Brystkræft – opfølgning

Version 1.0

GODKENDT
Faglig godkendelse
17. februar 2025 (DBCG)
Administrativ godkendelse
3. april 2025 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 1. maj 2027

INDEKSERING
DBCG, Brystkræft, Opfølgning, Mammografi, Senfølger, Rehabilitering, Primær sektor

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide) 3
Radiologisk og anden paraklinisk opfølgning 3
Klinisk opfølgning 3
Lokoregional opfølgning – brystkirurgisk/plastikkirurgisk 3
Opfølgning og interventioner ved senfølger efter systemisk behandling 4
Identificering og opfølgning af sekundære sygdomme efter behandling for brystkræft 6
Livsstilsændringer og brystkræft 7
2. Introduktion 8
3. Grundlag 9
Radiologisk og anden paraklinisk opfølgning 9
Klinisk opfølgning 15
Lokoregional opfølgning – brystkirurgisk/plastikkirurgisk 18
Opfølgning og interventioner ved senfølger efter systemisk behandling 22
Identificering og opfølgning af sekundære sygdomme efter behandling for brystkræft 32
Livsstilsændringer og brystkræft 48
4. Referencer 53
5. Metode 68
6. Monitorering 73
Datafangst 73
7. Bilag 77
8. Om denne kliniske retningslinje 91

1. Anbefalinger (Quick guide)

Radiologisk og anden paraklinisk opfølgning

1. **Patienter under 80 år ved diagnosetidspunktet anbefales deltagelse i et mammografiprogram (A)**

2. **Patienter behandlet for DCIS/Pleomorf eller Florid LCIS tilbydes deltagelse i det samme mammografiprogram som patienter med invasiv brystkræft (A)**

3. **Fraset mammografi er der hos patienter uden symptomer på tilbagefald ikke grundlag for opfølgning med rutinemæssige billeddiagnostiske eller biokemiske undersøgelser (B)**

Klinisk opfølgning

4. **Det anbefales - med udgangspunkt i den enkelte patients individuelle behov – at der udarbejdes et opfølgningsprogram, der bidrager til at identificere og afhjælpe sociale, psykiske og fysiske følger af diagnosen og behandlingen (B)**

    4.a. Der skal således udarbejdes en genoptræningsplan for patienter med specifikke fysiske funktionsnedsættelser efter primær behandling (B)

    4.b. Der skal således udarbejdes en individuel opfølgningsplan, efter afsluttet primær behandling.

5. **Ved planlægningen af den kliniske opfølgning skal der tages specielt hensyn til sårbare patientgrupper (B)**

Lokoregional opfølgning – brystkirurgisk/plastikkirurgisk

6. **Patienter med symptomer på lokoregionale senfølger skal henvises til relevant udredning og behandling (D)**

    - **Patienter med lymfødem henvises til kompleks fysioterapeutisk lymfødembehandling (KFL)**

    - **Ved sent opstået lymfødem (≥1 år efter operation), skal der ved begrundet mistanke foretages udredning for lokoregionalt recidiv før henvisning til KFL**

- **Ved svært lymfødem, trods KFL, kan der henvises til plastikkirurgisk afdeling mhp vurdering af kirurgiske behandlingsmuligheder (Se anbefaling 9). Hvis man ikke har direkte adgang til en plastikkirurgisk afdeling som foretager lymfødemkirurgi, kan pt. henvises til Nationalt center for senfølger (DCCL), som herefter viderehenviser til relevant afdeling**

- **Ved ønske om ar-korrektion eller korrektion efter brystbevarende operation henvises til vurdering på en brystkirurgisk afdeling, dog tidligst 1 år efter operation**

- **Ved ønske om sekundær rekonstruktion henvises til vurdering på plastikkirurgisk afdeling (Kirurgiske retningslinjer)**

- **Ved kroniske lokoregionale smerter og/eller bevægeindskrænkning kan patienten have gavn af specialiseret fysioterapeutisk behandling**

- **Hvis de fysioterapeutiske behandlingsmuligheder mod smerter og bevægeindskