voorhis, BJ. Genitourinary symptoms in the menopausal transition. *Am J Med*. 2005; 118 Suppl 12B:47-53.
4. Kendall, A, Dowsett, M, Folklerd, E, Smith, I. Caution: Vaginal estradiol appears to be contraindicated in postmenopausal women on adjuvant aromatase inhibitors. *Ann Oncol*. 2006; 17(4):584-7.
5. Santen, RJ, Allred, DC, Ardoin, SP, Archer, DF, Boyd, N, Braunstein, GD, et al. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(7 Suppl 1):s1-s66.
6. O'Meara, ES, Rossing, MA, Daling, JR, Elmore, JG, Barlow, WE, Weiss, NS. Hormone replacement therapy after a diagnosis of breast cancer in relation to recurrence and mortality. *J Natl Cancer Inst*. 2001; 93(10):754-62.
7. Dew, JE, Wren, BG, Eden, JA. A cohort study of topical vaginal estrogen therapy in women previously treated for breast cancer. *Climacteric*. 2003; 6(1):45-52.
8. Kunovac Kallak, T, Baumgart, J, Stavreus Evers, A, Sundstrom Poromaa, I, Moby, L, Kask, K, et al. Higher than expected estradiol levels in aromatase inhibitor-treated, postmenopausal breast cancer patients. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2012; 15(5):473-80.

9. Wills, S, Ravipati, A, Venuturumilli, P, Kresge, C, Folkard, E, Dowsett, M, et al. Effects of vaginal estrogens on serum estradiol levels in postmenopausal breast cancer survivors and women at risk of breast cancer taking an aromatase inhibitor or a selective estrogen receptor modulator. *Journal of oncology practice / American Society of Clinical Oncology*. 2012; 8(3):144-8.

**Rad:** B069c

**Tillstånd:** Bröstcancer, biverkningar av aromatashämmare

**Åtgärd:** Systemiskt givet östrogen, gestagen eller deras derivat för behandling av klimakteriella symtom i samband med adjuvant behandling

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

*Motivering till rekommendation*

Avgörande för rekommendationen är att åtgärden inte ger någon patientnytta.

*Hur allvarligt är tillståndet?*

Tillståndet har en liten sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär en liten påverkan på livskvalitet och liten påverkan på livslängd.

*Vilken effekt har åtgärden?*

*Slutsatser*

Hos kvinnor med bröstcancer som har biverkningar av behandling med aromatashämmare ger systemiskt givet östrogen, gestagen eller deras derivat (tibolone eller östrogen och progestagen) för behandling av klimakteriella symtom i samband med adjuvant behandling

- en ökad risk för återfall (0–10 procentenheter) i bröstcancer, jämfört med ingen endokrin behandling (hög evidensstyrka).

För östrogen-gestagen kombinationer är det den sistnämnda komponenten som står för den största riskökningen. Tibolone ger en ökad risk för återfall av bröstcancer. Hazard ratio (HR): 1,44 (konfidensintervall (KI): 1,16–1,79,  $p = 0,0009$ ).

Konventionell HRT (östrogen ensamt eller med progestagen) till kvinnor med tidigare bröstcancer ger ökad risk för återfall respektive kontralateral bröstcancer. Hög evidens mot bakgrund av uppdaterade stora studier (WHI, HERS I och HERS II) [1-4] på friska kvinnor där man sammanfattar att

HRT lett till större skada än nytta, bortsett från bättre benhälsa. HABITS-studien [5] visade en 140-procentigt ökad risk för återfall i gruppen som fått HRT, HR: 2.4 (KI: 1,3–4.2). Stockholmsstudien [6] visade inte någon ökad risk för återfall i gruppen som fått HRT, men vid uppdatering med tio års uppföljning redovisar man en 260-procentig ökning av kontralateral bröstcancer, det vill säga ny primärtumör i andra bröstet, (HR: 3,6; KI: 1,2–10,9,  $p = 0,013$ ). Studier på friska kvinnor har visat att östrogen ensamt eller i kombination med progestagen ger en ökad brösttätthet på mammografibilder. I medeltal anges ökningen till cirka 1 procent efter ett års användning av östrogen och till 5 procent efter ett års kombinationsbehandling.

### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Detta tillstånds- och åtgärdspar belyser risken för återfall i bröstcancer som är en biverkan eller risk vid HRT.

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

De evidensgraderade slutsatserna baseras på de randomiserade studierna av Holmberg (HABITS) [5], von Schoultz ("Stockholmsstudien") [6] och Kenemans (LIBERATE) [7] som beskrivs nedan. En systematisk genomgång av Santen med flera från 2010 [8] över hormonell substitutionsbehandling (HRT), i vilket HRT till kvinnor som tidigare haft bröstcancer finns som ett separat kapitel. De redovisar inte detaljer kring studierna eller ens hur många som ingår, men de har graderat sina slutsatser i GRADE och förklarar hur det gått till med granskning och gradering. Data för HRT till kvinnor med tidigare bröstcancer baseras på de 3 randomiserade kontrollerade studierna som finns HABITS [5], Stockholmsstudien [6] samt LIBERATE-studien [7]. Enbart 7 procent av kvinnorna i LIBERATE-studien fick behandling med aromatashämmare medan 67 procent fick behandling med tamoxifen. Det var 20 procent respektive 50 procent kvinnor med tamoxifenbehandling i HABITS- respektive Stockholmsstudien.

Studier gjorda på tidigare friska visar att östrogen ensamt eller i kombination med progestagen ger en ökad brösttätthet på mammografibilder. I medeltal anges ökningen till cirka 1 procent efter 1 års användning av östrogen och till 5 procent efter 1 års kombinationsbehandling. En systematisk översikt av Baber med flera (2005) [9] som sökt igenom publicerade data kring HRT givet systemiskt till kvinnor som tidigare haft bröstcancer, fann vid litteraturgenomgång 10 observationsstudier utan signifikant skillnad på återfall i gruppen som fått HRT (återfallsrisk på cirka 7 procent) jämfört med gruppen utan HRT. Någon skillnad i återfallsrisk noteras inte heller i de 10 fall-kontrollstudier som redovisas (7 retrospektiva och 3 prospektiva).

Endast 1 studie har i denna genomgång visat på ökad risk för återfall vid HRT till kvinnor med tidigare bröstcancer (den randomiserade kontrollerade HABITS-studien) [5]. En observation är förstås heterogenitet med alla ingående studiers olika upplägg, olika grupper av patienter, olika behandlingar givna innan respektive under samtidig HRT, olika HRT, få patienter med mera.

HABITS-studien, en öppen randomiserad studie med 434 kvinnor avbröts i förtid på grund av ökad risk för återfall bland de kvinnor som fått HRT

(hazard ratio (HR): 3,3, konfidensintervall (KI): 1,5–7,4) vid 2,1 års uppföljning [5]. En uppföljande analys med 4 års uppföljning visade fortsatt på en ökad risk för bröstcancer i gruppen som fått HRT (HR: 2,4, KI: 1,3–4,2,  $p = 0,003$ ) [5].

Stockholmsstudien, en öppen randomiserad studie med 378 kvinnor visade ingen skillnad i återfallsfrekvens mellan de som fått HRT respektive de som inte fått HRT (HR: 0,82, KI: 0,35–1,9) vid 4,1 års uppföljning då den avbröts på grund av HABITS resultat [5]. Vid uppdateringen publicerad 2012 med 10 års uppföljning visar data en ökad risk för kontralateral ny bröstcancer i gruppen som fått HRT (HR 3,6, KI 1,2–10,9,  $p = 0,013$ ), men ingen ökad risk för återfall eller död i bröstcancer påvisas [10]. Jämfört med HABITS-studien så fick fler tamoxifen (50 procent jämfört med 21 procent) och gestagen gavs i lägre doser. I denna studie kunde kvinnor inkluderas även om de inte hade östrogenbristsymtom.

LIBERATE-studien med 3 148 kvinnor, en dubbelblind randomiserad kontrollerad studie, som avbröts efter 3 år på grund av en ökad risk för återfall i gruppen som fick tibolone (odds ratio (OR) 1,50, KI: 1,21–1,85) [7]. Det var 10,6 procent återfall i kontrollgruppen jämfört med 15,0 procent, alltså en drygt 40procentig ökning av återfall.

Ovanstående belyser vikten av randomiserade data. Systematiska fel vid urval (selektionsbias) är den sannolika förklaringen till de annorlunda resultaten i observationsstudierna eller de retrospektiva studierna. Dessutom är Stockholmsstudien respektive HABITS-studien mycket heterogena eftersom de inkluderar patienter med såväl hormonreceptorpositiva som negativa tumörer, vilka fått olika sorters adjuvant behandling eller ingen adjuvant behandling efter kirurgi. Det var 52 procent i Stockholmsstudien jämfört med 21 procent i HABITS-studien som samtidigt med HRT stod på skyddande tamoxifen. I Stockholmsstudien avrådde man från kombinationsbehandling med gestagen, och rekommenderade i förekommande fall så låga doser som möjligt. I studier på friska kvinnor har kombinationsbehandling visats ge en högre risk för bröstcancer än östrogen given ensamt.

En systematisk översikt från Cochrane Institute [11] avseende behandling med tibolone till postmenopausala kvinnor från 2012 redovisar data från LIBERATE-studien [7] som en av två randomiserade studier med långtidsuppföljning på tibolone. Den andra randomiserade studien som diskuteras är på 4 500 kvinnor med osteoporos, alla med normal mammografi från början, som efter knappt tre år visade en minskad risk för bröstcancer i gruppen som behandlats med tibolone (OR: 0,32, KI: 0,13–0,79) [9]. Denna studie hade dock inte bröstcancer risk som effektmått och antalet händelser var så lågt, att mot bakgrund av detta och med kunskap från andra stora studier på konventionell HRT i preventivt syfte till kvinnor utan bröstcancer (WHI uppdaterad 2008 samt HERS I och HERS II), vilka alla konstaterar större risk än nytta med HRT, så blir konklusionen att risken för återfall är mycket hög [1, 12, 13].

### *Saknas någon information i studierna?*

Översiktsartiklarna redovisar inga detaljer varför det är svårt att utifrån denna granskning besvara frågan.

I HABIT-studien [5] respektive Stockholmsstudien [6] redovisas inte vilken effekt HRT har på livskvalitet respektive symptomen det ges för, vilket sannolikt beror på att det i Stockholmsstudien inte behövdes några symptom för att inkluderas.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet.

### *Referenser*

1. Heiss G, WR, Anderson GL, Aragaki A, Beresford SA, Brzyski R, Chlebowski RT, Gass M, LaCroix A, Manson JE, Prentice RL, Rossouw J, Stefanick ML; WHI Investigators. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA* 2008; Mar 5;(299(9):):1036-45.
2. Hulley, S, Grady, D, Bush, T, Furberg, C, Herrington, D, Riggs, B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA*. 1998; 280(7):605-13.
3. Anderson, GL, Limacher, M, Assaf, AR, Bassford, T, Beresford, SA, Black, H, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 291(14):1701-12.
4. Grady, D, Herrington, D, Bittner, V, Blumenthal, R, Davidson, M, Hlatky, M, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA*. 2002; 288(1):49-57.
5. L Holmberg, HA, for the HABITS steering and data monitoring committees. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer—is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *Lancet* 2004; 363(363):453–55.
6. Eva von Schoultz , LER, Breast, oBotS, Group, CS. Menopausal Hormone Therapy After Breast Cancer: The Stockholm Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst* (:97:): 533–5].
7. Kenemans, P, Bundred, NJ, Foidart, JM, Kubista, E, von Schoultz, B, Sismondi, P, et al. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2009; 10(2):135-46.
8. Santen, RJ, Allred, DC, Ardoin, SP, Archer, DF, Boyd, N, Braunstein, GD, et al. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(7 Suppl 1):s1-s66.
9. Baber, HaMK. Therapy for Menopausal Symptoms During and After Treatment for Breast Cancer Safety Considerations. *Drug Safety*. 2005; 28 ((12): ):1085-100.

10. Fahlén M, FT, Johansson H, Johansson U, Rutqvist LE, Wilking N, von Schoultz E. Hormone replacement therapy after breast cancer: 10 year follow up of the Stockholm randomised trial. *Eur J Cancer* 2012 Aug 11 [Epub ahead of print]. 2012.
11. Formoso G, PE, Maltoni S, Balduzzi S, D'Amico R, Bassi C, Basevi V, Marata AM, Magrini N, ME. Short and long term effects of tibolone in postmenopausal women *TheCochraneLibrary* 2012. 2012; ( Issue 2).
12. Anderson GL, LM, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, Bonds D, Brunner R, Brzyski R, Caan B, Chlebowski R, Curb D, Gass M, Hays J, Heiss G, Hendrix S, Howard BV, Hsia J, Hubbell A, Jackson R, Johnson KC, Judd H, Kotchen JM, Kuller L, LaCroix AZ, Lane D, Langer RD, Lasser N, Lewis CE, Manson J, Margolis K, Ockene J, O'Sullivan MJ, Phillips L, Prentice RL, Ritenbaugh C, Robbins J, Rossouw JE, Sarto G, Stefanick ML, Van Horn L, Wactawski-Wende J, Wallace R, Wassertheil-Smoller S; Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; Apr 14;(291(14)):1701-12.
13. Hulley S, FC, Barrett-Connor E, Cauley J, Grady D, Haskell W, Knopp R, Lowery M, Satterfield S, Schrott H, Vittinghoff E, Hunninghake D; HERS Research Group. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; Jul 3;(288(1)):58-66.



**Rad:** B072

**Tillstånd:** Bröstcancer, lokalrecidiv

**Åtgärd:** Individualiserad systembehandling efter kirurgi och eventuell strålbehandling

#### Rekommendation

I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

#### Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har mycket stor svårighetsgrad och att åtgärden ger stor effekt.

Kommentar: Isolerade lokalrecidiv bör behandlas med kirurgi, strålbehandling och systembehandling utifrån lokalrecidivets biologiska egenskaper.

#### Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Mastektomerade kvinnor har en sammanlagd risk att utveckla lokoregionalt återfall vid 20 års uppföljning på cirka 15 procent oavsett menopausstatus [1]. I de studier som ingår i EBCTCG:s meta-analyser finns cirka 10–15 procent recidiv hos N0 och 20-25 procent hos N+. Dagens siffror är troligen lägre. Lokalrecidivrisk minskar signifikant om postoperativ strålbehandling varit en del i den primära behandlingen, framförallt för kvinnor med lymfkörtelmetastaser. Adjuvant medicinsk behandling minskar även lokalrecidivrisk. Standardbehandling av isolerade lokalrecidiv hos patienter är i dag kirurgisk excision, följt av postoperativ strålbehandling, för att uppnå lokal kontroll. För den grupp kvinnor som fått strålbehandling adjuvant, är kirurgisk excision standardterapi vid isolerade bröstorgansrecidiv och möjligheten av ytterligare strålterapi mot området bör övervägas i varje enskilt fall vid en MDT-konferens.

#### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär mycket stor påverkan på livskvalitet och mycket stor påverkan på livslängd.

Ungefär en tredjedel av patienterna med lokoregionalt recidiv efter mastektomi har samtidig fjärrmetastasering vid diagnos och ungefär en tredjedel av patienterna kommer att utveckla fjärrmetastaser med en medianuppföljning på 6,5 år [1]. De patienter som har kort tid till lokalrecidiv efter primär behandling och/eller har fått strålbehandling som led i den primära terapin har en mycket dålig prognos. Lokalrecidiv efter mastektomi är ett mycket allvarligt tillstånd.

#### Vilken effekt har åtgärden?

#### Slutsatser

Hos kvinnor med hormonreceptorpositivt lokalt recidiv på bröstkorgsväggen efter tidigare mastektomi som behandlats med kirurgisk excision av lokalrecidivet och postoperativ strålbehandling ger systembehandling med 20 mg tamoxifen dagligen jämfört med ingen systembehandling

- en absolut riskreduktion med 21 procent för 5 års återfallsfri överlevnad motsvarande hazard ratio (HR) på 0,57 (konfidensintervall (KI) 0,39–0,84) (måttlig evidensstyrka)
- en absolut riskreduktion med 15 procent för isolerade lokalrecidiv vid 10 år (måttlig evidensstyrka)
- ingen signifikant effekt på överlevnad (måttlig evidensstyrka).

Underlaget ger stöd för att lokalrecidivets biomarkörprofil ska styra val av systemterapi.

Hos kvinnor med lokoregionalt recidiv, oavsett hormonreceptorstatus, som behandlats med kirurgisk excision av lokalrecidivet medför systembehandling med kemoterapi under 3–6 månader (cirka en tredjedel av patienterna har fått en substans och resten flera substanser) jämfört med ingen systembehandling

- en absolut riskreduktion med 12 procent avseende 5 års återfallsfri överlevnad, motsvarande HR: 0,59, (KI: 0,35–0,99) (måttlig evidensstyrka)
- en absolut riskreduktion med 12 procent avseende 5 års total överlevnad motsvarande HR: 0,41, (KI: 0,19–0,89), effekten var mest uttalad hos patienter med ER-negativa recidiv men även för ER+-patienter efter ILLR förbättrades total överlevnad (måttlig evidensstyrka).

Underlaget ger stöd för att alla patienter med isolerade lokoregionala recidiv ska övervägas för kemoterapi. I studien som underlaget bygger på fick patienter med ER+-lokoregionala recidiv tillägg med endokrin terapi efter avslutad kemoterapi och patienter med HER2+ behandlades med trastuzumab.

#### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Systembehandling med tamoxifen och kemoterapi har välkända och i de flesta fall tolerabla biverkningar som beskrivs i kapitlet för systembehandling. Nyttarisk-balansen bedömdes i båda fallen vara positiv.

#### *Vilka studier ingår i granskningen?*

Det finns två RCT som utvärderar effekten av systembehandling i tillägg till lokal excision och strålbehandling [2]. En av studierna har utvärderat behandling med tamoxifen 20 mg/dag jämfört med ingen systembehandling [2]. Studien inkluderade enbart patienter med hormon känsliga lokalrecidiv eller de som hade ett sjukdomsfritt intervall på minst 12 månader mellan primär terapi och diagnos av lokalrecidivet. Studien har mer än tio års uppföljningstid, men inkluderade endast 167 patienter vid flera centra. Därutöver

ver finns en randomiserad studie som utvärderar effekten av systembehandling med kemoterapi som tillägg till lokalbehandling som inkluderat 162 patienter med isolerade lokoregionala recidiv oavsett hormonreceptorstatus [3]. Övriga inkluderade studier är kohorter där en eller flera centra på ett icke-systematiskt sätt rapporterat effekten av olika typer av systembehandling som tillägg till kirurgisk excision med eller utan postoperativ strålbehandling och utfallet i dessa undergrupper har inte rapporterats separat [1, 4].

### *Saknas någon information i studierna?*

Slutsatserna baseras på två randomiserade kontrollerade studier av effekten på återfallsfri och total överlevnad vid tillägg med tamoxifen och kemoterapi som båda stängts i förtid på grund av låg inklusionstakt. Isolerat lokoregionalt recidiv är ett allvarligt men ovanligt tillstånd, och möjligheten att upprepa dessa studier för att öka kunskapsunderlaget är troligtvis begränsad. Patienter som fått strålbehandling i det adjuvanta skedet utgör en mindre kohort som är särskilt svårbehandlad. Patienter av denna typ ingår dock i studien av Aebi med flera [3], men effekten av kemoterapi (systembehandling) efter lokalrecidiv i denna grupp har inte rapporterats på ett systematiskt sätt för denna grupp av patienter i någon studie.

Effekten av systembehandling efter lokal terapi för isolerade lokoregionala recidiv har alltså ett begränsat kunskapsunderlag jämfört med den adjuvanta situationen, men det finns ingen anledning att anta att effekten av systembehandling skulle vara principiellt annorlunda än i den rent adjuvanta situationen. I båda situationerna avser systembehandlingen terapi mot mikrometastatisk sjukdom. Speciellt vid lokalrecidiv efter mastektomi är risken för mikrometastatisk sjukdom hög eftersom ungefär 1/3 av patienterna senare utvecklar fjärrmetastasering. Den randomiserade studien av systemisk kemoterapi saknar uppgifter om effekt på lokalrecidivfri överlevnad, men 23 procent fick fjärrspridning som första händelse och för 9 procent var lokoregionalt recidiv första händelse. Därutöver visar en observationsstudie att kemoterapi kan bidra till lokal kontroll på samma sätt som tamoxifen. Flera randomiserade studier har initierats, patienter och "investigators" har inte kunnat randomisera patienterna eller de har inte velat bli randomiserade, eftersom många anser att den principiella frågan redan är belyst genom solida resultat från den adjuvanta behandlingssituationen.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet.

### *Referenser*

1. Buchanan, CL, Dorn, PL, Fey, J, Giron, G, Naik, A, Mendez, J, et al. Locoregional recurrence after mastectomy: incidence and outcomes. *J Am Coll Surg.* 2006; 203(4):469-74.
2. Waeber, M, Castiglione-Gertsch, M, Dietrich, D, Thürlimann, B, Goldhirsch, A, Brunner, KW, et al. Adjuvant therapy after excision

and radiation of isolated postmastectomy locoregional breast cancer recurrence: definitive results of a phase III randomized trial (SAKK 23/82) comparing tamoxifen with observation. *Annals of oncology* : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO; 2003. p. 1215-21.

3. Aebi, S, Gelber, S, Anderson, SJ, Lang, I, Robidoux, A, Martin, M, et al. Chemotherapy for isolated locoregional recurrence of breast cancer (CALOR): a randomised trial. *The lancet oncology*. 2014; 15(2):156-63.
4. Vij, R, DiPersio, J, Brown, R, Trinkaus, K, Abboud, C, Meehan, KR, et al. Outcomes of high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplant in isolated locally recurrent breast cancer: a multicenter evaluation. *Bone Marrow Transplant*. 2000; 26(9):947-53.

**Rad:** B076a

**Tillstånd:** Bröstcancer, fjärrmetastaser, god effekt av tidigare linjers behandling, okänslig för endokrin behandling eller där kemoterapi är motiverad

**Åtgärd:** Palliativ behandling i tredje linjen med capecitabin

Rekommendation

I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

*Motivering till rekommendation*

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har mycket stor svårighetsgrad och att åtgärden ger liten effekt.

*Hur allvarligt är tillståndet?*

Tillståndet har en mycket stor sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär en mycket stor påverkan på livskvalitet och mycket stor påverkan på livslängd.

Effekten av andra och tredje linjernas behandling är i regel kortare än tidigare behandlingar på grund av ökande kemoterapiresistens, samtidigt som patienternas allmäntillstånd successivt påverkas av progredierande metastaserande cancersjukdom och bieffekter av tidigare behandlingsperioder.

*Vilken effekt har åtgärden?*

*Slutsatser*

Hos kvinnor med fjärrmetastaserad bröstcancer med god effekt av tidigare linjers behandling, okänsliga för endokrin behandling eller där kemoterapi är motiverad ger palliativ behandling i tredje linjen med capecitabin

- en sannolikt god effekt på tid till progress, 2,8–5,9 månader, i relation till det framskridna sjukdomsstadiet (måttlig evidensstyrka)

- en total överlevnad, 9,3–18,1 månader (måttlig evidensstyrka)
- en observerad objektiv respons på en nivå (8,7–32 procent), som kan anses som god i relation till jämförbara resultat för andra cytostatika under liknande prövningsförutsättningar och jämförbart sjukdomsstadium (måttlig evidensstyrka).

Det är uppenbart att betydelsen av behandlingen med capecitabin efter tidigare behandling med antracyclin och taxan är svårvärderad. Underlaget baseras på sex icke-randomiserade och en trunkerad randomiserad studie. En adekvat dimensionerad randomiserad studie jämförande capecitabin med eribulin är presenterat i abstraktform och redovisas mera detaljerat i rad B076e. Det är mot denna bakgrund som studieresultaten måste tolkas med viss försiktighet.

#### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Biverkningarna skiljer sig från dem observerade vid andra cytostatika eller kombinationer. Hand-fotsyndrom är dosberoende och rapporteras i genomsnitt i 16 procent och diarréer i 10 procent av patienter som behandlas med capecitabin. Huruvida biverkningarna är relaterade till behandlingseffekten framgår inte av publikationerna.

#### *Vilka studier ingår i granskningen?*

Av totalt 11 publicerade studier redovisas två med randomiserad design [1], jämförande capecitabin med vinorelbin respektive eribulin [1, 2]. Endast jämförelsen mellan capecitabin och eribulin har statistisk styrka, men visar ingen signifikant skillnad avseende progressionsfri och totalöverlevnad (se rad B076e). Data finns hittills endast presenterat i abstraktform [2]. I ytterligare tre studier jämförs capecitabin som singeldrog med capecitabin i kombination med annat läkemedel (lapatinib, ixabepilon, bevacizumab) [2]. Övriga relevanta data baseras på singeldrog fas II-studier. Tre sammanfattande översiktsartiklar har studerats [3-5] varav dock endast en redovisar separata analyser för capecitabin [3].

#### *Saknas någon information i studierna?*

Randomiserad jämförelse mellan olika cytostatika eller kombinationer saknas.

#### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet.

#### *Referenser*

1. Pajk, B, Cufer, T, Canney, P, Ellis, P, Cameron, D, Blot, E, et al. Anti-tumor activity of capecitabine and vinorelbine in patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer:

- findings from the EORTC 10001 randomized phase II trial. *Breast*. 2008; 17(2):180-5.
2. Kaufman P, Awada A, Twelves C et al. A Phase III, open-label, randomised, multicenter study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes. *Cancer Res* 2012; 72(24, Suppl 3): Abstract. doi: 10.1158/0008-5472.SABCS12-S6-6.
  3. Oostendorp, LJ, Stalmeier, PF, Donders, AR, van der Graaf, WT, Ottevanger, PB. Efficacy and safety of palliative chemotherapy for patients with advanced breast cancer pretreated with anthracyclines and taxanes: a systematic review. *Lancet Oncol*. 2011; 12(11):1053-61.
  4. Jassem, J, Carroll, C, Ward, SE, Simpson, E, Hind, D. The clinical efficacy of cytotoxic agents in locally advanced or metastatic breast cancer patients pretreated with an anthracycline and a taxane: a systematic review. *Eur J Cancer*. 2009; 45(16):2749-58.
  5. Moreno-Aspitia, A, Perez, EA. Anthracycline- and/or taxane-resistant breast cancer: results of a literature review to determine the clinical challenges and current treatment trends. *Clin Ther*. 2009; 31(8):1619-40.

**Rad:** B076b

**Tillstånd:** Bröstcancer, fjärrmetastaser, god effekt av tidigare linjers behandling, okänslig för endokrin behandling eller där kemoterapi är motiverad

**Åtgärd:** Palliativ behandling i tredje linjen med vinorelbin

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

*Motivering till rekommendation*

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har mycket stor svårighetsgrad och att åtgärden ger liten effekt.

*Hur allvarligt är tillståndet?*

Tillståndet har en mycket stor sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär en mycket stor påverkan på livskvalitet och mycket stor påverkan på livslängd.

Effekten av andra och tredje linjernas behandling är i regel kortare än tidigare behandlingar på grund av ökande kemoterapiresistens, samtidigt som patienternas allmäntillstånd successivt påverkas av progredierande metastaserande cancersjukdom och bieffekter av tidigare behandlingsperioder.

## *Vilken effekt har åtgärden?*

### *Slutsatser*

Hos kvinnor med fjärrmetastaserad bröstcancer med god effekt av tidigare linjers behandling, okänslig för endokrin behandling eller där kemoterapi är motiverad ger palliativ behandling i tredje linjen med vinorelbin

- varierande effekt på tiden till progress mellan 2,0–2,77 månader i kontrollerade studier och mellan 2,4–6,0 månader i relation till det framskridna sjukdomsstadiet (måttlig evidensstyrka)
- en total överlevnad mellan 8,1–9,5 månader i de två randomiserade studierna och varierande mellan 6,0–22,0 månader enligt data från 6 icke-randomiserade studier (måttlig evidensstyrka)
- en observerad objektiv respons på mellan 15–24 procent enligt randomiserade data, medan icke-randomiserade studier visar resultat på mellan 0–60 procent.

Betydelsen av behandlingen med capecitabin efter tidigare behandling med antracyclin och taxan är svårvärderad. Adekvat dimensionerade randomiserade studier som jämför vinorelbin med andra behandlingar saknas för den aktuella behandlingssituationen. Mot denna bakgrund bör studieresultaten tolkas med försiktighet.

### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Förväntade biverkningar är främst benmärgstoxicitet och neurologiska biverkningar, som i mer sällsynta fall kan medföra gastrointestinala symtom. Samtliga dessa biverkningar är reversibla.

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

Av ett stort antal redovisade studier har bedömningen begränsats till data redovisade för vinorelbin monoterapi. I många av fas II-studierna förekommer inklusion som första, andra och senare linjens behandling och resultaten kan inte särskiljas i relation till behandlingslinjen. Det finns endast 2 randomiserade studier [1, 2]. Kontrollgruppen i Jones med flera [1] har använt melphalan, som inte har använts för behandling av bröstcancer sedan början av 1980-talet på grund av låg effekt i förhållande till toxicitet och måste därför anses som icke-relevant för en aktuell jämförelse. Mot detta kan anföras att medicinen användes igen i samband med mägstödd högdoskemoterapi under 1990-talet. I Venturino med flera [2] används två kontrollgrupper som består av fluorouracil respektive mitoxantron. Båda måste i dag anses som inte standardmässiga behandlingsalternativ. Denna studie uppfyller inte förutsättningarna för en relevant jämförelse ur statistisk synvinkel på grund av det begränsade antalet individer. Det relativt stora antalet icke-randomiserade studier med vinorelbin som monoterapi, 14 studier enligt Venturino med flera [2] och 7 studier enligt Oostendorp med flera [3], tillför begränsad information vad gäller tidsrelaterade effektdata enbart i Oostendorp med flera [3].

### *Saknas någon information i studierna?*

Randomiserad jämförelse mellan olika cytostatika eller kombinationer saknas.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet.

### *Referenser*

1. Jones, S, Winer, E, Vogel, C, Laufman, L, Hutchins, L, O'Rourke, M, et al. Randomized comparison of vinorelbine and melphalan in anthracycline-refractory advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 1995; 13(10):2567-74.
2. Venturino, A, Comandini, D, Simoni, C, Merlini, L, Naso, C, Palumbo, R, et al. Is salvage chemotherapy for metastatic breast cancer always effective and well tolerated? A phase II randomized trial of vinorelbine versus 5-fluorouracil plus leucovorin versus combination of mitoxantrone, 5-fluorouracil plus leucovorin. *Breast Cancer Res Treat.* 2000; 60(3):195-200.
3. Oostendorp, LJ, Stalmeier, PF, Donders, AR, van der Graaf, WT, Ottevanger, PB. Efficacy and safety of palliative chemotherapy for patients with advanced breast cancer pretreated with anthracyclines and taxanes: a systematic review. *Lancet Oncol.* 2011; 12(11):1053-61.

### **Rad: B076c**

**Tillstånd:** Bröstcancer, fjärrmetastaser, god effekt av tidigare linjers behandling, okänslig för endokrin behandling eller där kemoterapi är motiverad

**Åtgärd:** Palliativ behandling i tredje linjen med nab-paklitaxel

#### *Rekommendation*

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

#### *Motivering till rekommendation*

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har mycket stor svårighetsgrad och att åtgärden ger liten effekt.

Kommentar: Åtgärden har en mindre gynnsam balans mellan nytta och biverkningar än alternativa behandlingar (B076a, B076b, B077).

### *Hur allvarligt är tillståndet?*

Tillståndet har en mycket stor sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär en mycket stor påverkan på livskvalitet och mycket stor påverkan på livslängd.



Effekten av andra och tredje linjernas behandling är i regel kortare än tidigare behandlingar på grund av ökande kemoterapiresistens samtidigt som patienternas allmäntillstånd successivt påverkas av progredierande metastaserande cancersjukdom och bieffekter av tidigare behandlingsperioder.

### *Vilken effekt har åtgärden?*

#### *Slutsatser*

Hos kvinnor med fjärrmetastaserad bröstcancer med god effekt av tidigare linjers behandling, okänslig för endokrin behandling eller där kemoterapi är motiverad ger palliativ behandling i tredje linjen med nab-paklitaxel

- en signifikant effekt på tiden till progress med 1,1 månad för nab-paklitaxel jämfört med paklitaxel given var tredje vecka (måttlig evidensstyrka)
- en signifikant förlängning av den totala överlevnaden med 2,3 månader för nab-paklitaxel jämfört med paklitaxel (måttlig evidensstyrka)
- en observerad objektiv respons på 27 procent för nab-paklitaxel jämfört med 13 procent för paklitaxel (måttlig evidensstyrka)
- en signifikant lägre frekvens av svår neutropeni för nab-paklitaxel, men signifikant högre frekvens av sensorisk neuropati av denna medicin i jämförelse med standardbehandlingen paklitaxel (måttlig evidensstyrka).

Det vetenskapliga underlaget är begränsat till en randomiserad studie. Studiedata talar för att nab-paklitaxel tillåter administration av den aktiva substansen i högre doser än de för paklitaxel i kombination med cremophor enligt ett standard treveckorsschema. Emellertid förefaller den dosberoende neurotoxiciteten vara en begränsande faktor för användningen av nab-paklitaxel. Ovan nämnda rapporterade resultat för första linjens veckovisa behandling med båda beredningarna av paklitaxel talar för att kopplingen till cremophor vid behandling med lägre veckovisa doser kan ha en egen terapeutisk effekt.

### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Förväntade biverkningar är främst benmärgstoxicitet och sensorisk neurotoxicitet.

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

I granskningen baseras bedömningen på en randomiserad studie [1] där den berörda subgruppen av patienter som fått tidigare kemoterapi för metastaserad bröstcancer är tydligt redovisad. Andra i refererade översiktsartiklar [2-4] redovisade data baseras främst på första linjens behandling, däribland en randomiserad studie hos patienter som inte fått tidigare behandling [1], i övrigt enbart fas II-data.

### *Saknas någon information i studierna?*

Ingen relevant information saknas i studierna.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet.

### *Referenser*

1. Gradishar, WJ, Tjulandin, S, Davidson, N, Shaw, H, Desai, N, Bhar, P, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005; 23(31):7794-803.
2. Ayoub, JP, Verma, S, Verma, S. Advances in the management of metastatic breast cancer: options beyond first-line chemotherapy. *Curr Oncol.* 2012; 19(2):91-105.
3. Chirgwin, J, Chua, SL. Management of breast cancer with nanoparticle albumin-bound (nab)-paclitaxel combination regimens: a clinical review. *Breast.* 2011; 20(5):394-406.
4. Guarneri, V, Dieci, MV, Conte, P. Enhancing intracellular taxane delivery: current role and perspectives of nanoparticle albumin-bound paclitaxel in the treatment of advanced breast cancer. *Expert Opin Pharmacother.* 2012; 13(3):395-406.

### **Rad: B076d**

**Tillstånd:** Bröstcancer, fjärrmetastaser, god effekt av tidigare linjers behandling, okänslig för endokrin behandling eller där kemoterapi är motiverad

**Åtgärd:** Palliativ behandling i tredje linjen med platinanaloger

#### Rekommendation

<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>Icke-göra</b>	<b>FoU</b>
----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	-----------	------------------	------------

#### *Motivering till rekommendation*

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har mycket stor svårighetsgrad och att åtgärden har liten effekt.

Kommentar: Åtgärden har en mindre gynnsam balans mellan nytta och biverkningar än alternativa behandlingar (B076a, B076b, B076c, B077). Man bör dock notera att platinumsalter kan vara extra effektiva för patienter med trippelnegativ bröstcancer.

### *Hur allvarligt är tillståndet?*

Tillståndet har en mycket stor sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär en mycket stor påverkan på livskvalitet och mycket stor påverkan på

livslängd. Effekten av andra och tredje linjernas behandling är i regel kortare än tidiga behandlingar på grund av ökande kemoterapiresistens samtidigt som patienternas allmäntillstånd successivt påverkas av progredierande metastaserande cancersjukdom och bieffekter av tidigare behandlingsperioder.

### *Vilken effekt har åtgärden?*

#### *Slutsatser*

För kvinnor med fjärrmetastaserad bröstcancer, med god effekt av tidigare linjers behandling, okänsliga för endokrin behandling eller där kemoterapi är motiverad ger palliativ behandling i tredje linjen med platinanaloger

- en signifikant effekt på tiden till progress med 2,5 månader för cisplatin i kombination med etoposid jämfört med monoterapi med paklitaxel enligt en studie publicerad i abstraktform (låg evidensstyrka)
- en icke-signifikant förlängning av den totala överlevnaden med 1,5 månad för cisplatin i kombination med etoposid jämfört med monoterapi med paklitaxel enligt en studie publicerad i abstraktform (låg evidensstyrka)
- en observerad objektiv respons på 0–37 procent enligt övervägande icke-randomiserade studier (låg evidensstyrka).

Dessa resultat talar för låg effekt av monoterapi av undersökta läkemedel i framskridet tumörstadium. Däremot är kunskapen angående eventuella synergieffekter i kombination med andra cytostatika, trastuzumab eller andra målriktade behandlingar inte tillräckligt styrkta, men kan vara potentiellt intressanta. Underlaget måste dock anses som osäkert.

Hos kvinnor med fjärrmetastaserad bröstcancer som tidigare behandlats med antracykliner och taxaner som första eller andra linjens behandling är det vetenskapliga underlaget begränsat till en randomiserad studie. I övrigt finns det endast ett begränsat antal icke-randomiserade fas II-data som redovisar objektiv respons. Tidsrelaterade prognosdata (tid till progress (TTP), progressionsfri överlevnad (PFS), total överlevnad (OS) är irrelevanta eftersom det saknas jämförelsegrupp.

Betydelsen av behandlingen med cisplatin eller carboplatin efter tidigare behandling med antracyclin och taxan är svårvärderad. Adekvat dimensionerade randomiserade studier som jämför platinanaloger med andra behandlingar saknas för den aktuella behandlingssituationen. Mot denna bakgrund bör studieresultaten tolkas med försiktighet.

### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Förväntade biverkningar är främst benmärgstoxicitet, njurtoxicitet, otoneurologiska och gastrointestinala biverkningar.

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

I granskningen av randomiserade studier innehållande cisplatin eller carboplatin enligt Carrick med flera (2004) [1] var data baserade på första linjens metastaserande bröstcancer med undantag för 1 studie. Resultat från denna studie har endast publicerats i abstraktform (Icli F med fleras abstrakt 1670, ESMO 2002) [2] och är medtagna i denna redovisning. Övriga här refererade systematiska översikter innehåller väsentligen identisk information avseende monoterapi med cisplatin eller carboplatin som andra eller senare linjens behandling. Dessa data talar sammanfattningsvis för mycket låg respons som enskilda droger. Däremot redovisas ett antal icke-randomiserade data som talar för att platinanaloger kan bidra till att förbättra effekten i kombination med andra cytostatika, särskilt vinorelbin, etoposid och fluorouracil, även efter tidigare behandling med antracyclin eller taxan. På grund av den stora variationen i behandlingsschema och små studier är det omöjligt att få en samlad bedömning av platinanalogernas enskilda bidrag till responsen.

Det finns en nyligen publicerad samanalys av fem icke-randomiserade fas II-studier för metastaserande bröstcancer [3]. Patienter behandlades med platinanaloger (carboplatin + gemcitabin i två studier, cisplatin eller carboplatin i tre studier). I analysen jämfördes effekten på den trippelnegativa tumörgruppen med övriga tumörer. Medan det fanns en trolig effekt vid neoadjuvant behandling av trippelnegativ bröstcancer, kunde en liknande effekt inte påvisas i metastatisk sjukdom. I denna analys har dock inte hänsyn tagits till eventuell tidigare behandling och den baseras på ojämnt fördelade små patientpopulationer. Den sammantagna bilden förändrar inte synen på osäkerheten avseende effekten av platinanaloger vid behandling av avancerad bröstcancer. Det finns således inga övertygande belegg i denna analys för att användningen av platinanaloger skulle motivera behandling av trippelnegativ metastaserande bröstcancer.

### *Saknas någon information i studierna?*

Randomiserad jämförelse mellan olika cytostatika eller kombinationer saknas.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet.

### *Referenser*

1. Carrick, S, Ghersi, D, Wilcken, N, Simes, J. Platinum containing regimens for metastatic breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews: John Wiley & Sons, Ltd; 2004.
2. Abstracts of the 7th ESMO (European Society for Medical Oncology) Congress. 18-22 October 2002, Nice, France. Ann Oncol. 2002; 13 Suppl 5:1-200, I-LII.

3. Liu M, Mo Q-G, Wie C-Y et al. Platinum-based chemotherapy in triple-negative breast cancer: A meta-analysis. *Oncology Letters* 2012; 5:983-991.

**Rad:** B076e

**Tillstånd:** Bröstcancer, fjärrmetastaser, god effekt av tidigare linjers behandling, där patienterna i allmänhet erhållit tidigare standardterapi med antracyclin eller taxan, okänslig för endokrin behandling eller där kemoterapi är motiverad

**Åtgärd:** Palliativ behandling i tredje linjen med eribulin

#### Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

#### *Motivering till rekommendation*

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har mycket stor svårighetsgrad och att åtgärden ger liten effekt till en mycket hög kostnad per kvalitetsjusterade levnadsår.

Kommentar: Eribulin har en annorlunda biverkningsprofil jämfört med capacetabin.

#### *Beskrivning av tillstånd och åtgärd*

Patienter med spridd bröstcancer som tidigare erhållit behandling med antracyclin och taxan adjuvant och/eller som första/andra linjens behandling efter återfall i sjukdomen och där utvärdering av den givna behandlingen visat sjukdomsprogress.

#### *Hur allvarligt är tillståndet?*

Tillståndet har en mycket stor sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär en mycket stor påverkan på livskvalitet och mycket stor påverkan på livslängd. Effekten av andra och tredje linjens behandling är i regel kortare än tidiga behandlingar på grund av ökande kemoterapiresistens samtidigt som patienternas allmäntillstånd successivt påverkas av progredierande metastaserande cancersjukdom och bieffekter av tidigare behandlingsperioder.

#### *Vilken effekt har åtgärden?*

#### *Slutsatser*

Hos kvinnor med bröstcancer, fjärrmetastaserad, god effekt av tidigare linjers behandling, okänslig för endokrin behandling eller där kemoterapi är motiverad som får palliativ behandling i tredje linjen med eribulin

- föreligger likvärdig effekt på den progressionsfria överlevnaden i relation till det framskridna sjukdomsstadiet, underlaget baseras på en randomiserad studie jämförande eribulin med capecitabin som visar för båda läkemedlen drygt 4 månaders progressionsfri överlevnad (måttlig evidensstyrka)
- är medianöverlevnaden 15,9 månader för eribulin jämfört med 14,5 månader för capecitabin. Skillnaden tyder på en trend ( $p = 0,056$ ). Vid prespecificerade subgruppsanalyser noterades en bättre effekt av eribulin på överlevnaden för patienter med HER2- och hormonreceptornegativa tumörer. Dessa data behöver dock verifieras i ytterligare studier (måttlig evidensstyrka).

Studien visar ingen statistiskt signifikant effektskillnad mellan de båda läkemedlen avseende progressionsfri överlevnad (PFS), total överlevnad (OS) och objektiv respons, trend till fördel för eribulin vad gäller OS (KI 0,77–1,00,  $p = 0,056$ ). Vissa signifikanta skillnader fanns i upplevda biverkningar. Inte specifikt redovisat i tabellen bör här dock nämnas att prespecificerade subgruppsanalyser visade signifikant bättre total överlevnad i subgrupperna av patienter med östrogenreceptornegativa (hazard ratio, HR, 0,779, konfidensintervall (KI) 0,635–0,955), HER2-negativa (HR 0,838, KI 0,715–0,983) och tydligast, trippelnegativa tumörer (HR 0,702, KI 0,545–0,906). Sammanfattningsvis måste effekten av båda läkemedlen anses som likvärdig. Vid val av behandlingsalternativ kan vid sidan av effektmått livskvalitetsaspekter ha avgörande betydelse vid val av läkemedel i det enskilda fallet.

#### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

I jämförelse med capecitabin har eribulin en annorlunda biverkningsprofil och förefaller i den globala bedömningen av livskvaliteten (GHS) ha en mera gynnsam profil än capecitabin. Biverkningarna skiljer sig åt mellan eribulin och capecitabin. Neutropeni (många sannolikt utan symtom) sågs hos 54 procent av patienterna med eribulin (2 % med neutropen feber-kräver i allmänhet sjukhusvård) jämfört med 16 procent för capecitabin medan hand-fot-hudbiverkningar och diarre sågs hos 45 procent (14 % med grad 3) och 16 procent (5 % med grad 3) av patienterna som erhöll capecitabin medan de sågs hos mindre än 1 procent respektive 14 procent (1 % grad 3) för eribulin. Sensorisk neurotoxicitet sågs hos 13 procent resp. 7 procent av patienterna i eribulin resp. capecitabinarmen.

Valet av terapi i tredje linjen bör styras av sjukdomens biologi och med övervägande av vilka terapier som tidigare visat effekt samt patientens tidigare biverkningar.

#### *Vilka studier ingår i granskningen?*

En randomiserad fas III-studie ingår i granskningen [1]. I denna inkluderades det planerade antalet patienter, cirka 550 per studiearm, randomiserat till behandling med capecitabin eller eribulin efter tidigare minst en behandling

för metastaserad bröstcancer, inklusive tidigare behandling med antracyclin- och taxaninnehållande regim.

### *Saknas någon information i studierna?*

Informationen är baserad på endast en randomiserad studie som endast är presenterad muntligt och i abstraktform.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

För kvinnor med fjärrmetastaserad bröstcancer, med god effekt av tidigare linjers behandling, okänsliga för endokrin behandling eller där kemoterapi är motiverad medför palliativ behandling i tredje linjen med eribulin en mycket hög kostnad per kvalitetsjusterade levnadsår.

Se underlag från Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) för mer information.

### *Referenser*

1. Kaufman P, Awada A, Twelves C et al. A Phase III, open-label, randomised, multicenter study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes. *Cancer Res* 2012; 72(24, Suppl 3): Abstract. doi: 10.1158/0008-5472.SABCS12-S6-6.

### **Rad: B077**

**Tillstånd:** Bröstcancer, fjärrmetastaser, med flera linjers tidigare kemoterapi (median 4, upp till sex linjer) och där patienten sannolikt haft nytta av tidigare linjers kemoterapi och där tumören bedöms okänslig för endokrin behandling eller där kemoterapi är motiverad

**Åtgärd:** Palliativ behandling i upp till sjätte linjens terapi med eribulin

#### Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

#### *Motivering till rekommendation*

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har mycket stor svårighetsgrad och att åtgärden ger liten effekt till en mycket hög kostnad per kvalitetsjusterade levnadsår.

### *Hur allvarligt är tillståndet?*

Tillståndet har en mycket stor sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär en mycket stor påverkan på livskvalitet och mycket stor påverkan på

livslängd. Denna grupp av kvinnor med progress efter två eller tre tidigare cytostatikabehandlingsalternativ har i regel försämrat allmäntillstånd och kortare förväntad överlevnad. Tumörer i avancerat skede visar oftast endast kortvarigt behandlingssvar.

### *Vilken effekt har åtgärden?*

#### *Slutsatser*

För kvinnor med fjärrmetastaserad bröstcancer, med god effekt av tidigare linjers behandling, okänsliga för endokrin behandling eller där kemoterapi är motiverad ger palliativ behandling i tredje linjen med eribulin

- en förlängning av medianöverlevnaden med 2,5 månader, vilket motsvarar en signifikant reduktion av hazard ratio (HR) till 0,81 (konfidensintervall (KI): 0,66–0,99) (måttlig evidensstyrka)
- ingen säkerställd effekt på den progressionsfria överlevnaden (HR: 0,87; KI: 0,71–1,05) (måttlig evidensstyrka).

Påverkan av den progressionsfria överlevnaden är mindre och inte signifikant enligt extern granskning beroende på bortfall av patienter som inte var bedömbara eftersom progressbedömningen av provare i en del fall avvek från eftergranskarens bedömning. Det kan vara förklaringen till diskrepansen mellan provargranskarens och externa granskarens bedömning av progressionsfri överlevnad.

Resultatet vad gäller skillnad i överlevnad måste bedömas som starkt, men försvagas av bristen på ytterligare randomiserade studier. Till skillnad från andra cytostatika som används vid spridd bröstcancer har eribulin visat förlängning av överlevnaden i sent skede av bröstcancersjukdom jämfört med gängse behandlingsalternativ.

### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Asteni/fatigue sågs hos 54 procent av patienterna i eribulinarmen, 40 procent i jämförelsearmen med flera olika behandlingsalternativ. Neutropeni observerades hos 52 procent respektive 30 procent. Neurotoxicitet var vanligare i eribulinarmen, men ledde bara till behandlingsavbrott hos 5 procent.

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

Enbart en randomiserad kontrollerad studie är publicerad med totalt 762 patienter där eribulin mesylat jämförs med standardbehandling [1].

### *Saknas någon information i studierna?*

Ingen relevant information saknas i studierna.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

För kvinnor med fjärrmetastaserad bröstcancer, med god effekt av tidigare linjers behandling, okänsliga för endokrin behandling och där patienterna i



allmänhet erhållit tidigare standardterapi med antracyclin eller taxan samt där kemoterapi är motiverad medför palliativ behandling i tredje linjen med eribulin en mycket hög kostnad per kvalitetsjusterade levnadsår.

Se underlag från Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) för mer information.

### Referenser

1. Cortes, J, O'Shaughnessy, J, Loesch, D, Blum, JL, Vahdat, LT, Petrakova, K, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet*. 2011; 377(9769):914-23.

**Rad:** B078a

**Tillstånd:** Bröstcancer, fjärrmetastaser, HER2-positiv

**Åtgärd:** Palliativ behandling i första linjen med cytostatika och trastuzumab

#### Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

#### Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har mycket stor svårighetsgrad och att åtgärden ger stor effekt.

Kommentar: Åtgärden med bäst effekt i första linjens palliativa situation.

#### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär en mycket stor påverkan på livskvalitet och mycket stor påverkan på livslängd. Spridd HER2-positiv bröstcancer är ett tillstånd som inte går att bota, men ökad tillgång på allt fler anti-HER2-riktade terapier (lapatinib, pertuzumab och trastuzumab-emtansin (TDM-1) förlänger överlevnaden, var och en för sig och dubbel HER-2 blockad är mer effektiv.

#### Vilken effekt har åtgärden?

#### Slutsatser

För kvinnor med fjärrmetastaserad HER2-positiv bröstcancer ger palliativ behandling i första linjen med cytostatika och trastuzumab jämfört med enbart kemoterapi

- en signifikant förlängning av totalöverlevnaden med 5,5–8,5 månader (hazard ratio, HR, 0,75, konfidensintervall (KI) 0,62–0,90) (hög evidensstyrka)
- i kombinationen vinorelbin och trastuzumab (38,8 månader) jämfört med docetaxel och trastuzumab (35,7 månader) en likvärdig medianöverlevnad (HR 1,01, KI 0,71–1,42,  $p = 0,98$ ), men med statistiskt signifikant färre biverkningar (hög evidensstyrka)
- kemoterapi och trastuzumabkombinationer en signifikant ökad tumörkrympning (overall response rate) (relativ risk, RR, 1,57, KI 1,34–1,83) (hög evidensstyrka)
- en signifikant ökning av chansen för fullständigt försvinnande av cancer (RR 2,02; KI: 1,28–3,19) (hög evidensstyrka)
- en ökad risk för kardiotoxicitet (RR: 3,68, KI: 2,26–5,99) (hög evidensstyrka).

Trots att en randomiserad studie [1] visade en överlevnadsvinst på i storleksordningen 5 månader med tillägg av trastuzumab till standardkemoterapi, så genomfördes ytterligare en randomiserad studie med docetaxel med eller utan trastuzumab. I denna studie tilläts crossover för patienter som randomiserades till enbart docetaxel. Data utifrån intention-to-treat-analys visade 8,5 månaders medianöverlevnadsvinst. Betydelsen av kontinuerlig HER2-blockad, är att patienter som inte korsade över hade en medianöverlevnad på ungefär 16 månader, medan patienter som primärt randomiserades i kombinationen hade en medianöverlevnad på ungefär 30 månader. Vilket innebär en medianöverlevnadsvinst på 14 månader, men att denna del måste tolkas med försiktighet [2].

#### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Vid HER2-positiv bröstcancer i avancerat skede ger kemoterapi plus trastuzumab jämfört med enbart kemoterapi en ökad risk för kardiotoxicitet, vilket även redovisas i slutsatsen.

#### *Vilka studier ingår i granskningen?*

I granskningen ingår 1 metaanalys med 4 randomiserade kontrollerade studier omfattande 815 deltagare. Metaanalysen jämförde kemoterapi plus trastuzumab med enbart kemoterapi vid HER2-positiv bröstcancer i avancerat skede [3].

Vidare ingår Andersson [4] där standardbehandling med docetaxel och trastuzumab jämförs med vinorelbin kombinerat med trastuzumab vid återfall av HER2-positiv bröstcancer. Motivet var att studera om man kan ersätta vinorelbin med docetaxel resulterande i mindre biverkningar, men med bibehållen effekt. Studien hade begränsad statistisk styrka (power) eftersom endast 284 patienter inkluderades. Medianöverlevnaden var likvärdig (35,7 månader i standardarmen med docetaxel och trastuzumab och 38,8 månader i vinorelbin och trastuzumabkombinationen (HR 1,01, KI 0,71–1,42,  $p = 0,98$ ). Statistiskt signifikant fler grad 3–4 neutropenibiverkningar (36 jämfört med 10 procent), infektioner (25,1 jämfört med 13,0 procent), neuropati

tibiverkningar, nagelförändringar (7,9 jämfört med 0,7 procent) och ödem (6,5 jämfört med 0 procent) noterades för doxetaxel och trastuzumab jämfört med vinorelbin och trastuzumab.

### *Saknas någon information i studierna?*

Ingen relevant information saknas i studierna.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet.

### *Referenser*

1. Slamon, DJ, Leyland-Jones, B, Shak, S, Fuchs, H, Paton, V, Bajamonde, A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med.* 2001; 344(11):783-92.
2. Marty, M, Cognetti, F, Maraninchi, D, Snyder, R, Mauriac, L, Tubiana-Hulin, M, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol.* 2005; 23(19):4265-74.
3. Liao, C, Yin, F, Huang, P, Cao, Y, Gao, F. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing chemotherapy plus trastuzumab with chemotherapy alone in HER-2-positive advanced breast cancer. *Breast J.* 2011; 17(1):109-11.
4. Andersson, M, Lidbrink, E, Bjerre, K, Wist, E, Enevoldsen, K, Jensen, AB, et al. Phase III randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: the HERNATA study. *J Clin Oncol.* 2011; 29(3):264-71.

**Rad:** B078b

**Tillstånd:** Bröstcancer, fjärrmetastaser, HER2-positiv

**Åtgärd:** Palliativ behandling i första linjen med lapatinib och tillägg av paklitaxel

#### Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

#### Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att åtgärden inte ger någon patientnytta.

Kommentar: Åtgärden kan i undantagsfall ges till patienter som inte tolererar trastuzumab. Studien har avslagits av EMA då risk-nytta balansen i dagsläget är negativ.

#### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär en mycket stor påverkan på livskvalitet och en mycket stor påverkan på livslängd.

Spridd HER2-positiv bröstcancer är ett inte botbart tillstånd, men ökad tillgång på allt fler anti-HER2-riktade terapier (lapatinib, pertuzumab och trastuzumab-emtansin (TDM-1) gör att utgången för patienter med återfall av HER2-positiv sjukdom kan förbättras. Utan HER2-riktad behandling har patienterna en relativt kort förväntad överlevnad.

#### Vilken effekt har åtgärden?

##### Slutsatser

För kvinnor med fjärrmetastaserad HER2-positiv bröstcancer ger palliativ behandling i första linjen med lapatinib och tillägg av paklitaxel

- en statistiskt signifikant förlängd total överlevnad på 7,3 månader jämfört med placebo (hazard ratio (HR) 0,74, konfidensintervall (KI) 0,58–0,94,  $p = 0,0124$ ) (hög evidensstyrka)
- en statistiskt signifikant förlängd median progressionsfri överlevnad på 3,2–9,7 månader jämfört med 6,5 månader hos placebo (HR 0,52, KI 0,42–0,64,  $p < 0,001$ ) (hög evidensstyrka)
- en signifikant ökad tumörkrympning (overall response rate) (69 procent jämfört med 50 procent hos placebo) (odds ratio (OR) 2,30, KI 1,54–3,47,  $p = 0,001$ ) (hög evidensstyrka).

#### Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Biverkningar som diarréer och neutropeni, grad 3–4, var vanligare för gruppen som fick lapatinib och paklitaxel som tillägg jämfört med gruppen som fick placebo och paklitaxel. För kvinnor som behandlades med lapatinib och

paklitaxel som tillägg var det endast 4 procent som rapporterades ha neutropen feber. I samma grupp var de kardiella biverkningarna få och i majoritet reversibla. Det var inga av biverkningarna som ledde till dödlig utgång.

#### *Vilka studier ingår i granskningen?*

I granskningen ingår en randomiserad kontrollerad studie med sammanlagt 444 kvinnor, där 222 kvinnor randomiserades till behandling med paklitaxel och med lapatinib som tillägg, och övriga 222 kvinnor till paklitaxel och placebo [1].

#### *Saknas någon information i studierna?*

Studien inkluderade patienter under en tidsperiod när adekvat anti-HER-2 baserad terapi inte fanns tillgänglig. Lapatinib har mer indirekta jämförelser och för vissa patienter mer allvarliga biverkningar jämfört med trastuzumab. Den aktuella studien genomfördes med placebo i kontrollarmen och en adekvat analys av nytta–risk-balansen kunde därför inte genomföras. Företaget tog tillbaka sin ansökan och EMA avslög registreringsansökan 2011-12-15 (EMA/CHMP/145195/2012). Den aktuella behandlingen kan därför endast vara aktuell att erbjuda de fåtal patienter som inte tolererar trastuzumabterapi, eftersom den formella effekten av kombinationen paklitaxel med tillägg av lapatinib resulterar i en större grad av tumörkrympning, förbättring av progressionsfri- och total överlevnad jämfört med enbart paklitaxel.

#### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet.

#### *Referenser*

1. Guan, Z, Xu, B, DeSilvio, ML, Shen, Z, Arpornwirat, W, Tong, Z, et al. Randomized trial of lapatinib versus placebo added to paclitaxel in the treatment of human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology* : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2013; 31(16):1947-53.

**Rad:** B078c1

**Tillstånd:** Bröstcancer, fjärrmetastaser, HER2-positiv

**Åtgärd:** Palliativ behandling i första linjen med pertuzumab som tillägg till docetaxel och trastuzumab

#### Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

#### Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har mycket stor svårighetsgrad och att åtgärden ger stor effekt till en mycket hög kostnad per kvalitetsjusterade levnadsår.

#### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär en mycket stor påverkan på livskvalitet och mycket stor påverkan på livslängd. Spridd HER2-positiv bröstcancer är ett inte botbart tillstånd, men ökad tillgång på allt fler anti-HER2-riktade terapier (lapatinib, pertuzumab och trastuzumab-emtansin (TDM-1)) förlänger överlevnaden, var och en för sig och dubbel Her-2 blockad är mer effektiv.

.

#### Vilken effekt har åtgärden?

#### Slutsatser

För kvinnor med metastaserad HER-2-positiv bröstcancer ger pertuzumab som tillägg till första linjens terapi med docetaxel och trastuzumab

- i median sex månaders signifikant längre progressionsfri överlevnad (Hazard ratio (HR) 0,62, konfidensintervall (KI) 0,51–0,75,  $p < 0,001$ ) (hög evidensstyrka)
- 27 procents relativ minskad risk för förtida död (hög evidensstyrka)
- 16 procents relativ högre andel patienter som uppnår objektiv respons (hög evidensstyrka).

#### Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Generellt noterades en likartad biverkningsfrekvens i de båda armarna. Tio i placebogruppen och 8 i gruppen som fick pertuzumab dog till följd av allvarlig biverkan, vilket motsvarar cirka 2 procent i båda grupperna. Infektion var den vanligaste orsaken till död som inte berodde på bröstcancersjukdom. Hjärttoxicitet, definierat som minskning av left ventricular ejection fraction (LVEF), med minst 10 procentenheter till en total LVEF  $< 50$  procent noterades hos 6,6 jämfört med 3,8 procent av patienterna i placebo- respektive pertuzumabgruppen. Andelen med symtomatisk hjärtsvikt är ännu lägre, 1,8 jämfört med 1,0 procent i gruppen som fått placebo respektive pertuzumab. Majoriteten av alla patienter återhämtade sig till LVEF  $\geq 50$  procent [1]. Det

är ingen stor skillnad avseende biverkningsmönstret jämfört med tidigare primärt publicerade data av Baselga med flera [2].

Dessutom var det en mer än 5 procent ökad förekomst av biverkningarna diarré, utslag, mukosit, neutropen feber och torr hud i pertuzumab gruppen jämfört med i placebogruppen. Detta verifierar tidigare publicerade data avseende en lätt ökning av gastrointestinala och hudrelaterade biverkningar av pertuzumab jämfört med trastuzumab [2]. European Medicines Agency (EMA) skriver i sin sammanfattning kring pertuzumab att de vanligaste noterade biverkningarna är diarré, neutropeni och alopeci [3]. De vanligaste biverkningarna av grad 3–4 är neutropeni, febril neutropeni och leukopeni.

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

I denna granskning ingår registreringsstudien för pertuzumab, den så kallade CLEOPATRA-studien [2]. Denna randomiserade, dubbelblinda, placebo-kontrollerade fas III-studie inkluderade 808 patienter med HER2-positiv metastaserad eller lokalt recidiverande inte operabel bröstcancer. Patienter med kliniskt viktiga hjärtriskfaktorer exkluderades. Patienter randomiserades 1:1 till första linjens behandling med placebo och trastuzumab med docetaxel som tillägg eller pertuzumab och trastuzumab med docetaxel som tillägg. Resultaten visar på en 6 månaders förlängd progressionsfri överlevnad (ökning från 12,4 till 18,5 månader) genom tillägget av pertuzumab (HR 0,62, KI 0,51–0,75,  $p < 0,001$ ). Medianöverlevnad kunde inte beräknas eftersom medianen inte hade nåtts. En signifikant bättre överlevnad presenterades för pertuzumabgruppen med 69 händelser, medan kontrollgruppen hade 96 händelser (HR 0,64, KI 0,47–0,88,  $p = 0,005$ ).

En uppdatering av studien publicerades 2013 av Swain med flera [4]. Studien har i median cirka 30 månaders uppföljningstid jämfört med de 19 månaders uppföljning som presenterades tidigare [2]. Bland de patienter som erhållit trastuzumab och docetaxel enbart är medianöverlevnaden 37,6 månader (KI 34,3–ej uppnådd). För dem som behandlats med pertuzumab som tillägg till trastuzumab och docetaxel har fortfarande inte medianöverlevnaden nåtts. Därför kan medianöverlevnadsvinsten i dagsläget inte säkert uppskattas, men på basen av dagens data kan man estimeras att den blir mer än 6 månader eller till och med väsentligen längre, speciellt i ljuset av att toxiciteten och andra sekundärt ogynnsamma effekter är synnerligen marginala för tillägget av pertuzumab.

Antalet dödsfall är 38 procent (154/406) i placebo gruppen jämfört med 28 procent (113/402) bland dem som erhållit pertuzumab, vilket ger en signifikant överlevnadsvinst (HR 0,66, KI 0,52–0,84,  $p=0,0008$ ). Den progressionsfria överlevnadsvinsten med pertuzumab är vid uppföljningen drygt 6 månader (i median 18,7 jämfört med 12,4 månader, HR 0,69, KI 0,58–0,81).

### *Saknas någon information i studierna?*

Livskvalitet fanns inte med i den primära publikationen av Baselga med flera [2], men har nyligen publicerats av Cortes med flera [5]. Livskvalitet mättes med Trial Outcome Index-Physical/Functional/Breast (TOI-PFB). Tiden fram till en noterad försämring i patientens livskvalitet, definierat som

≥5p försämring av TOI-PFB, skilde sig inte mellan de båda grupperna som erhållit placebo respektive pertuzumab som tillägg till trastuzumab och docetaxel (i median 18,3 jämfört med 18,4 veckor, HR 0,97,  $p = 0,716$ ). Vid genomgång av bröstcancerrelaterade symtom sågs dock en skillnad till fördel för tillägg med pertuzumab med i median 8 veckors förlängd tid till symtomprogress (26,7 jämfört med 18,3 veckor, HR 0,77,  $p = 0,006$ ).

### *Hälsoekonomisk bedömning*

För kvinnor med metastaserad HER-2-positiv bröstcancer medför behandling med pertuzumab som tillägg till första linjens terapi med docetaxel och trastuzumab en mycket hög kostnad per kvalitetsjusterade levnadsår.

Se underlag från Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) för mer information.

### *Referenser*

1. Swain, SM, Ewer, MS, Cortes, J, Amadori, D, Miles, D, Knott, A, et al. Cardiac tolerability of pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel in patients with HER2-positive metastatic breast cancer in CLEOPATRA: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *The oncologist*. 2013; 18(3):257-64.
2. Baselga, J, Cortes, J, Kim, SB, Im, SA, Hegg, R, Im, YH, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2012; 366(2):109-19.
3. EMA, EMA. Perjeta : EPAR - Product Information. 2013.
4. Swain, SM, Kim, SB, Cortes, J, Ro, J, Semiglazov, V, Campone, M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *The lancet oncology*. 2013; 14(6):461-71.
5. Cortes, J, Baselga, J, Im, YH, Im, SA, Pivot, X, Ross, G, et al. Health-related quality-of-life assessment in CLEOPATRA, a phase III study combining pertuzumab with trastuzumab and docetaxel in metastatic breast cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2013.



**Rad:** B078c2

**Tillstånd:** Bröstcancer, fjärrmetastaser, HER2-positiv

**Åtgärd:** Palliativ behandling i första linjen med kemoterapi och lapatinib

#### Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

#### Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har mycket stor svårighetsgrad och att åtgärden ger liten effekt.

Kommentar: Åtgärden ger sämre effekt än alternativet B078a.

#### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet innebär en mycket stor sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär en mycket stor påverkan på livskvalitet och mycket stor påverkan på livslängd. Metastaserad bröstcancer är en obotlig sjukdom, men sjukdomsförloppet kan sträcka sig över många år. Med modern antitumoralbehandling, inkluderande endokrina läkemedel och cytostatika samt HER2-interagerande läkemedel till patienter med HER2-överuttryck, når man i många fall en starkt förlängd överlevnad.

#### Vilken effekt har åtgärden?

#### Slutsatser

För kvinnor med fjärrmetastaserad HER2-positiv bröstcancer ger palliativ behandling i första linjen med kemoterapi och lapatinib

- ingen förbättrad totalöverlevnad (hazard ration (HR) 1,1, konfidensintervall (KI) 0,75–1,61) jämfört med första linjens kombinationskemoterapi med trastuzumab (måttlig evidensstyrka)
- en statistiskt signifikant kortare progressionsfri överlevnad med tre månader (HR 1,33, KI 1,06–1,67) jämfört med första linjens kombinationskemoterapi med trastuzumab (hög evidensstyrka).

För första linjens terapi med anti HER2-baserad terapi analyserades in en randomiserad studie med 625 individer; lapatinib plus taxanbaserad terapi kontra trastuzumab plus taxanbaserad terapi. Denna studie avslutades i för-tid, därför att behandlingseffekten ansågs vara bättre i trastuzumab-taxankombinationen. Progressionsfri överlevnad var 11,7 månader i trastuzumabkombinationen, för lapatinibkombinationen var den 8,8 månader (HR 1,33, KI 1,06–0,67,  $p = 0,01$ ). HR för totalöverlevnad var 1,1 (KI 0,75–1,61,  $p = 0,62$ ), men baserades endast på 18 procent av individerna, 115 dödsfall. Statistiskt signifikant fler biverkningar av grad 3 och 4 såsom

diarré och hudutslag sågs dessutom för lapatinibkombinationen ( $p < 0,001$ ) [1].

#### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Lapatinib har en annan biverkningsprofil än trastuzumab med mer gastrointestinala problem och levertoxicitet. Hjärttoxiciteten kan dock möjligen vara mindre markerad med lapatinib. 80 procent (29 procent grad 2 och 19 procent grad 3) av patienterna i lapatinibgruppen hade rapporterade diarré-biverkningar jämfört med 36 procent (10 procent grad 2 och 1 procent grad 3) i trastuzumabgruppen [1].

#### *Vilka studier ingår i granskningen?*

För första linjens terapi med anti-HER2-baserad terapi analyserades en randomiserad studie [1] med 625 individer: lapatinib och taxanbaserad terapi jämfört med trastuzumab och taxanbaserad terapi. Denna studie avslutades i förtid, därför att behandlingseffekten ansågs vara bättre i trastuzumab-taxankombinationen. Arton procent av patienterna i respektive arm hade erhållit tidigare anti-HER2-baserad terapi. Motivet till denna studie var att man ville jämföra effekten första linjens taxan–trastuzumab- eller taxan-lapatinibterapi hos patienter med HER2-positiv och generaliserad bröstcancer.

För att få en korrekt och rättvisande bild av respektive medicinsk effekt, är det viktigt att även ta med studier som är citeringsbara, men där det av olika skäl inte finns fullständiga publikationer än. Läkemedelsverket har publicerat information om lapatinib som visar på detta [2].

#### *Saknas någon information i studierna?*

Systematisk information om HER2-status i recidivsituationen saknas. Det är av potentiell vikt eftersom status kan förändras under tumörprogressionen, förutsatt att förändringen varit likvärdig i båda armarna [3]. Det hade också varit värdefullt att få information om vilka ytterligare HER2-blockerande terapier som patienterna erhöll efter progress och långtidsuppföljning avseende total överlevnad.

#### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet.

#### *Referenser*

1. Karen A. Gelmon, FB, Bella Kaufman, David Huntsman, Alexey Manikhas, Angelo Di Leo, Miguel Martin, Lee Steven Schwartzberg, Susan Faye Dent, Susan Ellard, Katia Sonia Tonkin, Yasir M. Nagarwala, Kathleen I. Pritchard, Timothy Joseph Whelan, Dora Nomikos, Judy-Anne W. Chapman, Wendy Parulekar. Open-label phase III randomized controlled trial comparing taxane-based chemotherapy (Tax) with lapatinib (L) or trastuzumab (T) as first-line therapy for women with HER2+ metastatic breast cancer:

- Interim analysis (IA) of NCIC CTG MA.31/GSK EGF 108919. 2012 ASCO Annual Meeting Chicago, Illinois; 2012.
- Läkemedelsverket. hälso-och-sjukvårds förskrivning DHPC-TYVERB-(lapatinib). 2012-12-11.
  - Lindstrom, LS, Karlsson, E, Wilking, UM, Johansson, U, Hartman, J, Lidbrink, EK, et al. Clinically used breast cancer markers such as estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2 are unstable throughout tumor progression. J Clin Oncol. 2012; 30(21):2601-8.

**Rad:** B078d

**Tillstånd:** Bröstcancer, lokalt avancerad eller fjärrmetastaser, HER2-positiv, inoperabel, som sviktat på tidigare behandling med taxan eller trastuzumab

**Åtgärd:** Palliativ behandling i andra linjen med T-DM1 (cytostatika kopplat till antikropp)

#### Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

#### Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen att tillståndet har mycket stor svårighetsgrad och att åtgärden ger måttlig till stor effekt till en måttlig till mycket hög kostnad per kvalitetjusterade levnadsår.

#### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär en mycket stor påverkan på livskvalitet och mycket stor påverkan på livslängd. Metastatisk bröstcancer är ett obotligt tillstånd, men behandling kan ge en signifikant förlängd överlevnad, var och en för sig och dubbel Her-2 blockad är mer effektiv.

#### Vilken effekt har åtgärden?

##### Slutsatser

Vid inoperabel, lokalt avancerad eller fjärrmetastaserad HER2-positiv bröstcancer ger behandling med cytostatika kopplat till antikropp (TDM-1)

- 3,2–5 månaders förlängd progressionsfri överlevnad (hög evidensstyrka)
- 11–42 procent ökad andel patienter som erhåller objektiv respons på behandlingen (hög evidensstyrka)
- i median 0–5,8 månaders förlängd total överlevnad (måttlig evidens pga. spretigt resultat i de två studierna)
- 0–18 procent relativt minskad risk för förtida död (måttlig evidens pga. spretigt resultat i de två studierna)

- 28–50 procent relativ minskad andel av patienterna som drabbades av biverkningar grad 3 eller högre (hög evidensstyrka)
- förbättrad livskvalitet med 2,5–4 månaders fördröjning av symtomprogress (hög evidensstyrka).

### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Vid andra linjens behandling var diarré och hand-fot-syndrom var de vanligaste observerade grad 3–4-biverkningarna i lapatinib-capecitabingruppen och förekom i 20,7 procent respektive 16,4 procent av patienterna. I TDM-1-gruppen var trombocytopeni och förhöjda levervärden (ASAT och ALAT) de vanligaste rapporterade grad-3–4-biverkningarna och förekom i 12,9 procent respektive 2,9 procent; 4,3 procent (ASAT och ALAT). Tio patienter avslutade behandling med T-DM1 på grund av trombocytopeni. Majoriteten av patienterna i studien bibehöll en normal EF definierat som > 45 procent, 97 procent i T-DM1 gruppen och 93 procent i lapatinib-capecitabin gruppen. Åtta (1,7 procent) respektive 7 patienter (1,6 procent) i T-DM1 respektive lapatinib-capecitabingruppen drabbades av EF < 50 procent inklusive > 15 enheters sänkning av utgångsvärdet.

Efter första linjens behandling med T-DM1 rapporterades ingen symptomatisk hjärtsvikt. Tre fall i vardera behandlingsgruppen fick sänkt EF. De vanligast rapporterade biverkningarna för dem som fick T-DM1 var trötthet, illamående, stegring av ASAT, feber och huvudvärk. För 27,5 procent (19 patienter) i T-DM1-gruppen rapporterades trombocytopeni jämfört med för 6 procent (4 patienter) i gruppen som fick trastuzumab och docetaxel. Trombocytopeni av grad 3 eller högre uppstod i 7 procent (4 patienter) i T-DM1-gruppen jämfört med i 3 procent (2 stycken) patienter av dem som fick trastuzumab och docetaxel.

Det finns studier som påvisat en intratumoral heterogenitet avseende HER2-status. I dagsläget är det oklart i vilken utsträckning det påverkar det prognostiska respektive prediktiva värdet av en enskild HER2-status [1, 2]. Rent teoretiskt bör ju de cancerceller utan HER2-uttryck överleva då emtansin inte kan fästa och utöva sin effekt på dessa celler.

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

Två randomiserade kliniska studier ingår i granskningen med sammanlagt 1128 kvinnor med inoperabel, lokalt avancerad eller fjärrmetastaserad HER2-positiv bröstcancer [3, 4]. Den ena studien randomiserar till andra linjens behandling medan den andra gäller första linjens behandling, vilket förstås i sig kan förklara skillnader i studiernas resultat.

En öppen, randomiserad, fas III-studie (EMILIA-studien) med 991 kvinnor med inoperabel, lokalt avancerad eller metastaserad HER2-positiv bröstcancer. Kvinnorna har randomiserats till behandling med T-DM1 eller lapatinib plus capecitabin som andra linjens behandling efter att ha progredierat under eller efter tidigare behandling med trastuzumab och taxan [4]. Cirka 40 procent (191 stycken i vardera behandlingsgruppen) hade erhållit mer än en tidigare cytostatika regim mot lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer. Sexton procent i vardera gruppen (77 respektive 78 kvinnor) hade tidigare enbart erhållit trastuzumab mot lokalt avancerad sjukdom.

Drygt 30 procent i vardera behandlingsgruppen hade bröstcancer utan viscerala metastaser.

En öppen, randomiserad, fas II-studie med 137 kvinnor med inoperabel, lokalt avancerad eller metastaserad HER2-positiv bröstcancer. Dessa har randomiserats till första linjens behandling med T-DM1 eller trastuzumab och docetaxel [3]. I T-DM1-gruppen hade 18 procent tidigare behandlats med trastuzumab och 33 procent hade tidigare erhållit behandling med taxan. Bland dem som fick trastuzumab och docetaxel hade 27 procent respektive 40 procent tidigare behandlats med trastuzumab respektive taxan.

### *Saknas någon information i studierna?*

Livskvalitet finns sammanfattande redovisat, men det saknas redovisning i detalj avseende vilka symtom som man fördröjer.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Vid fjärrmetastaserad HER2-positiv bröstcancer som har progredierat på första linjens behandling med trastuzumab och kemoterapi medför behandling med T-DM1 en måttlig till mycket hög kostnad per kvalitetsjusterade levnadsår.

För ytterligare information avseende vilka antaganden som gjorts i det hälsoekonomiska underlaget och detaljer i den hälsoekonomiska analysen se bilagan för hälsoekonomi.

### *Referenser*

1. Hanna, WM, Ruschoff, J, Bilous, M, Coudry, RA, Dowsett, M, Osamura, RY, et al. HER2 in situ hybridization in breast cancer: clinical implications of polysomy 17 and genetic heterogeneity. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 2013.
2. Lee, HJ, Park, SY. Reply to 'Intratatumoral heterogeneity of HER2 gene amplification in breast cancer: its clinicopathological significance'. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 2013; 26(4):610-1.
3. Hurvitz, SA, Dirix, L, Kocsis, J, Bianchi, GV, Lu, J, Vinholes, J, et al. Phase II randomized study of trastuzumab emtansine versus trastuzumab plus docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2013; 31(9):1157-63.
4. Verma, S, Miles, D, Gianni, L, Krop, IE, Welslau, M, Baselga, J, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *The New England journal of medicine.* 2012; 367(19):1783-91.

**Rad:** B080a

**Tillstånd:** Bröstcancer, fjärrmetastaser, HER2-positiv, progredierat på första linjens behandling med trastuzumab

**Åtgärd:** Palliativ behandling i andra linjen med kemoterapi och trastuzumab

#### Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

#### Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har mycket stor svårighetsgrad och att åtgärden ger liten effekt till en måttlig till hög kostnad per kvalitetsjusterade levnadsår.

#### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär en mycket stor påverkan på livskvalitet och mycket stor påverkan på livslängd. Spridd HER2-positiv bröstcancer är ett inte botbart tillstånd, oaktat att denna undergrupp av bröstcancer kan bli den typ av spridd bröstcancer som först blir botbar genom tillgång av HER-2 blockerande mediciner och cytostatika. Utan HER2-riktad behandling har patienterna en relativt kort förväntad överlevnad. Patienter med så kallad HER2-positiv bröstcancer har en signifikant förlängd överlevnad med kemoterapi och trastuzumab. Vid progress av första linjens behandling med kemoterapi och trastuzumab infinner sig frågan om man helt ska byta terapi, det vill säga ändra både på kemoterapin och HER2-blockaden (vid tidpunkten för denna studie; lapatinib) alternativt lämna HER2-blockaden helt och fortsätta utan anti-HER2-terapi. Frågan är komplex eftersom vi vet att vid till exempel hormonberoende prostatacancer är fortsatt androgenblockad av stort värde även vid progress och terapibyte, medan vi i de flesta andra sammanhang inom onkologin byter terapi vid progression. Den centrala frågan är sålunda om patienten har fortsatt tilläggsnytta av HER2-blockad trots progress av kombinationsbehandling.

#### Vilken effekt har åtgärden?

##### Slutsatser

För kvinnor med fjärrmetastaserad bröstcancer, HER2-positiv och som progredierat på första linjens behandling med trastuzumab ger palliativ behandling i andra linjen med kemoterapi och trastuzumab jämfört med enbart kemoterapi

- en signifikant bättre progressionfri överlevnad, 8,2 månader mot 5,6 månader, hazard ratio (HR) 0,69, konfidensintervall (KI) 0,48–0,97 (måttlig evidensstyrka)
- en icke-signifikant förbättrad totalöverlevnad, 24,9 respektive 20,6 månader (måttlig evidensstyrka)

- ingen ökad toxicitet (måttlig evidensstyrka).

Den potentiella betydelsen av HER2-blockad som tillägg till kemoterapi har visats genom att man vid progress på första linjens kemoterapi och trastuzumab ger patienten fortsatt trastuzumab behandling, men byter cytostatika, och då får en progressionsfri överlevnadsförbättring på i storleksordningen 4–5 månader. En trend till överlevnadsvinst i en studie med begränsad statistisk styrka (power) [1]. I granskningen ingår en randomiserad kontrollerad studie där capecitabinbehandling jämförts med capecitabin och trastuzumab [1]. Totalt inkluderades 156 patienter. Studien avbröts innan den blev fullrekryterad och inkluderade både patienter som fått kombinationskemoterapi och trastuzumab och patienter som enbart fått trastuzumab som primär behandling för sin metastaserade sjukdom. Ingen skillnad sågs i toxicitet mellan de olika behandlingarna. Den progressionsfria överlevnaden var 8,2 månader för de som fått trastuzumab som tillägg till capecitabin och 5,6 månader för de som enbart fått capecitabin. Skillnaden var statistiskt säkerställd. Studien uppdaterades 2011 varvid man inte kunde konstatera någon skillnad i medianöverlevnaden, 24,9 jämfört med 20,6 månader [2].

Vidare ingår 324 patienter med metastaserad bröstcancer som randomiserades mellan capecitabin med eller utan lapatinib. De hade tidigare fått regimer som inkluderade antracyclin eller taxan och trastuzumab. Capecitabin gavs i dosen 2 000 mg/m<sup>2</sup>, lapatinibdosen var 1 250 mg/m<sup>2</sup>. Vid den första interimanalysen var mediantiden till progression 8,4 månader i kombinationsarmen, och 4,4 månader i monoterapiarmen [3]. Kombinationsterapin gav inte fler allvarliga biverkningar, inräknat hjärtkomplikationer. Antalet dödsfall var i stort sett identiska i de båda armarna, 36 i kombinationsarmen, och 35 i capecitabinarmen. Resultaten från studien är uppdaterade två gånger, 2008 med en interimanalys och 2010 med en final analys. Vid uppdateringen 2008 var progressionsfri överlevnad för kombinationsarmen 6,2 månader jämfört med 4,3 månader för monoterapiarmen med capecitabin (HR 0,57, KI 0,43–0,77,  $p = 0,0001$ ) [4].

För totalöverlevnad var medianen för kombinationsarmen respektive enbart capecitabin 15,6 och 15,3 månader (HR 0,78, inte signifikant). I den finala analysen var medianöverlevnaden för kombinationsarmen 75 veckor, medan för enbart capecitabin 64,7 veckor (HR 0,87, KI: 0,71–1,08,  $p = 0,210$ ) [5]. Studien rapporterades alltså vid en mycket tidig tidpunkt och detta gjorde att den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) krävde att ytterligare två randomiserade studier skulle genomföras [6, 7].

Resultatet på primära effektmått i Pivot med flera visade att 8 individer i lapatinibarmen och 12 individer i trastuzumabarmen utvecklade CNS-sjukdom ( $p = 0,36$ ), detta var primär målsättning eftersom den första studien med lapatinib indikerat denna möjlighet, som nu inte kunde bekräftas i en ny prospektiv studie [7]. Den progressionsfria överlevnaden var för hela ITT-populationen 8,0 månader i trastuzumab och capecitabin-kombinationen, och 6,6 månader för lapatinib och capecitabin-kombinationen ( $p = 0,021$ , HR 1,04–1,64). Medianöverlevnad för lapatinibarmen var 22,7 månader, i trastuzumab-armen 27,3 månader (HR 1,34, KI 0,95–1,90,  $p = 0,095$ ). För de patienter som tidigare hade fått

trastuzumabbehandling var medianöverlevnaden för trastuzumabkombinationen 27,3 månader respektive 22,7 månader för lapatinibkombinationen, inte signifikant (HR 1,18, KI 0,76–1,83). För patienter som tidigare inte erhållit trastuzumabterapi, var den progressionsfria överlevnaden 10,9 månader i trastuzumabkombinationsarmen och 6,3 månader i lapatinibkombinationsarmen (HR 1,7, KI 1,15–2,50, inget p-värde rapporterat men är signifikant). För totalöverlevnad noterades inga medianöverlevnadstider, men HR var 1,67 (KI 0,94–2,96, inte signifikant) [7].

#### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

#### *Vilka studier ingår i granskningen?*

I granskningen ingår 1 randomiserad kontrollerad studie där capecitabinbehandling jämförs med capecitabin och trastuzumab [1]. Totalt inkluderades 156 patienter. Studien avbröts innan den blev fullrekryterad och innehåller även en blandning av patienter som fått kombinationskemoterapi och trastuzumab, och en del som enbart erhållit trastuzumab som primär behandling för sin metastatiska sjukdom.

Vidare ingår 324 patienter som randomiserades till capecitabin med eller utan lapatinib [3-5]. I granskningen ingår också en studie [7] som jämför kombinationen capecitabin och lapatinib med capecitabin och trastuzumab för totalt 540 patienter. Av dessa hade 326 tidigare fått behandling med trastuzumab medan 214 patienter inte hade fått det. Studiens primära målsättning var att påverka förekomsten av metastaser i centrala nervsystemet (CNS-metastaser). Men studien avslutades i förtid eftersom en interimsanalys visade att den inte hade möjlighet att bli positiv. Arbetshypotesen var att lapatinib i kombination med capecitabin skulle vara ett värdefullt alternativ, framför allt avseende en förbättrad sjukdomskontroll i CNS (eftersom lapatinib är en liten molekyl med god CNS-penetration) efter progress på trastuzumab, samt skulle vara statistiskt signifikant bättre, på basen av studien av Geyer med flera [3-5].

#### *Saknas någon information i studierna?*

Det saknas information om livskvalitet, men det är mindre relevant eftersom det finns en överlevnadsvinst tillsammans med en skonsam biverkningsprofil.

#### *Hälsoekonomisk bedömning*

Vid metastaserad HER2-positiv bröstcancer medför behandling med trastuzumab som tillägg till capecitabin i patienter som progredierat på trastuzumab en måttlig till hög kostnad per kvalitetsjusterade levnadsår.

För ytterligare information avseende vilka antaganden som gjorts i det hälsoekonomiska underlaget och detaljer i den hälsoekonomiska analysen se bilagan för hälsoekonomi.



## Referenser

1. von Minckwitz, G, du Bois, A, Schmidt, M, Maass, N, Cufer, T, de Jongh, FE, et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. *J Clin Oncol.* 2009; 27(12):1999-2006.
2. von Minckwitz, G, Schwedler, K, Schmidt, M, Barinoff, J, Mundhenke, C, Cufer, T, et al. Trastuzumab beyond progression: overall survival analysis of the GBG 26/BIG 3-05 phase III study in HER2-positive breast cancer. *Eur J Cancer.* 2011; 47(15):2273-81.
3. Geyer, CE, Forster, J, Lindquist, D, Chan, S, Romieu, CG, Pienkowski, T, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2006; 355(26):2733-43.
4. Cameron, D, Casey, M, Press, M, Lindquist, D, Pienkowski, T, Romieu, CG, et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat.* 2008; 112(3):533-43.
5. Cameron, D, Casey, M, Oliva, C, Newstat, B, Imwalle, B, Geyer, CE. Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial. *Oncologist.* 2010; 15(9):924-34.
6. Gelmon, K, Kaufman, B, Huntsman, D, Manikhas, A, Di Leo, A, Martin, M, et al. Open-label phase III randomized controlled trial comparing taxane-based chemotherapy (Tax) with lapatinib (L) or trastuzumab (T) as first-line therapy for women with HER2+ metastatic breast cancer: Interim analysis (IA) of NCIC CTG MA.31/GSK EGF 108919. *ASCO Annual Meeting Chicago, Illinois.* 2012.
7. Pivot, X, Semiglazov, V, Żurawski, B, Allerton, R, Fabi, A, Ciruelos, E, et al. CEREBEL (EGF111438): An open label randomized phase iii study comparing the incidence of CNS metastases in patients (pts) with HER2+ metastatic breast cancer (mbc), treated with Lapatinib plus Capecitabine (lc) versus Trastuzumab plus Capecitabine (tc). *LBA11. Annals of Oncology.* 2012; 23(suppl 9):ixe5.

**Rad:** B080b

**Tillstånd:** Bröstcancer, fjärrmetastaser, HER2-positiv, progredierat på tidigare behandling med trastuzumab

**Åtgärd:** Palliativ behandling med trastuzumab och lapatinib

#### Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

#### Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har mycket stor svårighetsgrad och att åtgärden ger liten effekt.

#### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär en mycket stor påverkan på livskvalitet och mycket stor påverkan på livslängd. Spridd HER2-positiv bröstcancer är ett inte botbart tillstånd. Utan HER2-riktad behandling har patienterna en relativt kort förväntad överlevnad. Patienter med så kallad HER2-positiv bröstcancer har en signifikant förlängd överlevnad med kemoterapi och trastuzumab.

Vid progress av första linjens behandling med kemoterapi och trastuzumab infinner sig frågan om man helt ska byta terapi, det vill säga ändra både på kemoterapin och HER2-blockaden (det vill säga välja lapatinib) alternativt lämna HER2-blockaden helt och fortsätta utan anti-HER2-terapi [1-3]. Frågan är komplex eftersom vi vet att vid till exempel hormonberoende prostatacancer är fortsatt androgenblockad av stort värde även vid progress och terapibyte, medan vi i de flesta andra sammanhang inom onkologin byter terapi vid progression. Den centrala frågan är ånyo om patienten har fortsatt tilläggsnytta av fortsatt HER2-blockad, i detta fall utan kemoterapi efter progress på tidigare HER2-blockad med trastuzumab, där lapatinib enbart jämföres med lapatinib och trastuzumab.

#### Vilken effekt har åtgärden?

#### Slutsatser

För kvinnor med fjärrmetastaserad bröstcancer, HER2-positiv och som progredierat på trastuzumab ger palliativ behandling med trastuzumab och lapatinib jämfört med enbart lapatinib

- en förlängning av den totala överlevnaden med 4,5 månader (hazard ratio (HR) 0,74, konfidensintervall (KI) 0,57–0,97) (hög evidensstyrka)
- en förlängning av den progressionsfria överlevnaden med 3 veckor (HR: 0,74, KI: 0,58–0,94) (hög evidensstyrka).

### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Proportionen av biverkningar var likvärdiga i de båda behandlingsarmarna, 90 procent för lapatinib och 94 procent för kombinationsbehandlingen. Åtgärden innebär förväntade anti-HER-2 relaterade biverkningar, som diarré, illamående, kräkningar, utslag och matthet. Diarréproblemen var dock vanligare i kombinationsarmen, 62 procent jämfört med 48 procent. Däremot var grad 3 toxicitet eller högre jämt fördelade mellan behandlingsarmarna, 7 procent.

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

Tvåhundra nittiosex patienter som progredierat på trastuzumabbaserad behandling randomiserades mellan lapatinib enbart och lapatinib plus trastuzumab. Tre patienter erhöll inte de allokerade behandlingarna [4]. Med dubbelblockad noteras en tydlig överlevnadsvinst. Biverkningarna var likvärdiga mellan behandlingsarmarna. Etthundra tjugooåttio patienter hade en HER-2 och östrogen positiv sjukdom, för dessa sågs ingen skillnad i överlevnad. Däremot så såg man en tydlig effekt för de 163 patienterna med HER-2 positiv sjukdom, kombinerat med östrogenreceptornegativitet, medianöverlevnaden var statistiskt signifikant längre för kombinationsarmen i denna subgrupp, 16,5 månader jämfört med 8,9 månader (HR 0,68, KI 0,47–0,98,  $p = 0,012$ ). Den rimligaste tolkningen av dessa data är alltså att denna kombinations HER-2 blockad bör reserveras för den östrogenreceptornegativa gruppen.

### *Saknas någon information i studierna?*

Det saknas information om livskvalitet, men det är mindre relevant eftersom det finns en överlevnadsvinst tillsammans med en skonsam biverkningsprofil.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet.

### *Referenser*

1. von Minckwitz, G, du Bois, A, Schmidt, M, Maass, N, Cufer, T, de Jongh, FE, et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. *J Clin Oncol.* 2009; 27(12):1999-2006.
2. Geyer, CE, Forster, J, Lindquist, D, Chan, S, Romieu, CG, Pienkowski, T, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2006; 355(26):2733-43.
3. Cameron, D, Casey, M, Press, M, Lindquist, D, Pienkowski, T, Romieu, CG, et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy

- and biomarker analyses. Breast Cancer Res Treat. 2008; 112(3):533-43.
4. Blackwell, KL, Burstein, HJ, Storniolo, AM, Rugo, HS, Sledge, G, Aktan, G, et al. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study. J Clin Oncol. 2012; 30(21):2585-92.

**Rad:** B080c

**Tillstånd:** Bröstcancer, fjärrmetastaser, HER2-positiv, progredierat på första linjens behandling med trastuzumab

**Åtgärd:** Palliativ behandling med lapatinib och capecitabin eller trastuzumab och capecitabin, för flertalet som andra linjen med kemoterapi och lapatinib

Rekommendation												
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU	

*Motivering till rekommendation*  
 Avgörande för rekommendationen är att åtgärden ger ingen till liten effekt.

Kommentar: Åtgärden ger betydligt sämre effekt än alternativen B080a, B080b.

*Hur allvarligt är tillståndet?*

Tillståndet innebär en mycket stor sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär en mycket stor påverkan på livskvalitet och mycket stor påverkan på livslängd. Metastaserad bröstcancer är en obotlig sjukdom, men sjukdomsförloppet kan sträcka sig över många år. Med modern antitumoralbehandling, inkluderande endokrina läkemedel och cytostatika samt HER2-interagerande läkemedel till patienter med HER2-överuttryck når man i många fall en kraftigt förlängd överlevnad.

*Vilken effekt har åtgärden?*

*Slutsatser*

Hos kvinnor med fjärrmetastaserad HER2-positiv bröstcancer efter progress på första linjens kombinationskemoterapi och trastuzumab ger palliativ behandling i andra linjen med kemoterapi och lapatinib

- ingen förbättrad totalöverlevnad (hazard ratio (HR) 1,18, konfidensintervall (KI) 0,76–1,83) jämfört med andra linjens kombinationskemoterapi med trastuzumab (hög evidensstyrka)

- ingen effekt på progressionsfri överlevnad (HR 1,13, KI 0,85–1,50) jämfört med andra linjens kombinationskemoterapi med trastuzumab (hög evidensstyrka)
- ingen minskad förekomst av tumörer i centrala nervsystemet (odds ratio (OR) 0,65, KI 0,26–1,63) jämfört med andra linjens kombinationskemoterapi med trastuzumab (hög evidensstyrka)

För de patienter som tidigare inte fått trastuzumab (alltså i princip första linjens anti-HER2-terapi) var den progressionsfria överlevnaden statistiskt signifikant skillnad (HR 1,70, KI 1,15–2,50) och en trend till förbättring sågs för totalöverlevnad.

Resultatet på studiens primära effektmått visade att 8 individer i lapatinibarmen och 12 individer i trastuzumabarmen utvecklade CNS-sjukdom ( $p = 0,36$ ).

Den progressionsfria överlevnaden var för hela ITT-populationen 8,0 månader i trastuzumab och capecitabinkombinationen, och 6,6 månader för lapatinib och capecitabinkombinationen ( $p = 0,021$ , HR 1,04–1,64). Medianöverlevnad för lapatinibarmen var 22,7 månader, i trastuzumabarmen 27,3 månader (HR 1,34, KI 0,95–1,90,  $p = 0,095$ ).

För de patienter som tidigare hade fått trastuzumabbehandling, var medianöverlevnaden för trastuzumabkombinationen 27,3 månader respektive 22,7 månader för lapatinibkombinationen, inte signifikant (HR 1,18, KI 0,76–1,83). För patienter som tidigare inte erhållit trastuzumabterapi, var den progressionsfria överlevnaden 10,9 månader i trastuzumabkombinationsarmen och 6,3 månader i lapatinibkombinationsarmen (HR 1,7, KI 1,15–2,50, inget  $p$ -värde rapporterat men är signifikant). För totalöverlevnad noterades inga medianöverlevnadstider, men HR var 1,67 (KI 0,94–2,96, inte signifikant) [1].

En tidigare studie jämförde 324 patienter med metastaserad bröstcancer som randomiserades mellan capecitabin med eller utan lapatinib. De hade tidigare erhållit regimer som inkluderade antracyclin eller taxan och trastuzumab, alltså i princip andra linjens terapi. Capecitabin gavs i dosen 2 000 mg/m<sup>2</sup>, lapatinibdosen var 1 250 mg/m<sup>2</sup>. Vid den första interimsanalysen var mediantiden till progression 8,4 månader i kombinationsarmen, och 4,4 månader i monoterapiarmen [2]. Kombinationsterapin gav inte fler allvarliga biverkningar, inräknat hjärtkomplikationer. Antalet dödsfall var i stort identiska per arm, 36 i kombinationsarmen, och 35 i capecitabinarmen. Studien rapporterades alltså vid en mycket tidig tidpunkt och detta gjorde att den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) krävde att ytterligare 2 randomiserade studier skulle genomföras, studierna Gelmon med flera [3] respektive Pivot med flera [1].

Resultaten från studien är uppdaterade två gånger, 2008 med en interimsanalys och 2010 med final analys. Vid uppdateringen 2008 var progressionsfri överlevnad för kombinationsarmen 6,2 månader jämfört med 4,3 månader för monoterapiarmen med capecitabin (HR 0,57, KI 0,43–0,77,  $p = 0,00013$ ) [4]. För totalöverlevnad är medianen för kombinationsarmen respektive enbart capecitabin 15,6 och 15,3 månader (HR: 0,78, inte signifikant). I den finala analysen är medianöverlevnaden för kombinationsarmen

75 veckor, medan medianöverlevnaden för enbart capecitabin är 64,7 veckor (HR 0,87, KI 0,71–1,08,  $p = 0,210$ ) [5].

Dessa data kan också, med sedvanlig varsamhet, studeras jämfört med von Minckwitz med flera, GBG 26-studien. (JCO 27; 1999–2006; 2009), med uppdatering 2011 [6]. Patienter i denna GBG 26-studie, hade tidigare fått trastuzumabterapi och randomiserades mellan capecitabin plus trastuzumab jämfört med enbart capecitabin. Medianöverlevnaden var 20,6 månader för singelarmterapi med capecitabin, och 24,9 månader för kombinationsarmen (HR 0,94, KI 0,65–1,35,  $p = 0,73$ ).

### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Lapatinib har även en annan biverkningsprofil än trastuzumab med mer gastrointestinala problem och levertoxicitet. Hjärttoxiciteten kan dock möjligen vara mindre markerad med lapatinib.

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

I granskningen ingår en studie [1] som jämför kombinationen capecitabin och lapatinib med capecitabin och trastuzumab för totalt 540 patienter. Av dessa hade 326 tidigare fått behandling med trastuzumab medan 214 patienter inte hade fått det. Studiens primära målsättning var att påverka förekomsten av metastaser i centrala nervsystemet (CNS-metastaser). Men studien avslutades i förtid eftersom en interimanalys visade att den inte hade möjlighet att bli positiv. Hypotesen var att lapatinib i kombination med capecitabin skulle vara et värdefullt alternativ, framför allt avseende en förbättrad sjukdomskontroll i CNS (eftersom lapatinib är en liten molekyl med god CNS penetration) efter progress på trastuzumab, samt skulle vara statistiskt signifikant bättre [2, 4, 5].

För att få en korrekt och rättvisande bild av respektive medicinsk effekt, är det viktigt att även ta med studier som är citeringsbara, men där det av olika skäl inte finns fullständiga publikationer än. Läkemedelsverket har publicerat information om lapatinib som visar på detta [7].

### *Saknas någon information i studierna?*

Ingen relevant information saknas i studierna.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet.

### *Referenser*

1. Pivotal. CEREBEL (EGF111438): An open label randomized phase III study comparing the incidence of CNS metastases in patients with HER2+ metastatic breast cancer, treated with lapatinib plus capecitabine versus trastuzumab plus capecitabine.”, Ann Oncol; 23 (suppl 9): ix5 abstract LBA11, 2012). 2012.

2. Geyer, CE, Forster, J, Lindquist, D, Chan, S, Romieu, CG, Pienkowski, T, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2006; 355(26):2733-43.
3. Karen A. Gelmon, FB, Bella Kaufman, David Huntsman, Alexey Manikhas, Angelo Di Leo, Miguel Martin, Lee Steven Schwartzberg, Susan Faye Dent, Susan Ellard, Katia Sonia Tonkin, Yasir M. Nagarwala, Kathleen I. Pritchard, Timothy Joseph Whelan, Dora Nomikos, Judy-Anne W. Chapman, Wendy Parulekar. Open-label phase III randomized controlled trial comparing taxane-based chemotherapy (Tax) with lapatinib (L) or trastuzumab (T) as first-line therapy for women with HER2+ metastatic breast cancer: Interim analysis (IA) of NCIC CTG MA.31/GSK EGF 108919. 2012 ASCO Annual Meeting Chicago, Illinois; 2012.
4. Cameron, D, Casey, M, Press, M, Lindquist, D, Pienkowski, T, Romieu, CG, et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat.* 2008; 112(3):533-43.
5. Cameron, D, Casey, M, Oliva, C, Newstat, B, Imwalle, B, Geyer, CE. Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial. *Oncologist.* 2010; 15(9):924-34.
6. von Minckwitz, G, Schwedler, K, Schmidt, M, Barinoff, J, Mundhenke, C, Cufer, T, et al. Trastuzumab beyond progression: overall survival analysis of the GBG 26/BIG 3-05 phase III study in HER2-positive breast cancer. *Eur J Cancer.* 2011; 47(15):2273-81.
7. Läkemedelsverket. hälso-och-sjukvårds förskrivning DHPC-TYVERB-(lapatinib). 2012-12-11.

**Rad:** B081

**Tillstånd:** Bröstcancer, fjärrmetastaser, HER2-positiv och hormonreceptorpositiv

**Åtgärd:** Endokrin behandling med tillägg av trastuzumab eller lapatinib

#### Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

#### Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har mycket stor svårighetsgrad och att åtgärden ger liten till måttlig effekt.

Kommentar: Åtgärden ger liten tilläggseffekt jämfört med endokrin behandling samtidigt som den ger mer biverkningar. Kemoterapikombinationer med HER-2 blockad ger ”alltid bättre effekter”.

#### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet innebär en mycket stor sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär en mycket stor påverkan på livskvalitet och mycket stor påverkan på livslängd. Metastatisk bröstcancer är ett obotligt tillstånd, men behandling kan ge en signifikant förlängd överlevnad.

#### Vilken effekt har åtgärden?

#### Slutsatser

Vid fjärrmetastaserad HER2-positiv och hormonreceptorpositiv bröstcancer ger endokrin behandling (anastrozol eller letrozol) med tillägg av trastuzumab eller lapatinib

- 2,4–5,2 månaders förlängd progressionsfri överlevnad jämfört med endokrin behandling (hög evidensstyrka)
- ingen effekt på totalöverlevnad jämfört med endokrin behandling (hög evidensstyrka)
- mer biverkningar grad 3–4 jämfört med endokrin behandling (hög evidensstyrka).

Progressionsfri överlevnad var statistiskt signifikant förbättrad för kombinationsbehandlingen med trastuzumab, 4,8 jämfört med 2,4 månader ( $p = 0,0016$ ). Ingen överlevnadsskillnad sågs mellan behandlingsarmarna. I registreringsstudien var den objektiva partiella tumörresponsen högre för behandling med anastrozol och trastuzumab, 20,3 procent respektive 6,8 procent ( $p = 0,18$ ). Vid analysen av tumörrespons så var 148 personer tillgängliga för utvärdering [1].



För den HER2-positiva gruppen ökade kombinationsbehandling med lapatinib den progressionsfria överlevnaden till 8,2 månader jämfört med 3,0 månader för singelbehandling med letrozol (HR 0,71, KI 0,53–0,96,  $p = 0,019$ ). Överlevnadskurvan skilde sig inte mellan letrozol enbart jämfört med kombinationsarmen [2].

Data från dessa två studier är tydligt annorlunda än vad man ser i studier med kemoterapi med tillägg av trastuzumab. Där ger tillägg av trastuzumab tydliga och statistiskt signifikanta medianöverlevnadsförbättringar på i storleksordningen 5–8,5 månader [3, 4]. I analysen av patienter som inte överkorsats till trastuzumabtillägg vid progression, på enbart docetaxel, är medianöverlevnadsförbättringen för kombinationen 14 månader [4].

### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Kombinationsbehandling med trastuzumab ger mer biverkningar än enbart endokrin behandling. Biverkningar grad 3–4 var något mer frekvent förekommande i kombinationsarmen med trastuzumab, 28 procent jämfört med 16 procent [1].

Kombinationsbehandling med lapatinib ger mer biverkningar än enbart endokrin behandling. I biverkningarna som analyserades på hela populationen [2] låg alltså även de HER2-negativa patienterna statistiskt signifikant högre avseende diarré (10 respektive 1 procent) och hudutslag (1 respektive 0 procent).

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

I denna granskning ingår registreringsstudien [1] som undersöker kombinationen anastrozol och trastuzumab hos 207 personer. Det ingår även en studie [2] som jämför letrozol i kombination med lapatinib. Där randomiserades 1 286 patienter med hormonreceptorpositiv och recidiverande bröstcancer mellan letrozol och placebo, jämfört med letrozol och lapatinib. Som förväntat hade få av dessa patienter en HER2-positiv sjukdom, totalt 219 patienter varav 111 i kombinationsarmen och 108 patienter i letrozolgruppen.

### *Saknas någon information i studierna?*

Det saknas information om livskvalitet i studierna.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet.

### *Referenser*

1. Kaufman, B, Mackey, JR, Clemens, MR, Bapsy, PP, Vaid, A, Wardley, A, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-

- positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol.* 2009; 27(33):5529-37.
2. Johnston, S, Pippen, J, Jr., Pivot, X, Lichinitser, M, Sadeghi, S, Dieras, V, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009; 27(33):5538-46.
  3. Slamon, DJ, Leyland-Jones, B, Shak, S, Fuchs, H, Paton, V, Bajamonde, A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med.* 2001; 344(11):783-92.
  4. Marty, M, Cognetti, F, Maraninchi, D, Snyder, R, Mauriac, L, Tubiana-Hulin, M, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol.* 2005; 23(19):4265-74.

**Rad:** B082a

**Tillstånd:** Bröstcancer, metastaser, hormonreceptorpositiv, postmenopaus

**Åtgärd:** Palliativ behandling i andra linjen med aromatashämmare

#### Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

#### Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har mycket stor svårighetsgrad och att åtgärden ger liten till måttlig effekt.

#### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär en stor påverkan på livskvalitet och stor påverkan på livslängd.

#### Vilken effekt har åtgärden?

#### Slutsatser

För postmenopausala kvinnor med metastaserad, hormonreceptorpositiv bröstcancer ger åtgärden aromatashämmare i andra linjen

- en relativt minskad risk med 20 procent för förtida död med anastrozol och exemestan, (hazard ratio (HR) 0,80, konfidensintervall, KI

0,66–0,96). En absolut minskning med 5–10 procent (hög evidensstyrka)

- en relativt förbättrad progressionsfri överlevnad på 18–20 procent med letrozol och exemestan (HR: 0,80–0,82) jämfört med megesterolacetat (måttlig evidensstyrka)
- en relativt försämrade progressionsfri överlevnad på 34 procent med anastrozol jämfört med fulvestrant (måttlig evidensstyrka)
- en klinisk nytta i 32–35 procent av fallen (måttlig evidensstyrka)
- ett objektiva svar på behandlingen i 12–15 procent (måttlig evidensstyrka).

### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Från Gibson med flera [1] finns även en stor mängd data avseende biverkningar för aromatashämmarna jämfört med annan endokrin behandling. Patienter per biverkningsanalys varierade mellan 1 394 och 5 623.

Aromatashämmare ger inte mer värmevallningar, illamående, kräkningar eller diarréer jämfört med tamoxifen respektive fulvestrant.

Jämfört med megesterolacetat (MA) så ger aromatashämmare mer värmevallningar, illamående, kräkningar och diarréer.

Data från 1 394 patienter visade inte någon skillnad i artralgi mellan de som fått aromatashämmare jämfört med annan endokrin behandling. Behandling med aromatashämmare gav färre tromboemboliska händelser jämfört med tamoxifen.

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

I granskningen ingår 3 studier [2-4] gällande postmenopausala kvinnor med spridd bröstcancer som fått aromatashämmare i andra linjen (antingen efter progress under eller efter avslutad adjuvant endokrin behandling med tamoxifen eller efter progress på första linjens endokrina behandling vid spridd sjukdom). De tre studierna jämför en av vardera av de tre moderna aromatashämmarna (anastrozol, letrozol och exemestan) mot megesterolacetat [3-5]. I en av de två översiktsartiklarna med metaanalyser som också redovisas i tabellform så ingår ytterligare studier med tredje linjens moderna aromatashämmare som andra linjens behandling jämfört med fulvestrant [1].

Buzdar med flera [5] är en kombinerad analys av 2 randomiserade fas III-multicenterstudier, där båda var dubbelblinda avseende två olika doser av anastrozol, men öppna för megesterolacetat (MA) genomförda av Arimidex Study Group [2, 5]. Totalt omfattade den kombinerade analysen 764 patienter och hade en uppföljningstid på 31 månader. Resultat från 516 av dessa patienter (263 patienter som fått anastrozol 1mg/dag jämfört med 253 som fått 160 mg megesterolacetat (MA)/dag) är intressanta för denna frågeställning och behandlas dessutom i 3 olika översiktsartiklar med metaanalyser [1, 7, 8], vilka också kommenteras.

Resultaten från Buzdar med flera visar på en överlevnadsvinst för de som fått anastrozol jämfört med de som fått MA på 26,7 jämfört med 22,5 månader, relativ riskreduktion på 22 procent (RR 0,78, KI 0,60–1,0,  $p < 0,025$ ), men ingen signifikant skillnad i tid till progress (4,8 jämfört med 4,6 måna-

der). Ingen statistisk skillnad kunde ses vad det gällde andelen patienter som hade klinisk nytta (42 jämfört med 40 procent) respektive objektiv respons (12,6 jämfört med 12,2 procent) av anastrozol jämfört med MA.

En dubbelblind randomiserad fas III-studie av Dombernowsky med flera [3] omfattar 363 patienter där 189 fick 160 mg MA/d jämfört med 174 stycken som fick 2,5 mg letrozol dagligen. De påvisade en trend av förbättrad tid till progress för letrozol (5,6 månader) jämfört med MA (5,5 månader) ( $p = 0,07$ ), men ingen signifikant skillnad i överlevnad (25,8 jämfört med 21,5 månader). De fann inte heller någon skillnad i andelen patienter som hade klinisk nytta av behandlingen (35 jämfört med 32 procent) men av dem som fick letrozol uppnådde en högre andel objektivt svar på behandlingen jämfört med dem som behandlades med MA (15 jämfört med 12,4 procent,  $p = 0,04$ ). Dessa data behandlas även i 3 översiktsartiklar med metaanalyser [1, 7, 8].

Den steroida aromatashämmaren exemestan jämförs mot MA i en randomiserad, dubbelblind fas III-multicenterstudie med 769 patienter av Kaufmann med flera 2 000 (369 fick 25 mg exemestan/dag jämfört med 403 kvinnor som fick 160 mg MA/dag) [4]. Tid till progress var signifikant längre för dem som fått exemestan (4,7 månader) jämfört med dem som fått MA (3,9 månader) ( $p = 0,04$ ), motsvarande en relativ förbättring på 18 procent (hazard ratio (HR) 0,82, konfidensintervall (KI) 0,70–0,97). Vid publicering år 2000 var medianöverlevnad inte nådd, men uppgavs för dem med MA till 28,4 månader vilket gav en relativ minskning av dödligheten med 23 procent (HR 0,77, KI 0,59–0,99,  $p = 0,046$ ). Ingen skillnad i andel som uppvisade klinisk nytta (37 jämfört med 35 procent) eller andel som erhöll objektivt svar på behandlingen (15 jämfört med 12,4 procent).

I en metaanalys av Messori med flera [7] ser man att rekonstruktion av data för överlevnad stämmer väl överens med publicerade originaldata. Man gör sedan en sammantagen analys på överlevnad för de tre studierna som visar en relativt förbättrad överlevnad på 27 procent med aromatashämmare jämfört med MA vid 24 månader (HR 0,79, KI 0,69–0,91,  $p < 0,0011$ ), men det är en stor grad av heterogenitet mellan studierna ( $\chi^2 = 14,8$ , d.f. = 2,  $p < 0,01$ ). De redovisar en retrospektiv inte randomiserad jämförande analys av effekten på överlevnad mellan de olika aromatashämmarna. Effekten på överlevnad anges vara störst för exemestan följt av letrozol och anastrozol i nämnd ordning: anastrozol ( $n = 263$ ) jämfört med letrozol ( $n = 174$ ) (HR 1,17, KI 1,02–1,35,  $p = 0,023$ ). Exemestan ( $n = 366$ ) jämfört med letrozol ( $n = 174$ ) (HR 0,70, KI 0,60–0,82,  $p < 0,001$ ). Återigen poängteras stor heterogenitet mellan studierna varför man även jämfört kontrollgrupperna och redovisar att i Kaufmanns studie [4] så har även kontrollgruppen en klart förbättrad överlevnad jämfört med de andra studiernas kontrollgrupper, vilket skulle kunna förklara resultatet av den retrospektiva inte randomiserade jämförelsen. I detta sammanhang kan nämnas en annan jämförande studie av C Rose med flera från 2003 [9], som är en randomiserad öppen fas III/IV-multicenterstudie med 713 patienter som fick antingen anastrozol 1 mg eller letrozol 2,5 mg med 12 månaders uppföljning. Den visade inte någon skillnad avseende överlevnad, tid till progress eller andel som hade nytta av behandlingen. De som behandlats med letrozol fick i högre grad ett objektivt svar på behandlingen (19,1 jämfört med 12,3 procent,  $p = 0,013$ ).

I en stor systematisk översikt av Cochrane Institute av Gibson med flera över behandling med aromatashämmare till postmenopausala kvinnor med spridd bröstcancer så finns de tre i detalj redovisade studierna ovan med. Dessutom har man i metaanalys inkluderat tillgängliga studier över aromatashämmare jämfört med annan endokrin behandling i sin helhet [1]. Ytterligare studier som adderas är då Mariac med flera (2003) [10] som jämför anastrozol med fulvestrant, Chia med flera (2008) som jämför exemestan med fulvestrant och Buzdar med flera (2001) samt Schmid med flera (2001) som jämför letrozol med MA [11, 12].

En metaanalys avseende överlevnad med data från Dombernowsky med flera [3] och Buzdar med flera [2] (442 patienter fick Megesterolacetat 160 mg/d jämfört med 437 stycken som fått 2,5 mg letrozol (174 patienter) respektive anastrozol 1 mg (263 patienter)) visar en relativt förbättrad överlevnad på 20 procent för dem som fått aromatashämmare (HR 0,80, KI 0,66–0,96,  $p = 0,016$ ) jämfört med annan behandling.

Metaanalys av 2 artiklar med exemestan [11, 12] påvisar ingen signifikant skillnad i överlevnad mellan exemestan och annan behandling (MA respektive fulvestrant) [13, 14].

Metaanalys per aromatashämmare avseende klinisk nytta och objektiva svar på behandling visade inte någon skillnad mellan aromatashämmarna jämfört med annan behandling [1].

### *Saknas någon information i studierna?*

Livskvalitet är inte studerat i någon högre grad och kommenteras bara kort i den systematiska översikten från Cochrane Institute från 2009 av Gibson med flera [1] med att nio studier berörde livskvalitet på något sätt men att redovisningen av data var mycket varierande och mätningarna var gjorda vid olika tidpunkter och med fyra olika livskvalitetsinstrument.

Det finns ett stort antal patienter med okänd hormonreceptorstatus i studierna (cirka 20–40 procent av inkluderade patienter), vilket späder ut data, nytta–risk-balansen blir därigenom sämre.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet.

### *Referenser*

1. Gibson, L, Lawrence, D, Dawson, C, Bliss, J. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; (4):CD003370.
2. Buzdar AU, JS, Vogel CL, Wolter J, Plourde P, Webster A. A phase III trial comparing anastrozole (1 and 10 milligrams), a potent and selective aromatase inhibitor, with megestrol acetate in postmenopausal women with advanced breast carcinoma. Arimidex Study Group. *Cancer.* 1997; 15(79 (4)):730-9.
3. Dombernowsky, P, Smith, I, Falkson, G, Leonard, R, Panasci, L, Bellmunt, J, et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor for

- advanced breast cancer: double-blind randomized trial showing a dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate. *J Clin Oncol*. 1998; 16(2):453-61.
4. Kaufmann, M, Bajetta, E, Dirix, LY, Fein, LE, Jones, SE, Zilembo, N, et al. Exemestane is superior to megestrol acetate after tamoxifen failure in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III randomized double-blind trial. The Exemestane Study Group. *J Clin Oncol*. 2000; 18(7):1399-411.
  5. Buzdar AU, JW, Howell A, Jones SE, Blomqvist CP, Vogel CL, Eiermann W, Wolter JM, Steinberg M, Webster A, Lee D. Anastrozole versus megestrol acetate in the treatment of postmenopausal women with advanced breast carcinoma: results of a survival update based on a combined analysis of data from two mature phase III trials. Arimidex Study Group. *Cancer*. 1998; 15;83(6):1142-52.
  6. Jonat, W, Howell, A, Blomqvist, C, Eiermann, W, Winblad, G, Tyrrell, C, et al. A randomised trial comparing two doses of the new selective aromatase inhibitor anastrozole (Arimidex) with megestrol acetate in postmenopausal patients with advanced breast cancer. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 1996; 32a(3):404-12.
  7. Messori, A, Cattel, F, Trippoli, S, Vaiani, M. Survival in patients with metastatic breast cancer: analysis of randomized studies comparing oral aromatase inhibitors versus megestrol. *Anticancer Drugs*. 2000; 11(9):701-6.
  8. Ingle, JN, Suman, VJ. Aromatase inhibitors for therapy of advanced breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2005; 95(1-5):113-9.
  9. Rose, C, Vtoraya, O, Pluzanska, A, Davidson, N, Gershanovich, M, Thomas, R, et al. An open randomised trial of second-line endocrine therapy in advanced breast cancer. comparison of the aromatase inhibitors letrozole and anastrozole. *Eur J Cancer*. 2003; 39(16):2318-27.
  10. Mauriac, L, Pippen, JE, Quaresma Albano, J, Gertler, SZ, Osborne, CK. Fulvestrant (Faslodex) versus anastrozole for the second-line treatment of advanced breast cancer in subgroups of postmenopausal women with visceral and non-visceral metastases: combined results from two multicentre trials. *Eur J Cancer*. 2003; 39(9):1228-33.
  11. Schmid. Self organizing maps and prognosis of advanced breast cancer patients with bone metastases receiving letrozole or MA. . *Breast Cancer Research and Treatment* 2001;64:77.; 2001.
  12. Buzdar, A, Douma, J, Davidson, N, Elledge, R, Morgan, M, Smith, R, et al. Phase III, multicenter, double-blind, randomized study of letrozole, an aromatase inhibitor, for advanced breast cancer versus megestrol acetate. *J Clin Oncol*. 2001; 19(14):3357-66.
  13. Chia, S, Gradishar, W, Mauriac, L, Bines, J, Amant, F, Federico, M, et al. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with

- hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFACT. J Clin Oncol. 2008; 26(10):1664-70.
14. Kaufmann, M, Bajetta, E, Dirix, LY, Fein, LE, Jones, SE, Zilembo, N, et al. Exemestane improves survival in metastatic breast cancer: results of a phase III randomized study. Clin Breast Cancer. 2000; 1 Suppl 1:S15-8.

**Rad:** B082b

**Tillstånd:** Bröstcancer, metastaser, hormonreceptorpositiv

**Åtgärd:** Palliativ behandling i första och andra linjen med everolimus som tillägg till endokrin behandling

#### Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

#### Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen att tillståndet har mycket stor svårighetsgrad och att åtgärden ger måttlig till stor effekt till en måttlig till mycket hög kostnad per kvalitetjusterade levnadsår.

Kommentar: Långtidsuppföljning för total överlevnad saknas. Risk för allvarliga biverkningar finns.

#### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär en mycket stor påverkan på livskvalitet och stor påverkan på livslängd. Metastatisk bröstcancer är ett obotligt tillstånd, men behandling kan ge en signifikant förlängd överlevnad.

#### Vilken effekt har åtgärden?

#### Slutsatser

För kvinnor med metastaserad, hormonreceptorpositiv bröstcancer ger everolimus som tillägg till endokrin terapi

- 4,1–6,5 månaders förlängd progressionsfri överlevnad (måttlig evidensstyrka)
- en absolut förbättring av objektiv respons med 6,6 procentenheter. Objektiv respons 0,4 procent i kontrollarm jämfört med 7,0 procent i exemestan- plus everolimusgruppen. Ingen skillnad för tamoxifen jämfört med tamoxifen plus everolimus (måttlig evidensstyrka)

- 26–45 procent relativt högre andel som erhåller klinisk nytta av behandlingen (61–81,6 % klinisk nytta för interventionsbehandling jämfört med 42–64,8 % i kontrollarmarna) (måttlig evidensstyrka)
- 0–92 procent relativt högre andel som drabbas av allvarliga biverkningar (måttlig evidensstyrka)
- 18–45 procent relativt lägre risk för förtida död (måttlig evidensstyrka).

### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

I Bolero II-studien rapporterades de vanligaste biverkningarna av grad 3 eller 4 vara stomatit, anemi, dyspné, hyperglykemi, fatigue och pneumonit, vilka alla var något vanligare i gruppen som fått tilläggsbehandling med evorolimus. Andelen som drabbades av dyspné och pneumonit i evorolimusgruppen var 4 procent respektive 3 procent. I exemestangruppen var motsvarande siffror för dyspné 1 procent respektive inga fall. Symtomen på pneumonit är framförallt hosta, dyspné och hypoxi och tillståndet kan vara svårdiagnostiserat framförallt vid milda symtom. Feber kan förekomma vilket då försvårar differentialdiagnostik gentemot bakteriella infektioner. I de flesta fall är evorolimusassocierade pneumonit reversibel, men den har lett till dödsfall [1]. Behandling kan vid behov ges i form av steroider. I en metaanalys som inkluderade studier på bröstcancer, neuroendokrina tumörer och njurcancer såg man pneumonit (alla grader) hos 10,4 procent av de evorolimusbehandlade jämfört med inga i respektive kontrollgrupper [2]. I 2,4 procent var det pneumonit av grad 3–4. I studier på metastaserad bröstcancer beskrivs förekomst av pneumonit (alla grader) i 6–42 procent varav i 0–9 procent av grad 3–4 [1]. Behandling med 10 mg evorolimus/dag gav generellt en högre andel pneumoniter jämfört med 5mg/dag, varför biverkan kan misstänkas vara dosberoende. Förekomst av pneumonit i studierna har inte varit korrelerat till behandlingstid eller samtidig förekomst av lungmetastaser.

I gruppen med kombinationsbehandling evorolimus och exemestan rapporterades 7 dödsfall till följd av allvarlig biverkning (1 procent). Dödsorsak uppgavs vara sepsis (2 stycken), pneumoni (1 stycken), blödning i tumör (1 stycken), cerebrovaskulär incident (1 stycken), njursvikt (1 stycken) och självmord (1 stycken). I exemestangruppen rapporterades ett dödsfall (<1%) till följd av allvarlig biverkan och berodde på pneumoni.

De vanligaste biverkningarna vid kombinationsbehandling tamoxifen och evorolimus var fatigue (72 procent jämfört med 53 procent i tamoxifengruppen), stomatit (56 procent jämfört med 7 procent i tamoxifengruppen), utslag (44 procent jämfört med 7 procent i tamoxifengruppen), anorexi (43 procent jämfört med 18 procent i tamoxifengruppen) och diarré (39 procent jämfört med 11 procent i tamoxifengruppen). Ingen uppges i studien ha dött till följd av biverkning på evorolimus.

På Fass hemsida redovisas en biverkningsprofil på evorolimus baserat på 3 placebokontrollerade, dubbelblinda fas III-studier gjorda på patienter med bröst- och njurcancer samt neuroendokrin tumör i pankreas. De vanligast rapporterade biverkningarna av grad 3–4 (incidens  $\geq$  2% i åtminstone en fas III-studie) var anemi, trötthet, diarré, infektioner, stomatit, hyperglykemi,



trombocytopeni, lymfopeni, neutropeni, hypofosfatemi, hyperkolesterolemi, diabetes mellitus och pneumonit.

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

I granskningen ingår två studier med sammanlagt 835 kvinnor [2, 3]. Den randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerad fas III-studien (BOLERO II) omfattar 724 postmenopausala kvinnor med lokalt avancerad eller metastaserad, hormonreceptorpositiv, HER-2-negativ, bröstcancer som progredierat på anastrozol eller letrozol [2]. De randomiserades till behandling med exemestan och placebo (n = 239) respektive exemestan och everolimus (n = 485). Primär frågeställning var progressionsfri överlevnad. Sekundära frågeställningar var total överlevnad, svar på behandling och biverkningar. Denna studie finns i detalj redovisad i EMAs produktinformation om everolimus [4].

I den randomiserade, öppna, fas II studie (TAMRAD) har 111 stycken postmenopausala kvinnor med hormonreceptor positiv, HER-2 negativ, metastaserad bröstcancer som tidigare progredierat på aromatashämmare inkluderats [3]. De har randomiserats till behandling med tamoxifen (n = 57) eller behandling med tamoxifen och everolimus (n = 54). Primär frågeställning var klinisk nytta av behandling definierat som komplett remission, partiell respons eller stabil sjukdom efter 6 månader. Sekundära frågeställningar var progressionsfri överlevnad samt total överlevnad.

Minskningen av risk för förtida död är större i gruppen med sekundär resistens jämfört med gruppen kvinnor som tidigare uppvisat primär resistens vid behandling med aromatashämmare. För det primära målet i studien, klinisk nytta av behandlingen, så var den större i gruppen med sekundär resistens jämfört med i gruppen med primär resistens. Detta skulle kunna tala för att signalering via mTOR uppregleras framförallt vid sekundär resistens.

Andelen med skelettmetastaser i BOLERO II [2] och TAMRAD [3] var 76 respektive 78 procent. Även förekomsten av visceral metastaser var liknande, 56 respektive 53 procent. I BOLERO II hade 84 procent tidigare svarat på aromatashämmare jämfört med 50 procent av dem som inkluderades i TAMRAD. Resultaten visar på en förhållandevis stor klinisk nytta av behandlingen trots relativt låga procent siffror för objektiv respons, vilket är vanligt förekommande i studier på denna typ av målstyrd behandling. Detta skiljer sig dock från studier avseende traditionella cytostatika där objektiv respons och klinisk nytta generellt inte skiljer sig så mycket åt.

### *Saknas någon information i studierna?*

I BOLERO II skriver författarna kortfattat att förändring av ECOG performance status respektive livskvalitet inte skilde sig mellan grupperna som fick exemestan plus everolimus jämfört med de som fick exemestan och placebo. I TAMRAD finns inget om livskvalitet.

### Hälsoekonomisk bedömning

Vid metastaserad hormonreceptorpositiv bröstcancer medför behandling med everolimus som tillägg till exemestan en måttlig till mycket hög kostnad per kvalitetsjusterade levnadsår.

För ytterligare information avseende vilka antaganden som gjorts i det hälsoekonomiska underlaget och detaljer i den hälsoekonomiska analysen se bilagan för hälsoekonomi.

### Referenser

1. Peddi, PF, Shatsky, RA, Hurvitz, SA. Noninfectious pneumonitis with the use of mTOR inhibitors in breast cancer. *Cancer treatment reviews*. 2014; 40(2):320-6.
2. Yoshinori I, NS, Deleu I, Baselga J, Hortobagyi G, Bachelot T. Incidence, management, and resolution of noninfectious pneumonitis in BOLERO-2. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 561) [accessed 23072013] Available at: <http://meetinglibraryascoorg/content/112409-132>. 2013.
3. Bachelot, T, Bourcier, C, Cropet, C, Ray-Coquard, I, Ferrero, JM, Freyer, G, et al. Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: a GINECO study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012; 30(22):2718-24.
4. EMA, EMA. Afinitor : EPAR - Product Information. [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu); 2009-2013.

**Rad:** B083

**Tillstånd:** Bröstcancer, har tidigare svarat på endokrin behandling, postmenopaus

**Åtgärd:** Palliativ behandling i andra och tredje linjens endokrina behandling med exemestan

#### Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

#### Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har mycket stor svårighetsgrad och att åtgärden ger liten effekt.

#### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär en mycket stor påverkan på livskvalitet och mycket stor påverkan på livslängd.

## Vilken effekt har åtgärden?

### Slutsatser

För postmenopausala kvinnor med bröstcancer som tidigare svarat på endokrin behandling ger exemstan i andra eller tredje linjens behandling

- en 5-procentig absolut förbättrad överlevnad jämfört med megesterolacetat, 23 procent relativ minskning av död i förtid, (hazard ratio (HR) 0,77, konfidensintervall (KI) 0,59–0,99,  $p = 0,04$ ) (hög evidensstyrka).

Medianöverlevnad för megesterolacetat var 28,4 månader medan medianöverlevnad för exemstan inte uppnåts. I den 25:e percentilen var överlevnaden 17,1 månader (hög evidensstyrka).

För postmenopausala kvinnor med bröstcancer som tidigare svarat på endokrin behandling ger exemstan i andra eller tredje linjens behandling

- en 2-procentig absolut förbättrad progressionsfriöverlevnad, 18 procent relativ förbättring med 4,7 månader jämfört med 3,9 månader, 0,8 månaders skillnad (HR 0,82, KI 0,70–0,97,  $p = 0,023$ ) (hög evidensstyrka)
- ingen skillnad i tid till progress jämfört med fulvestrant (måttlig evidensstyrka)
- en klinisk nytta (CR + PR + SD  $\geq 24$  veckor) i 31,5–37,4 procent av fallen. Varaktigheten av klinisk nytta var i median 8,3–15 månader (hög evidensstyrka)
- ett objektiva svar (CR + PR) på behandlingen i 6,7–15 procent av fallen, vilket varade i 9,8 månader–19 månader (hög evidensstyrka).

Postmenopausala kvinnor med bröstcancer som tidigare svarat på endokrin behandling får i sammanställning av dessa studier med exemstan i andra eller tredje linjens behandling en förbättrad livskvalitet jämfört med dem som fått megesterolacetat, och likvärdig livskvalitet jämfört med dem som fått fulvestrant, men detta är inte undersökt respektive redovisat på så sätt att det kan användas för evidensgradering.

I en systematisk översikt från Cochrane Institute av aromatashämmare i sin helhet har man gjort en metaanalys av de två i detalj redovisade studierna av Kaufmann [1] och Chia [2] avseende tid till progress. De visar inte någon fördel för exemstan jämfört med annan endokrin behandling i andra linjen, men det är stor heterogenitet mellan studierna (HR: 0,91; KI: 0,72–1,14) [3].

I en översiktsartikel av Beresford med flera från 2011 [4] rapporteras tid till progress på 3,7–5,2 månader när exemstan getts efter en inte steroid aromatashämmare (inklusive fulvestrant respektive aminogluthetimid). Samma genomgång av 10 studier visade på 12–55 procent klinisk nytta av behandlingen, medan objektiv respons noterades hos 2–7 procent. Biverkningar har registrerats i 24–77 procent av fallen. En av tio studier var randomiserad och dubbelblind, men övriga nio studier var antingen inte rando-

miserade jämförande studier eller observationsstudier varför det vetenskapliga bevisvärdet fortfarande får anses lågt.

Följande data från två artiklar styrker de två studierna Kaufmann med flera [1] och Chia med flera [2], men ingår inte i slutsatsen eftersom deras bevisvärde på egen hand är lågt.

Tredje linjens endokrina behandling med exemestan inom ramen för en fas II-studie med 60 postmenopausala kvinnor med spridd bröstcancer (stadium IV), som behandlats med tamoxifen och en icke-steroid aromatashämmare innan, resulterade i 20 procent objektiv tumörrespons (12 av 60 patienter) respektive 38,3 procent klinisk nytta av behandlingen [5]. Denna studie stängdes innan det bestämda antalet patienter inkluderats, vilket resulterade i att studien inte har någon statistisk styrka [6].

En retrospektiv analys av journaler på 114 patienter med spridd bröstcancer som fått behandling med exemestan efter progress på en icke-steroid aromatashämmare redovisar klinisk nytta i 46 procent av fallen (i 33 procent av fallen med visceral metastaser). Tid till progress var 18 veckor och överlevnad i median 61 veckor [7].

#### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

I Kaufmann med flera [1] anges andelen som fått någon biverkan till 79,3 procent medan motsvarande siffra inte finns redovisad i Chia med flera [2]. Artralgi upplevs som ett stort besvär i vardagens kliniska situationer, men anges i ena studien enbart till 5 procent och i den andra finns det inte med bland dem som räknas upp som biverkan (måste ha registrerats för mer än 2 procent av de inkluderade).

De vanligast registrerade biverkan anges vara värmevallning (11,5–12,6 procent), illamående (7,9–9,2 procent) och trötthet (7,5–10 procent).

#### *Vilka studier ingår i granskningen?*

I granskningen ingår en randomiserad, dubbelblind fas III-multicenterstudie med 769 patienter (366 fått 25 mg exemestan/dag, 403 fått 160 mg megestrolacetat (MA)/dag). Uppföljningstiden var 38 månader [1].

I granskningen ingår även en randomiserad, dubbelblind fas III-studie med placebo som gått på flera centrum med 693 patienter (351 stycken fick 250 mg fulvestrant intramuskulärt var fjärde vecka efter bolusdos, 342 stycken fick 25 mg exemestan per dos dagligen). Patienterna följdes fram till att de dog [2].

Utöver dessa två studier ingår även relevanta data från en systematisk översikt från Cochrane Institute av aromatashämmare samt data från en översiktsartikel om exemestan givet efter en icke-steroid aromatashämmare [3, 4].

#### *Saknas någon information i studierna?*

En observation är att i studien av Chia med flera [2] används 250 mg fulvestrant medan standarddos numera är 500 mg på grund av att den högre dosen i en fas III-studie (CONFIRM: NCT00099437) visat sig ge längre progressionsfri överlevnad 6,5 jämfört med 5,5 månader (HR 0,80, KI 0,68–

0,94,  $p = 0,006$ ). Den högre dosen visade även en trend till bättre total överlevnad 25,1 jämfört med 22,8 månader (HR 0,84, KI 0,69–1,03,  $p = 0,091$ ) [8]. Det finns dock två mindre fas II-studier, FINDER1 respektive FINDER2, som inte har visat på bättre effekt med den högre dosen [9][10].

I Kaufmann med flera [1] anges andelen som fått någon biverkan till 79,3 procent medan motsvarande siffra inte finns redovisad i Chia med flera. [2] Artralgi upplevs som ett stort besvär i vardagens adjuvanta kliniska situationer, men anges i ena studien enbart till 5 procent och i den andra finns det inte med bland dem som räknas upp som biverkan (måste ha registrerats för mer än 2 procent av de inkluderade). Sannolikt har många redan vid inklusion ledvärk till följd av tidigare cytostatika och endokrin behandling varför ytterligare ledvärk möjligen inte är ett problem.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet.

### *Referenser*

1. Kaufmann, M, Bajetta, E, Dirix, LY, Fein, LE, Jones, SE, Zilembo, N, et al. Exemestane improves survival in metastatic breast cancer: results of a phase III randomized study. *Clin Breast Cancer*. 2000; 1 Suppl 1:S15-8.
2. Chia, S, Gradishar, W, Mauriac, L, Bines, J, Amant, F, Federico, M, et al. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFACT. *J Clin Oncol*. 2008; 26(10):1664-70.
3. Gibson, L, Lawrence, D, Dawson, C, Bliss, J. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; (4):CD003370.
4. Beresford, M, Tumor, I, Chakrabarti, J, Barden, J, Rao, N, Makris, A. A qualitative systematic review of the evidence base for non-cross-resistance between steroidal and non-steroidal aromatase inhibitors in metastatic breast cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2011; 23(3):209-15.
5. Fernandopulle, SM, Cher-Siangang, P, Tan, PH. Breast carcinoma in women 35 years and younger: a pathological study. *Pathology*. 2006; 38(3):219-22.
6. Campos, SM, Guastalla, JP, Subar, M, Abreu, P, Winer, EP, Cameron, DA. A comparative study of exemestane versus anastrozole in patients with postmenopausal breast cancer with visceral metastases. *Clin Breast Cancer*. 2009; 9(1):39-44.
7. N. Steele, , J. Zekrib, R. Coleman, R. Leonard, K. Dunn, A. Bowmana, et al. Exemestane in metastatic breast cancer: Effective therapy after third-generation non-steroidal aromatase inhibitor failure. *The Breast*; 2006.

8. Di Leo, A, Jerusalem, G, Petruzelka, L, Torres, R, Bondarenko, IN, Khasanov, R, et al. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010; 28(30):4594-600.
9. Pritchard, KI, Rolski, J, Papai, Z, Mauriac, L, Cardoso, F, Chang, J, et al. Results of a phase II study comparing three dosing regimens of fulvestrant in postmenopausal women with advanced breast cancer (FINDER2). *Breast Cancer Res Treat*. 2010; 123(2):453-61.
10. Ohno, S, Rai, Y, Iwata, H, Yamamoto, N, Yoshida, M, Iwase, H, et al. Three dose regimens of fulvestrant in postmenopausal Japanese women with advanced breast cancer: results from a double-blind, phase II comparative study (FINDER1). *Ann Oncol*. 2010; 21(12):2342-7.

**Rad:** B084

**Tillstånd:** Bröstcancer, metastaser, hormonreceptorpositiv postmenopaus

**Åtgärd:** Palliativ behandling i andra och tredje linjen med Fulvestrant

#### Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

#### *Motivering till rekommendation*

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har mycket stor svårighetsgrad och att åtgärden ger liten effekt.

Kommentar: Det är viktigt att fulvestrant ges i "dubbel dos" (500 mg) eftersom den ger bättre effekt än standarddosen på 250 mg.

#### *Hur allvarligt är tillståndet?*

Tillståndet har en mycket stor sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär en stor påverkan på livskvalitet och stor påverkan på livslängd.

#### *Vilken effekt har åtgärden?*

#### *Slutsatser*

För postmenopausala kvinnor med metastaserad, hormonreceptorpositiv bröstcancer ger åtgärden fulvestrant i andra och tredje linjen

- ingen skillnad vad gäller progressionsfri överlevnad jämfört behandling med anastrozol och exemestan (måttlig evidensstyrka)

- klinisk nytta i 32–44 procent av fallen, ingen skillnad jämfört med behandling med anastrozol och exemestan (måttlig evidensstyrka)
- objektiv respons i 7,4–20,7 procent av fallen, ingen skillnad jämfört med behandling med anastrozol och exemestan (måttlig evidensstyrka)
- inte mer biverkningar än behandling med aromatashämmare (måttlig evidensstyrka)
- inte sämre livskvalitet än behandling med aromatashämmare (låg evidensstyrka).

Som tillägg kan nämnas FACT-studien [1], en randomiserad fas III-studie med 514 patienter där fulvestrant givet som första linjens endokrina behandling i kombination med anastrozol vid återfall av hormonreceptor positiv bröstcancer hos postmenopausala kvinnor gav likvärdig effekt med anastrozol enbart. Tid till progress var 10,8 jämfört med 10,2 månader (hazard ratio (HR) 0,99, konfidensintervall (KI) 0,81–1,20) och medianöverlevnad 37,8 jämfört med 38,2 månader (HR 1,0, KI 0,76–1,32) [1]. Denna kombination med fulvestrant och anastrozol visade dock på en till stora delar annan bröstcancerkohort i en nyligen publicerad studie signifikant bättre tid till progress jämfört med anastrozol enbart på 15 jämfört med 13,5 månader (HR: 0,80, KI: 0,68–0,94). Överlevnaden var också signifikant bättre med kombinationsbehandling, 47,7 jämfört med 41,3 månader (HR: 0,81, KI: 0,65–1,00) [2]. Anledningen till det annorlunda resultatet i SWOG-studien är sannolikt att en relativt hög andel inkluderades med primärt generaliserad bröstcancer, alltså utan tidigare behandling, och att en mindre del av patienterna hade fått adjuvant endokrin behandling samt att SWOG-studien var större med drygt 700 randomiserade patienter jämfört med FACT-studien [1].

#### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Totala mängden biverkningar respektive allvarlighetsgraden av dessa var lika mellan dem som fått fulvestrant jämfört med aromatashämmare. Smärta vid injektionsstället uppstår förstås enbart vid behandling med fulvestrant som ges som intramuskulär injektion i skinkan och rapporterades i 1–9 procent av injektionerna. För övrigt uppgavs de vanligaste biverkningarna för fulvestrant vara trötthet (6–31 procent), illamående (7–30 procent), värmevallningar (9–20 procent) och muskel- och skelettsmärta (4–29 procent), vilket inte skilde sig jämfört med biverkningar på aromatshämmare.

#### *Vilka studier ingår i granskningen?*

I granskningen ingår 4 randomiserade kontrollerade fas III-studier med totalt 1 778 patienter (878 har erhållit aromatashämmare jämfört med 900 som fått faslodex). EFACT-studien [3], 0021-studien [4] samt en multicenterstudie från Kina [5] var dessutom dubbelblinda med matchande placebo. Studie 0020 [6] var en öppen studie utan placebo. De har en uppföljningstid på 13–17 månader [5] (Xu med flera redovisar inte uppföljningstid i median).

Studierna ingår som en del i översiktsartiklar och en metaanalys vilka också gör slutsatser i överensstämmelse med vad som här redovisas vad det gäller effektmåten, men noterar också heterogenitet avseende studierna, bristande säkerställande av hormonreceptorpositivitet av metastas som ett observandum [7-9].

### *Saknas någon information i studierna?*

I studien av Xu med flera består patienterna av både kvinnor med återfall efter adjuvant endokrin behandling och kvinnor som progredierat på första linjens endokrina behandling given vid spridd sjukdom [5]. Det hade förstås varit intressant att veta fördelningen av dessa. Behandlingsgrupperna anges vara lika, med enda förbehållet att de som fått fulvestrant möjligen i större utsträckning fått två linjers cytostatikabehandling jämfört med en bland de som randomiserats till anastrozolbehandling. Det redovisas inte att alla återfall är histologiskt verifierat hormonreceptorpositiva. Sannolikt kan det således ingå kvinnor med inte endokrint känsliga tumörer i studierna där man inte kan förvänta sig någon effekt av vare sig aromatashämmare eller fulvestrant.

En observation är att studierna har gjorts med 250 mg fulvestrant medan standard numera är 500 mg på grund av att den högre dosen i en fas III-studie (CONFIRM: NCT00099437) visat sig ge längre progressionsfri överlevnad (HR 0,80, KI 0,68–0,94,  $p = 0,006$ ). Den högre dosen visade även en trend till bättre total överlevnad på 25,1 månader jämfört med 22,8 månader (HR 0,84, KI 0,69–1,03,  $p = 0,091$ ) [10]. Det finns dock två mindre fas II-studier, FINDER1 respektive FINDER2, som inte har visat på bättre effekt med den högre dosen [11, 12].

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet.

### *Referenser*

1. Bergh J, JP, Lidbrink EK, Trudeau M, Eiermann W, Brattström D, Lindemann JP, Wiklund F, Henriksson R. FACT: an open-label randomized phase III study of fulvestrant and anastrozole in combination compared with anastrozole alone as first-line therapy for patients with receptor-positive postmenopausal breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012; Jun 1(30(16)):1919-25.
2. Mehta RS, BW, Albain KS, Vandenberg TA, Dakhil SR, Tirumali NR, Lew DL, Hayes DF, Galow JR, Livingston RB, Hortobagyi GN. Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012; Aug 2(367(5)):435-44.
3. Chia, S, Gradishar, W, Mauriac, L, Bines, J, Amant, F, Federico, M, et al. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with



- hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFECT. *J Clin Oncol*. 2008; 26(10):1664-70.
4. Osborne, CK, Pippen, J, Jones, SE, Parker, LM, Ellis, M, Come, S, et al. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial. *J Clin Oncol*. 2002; 20(16):3386-95.
  5. Xu, B, Jiang, Z, Shao, Z, Wang, J, Feng, J, Song, S, et al. Fulvestrant 250 mg versus anastrozole for Chinese patients with advanced breast cancer: results of a multicentre, double-blind, randomised phase III trial. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011; 67(1):223-30.
  6. Howell, A, Robertson, JF, Quaresma Albano, J, Aschermannova, A, Mauriac, L, Kleeberg, UR, et al. Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. *J Clin Oncol*. 2002; 20(16):3396-403.
  7. Fleming, J, Madarnas, Y, Franek, JCDSG. Fulvestrant for systemic therapy of locally advanced or metastatic breast cancer in postmenopausal women: guideline recommendations (Structured abstract). 2008.
  8. Buzdar, AU, Robertson, JF. Fulvestrant: pharmacologic profile versus existing endocrine agents for the treatment of breast cancer. *Ann Pharmacother*. 2006; 40(9):1572-83.
  9. Valachis, A, Mauri, D, Polyzos, NP, Mavroudis, D, Georgoulas, V, Casazza, G. Fulvestrant in the treatment of advanced breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2010; 73(3):220-7.
  10. Di Leo, A, Jerusalem, G, Petruzella, L, Torres, R, Bondarenko, IN, Khasanov, R, et al. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010; 28(30):4594-600.
  11. Pritchard, KI, Rolski, J, Papai, Z, Mauriac, L, Cardoso, F, Chang, J, et al. Results of a phase II study comparing three dosing regimens of fulvestrant in postmenopausal women with advanced breast cancer (FINDER2). *Breast Cancer Res Treat*. 2010; 123(2):453-61.
  12. Ohno, S, Rai, Y, Iwata, H, Yamamoto, N, Yoshida, M, Iwase, H, et al. Three dose regimens of fulvestrant in postmenopausal Japanese women with advanced breast cancer: results from a double-blind, phase II comparative study (FINDER1). *Ann Oncol*. 2010; 21(12):2342-7.

**Rad:** B089

**Tillstånd:** Bröstcancer, fjärrmetastaser

**Åtgärd:** Palliativ behandling med kemoterapi och tillägg av bevacizumab

#### Rekommendation

I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

#### Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har mycket stor svårighetsgrad och att åtgärden har liten effekt till mycket hög kostnad per effekt.

#### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär en mycket stor påverkan på livskvalitet och mycket stor påverkan på livslängd. Spridd metastatisk bröstcancer är en obotlig sjukdom, men sjukdomsförloppet kan sträcka sig över många år.

Med modern antitumoralbehandling, inkluderande endokrina läkemedel och cytostatika samt HER2-interagerande läkemedel till patienter med HER2-överuttryck når man i många fall en tydligt förlängd överlevnad. För patienter med HER2-negativ sjukdom och vars tumör inte heller uttrycker steroidreceptorer (så kallad trippel negativ sjukdom) finns relativt få behandlingsmöjligheter. Det är främst inom denna patientgrupp som bevacizumab har kommit till användning.

#### Vilken effekt har åtgärden?

#### Slutsatser

För kvinnor med metastaserad bröstcancer ger bevacizumab som tillägg till kemoterapi jämfört med enbart kemoterapi

- en signifikant förlängning av progressionsfri överlevnad motsvarande en hazard ratio (HR) på 0,68 (konfidensintervall (KI) 0,56–0,81) för första linjens terapi (hög evidensstyrka)
- en icke signifikant förlängning av progressionsfri överlevnad motsvarande en HR på 0,86 (KI 0,69–1,07) för andra linjens terapi (hög evidensstyrka)
- ingen signifikant förlängd överlevnad för första linjens terapi (HR: 0,95, KI: 0,85–1,05) och för andra linjens terapi (HR 0,95, KI 0,71–1,14) (hög evidensstyrka)
- en ökad risk för hypertension (relativ risk (RR) 5,15, KI 1,60–16,6, absolut riskökning 4,5 %) (hög evidensstyrka).
- en ökad risk för proteinuri (RR 9,55, KI 3,44–26,5) (hög evidensstyrka).

### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Den mest förekommande allvarliga biverkan var hypertension.

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

Denna genomgång är baserad på en metaanalys med totalt 3 841 patienter [1]. Data är inte tillgängliga för 462 patienter. Studiernas storlek varierade från 462 till 736 patienter per studie.

I studierna ingick capecitabin, docetaxel och veckovis paklitaxel kombinerat med bevacizumab. Bevacizumab är tillsammans med docetaxel undersökt i två olika dosnivåer, 7,5 mg/kg respektive 15 mg/kg. Sistnämnda har använts för ett par av de andra studierna.

Intresset för analys av bevacizumab uppkom genom det tydligt positiva resultatet för progressionsfri överlevnad, men inte någon överlevnadsvinst i studien där bevacizumab kombinerades med paklitaxel [2]. Efter denna initialt positiva studie gjordes ett stort antal studier som aldrig någonsin visade någon överlevnadsvinst med tillägget av bevacizumab. I första linjens terapi fann man ett formellt statistiskt signifikant tilläggsvärde för progressionsfri överlevnad, men detta har inte översatts i någon total överlevnadsvinst.

Notabelt är att bevacizumab på teoretiska grunder borde ha ett intressant tilläggsvärde, men hittills gjorda studier har alltså varit negativa. En av förklaringarna skulle kunna vara att man inte har identifierat rätt patientgrupp för denna terapi.

### *Saknas någon information i studierna?*

Studierna har i stort sett saknat analyser avseende behandlingsprediktiva markörer i cirkulationen respektive i adekvata tumörbiopsier. Denna typ av kompletterande studier skulle kunna vara av potentiellt stort värde.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Vid metastaserad bröstcancer medför behandling med bevacizumab i första linjen som tillägg till paklitaxel en mycket hög kostnad per kvalitetsjusterade levnadsår.

För ytterligare information avseende vilka antaganden som gjorts i det hälsoekonomiska underlaget och detaljer i den hälsoekonomiska analysen se bilagan för hälsoekonomi.

### *Referenser*

1. Cuppone, F, Bria, E, Vaccaro, V, Puglisi, F, Fabi, A, Sperduti, I, et al. Magnitude of risks and benefits of the addition of bevacizumab to chemotherapy for advanced breast cancer patients: Meta-regression analysis of randomized trials. *J Exp Clin Cancer Res*. 2011; 30:54.
2. Miller, K, Wang, M, Gralow, J, Dickler, M, Cobleigh, M, Perez, E.A, Shenkier, T, Cella, D, Davidson, N. E. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 26:357, 2666-76.

# Omvårdnad och rehabilitering vid bröstcancer

---

## Därför belyser vi området

Mer än 8 000 individer får en bröstcancerdiagnos varje år. Av alla årliga bröstcancerfall är cirka 30–40 män. Dessa individer ska i princip behandlas som kvinnor med motsvarande stadium och egenskaper.

För att den medicinska diagnostiken och behandlingen av patienter med bröstcancer ska få full effekt i praktiken måste det finnas en välfungerande omvårdnads- och rehabiliteringsverksamhet. Det är denna verksamhet som bland annat planerar och genomför behandlingar, övervakar och förebygger komplikationer samt informerar och stödjer patienten och de närstående.

För att kunna ge god omvårdnad är det viktigt att vårdpersonalen har en god förståelse för hur patienter kan uppleva det att få en cancerdiagnos. Omvårdnaden omfattar patientens hela sjukdomstid, från diagnos, behandling och uppföljning till vård i livets slutskede.

Vården av patienter med cancer blir alltmer komplex i takt med att den medicinska behandlingen utvecklas, vilket också ställer höga krav på omvårdnadsområdet. Omvårdnadsfrågor kan vara svåra att specificera när det gäller avgränsade åtgärder i förhållande till specifika tillstånd, vilket även gör det komplicerat att visa ett enhälligt vetenskapligt stöd jämfört med andra åtgärder. Trots detta är det viktigt att belysa området i nationella riktlinjer eftersom det ger en möjlighet att utvärdera kvaliteten på den omvårdnad som ges. Det gör det även möjligt att identifiera områden där det krävs mer vetenskaplig kunskap. Allteftersom vårdtider på sjukhus minskar, ökar den närståendes vårdande roll. Denna roll kan till exempel innebära stöd för symtomlindring, samordning av vårdinsatser och kontakter, förmedling av information till de professionella vårdgivarna samt hjälp med personlig vård och hushållssysslor.

Att vara i en relation med eller vara närstående till någon som får en allvarlig sjukdom kan inverka på den närståendes egen hälsa och välbefinnande, och kan innebära en risk för en försämrad parrelation. Vissa cancerbehandlingar kan också medföra en risk för att den sexuella funktionen påverkas. Därför belyser vi även åtgärder som utgörs av närståendestöd till par där den ena parten har bröstcancer.

## Detta ingår i området

Patienter som diagnostiseras med cancer upplever ofta en symtombörda i samband med sin behandling. Dessa besvär kan fortsätta och förändras under hela sjukdomsförloppet. Socialstyrelsen belyser därför systematiska bedömningar som är kopplade till åtgärder som syftar till att lindra funktionella, psykiska och sociala problem. Livskvalitet har ökat som utfallsmått

mer i användning än i precision. Det innebär att begreppet inte alltid är vetenskapligt definierat och mätt, och resultaten är därmed svåra att uttolka. Därför har valet fallit på att inkludera specifika utfallsmått som är symtomfokuserade eftersom dessa tydligare kan ge evidens för riktlinjer.

Även symtomlindrande åtgärder ingår i området, till exempel akupunktur vid vallningar, illamående och kräkningar samt fettsugning kombinerad med livslång kompression respektive kompression och tillägg av manuellt lymfdränage eller lymfpulsatorbehandling vid armsvullnad efter bröstkirurgi. Dessutom ingår egenvård i syfte att lindra symtom, såsom antioxidanter och mindfulness för stressreducering, eftersom många patienter använder sig av dessa.

Området omfattar även åtgärder som utgörs av närståendestöd till par där den ena parten har bröstcancer samt stöd i samband med sexuell dysfunktion.

Här ingår även uppföljande åtgärder såsom strukturerad årlig uppföljning med bröstradiologi i minst 5 år respektive strukturerad årlig uppföljning och återgång till mammografiscreening samt tillgång till sjuksköterska för uppföljning av symtom.

Vidare ingår rehabiliteringsinsatser såsom råd om fysisk aktivitet i form av aerobicsträning samt individuell rådgivning om styrketräning.

## Tillstånd och åtgärder

**Rad:** B051

**Tillstånd:** Bröstcancer, opererad, betydande armsvullnad utan pitting

**Åtgärd:** Fettsugning kombinerad med livslång kompression

### Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

### Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har måttlig svårighetsgrad och att åtgärden ger måttlig effekt.

### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet, som är ovanligt, har en måttlig sammanvägd svårighetsgrad då det innebär en måttlig påverkan på livskvaliteten men ingen påverkan på livslängden.

Måttliga eller stora lymfödem är kroniska tillstånd med påverkan på fysisk funktion och livskvalitet, både fysiskt och psykosocialt, och bedöms därför ha en måttlig svårighetsgrad. Påverkan på livskvaliteten uttrycks i kvalitativa intervjustudier men även i livskvalitetsmätningar i jämförelse med bröstcancerpatienter som inte fått lymfödem. En del patienter som har små lymfödem lever också med oron över en försämring.

### Vilken effekt har åtgärden?

#### Slutsatser

Hos kvinnor med opererad bröstcancer och med betydande armsvullnad utan pitting ger fettsugning kombinerad med livslång kompression

- en minskning av volymen på armsvullnaden med 101–118 procentenheter, det vill säga komplett reduktion och till och med en liten överkorrektion (den behandlade armen är något mindre än den friska) (måttlig evidensstyrka)
- en förbättrad livskvalitet med avseende på smärta, problem med aktiviteter i dagliga livet (ADL), svullnadskänsla, tyngdkänsla, och oro (måttlig evidensstyrka).

Armlymfödem som behandlats optimalt med konservativ behandling för att få bort all pitting (4–5 mm kan accepteras) och som fortfarande ger besvärande svullnad kan behandlas med fettsugning för att få bort det nybildade fettet som är den begränsande faktorn för komplett reduktion. Lymfödem på upp till fyra liter har behandlats utan tecken på recidiv under

som mest 15 års uppföljning. Livskvaliteten förbättras signifikant efter operation.

#### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Vid all typ av fettsugning får man en, under cirka 1–3 månader, övergående måttlig nedsättning av känslan i huden. Inga andra biverkningar har rapporterats.

#### *Vilka studier ingår i granskningen?*

Det finns inga systematiska översikter beträffande fettsugning av lymfödem. Det finns tre kontrollerade interventionsstudier [1-3] och två [4, 5] randomiserade kontrollerade studier där effekten av fettsugning bedömts, varav en även har bedömt livskvalitet före och efter behandling. Uppföljningstiden var som mest 5 år. Studierna redovisar absolut och procentuell volymminskning, som sammantaget är den mest adekvata redovisningen. De randomiserade undersökningarna jämförde fettsugning och kontrollerad kompressionsbehandling med enbart kontrollerad kompressionsbehandling. Inga recidiv av lymfödemet noterades. Studien av livskvalitet visade på förbättrad livskvalitet avseende aktiviteter i dagliga livet (ADL) samt minskad smärta, svullnadskänsla, tyngdkänsla och oro jämfört med konservativ behandling.

#### *Saknas någon information i studierna?*

Ingen relevant information saknas i studierna.

#### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet.

#### *Referenser*

1. Brorson, H, Svensson, H. Complete reduction of lymphoedema of the arm by liposuction after breast cancer. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.* 1997; 31(2):137-43.
2. Damstra, RJ, Voesten, HG, Klinkert, P, Brorson, H. Circumferential suction-assisted lipectomy for lymphoedema after surgery for breast cancer. *Br J Surg.* 2009; 96(8):859-64.
3. Schaverien, MV, Munro, KJ, Baker, PA, Munnoch, DA. Liposuction for chronic lymphoedema of the upper limb: 5 years of experience. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2012; 65(7):935-42.
4. Brorson, H, Svensson, H. Liposuction combined with controlled compression therapy reduces arm lymphedema more effectively than controlled compression therapy alone. *Plast Reconstr Surg.* 1998; 102(4):1058-67; discussion 68.
5. Brorson, H, Ohlin, K, Olsson, G, Langstrom, G, Wiklund, I, Svensson, H. Quality of life following liposuction and conservative treatment of arm lymphedema. *Lymphology.* 2006; 39(1):8-25.

**Rad:** B067a

**Tillstånd:** Bröstcancer, opererad, biverkningar (vallningar) av endokrin behandling eller cytostatika

**Åtgärd:** Akupunktur

#### Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

#### Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har måttlig svårighetsgrad och att åtgärden ger måttlig effekt.

#### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig sammanvägd svårighetsgrad då det innebär en måttlig påverkan på livskvalitet men ingen påverkan på livslängd om inte behandlingen avbryts.

Vallningarna och svettningarna kan interferera med det dagliga livet, ge sömnproblem och påverka livskvaliteten. Vissa kvinnor har även så intensiva svettningar att det leder till byte av sängkläder under natten. Återgång till arbetslivet kan påverkas på grund av obehag i sociala situationer och trötthet på grund av sömnstörningar. Minskad följsamhet i den endokrina behandlingen kan försämra prognosen i cancersjukdomen.

#### Vilken effekt har åtgärden?

#### Slutsatser

Hos kvinnor med opererad bröstcancer och med biverkningar (vallningar) av endokrin behandling eller cytostatika har akupunktur

- likartad effekt, det vill säga 50-procentig minskning av antalet vallningar, i likhet med Venlafaxin (antidepressivt läkemedel) vid uppföljning efter 12 veckor (låg evidensstyrka)
- likartad effekt som sham-akupunktur med teleskopnålar på vallningar vid uppföljning efter upp till sex månader (låg evidensstyrka)
- större effekt på vallningar än sham-akupunktur given som minimal akupunktur (låg evidensstyrka)
- likartad effekt som avspänning på vallningar vid upp till sex månaders uppföljning (låg evidensstyrka)
- mindre effekt än endokrin behandling (låg evidensstyrka).

I samtliga studier minskade antalet vallningar vid behandling med manuell akupunktur eller elektroakupunktur med 32–68 procent. Det kan innebära att akupunktur är ett verksamt behandlingsalternativ med få biverkningar jämfört med exempelvis behandling med antidepressivt läkemedel.



I jämförelse med sham-akupunktur syns inga skillnader när teleskopnålar användes, däremot hade akupunktur större effekt än sham-akupunktur. När kontrollgruppen får sham-akupunktur med teleskopnålar som inte penetrerar huden riskerar även den riktiga akupunktören i hög grad att påverkas. För att det inte ska vara uppenbart för patienten vilken akupunkturbehandling hon randomiserats till ges också den riktiga akupunktören genom ett litet plaströr som är påklistrat på huden. Detta förfarande riskerar att nålisättningen sker på ett felaktigt sätt för en optimal akupunkturbehandling. Dessutom måste man ta hänsyn till att akupunktur ges på ett individuellt anpassat sätt i kliniskt bruk. Hänsyn måste tas till patientens allmäntillstånd och dagsform.

#### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Vid behandling med akupunktur rapporterar en studie om mindre blödning och hudrodnad vid insticksstället.

Två av studierna rapporterar inget angående biverkningar. Tre studier rapporterar att inga biverkningar förekommit.

Biverkningar, framför allt i form av yrsel, illamående, sömnproblem och fatigue i samband med Venlafaxinbehandling, rapporteras i en studie.

#### *Vilka studier ingår i granskningen?*

I granskningen ingår en systematisk översikt av Dos Santos [1] där fyra randomiserade kontrollerade studier med akupunktur mot vallningar ingår. Dessa studier har även i flera hänseenden granskats i originalartiklarna, bland annat på grund av vitt skilda kontrollgrupper och resultatredovisningar. I två av studierna har manuell akupunktur jämförts med sham-akupunktur i icke-akupunkturpunkter [2, 3]. I den ena studien [2] innebär sham-akupunktur att teleskopnålar som inte penetrerar huden har använts och i den andra studien [3] innebär det minimal akupunktur. I de andra två studierna jämförs elektroakupunktur med endokrin behandling [4] respektive avspänning [2, 3]. Antalet patienter i de ingående studierna är 37–72 stycken. Antal vallningar har vanligtvis registrerats i dagboksform och uppföljningstiden har i de flesta studier varit åtminstone sex månader.

I granskningen ingår också två randomiserade kontrollerade studier som publicerades senare. I en studie har Walker med flera, 2010 [4], jämfört med manuell akupunktur enligt Traditional Chinese Medicine (TCM) med Venlafaxinbehandling (antidepressivt läkemedel). 50 patienter ingår i studien. I den andra studien har Liljegren med flera [5] inkluderat 84 patienter för behandling med manuell akupunktur respektive sham-akupunktur med teleskopnålar.

Ytterligare tre systematiska översikter hittades där akupunktur och vallningar efter bröstcancerbehandling belyses. Dessa hade något tidigare publikationsdatum (samma studier var granskade där). Det har även publicerats en översikt över systematiska översikter för akupunktur vid gynekologiska besvär. En systematisk översikt från Cochrane Institute, Rada med flera, 2010 [6], finns i ämnet. Där ingår endast en [2] av här granskade randomiserade studierna.

### *Saknas någon information i studierna?*

Information avseende följsamhet till behandling (intervention och kontroll) anges endast i en [5] av de sex granskade studierna. Få studier belyser svårighetsgraden av vallningarna.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet.

### *Referenser*

1. Dos Santos, S, Hill, N, Morgan, A, Smith, J, Thai, C, Cheifetz, O. Acupuncture for treating common side effects associated with breast cancer treatment: a systematic review (Provisional abstract). *Medical Acupuncture*; 2010. p. 81-97.
2. Nedstrand, E, Wijma, K, Wyon, Y, Hammar, M. Vasomotor symptoms decrease in women with breast cancer randomized to treatment with applied relaxation or electro-acupuncture: a preliminary study. *Climacteric*. 2005; 8(3):243-50.
3. Nedstrand, E, Wyon, Y, Hammar, M, Wijma, K. Psychological well-being improves in women with breast cancer after treatment with applied relaxation or electro-acupuncture for vasomotor symptom. *Journal of psychosomatic obstetrics and gynaecology*. 2006; 27(4):193-9.
4. Walker, EM, Rodriguez, AI, Kohn, B, Ball, RM, Pegg, J, Pocock, JR, et al. Acupuncture versus venlafaxine for the management of vasomotor symptoms in patients with hormone receptor-positive breast cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2010; 28(4):634-40.
5. Liljegren, A, Gunnarsson, P, Landgren, BM, Robeus, N, Johansson, H, Rotstein, S. Reducing vasomotor symptoms with acupuncture in breast cancer patients treated with adjuvant tamoxifen: a randomized controlled trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2012; 135(3):791-8.
6. Rada, G, Capurro, D, Pantoja, T, Corbalan, J, Moreno, G, Letelier, LM, et al. Non-hormonal interventions for hot flushes in women with a history of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; (9):CD004923.

**Rad:** B067b

**Tillstånd:** Bröstcancer, opererad, biverkningar (illamående och kräkningar) av endokrin behandling eller cytostatika

**Åtgärd:** Akupunktur

#### Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

#### Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har måttlig svårighetsgrad och att åtgärden ger måttlig effekt.

Kommentar: Åtgärden avser tilläggsbehandling med akupunktur till antiemetikabehandling.

#### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig sammanvägd svårighetsgrad då det innebär en måttlig påverkan på livskvalitet och liten påverkan på livslängd. Illamående och kräkningar vid cytostatikabehandling är ett symptom med stor påverkan på både det fysiska och psykiska tillståndet. Det kan leda till viktnedgång och undernäring men kan också vara socialt påfrestande och ge försämrad livskvalitet.

#### Vilken effekt har åtgärden?

##### Slutsatser

För kvinnor med opererad bröstcancer och med biverkningar (illamående och kräkningar) av endokrin behandling eller cytostatika ger

- elektroakupunktur jämfört med behandling i kontrollgrupp en minskad andel patienter med kräkningar de första 24 timmarna efter cytostatikabehandling (relativ risk 0,77, konfidensintervall 0,61–0,97) (låg evidensstyrka)
- manuell akupunktur jämfört med behandling i kontrollgrupp ingen statistisk signifikant skillnad, varken avseende akut illamående eller kräkningar (låg evidensstyrka).

Resultatet visar att andelen patienter som drabbas av akut illamående är 60 procent i kontrollgrupperna och 37 procent i interventionsgrupperna. I tre studier med elektroakupunktur som intervention finns en signifikant skillnad mellan grupperna.

#### Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

I två av studierna rapporteras att inga biverkningar förekommit [1, 2]. I en studie upplevde en patient en elektrisk chock, och en patient med perifer

neuropati upplevde förvärrade stickningar [3]. En av studierna rapporterade inget om biverkningar [4].

#### *Vilka studier ingår i granskningen?*

I granskningen ingår en systematisk översikt från Cochrane Institute där fyra randomiserade kontrollerade studier med akupunktur ingår [5]. Totalt i dessa studier ingår 214 patienter med olika cancerdiagnoser. I alla studier får båda grupperna antiemetikabehandling. De ingående studierna rapporterar akut illamående eller kräkning eller både och, det vill säga illamående eller kräkning inom 24 timmar efter cytostatikabehandling. Ingen av studierna presenterar data angående fördröjt illamående.

Inga studier som undersökt effekt av akupunktur vid cytostatikainducerat illamående med senare publikationsdatum har hittats. Akupressur som behandlingsmetod har inte granskats.

#### *Saknas någon information i studierna?*

Ingen relevant information saknas i studierna.

#### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet.

#### *Referenser*

1. Dundee, JW, Ghaly, RG, Fitzpatrick, KT, Lynch, GA, Abram, WP. Acupuncture to prevent cisplatin-associated vomiting. *Lancet*. 1987; 1(8541):1083.
2. Dundee, JW, Milligan, KR. Acupuncture as an antiemetic. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1988; 296(6615):135.
3. Shen, J, Wenger, N, Glaspy, J, Hays, RD, Albert, PS, Choi, C, et al. Electroacupuncture for control of myeloablative chemotherapy-induced emesis: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2000; 284(21):2755-61.
4. Streitberger, K, Friedrich-Rust, M, Bardenheuer, H, Unnebrink, K, Windeler, J, Goldschmidt, H, et al. Effect of acupuncture compared with placebo-acupuncture at P6 as additional antiemetic prophylaxis in high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation: a randomized controlled single-blind trial. *Clin Cancer Res*. 2003; 9(7):2538-44.
5. Ezzo, JM, Richardson, MA, Vickers, A, Allen, C, Dibble, SL, Issell, BF, et al. Acupuncture-point stimulation for chemotherapy-induced nausea or vomiting. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; (2):CD002285.

**Rad:** B070

**Tillstånd:** Bröstcancer, efter kurativt syftande primärbehandling

**Åtgärd:** Strukturerad regelbunden uppföljning med bröst-radiologi i minst 5 år

#### Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

#### Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har stor svårighetsgrad och att åtgärden ger stor effekt.

#### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor sammanvägd svårighetsgrad då det innebär en stor påverkan på livskvalitet och stor påverkan på livslängd. Bröstcancersjukdomen karaktäriseras av livslång risk för lokoregionala återfall och fjärrmetastaser. Risken för sena återfall är störst bland patienter med hormonkänsliga tumörer som utgör cirka 80 procent av patientgruppen. Kvinnor från två poolade randomiserade studier avseende operation med modifierad radikal mastektomi eller bröstbevarande kirurgi, axillarutrymning och strålbehandling av kvarvarande bröst har efter tio år 10 procents risk att få ett lokalrecidiv som första händelse oavsett operationstyp [1]. Fjärrmetastaser är oftast symtomatiska intervallhändelser som upptäcks vid uppföljning och medför betydligt kortare överlevnad [2].

#### Vilken effekt har åtgärden?

##### Slutsatser

- Hos kvinnor med bröstcancer som avslutat kurativt syftande primärbehandling leder strukturerad regelbunden uppföljning med bröst-radiologi jämfört med avsaknad av bröst-radiologi till ökad möjlighet (25 procent absolut skillnad) att upptäcka asymtomatiska lokoregionala recidiv liksom kontralateral bröstcancer (mycket låg till låg evidensstyrka).
- Effekten på överlevnad av tidigare upptäckt av lokalrecidiv är svår att uppskatta men borde likna effekten på överlevnad av allmän mammografiscreening (det vill säga 20 procent mortalitetsminskning).

Det är osäkert om regelbundna kliniska undersökningar har någon stor betydelse vad gäller överlevnad men bröst-radiologisk uppföljning medför ökad möjlighet att hitta lokalrecidiv efter bröstbevarande kirurgi [3, 4]. Efter mastektomi brukar dessa hittas av patienten. Mammografi medför även att man upptäcker en eventuell kontralateral cancer i tidigt skede [3, 4]. Huruvida tidig upptäckt av asymtomatiska recidiv leder till en förbättrad överlevnad är inte systematiskt studerat. Att göra rutinmässiga provtagning-

ar och utökade röntgenundersökningar förutom mammografi på asymtomatiska patienter medför inte någon effekt.

Det främsta skälet till strukturerad uppföljning med bröstradiologi är tidig upptäckt av lokoregionala recidiv för snabb kirurgisk och onkologisk åtgärd. Den bröstradiologiska uppföljningen bör efter kurativt syftande primärbehandling fortgå under överskådlig tid eftersom återfallsrisken är betydande även fem år efter avslutad behandling. Av de kvinnor som får lokala recidiv kommer endast 50 procent att överleva tio år och efter diagnos av ett lokalt recidiv är därmed överlevnaden kortare än för kvinnor med bröstcancer i allmänhet [1].

Kliniska uppföljningar kan motiveras av att bland annat fånga upp och åtgärda biverkningar av mediciner för förbättrad följsamhet till ordinerad behandling, samt för att kontrollera att rehabiliteringen fortskrider som planerat [5]. Den kliniska uppföljningen kan skötas av primärvårdsläkare, vara sköterskeledd och vara behovsledd utan att några negativa effekter avseende patienttillfredsställelse eller överlevnad har iakttagits [6, 7]. Tätare uppföljningar har heller inte kunnat påvisas förbättra överlevnaden [8, 9]. Uppföljning möjliggör även dokumentering i bröstregistret av bröstcanceropererade patienter.

#### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Det finns en omfattande litteratur om hur bröstcanceropererade kvinnor upplever kontroller. Denna litteratur är motsägelsefull och har inte systematiskt granskats för detta tillstånds- och åtgärdspar.

#### *Vilka studier ingår i granskningen?*

En metaanalys från Cochrane Institute som inkluderar fyra randomiserade studier finns, som publicerades 2005 och som granskades av Cochrane-gruppen i april 2012 utan ändringar [5]. Denna innehåller dessutom en översikt av 14 expertgruppers rekommenderade uppföljningsprogram. Man kan dock inte bortse från att de bygger mer på lokala traditioner än vetenskap, eftersom vården i många länder är privatfinansierad och de experter som skrivit dessa rekommendationer kan ha pekuniära intressen. Därför har dessa inte tagits med. Metaanalysen analyserar två oberoende studier av konventionell uppföljning och intensifierad dito [8, 9]. I metaanalysen [5] ingick en randomiserad studie om vem som ska sköta uppföljningarna [6] och en om två olika sätt att sköta uppföljningarna [6]. Därutöver finns en randomiserad finsk studie som jämfört konventionell uppföljning med mer intensiv dito omfattande 472 kvinnor. Denna har inte medtagits i Cochrane-analysen som jämförde intensiv uppföljning med ordinär, med eller utan intervention, med laboratorieprover och röntgenundersökningar [10]. Studien var sålunda fyrarmad och hade kostnad för varje funnet recidiv som utfallsmått. Man noterade inte några överlevnadsskillnader mellan grupperna men antalet händelser var lågt liksom den statistiska styrkan, varför denna inte redovisas. Vidare finns en mindre randomiserad studie med kostnad som utfallsmått där samma argument kan tillämpas [11]. Båda dessa studier visade att intensiv uppföljning var betydligt dyrare. Eftersom intensivuppföljning i metaanalysen gjord av Cochrane Institute inte visar på nå-

gon överlevnadsvinst förefaller de två studierna om ekonomi irrelevanta. En svensk randomiserad studie om vem som ska sköta uppföljningarna redovisas [7]. Vidare redovisas en systematisk översikt [12] och två icke-randomiserade studier [3, 4]. De retrospektiva icke-randomiserade studierna jämför ofta symtomatiska återfall, det vill säga intervallhändelser och återfall som hittas vid rutinuppföljning utan symtom. Effekten på överlevnad genom att hitta asymtomatiska återfall har inte systematiskt studerats.

### *Saknas någon information i studierna?*

Ingen relevant information saknas i studierna.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet.

### *Referenser*

1. van Tienhoven, G, Voogd, AC, Peterse, JL, Nielsen, M, Andersen, KW, Mignolet, F, et al. Prognosis after treatment for loco-regional recurrence after mastectomy or breast conserving therapy in two randomised trials (EORTC 10801 and DBCG-82TM). EORTC Breast Cancer Cooperative Group and the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Eur J Cancer*. 1999; 35(1):32-8.
2. Bergh, J, Jonsson, PE, Glimelius, B, Nygren, P. A systematic overview of chemotherapy effects in breast cancer. *Acta Oncol*. 2001; 40(2-3):253-81.
3. te Boekhorst, DS, Peer, NG, van der Sluis, RF, Wobbes, T, Ruers, TJ. Periodic follow-up after breast cancer and the effect on survival. *Eur J Surg*. 2001; 167(7):490-6.
4. Houssami, N, Ciatto, S, Martinelli, F, Bonardi, R, Duffy, SW. Early detection of second breast cancers improves prognosis in breast cancer survivors. *Ann Oncol*. 2009; 20(9):1505-10.
5. Rojas, MP, Telaro, E, Russo, A, Moschetti, I, Coe, L, Fossati, R, et al. Follow-up strategies for women treated for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; (1):CD001768.
6. Grunfeld, E, Levine, MN, Julian, JA, Coyle, D, Szechtman, B, Mirsky, D, et al. Randomized trial of long-term follow-up for early-stage breast cancer: a comparison of family physician versus specialist care. *J Clin Oncol*. 2006; 24(6):848-55.
7. Koinberg, IL, Fridlund, B, Engholm, GB, Holmberg, L. Nurse-led follow-up on demand or by a physician after breast cancer surgery: a randomised study. *Eur J Oncol Nurs*. 2004; 8(2):109-17; discussion 18-20.
8. Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients. A multicenter randomized controlled trial. The GIVIO Investigators. *JAMA*. 1994; 271(20):1587-92.
9. Palli, D, Russo, A, Saieva, C, Ciatto, S, Rosselli Del Turco, M, Distante, V, et al. Intensive vs clinical follow-up after treatment of

- primary breast cancer: 10-year update of a randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer Follow-up. JAMA. 1999; 281(17):1586.
10. Kokko, R, Hakama, M, Holli, K. Follow-up cost of breast cancer patients with localized disease after primary treatment: a randomized trial. Breast Cancer Res Treat. 2005; 93(3):255-60.
  11. Oltra, A, Santaballa, A, Munarriz, B, Pastor, M, Montalar, J. Cost-benefit analysis of a follow-up program in patients with breast cancer: a randomized prospective study. Breast J. 2007; 13(6):571-4.
  12. Montgomery, DA, Krupa, K, Cooke, TG. Alternative methods of follow up in breast cancer: a systematic review of the literature. Br J Cancer. 2007; 96(11):1625-32.

**Rad:** B095

**Tillstånd:** Bröstcancer, måttligt–stort lymfödem (mer än 10 procents volymdifferens)

**Åtgärd:** Intensivbehandling med kompression och tillägg av manuellt lymfdränage eller lymfpulsatorbehandling

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

*Motivering till rekommendation*

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har stor svårighetsgrad och att åtgärden ger liten effekt.

*Hur allvarligt är tillståndet?*

Tillståndet har en stor sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär en stor påverkan på livskvalitet och ingen påverkan på livslängd.

Det är ett utan behandling progredierande tillstånd med påverkan både fysiskt och psykosocialt på livskvaliteten.

Måttliga eller stora lymfödem är kroniska tillstånd, med påverkan på fysisk funktion och livskvalitet, både fysiskt och psykosocialt, och bedöms därför ha en stor svårighetsgrad. Påverkan på livskvalitet uttrycks i kvalitativa intervjustudier, men även i livskvalitetsmätningar i jämförelse med bröstcancerpatienter som inte fått lymfödem. En del patienter som har små lymfödem lever också med oron över en försämring.

*Vilken effekt har åtgärden?*

*Slutsatser*

För kvinnor med bröstcancer och med måttligt till stort lymfödem (mer än 10 procents volymdifferens) ger intensivbehandling med



- manuellt lymfdränage som tillägg till kompressionsbehandling liten effekt på utfallsmåttet, den procentuella minskningen av lymfödemvolymen var 12–19,2 (låg evidensstyrka)
- lymfpulsatorbehandling som tillägg till kompressionsbehandling liten effekt på lymfödemvolymen (minskning med 0,7 procentenheter) (låg evidensstyrka)
- långtidsverkande lymfpulsatorbehandling som tillägg till kompressionsbehandling stor effekt (3,7 mm) (låg evidensstyrka).

En metaanalys av fem randomiserade kontrollerade studier visar signifikant effekt ( $p = 0,02$ ) i form av minskad lymfödemvolym. Enligt resultat från metaanalysen sågs ingen förbättring av manuellt lymfdränage på lymfödemsymtomen smärta, spänning, eller tyngdkänsla, eller på livskvalitet [1].

#### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

#### *Vilka studier ingår i granskningen?*

Den senaste systematiska översikten (2011) gällande manuellt lymfdränage innehåller fem randomiserade kontrollerade studier som har standardbehandling inkluderande kompressionsbehandling för båda grupperna med enbart tillägg av manuellt lymfdränage i interventionsgruppen. Sammanlagt 198 bröstcancerpatienter som genomgått axillär kirurgi har inkluderats [1]. Behandlingen genomförs 4–5 dagar per vecka i 2–4 veckor. Fyra av studierna redovisar resultat direkt efter intervention och en studie tre månader efter.

En randomiserad kontrollerad studie undersöker effekten av tillägg med lymfpulsatorbehandling till standardbehandling som inkluderar kompressionsbehandling i både en intensiv fas (I) [1] och en stabiliseringsfas (II) [2]. I fas I ingick 23 bröstcancerpatienter som genomgått axillär kirurgi. Behandlingen genomfördes dagligen 30 minuter i två veckor. I fas II ingick 25 patienter och behandlingen genomfördes dagligen 30 minuter i två månader med cross over-design vid halva tiden.

Alla studierna, utom lymfpulsatorstudien fas II, redovisar procentuell völymminskning, som är den mest adekvata redovisningen.

#### *Saknas någon information i studierna?*

I lymfpulsatorstudien saknas redovisning av procentuell minskning av lymfödemet.

#### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet.

## Referenser

1. McNeely, ML, Peddle, CJ, Yurick, JL, Dayes, IS, Mackey, JR. Conservative and dietary interventions for cancer-related lymphedema: a systematic review and meta-analysis. *Cancer*. 2011; 117(6):1136-48.
2. Szuba, A, Cooke, JP, Yousuf, S, Rockson, SG. Decongestive lymphatic therapy for patients with cancer-related or primary lymphedema. *Am J Med*. 2000; 109(4):296-300.

## Rad: B097

**Tillstånd:** Bröstcancer, axillarutrymning genomförd, nedsatt styrka i skuldra, arm och hand

**Åtgärd:** Individuell rådgivning om styrketräning

### Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

### Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har måttlig svårighetsgrad och att åtgärden ger måttlig effekt.

Kommentar: För mer information om metod för rådgivande samtal om fysisk aktivitet, se *Nationella riktlinjer för sjukdomsförebyggande metoder 2011*.

### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär en stor påverkan på livskvalitet och liten påverkan på livslängd.

Det finns risk för överbelastning av såväl muskuloskeletala strukturer som av cirkulation, främst lymfcirkulation. Tillståndet kan, ofta tillsammans med nedsatt axel- och skulderrörlighet och lymfödem, leda till allmänt nedsatt funktion i armen och därmed påverkan på dagliga aktiviteter (ADL), arbete och livskvalitet.

20–40 procent av bröstcancerpatienter som genomgått axillarutrymning har styrkenedsättning med påverkan på fysisk funktion och livskvalitet.

### Vilken effekt har åtgärden?

### Slutsatser

Hos kvinnor med opererad bröstcancer efter axillarutrymning och med nedsatt styrka i skuldra, arm och hand har individuell rådgivning om styrketräning

- en mycket stor effekt (8–9 gånger högre effekt) på effektmåttan antal bänkpress och kg bänkpress (måttlig till hög evidensstyrka)
- ingen risk för försämring av lymfödem (hög evidensstyrka).

Det är osäkert om effekten av styrketräning påverkar livskvalitet (mycket låg evidensstyrka).

### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Den befarade bieffekten eller risken för ökat lymfödem som mättes i tre av studierna visade sig vara obefogad. Endast ett fåtal fall med skador av handleds- och rotatorkuff (axel- och skulderbladsmuskler) har rapporterats, men utan kända negativa långtidseffekter.

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

Granskningen inkluderar en studie med systematisk översikt, bestående av fem randomiserade kontrollerade studier [1], och en enskild randomiserad kontrollerande studie [2]. Sammanlagt har 454 bröstcancerbehandlade kvinnor i stadium I–III som axillarutrymets inkluderats. Intervention med styrketräning har genomförts efter avslutad cancerbehandling i alla utom en studie, där den genomfördes under pågående cytostatikabehandling. I alla studier utom en har styrketräningen kombinerats med någon form av konditionsträning. Följsamhet till träningsprogram (compliance) låg på 76–97 procent.

Styrketräning av armar, skuldra och bröst har genomförts med 8–15 repetitioner till individuell maximal belastning i 1–3 omgångar (sets) per träningstillfälle 2–3 gånger per vecka. Träningsperioden varade i 8 veckor i tre av studierna och 4, 6 och 12 månader i övriga tre [1, 2].

### *Saknas någon information i studierna?*

Studier som utvärderar effekt på funktion saknas. Endast en av studierna angav livskvalitet som effektmått.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet.

### *Referenser*

1. Cheema, B, Gaul, CA, Lane, K, Fiatarone Singh, MA. Progressive resistance training in breast cancer: a systematic review of clinical trials. *Breast Cancer Res Treat.* 2008; 109(1):9-26.
2. Schmitz, KH, Ahmed, RL, Troxel, AB, Cheville, A, Lewis-Grant, L, Smith, R, et al. Weight lifting for women at risk for breast cancer-related lymphedema: a randomized trial. *JAMA.* 2010; 304(24):2699-705.

**Rad:** D002

**Tillstånd:** Bröst-, prostata-, tjocktarms- eller ändtarmscancer

**Åtgärd:** Parsamtal

#### Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

#### *Motivering till rekommendation*

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har måttlig svårighetsgrad och att åtgärden ger måttlig effekt.

Kommentar: Det saknas vetenskapligt underlag om effekt av åtgärden specifikt för personer med prostata-, tjocktarms- eller ändtarmscancer. Socialstyrelsen har därför bedömt åtgärdens effekt utifrån det vetenskapliga underlaget för kvinnor med bröstcancer, gynekologisk cancer eller personer med blandad gastrointestinal cancer.

#### *Hur allvarligt är tillståndet?*

Tillståndet har en måttlig sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär en måttlig påverkan på livskvalitet och måttlig påverkan på livslängd. Tillståndet innebär risk för försämrad parrelation, livskvalitet och psykologisk morbiditet, det vill säga nedstämdhet, oro och ångest.

#### *Vilken effekt har åtgärden?*

#### *Slutsatser*

För par där den ena parten har bröst-, prostata-, tjocktarms- eller ändtarmscancer ger parsamtal en signifikant

- mer meningsfull och hanterbar livssituation (måttlig evidensstyrka)
- bättre coping och kommunikation över tid (måttlig evidensstyrka)
- bättre relation och intimitet vid uppföljning (låg evidensstyrka).

Parsamtal innebär att bägge individer i ett par får stödjande och rådgivande samtal.

#### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

#### *Vilka studier ingår i granskningen?*

I granskningen ingår fyra randomiserade kontrollerade studier [1-4]. Två studier innefattade kvinnor med bröstcancer eller gynekologisk cancer och deras makar (n = 166 par) [2, 3]. Dessa par följdes över tid (baseline, 6 och 12 månader). Två studier (varav en var en uppföljning av den första (n = 130 par, 71 procent män) innefattade blandade patienter med gastro-

intestinal cancer och deras make eller maka. Dessa par följdes före och efter interventionen. I studierna används olika instrument och olika utfallsmått samt olika analysförfaranden [3].

### *Saknas någon information i studierna?*

Det saknas studier av effekten av parsamtal specifikt för personer med prostata-, tjocktarms- eller ändtarmscancer. Det är även svårt att följa vad som var signifikanta skillnader i vissa studier. Dessutom skiljer sig de statistiska analyserna mellan de olika studierna, vilket gör det svårt att jämföra resultat.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet.

### *Referenser*

1. Heinrichs, N, Zimmermann, T, Huber, B, Herschbach, P, Russell, DW, Baucom, DH. Cancer distress reduction with a couple-based skills training: a randomized controlled trial. *Annals of behavioral medicine : a publication of the Society of Behavioral Medicine*. 2012; 43(2):239-52.
2. Scott, JL, Halford, WK, Ward, BG. United we stand? The effects of a couple-coping intervention on adjustment to early stage breast or gynecological cancer. *J Consult Clin Psychol*. 2004; 72(6):1122-35.
3. Porter, LS, Keefe, FJ, Baucom, DH, Hurwitz, H, Moser, B, Patterson, E, et al. Partner-assisted emotional disclosure for patients with gastrointestinal cancer: results from a randomized controlled trial. *Cancer*. 2009; 115(18 Suppl):4326-38.
4. Porter, LS, Keefe, FJ, Baucom, DH, Hurwitz, H, Moser, B, Patterson, E, et al. Partner-assisted emotional disclosure for patients with GI cancer: 8-week follow-up and processes associated with change. *Support Care Cancer*. 2012; 20(8):1755-62.

**Rad:** D003

**Tillstånd:** Bröst-, prostata-, tjocktarms- eller ändtarmscancer, sexuell dysfunktion (könsspecifikt)

**Åtgärd:** Stöd, samtal eller olika former för rådgivning

#### Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

#### *Motivering till rekommendation*

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har måttlig svårighetsgrad och att åtgärden ger måttlig effekt.

Kommentar: Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma åtgärdens effekt för patienter med tjocktarms- eller ändtarmscancer. Soci-alstyrelsen har därför bedömt åtgärdens effekt utifrån studier med patienter som har bröst- och prostatacancer.

#### *Hur allvarligt är tillståndet?*

Tillståndet har en måttlig sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär en måttlig påverkan på livskvalitet och måttlig påverkan på livslängd.

#### *Vilken effekt har åtgärden?*

#### *Slutsats*

Hos personer behandlade för bröst-, prostata-, tjocktarms- eller ändtarmscancer och med risk för sexuell dysfunktion (könsspecifikt) har stöd, samtal eller rådgivning en måttlig effekt på sexuell funktion (måttlig evidensstyrka).

#### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

#### *Vilka studier ingår i granskningen?*

I granskningen ingår en systematisk översikt [1] där tre randomiserade kontrollerade studier var relevanta för tillstånds- och åtgärdsparat [2-4]. Ytterligare en randomiserad kontrollerad studie ingår [5]. Underlaget omfattar totalt 854 patienter. Tre av de fyra studierna avser bröstcancerpatienter [2-4] och en studie studerar utfallet av råd och stödsamtal på sexuell funktion hos personer med prostatacancer [5]. Interventionerna för kvinnor med bröstcancer bestod av en ettårig rådgivning av psykolog, psykosocial gruppintervention i sex månader samt av psykoterapi vid sex tillfällen. För patienterna med prostatacancer bestod interventionen av utbildning och stöd med interaktivt datorprogram under sex månader.

### *Saknas någon information i studierna?*

Det saknas studier om sexuell dysfunktion hos personer med tjocktarms- eller ändtarmscancer.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet.

### *Referenser*

1. Taylor, S, Harley, C, Ziegler, L, Brown, J, Velikova, G. Interventions for sexual problems following treatment for breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat.* 2011.
2. Marcus, AC, Garrett, KM, Cella, D, Wenzel, L, Brady, MJ, Fairclough, D, et al. Can telephone counseling post-treatment improve psychosocial outcomes among early stage breast cancer survivors? *Psychooncology.* 2010; 19(9):923-32.
3. Rowland, JH, Meyerowitz, BE, Crespi, CM, Leedham, B, Desmond, K, Belin, TR, et al. Addressing intimacy and partner communication after breast cancer: a randomized controlled group intervention. *Breast Cancer Res Treat.* 2009; 118(1):99-111.
4. Kalaitzi, C, Papadopoulos, VP, Michas, K, Vlasis, K, Skandalakis, P, Filippou, D. Combined brief psychosexual intervention after mastectomy: effects on sexuality, body image, and psychological well-being. *J Surg Oncol.* 2007; 96(3):235-40.
5. Giesler, RB, Given, B, Given, CW, Rawl, S, Monahan, P, Burns, D, et al. Improving the quality of life of patients with prostate carcinoma: a randomized trial testing the efficacy of a nurse-driven intervention. *Cancer.* 2005; 104(4):752-62.

**Rad:** D006

**Tillstånd:** Bröst-, prostata-, tjocktarms- eller ändtarmscancer, behov av långtidsuppföljning

**Åtgärd:** Uppföljning av kontaktsjuksköterska som ger psykosocialt stöd och råd om symtomlindring

#### Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

#### *Motivering till rekommendation*

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har måttlig svårighetsgrad och att åtgärden ger stor effekt.

### *Hur allvarligt är tillståndet?*

Tillståndet har en måttlig sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär en måttlig påverkan på livskvalitet och måttlig påverkan på livslängd. Till-

ståndet innebär en risk för försämrad livskvalitet, otillräcklig symtomlindring samt oro för framtiden.

### *Vilken effekt har åtgärden?*

#### *Slutsatser*

För personer med bröst-, prostata-, tjocktarms- eller ändtarmscancer med behov av långtidsuppföljning har uppföljning av kontaktsjuksköterska som ger psykosocialt stöd och råd om symtomlindring

- en liten positiv effekt på livskvalitet och patienttillfredsställelse (låg evidensstyrka)
- en måttlig positiv effekt på symtomlindring (måttlig evidensstyrka).

### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

Tretton studier ingår i granskningen: en systematisk översikt [1] och tolv [2-13] randomiserade kontrollerade studier. I granskningen inkluderades 2 193 kvinnor med bröstcancer (tio studier) [1, 3-11], 307 patienter med tjocktarms- och ändtarmscancer (tre studier) [2, 4, 13] samt 99 män med prostatacancer (en studie) [12]. Interventionerna som utvärderades bestod av uppföljning av sjuksköterska genom mottagningsbesök, hembesök eller telefonuppföljning. Uppföljningstiden varierade från tre månader till fem år.

### *Saknas någon information i studierna?*

Ingen relevant information saknas i studierna.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet.

### *Referenser*

1. Cruickshank, S, Kennedy, C, Lockhart, K, Dossier, I, Dallas, L. Specialist breast care nurses for supportive care of women with breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; (1):CD005634.
2. Harrison, JD, Young, JM, Solomon, MJ, Butow, PN, Secomb, R, Masya, L. Randomized pilot evaluation of the supportive care intervention "CONNECT" for people following surgery for colorectal cancer. *Diseases of the colon and rectum.* 2011; 54(5):622-31.
3. Kimman, ML, Bloebaum, MM, Dirksen, CD, Houben, RM, Lambin, P, Boersma, LJ. Patient satisfaction with nurse-led telephone follow-up after curative treatment for breast cancer. *BMC Cancer.* 2010; 10:174.



4. Molassiotis, A, Brearley, S, Saunders, M, Craven, O, Wardley, A, Farrell, C, et al. Effectiveness of a home care nursing program in the symptom management of patients with colorectal and breast cancer receiving oral chemotherapy: a randomized, controlled trial. *J Clin Oncol.* 2009; 27(36):6191-8.
5. Sheppard, C, Higgins, B, Wise, M, Yiangou, C, Dubois, D, Kilburn, S. Breast cancer follow up: a randomised controlled trial comparing point of need access versus routine 6-monthly clinical review. *Eur J Oncol Nurs.* 2009; 13(1):2-8.
6. Skrutkowski, M, Saucier, A, Eades, M, Swidzinski, M, Ritchie, J, Marchionni, C, et al. Impact of a pivot nurse in oncology on patients with lung or breast cancer: symptom distress, fatigue, quality of life, and use of healthcare resources. *Oncol Nurs Forum.* 2008; 35(6):948-54.
7. Meneses, KD, McNeese, P, Loerzel, VW, Su, X, Zhang, Y, Hassey, LA. Transition from treatment to survivorship: effects of a psychoeducational intervention on quality of life in breast cancer survivors. *Oncol Nurs Forum.* 2007; 34(5):1007-16.
8. Arving, C, Sjoden, PO, Bergh, J, Hellbom, M, Johansson, B, Glimelius, B, et al. Individual psychosocial support for breast cancer patients: a randomized study of nurse versus psychologist interventions and standard care. *Cancer Nurs.* 2007; 30(3):E10-9.
9. Beaver, K, Tysver-Robinson, D, Campbell, M, Twomey, M, Williamson, S, Hindley, A, et al. Comparing hospital and telephone follow-up after treatment for breast cancer: randomised equivalence trial. *BMJ.* 2009; 338:a3147.
10. Arving, C, Sjoden, PO, Bergh, J, Lindstrom, AT, Wasteson, E, Glimelius, B, et al. Satisfaction, utilisation and perceived benefit of individual psychosocial support for breast cancer patients--a randomised study of nurse versus psychologist interventions. *Patient Educ Couns.* 2006; 62(2):235-43.
11. Coleman, EA, Tulman, L, Samarel, N, Wilmoth, MC, Rickel, L, Rickel, M, et al. The effect of telephone social support and education on adaptation to breast cancer during the year following diagnosis. *Oncol Nurs Forum.* 2005; 32(4):822-9.
12. Giesler, RB, Given, B, Given, CW, Rawl, S, Monahan, P, Burns, D, et al. Improving the quality of life of patients with prostate carcinoma: a randomized trial testing the efficacy of a nurse-driven intervention. *Cancer.* 2005; 104(4):752-62.
13. Strand, E, Nygren, I, Bergkvist, L, Smedh, K. Nurse or surgeon follow-up after rectal cancer: a randomized trial. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland.* 2011; 13(9):999-1003.

**Rad:** D007

**Tillstånd:** Bröst-, prostata-, tjocktarms- eller ändtarmscancer, fatigue

**Åtgärd:** Råd om fysisk aktivitet i form av aerobicsträning

#### Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

#### *Motivering till rekommendation*

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har måttlig svårighetsgrad och att åtgärden ger liten effekt.

Kommentar: Det saknas vetenskapligt underlag om effekt av åtgärden specifikt för personer med tjocktarms- och ändtarmscancer. Socialstyrelsen har därför bedömt åtgärdens effekt utifrån det vetenskapliga underlaget för kvinnor med bröstcancer och män med prostatacancer. För mer information om metod för rådgivande samtal om fysisk aktivitet, se *Nationella riktlinjer för sjukdomsförebyggande metoder 2011*.

#### *Hur allvarligt är tillståndet?*

Tillståndet har en måttlig sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär en måttlig påverkan på livskvalitet och liten påverkan på livslängd.

#### *Vilken effekt har åtgärden?*

##### *Slutsats*

Hos personer med bröst-, prostata-, tjocktarms- eller ändtarmscancer med fatigue under pågående behandling ger råd om fysisk aktivitet i form av aerobicsträning (på egen hand eller strukturerad och under ledning)

- en signifikant effekt på cancerrelaterad fatigue jämfört med kontrollgruppen (låg-måttlig evidensstyrka).

Fysisk aktivitet visar förbättringar i fatigue hos cancerpatienter under pågående behandling, dock med få signifikanta effekter.

#### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Bieffekter har rapporterats, dock i liten utsträckning. Överträning med skuldertendinit, yrsel, illamående, diarré, svaghet, knäskada och bröstsmärta är rapporterade. Allvarliga bieffekter såsom hjärtinfarkt är rapporterat hos en patient.

#### *Vilka studier ingår i granskningen?*

I granskningen ingår två studier [1, 2], varav en är en systematisk litteraturöversikt [2] med en metaanalys [1] av elva randomiserade kontrollerade studier. Sju av dem är randomiserade kontrollerade studier av bröstcancerpatienter under adjuvant behandling (n = 654) och fyra är randomiserade

kontrollerade studier som gäller patienter (n = 350) med prostatacancer under strålbehandling och/eller endokrin behandling. Interventionerna fysisk aktivitet innehåller både aerobicsträning och styrketräning samt dessa kombinerade. Dessutom omfattar interventionerna både träning i hemmet (på egen hand) och strukturerad träning under ledning av till exempel sjukgymnast eller sjuksköterska i varierande antal veckor. En metaanalys av de olika interventionerna redovisas separat.

Den andra inkluderade systematiska litteraturöversikten omfattar en metaanalys av fyra randomiserade kontrollerande studier och en icke-randomiserad kontrollerad studie av interventionen fysisk aktivitet för patienter med bröstcancer under adjuvant behandling (n = 317) [2]. Interventionerna fysisk aktivitet omfattar både aerobicsträning, styrketräning och dessa i kombination. Dessutom omfattar interventionerna både träning i hemmet (på egen hand) och strukturerad träning under ledning. Ingen metaanalys är genomförd för de separata interventionerna.

Sammanfattningsvis är studierna baserade på små urval och saknar signifikanta resultat, trots att de flesta studierna pekar på samma positiva effekt [1, 2].

#### *Saknas någon information i studierna?*

Inga studier gällande fysisk aktivitet och personer med tjocktarms- och ändtarmscancer har kunnat identifieras.

#### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet.

#### *Referenser*

1. Velthuis, MJ, Agasi-Idenburg, SC, Aufdemkampe, G, Wittink, HM. The effect of physical exercise on cancer-related fatigue during cancer treatment: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2010; 22(3):208-21.
2. Markes, M, Brockow, T, Resch, KL. Exercise for women receiving adjuvant therapy for breast cancer. 2006 [cited; Available from: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/C005001/frame.html>

**Rad:** D012

**Tillstånd:** Bröst-, prostata-, tjocktarms- eller ändtarmscancer, strålbehandlad, risk för biverkningar

**Åtgärd:** Antioxidanter

#### Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

#### Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att åtgärden inte ger någon patientnytta.

Kommentar: Systemeffekter kan uppstå och försämra läkemedelsbehandlingen.

#### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en liten sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär en måttlig påverkan på livskvalitet och måttlig påverkan på livslängd.

Tillståndets svårighetsgrad varierar kraftigt, framför allt beroende på vilken stråldos (total dos och daglig dos) som getts, strålvolymer och cancerens lokalisering.

För patienter som behandlats med strålbehandling mot prostatacancer kan det innebära biverkningar i form av tarmbesvär, 13 procent, samt erektil dysfunktion, 64 procent [1]. Även mindre allvarlighetsgrad av dessa besvär kan försämra patientens livskvalitet, vilket gör det viktigt att minska besvären [2].

Tillägg av antioxidanter, till exempel soja, har anticancereffekter vid strålbehandling [3]. Soja har även visat sig ha en antiinflammatorisk egenskap och skulle därför kunna skydda normalvävnad och därigenom minska biverkningar från urinvägar och tarm samt minska sexuella besvär [4].

#### Vilken effekt har åtgärden?

#### Slutsats

- För personer som strålbehandlats för bröst-, prostata-, tjocktarms- eller ändtarmscancer är effekten av antioxidanter på risken för behandlingsrelaterade biverkningar och livskvalitet oklar (mycket låg evidensstyrka).

En liten randomiserad kontrollerad studie på 26 patienter som strålbehandlats för prostatacancer visar en positiv effekt med mindre urinläckage 7,7–28,4 procent ( $n \leq 4$ ) [3, 5], mindre kramp/diarré 7,7–21,4 procent ( $n \leq 3$ ) [2, 5] och bättre potens 57,1–77 procent ( $n \geq 8$ ) [6, 7] hos dem som fått soja ( $n = 13$ ) jämfört med placebogruppen ( $n = 13$ ) sex månader efter behandlingen. Dock kunde ingen statistisk skillnad beräknas på grund av ett stort bortfall, för endast 62 procent (26 av 42) besvarade

uppföljningsenkäten. Uppföljningstiden var endast sex månader efter avslutad strålbehandling.

Tillägg av vitamin E till kvinnor som strålbehandlats för bröstcancer visade inte på någon effekt ett år efter behandling på primär endpoint som var armrörlighet. En liten skillnad i ökad armvoly (sekundär endpoint) kunde mätas mellan interventionsgruppen hos 1 av 34 patienter och placebogruppen hos 2 av 33 patienter [7].

Effekten av Grape seed proanthocyanidin extract (vindruvskärnsextrakt) som tillägg till strålbehandling mot bröstcancer visade ingen effekt på volymen av palpabel förhårdnad ett år efter avslutad strålbehandling i jämförelse med placebogruppen. 13 av 44 kvinnor (29,5 procent) i interventionsgruppen och 6 av 22 kvinnor (27 procent) hade en  $\geq 50$  procents volymreduktion som dock inte var signifikant [8].

Den systematiska översikten avseende effekten av tillägg av selen till strålbehandling på totalt 162 patienter visar att det inte finns tillräckliga bevis för att selen har en positiv effekt avseende minskade biverkningar efter kemoterapi, kirurgi eller strålbehandling. Patientgrupperna i översikten var heterogena och innehöll även patienter med huvud-, hals-, cervix- och endometriecancer [6].

#### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Antioxidanter kan neutralisera fria radikaler och skulle därmed kunna försämra behandlingen.

#### *Vilka studier ingår i granskningen?*

Tre randomiserade kontrollerade studier [7-9] samt en systematisk översikt från Cochrane Institute [6] ingår i underlaget. Den systematiska översikten omfattar heterogena diagnosgrupper inkluderande bröst-, cervix-, endometrie-, tung- och munbottencancer. En av studierna i den systematiska översikten är pågående och redovisar inga resultat. Totalt ingår 353 patienter i granskningen. Få studiedeltagare och stora bortfall finns beskrivet i några av dessa studier.

#### *Saknas någon information i studierna?*

Sena biverkningar respektive livskvalitet (mer än tre månader) saknas i någon av studierna. Specifika effektmått som livskvalitet saknas i de flesta av studierna.

#### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet.

#### *Referenser*

1. Potosky, AL, Davis, WW, Hoffman, RM, Stanford, JL, Stephenson, RA, Penson, DF, et al. Five-year outcomes after prostatectomy or

- radiotherapy for prostate cancer: the prostate cancer outcomes study. *J Natl Cancer Inst.* 2004; 96(18):1358-67.
2. Michalski, JM, Winter, K, Purdy, JA, Wilder, RB, Perez, CA, Roach, M, et al. Preliminary evaluation of low-grade toxicity with conformal radiation therapy for prostate cancer on RTOG 9406 dose levels I and II. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003; 56(1):192-8.
  3. Raffoul, JJ, Banerjee, S, Che, M, Knoll, ZE, Doerge, DR, Abrams, J, et al. Soy isoflavones enhance radiotherapy in a metastatic prostate cancer model. *Int J Cancer.* 2007; 120(11):2491-8.
  4. Blay, M, Espinel, AE, Delgado, MA, Baiges, I, Blade, C, Arola, L, et al. Isoflavone effect on gene expression profile and biomarkers of inflammation. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis.* 2010; 51(2):382-90.
  5. Back, M, Guerrieri, M, Wratten, C, Steigler, A. Impact of radiation therapy on acute toxicity in breast conservation therapy for early breast cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2004; 16(1):12-6.
  6. Dennert, G, Horneber, M. Selenium for alleviating the side effects of chemotherapy, radiotherapy and surgery in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 3:CD005037.
  7. Magnusson, M, Hoglund, P, Johansson, K, Jonsson, C, Killander, F, Malmstrom, P, et al. Pentoxifylline and vitamin E treatment for prevention of radiation-induced side-effects in women with breast cancer: a phase two, double-blind, placebo-controlled randomised clinical trial (Ptx-5). *Eur J Cancer.* 2009; 45(14):2488-95.
  8. Brooker, S, Martin, S, Pearson, A, Bagchi, D, Earl, J, Gothard, L, et al. Double-blind, placebo-controlled, randomised phase II trial of IH636 grape seed proanthocyanidin extract (GSPE) in patients with radiation-induced breast induration. *Radiother Oncol.* 2006; 79(1):45-51.
  9. Ahmad, IU, Forman, JD, Sarkar, FH, Hillman, GG, Heath, E, Vaishampayan, U, et al. Soy isoflavones in conjunction with radiation therapy in patients with prostate cancer. *Nutr Cancer.* 2010; 62(7):996-1000.

**Rad:** D014

**Tillstånd:** Bröst-, prostata-, tjocktarms- eller ändtarmscancer, rutinmässig cancerbehandling genomförd

**Åtgärd:** Mindfulnessbaserad stressreduktion (MBSR)

#### Rekommendation

I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

#### *Motivering till rekommendation*

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har måttlig svårighetsgrad och att åtgärden ger liten till måttlig effekt.

Kommentar: Åtgärden är en av många behandlingar för stresshantering. Det saknas vetenskapligt stöd för att säga att denna metod är bättre än andra stressreducerande behandlingsmetoder. Det saknas vetenskapligt underlag om effekt av åtgärden specifikt för personer med tjocktarms- och ändtarmscancer. Socialstyrelsen har därför bedömt åtgärdens effekt utifrån det vetenskapliga underlaget för kvinnor med bröstcancer och män med prostatacancer.

#### *Hur allvarligt är tillståndet?*

Tillståndet har en måttlig sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär en måttlig påverkan på livskvalitet och måttlig påverkan på livslängd.

#### *Vilken effekt har åtgärden?*

##### *Slutsatser*

För personer med bröst-, prostata-, tjocktarms- eller ändtarmscancer som genomgått rutinmässig cancerbehandling ger ett åtta veckors standardiserat mindfulnessprogram

- en måttlig positiv effekt på stress jämfört med sedvanlig vård (måttlig evidensstyrka)
- en måttligt positiv effekt på livskvalitet jämfört med sedvanlig vård (låg evidensstyrka).

Mindfulness är ursprungligen en meditationsmetod inom buddismen som använts i tusentals år och tar fasta på "ögonblicket". I översättning betyder mindfulness *sinnen närvaro* eller *medveten närvaro*. Mindfulness är en av flera behandlingsmetoder mot stress.

#### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

Sju studier ingår i granskningen, varav sex randomiserade kontrollerade studier [1-6] samt en före- och eftermätning [7]. Granskningen omfattade totalt 413 patienter för utvärdering av stresspåverkan samt 355 patienter för utvärdering av påverkan på livskvalitet. Majoriteten av de inkluderade patienterna hade diagnosen bröst- eller prostatacancer (ingen beskrivning av patienter med tjocktarms- och ändtarmscancer förekom bland studierna). Stress och livskvalitet mättes och uppföljningstiden var 3–12 månader.

### *Saknas någon information i studierna?*

Inga studier gällande fysisk aktivitet och personer med tjocktarms- och ändtarmscancer har kunnat identifieras. I några av studierna saknas information om tidpunkt för mätning 2 samt effektmått.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet.

### *Referenser*

1. Branstrom, R, Kvillemo, P, Brandberg, Y, Moskowitz, JT. Self-report mindfulness as a mediator of psychological well-being in a stress reduction intervention for cancer patients--a randomized study. *Annals of behavioral medicine : a publication of the Society of Behavioral Medicine*. 2010; 39(2):151-61.
2. Branstrom, R, Kvillemo, P, Moskowitz, JT. A Randomized Study of the Effects of Mindfulness Training on Psychological Well-being and Symptoms of Stress in Patients Treated for Cancer at 6-month Follow-up. *International journal of behavioral medicine*. 2011.
3. Henderson, VP, Clemow, L, Massion, AO, Hurley, TG, Druker, S, Hebert, JR. The effects of mindfulness-based stress reduction on psychosocial outcomes and quality of life in early-stage breast cancer patients: a randomized trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2012; 131(1):99-109.
4. Lengacher, CA, Johnson-Mallard, V, Post-White, J, Moscoso, MS, Jacobsen, PB, Klein, TW, et al. Randomized controlled trial of mindfulness-based stress reduction (MBSR) for survivors of breast cancer. *Psychooncology*. 2009; 18(12):1261-72.
5. Lerman, R, Jarski, R, Rea, H, Gellish, R, Vicini, F. Improving Symptoms and Quality of Life of Female Cancer Survivors: a Randomized Controlled Study. *Ann Surg Oncol*. 2011.
6. Speca, M, Carlson, LE, Goodey, E, Angen, M. A randomized, wait-list controlled clinical trial: the effect of a mindfulness meditation-based stress reduction program on mood and symptoms of stress in cancer outpatients. *Psychosomatic medicine*. 2000; 62(5):613-22.
7. Carlson, LE, Speca, M, Faris, P, Patel, KD. One year pre-post intervention follow-up of psychological, immune, endocrine and blood pressure outcomes of mindfulness-based stress reduction



(MBSR) in breast and prostate cancer outpatients. *Brain Behav Immun.* 2007; 21(8):1038-49.

**Rad:** D026

**Tillstånd:** Bröst-, prostata-, tjocktarms- eller ändtarmscancer

**Åtgärd:** Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) för att identifiera behandlingskrävande ångest och depression

#### Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

#### Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har måttlig till stor svårighetsgrad och att åtgärden ger liten till måttlig effekt.

Kommentar: Åtgärden kan användas för att identifiera behandlingskrävande ångest och depression.

#### *Hur allvarligt är tillståndet?*

Tillståndet har en måttlig till stor sammanvägd svårighetsgrad eftersom det innebär en måttlig till stor påverkan på livskvalitet (beroende på graden av depression) och måttlig påverkan på livslängd.

#### *Vilken effekt har åtgärden?*

#### *Slutsatser*

- För personer med bröst-, prostata-, tjocktarms- eller ändtarmscancer har totalskalan i Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) jämfört med strukturerad klinisk psykiatrisk intervju (gold standard) för att identifiera behandlingskrävande ångest och depression en sensitivitet på 82 procent och en specificitet på 77 procent samt ett positivt prediktivt värde på 35 procent och ett negativt prediktivt värde på 96 procent (måttlig evidensstyrka).
- Användning av endast depressionsskalan (HADS) för att identifiera behandlingskrävande ångest och depression jämfört med strukturerad klinisk psykiatrisk intervju (gold standard) har en sensitivitet på 72 procent och specificitet på 83 procent samt ett positivt prediktivt värde på 38 procent och ett negativt prediktivt värde på 95 procent (måttlig evidensstyrka).

HADS-instrumentet (både totalskala och depressionsskala) fungerar tillfredsställande för att utesluta depression, men vid positivt utfall bör bedömningen dessutom kompletteras med strukturerad klinisk psykiatrisk intervju för att få en korrekt bedömning.

### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

I granskningen ingår en systematisk översikt med metaanalys av diagnostiska tillförlitlighetsstudier [1]. Den systematiska översikten med metaanalys undersöker den aggregerade överensstämmelsen mellan Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) och en strukturerad klinisk psykiatrisk intervju för att bedöma förekomst av egentlig depression [1]. För jämförelse mellan depressionsskalan och gold standard var elva primärstudier inkluderade. För jämförelse mellan totalskalan och gold standard var tio primärstudier inkluderade. Primärstudierna inkluderade i dessa analyser hade i genomsnitt 231 deltagare (standardavvikelse (SD): 160) och kvaliteten på primärstudierna granskades enligt ”quality assessment of diagnostic accuracy studies” (QUADAS).

### *Saknas någon information i studierna?*

Ingen relevant information saknas i studierna.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet.

### *Referenser*

1. Mitchell, AJ, Meader, N, Symonds, P. Diagnostic validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in cancer and palliative settings: a meta-analysis. *J Affect Disord.* 2010; 126(3):335-48.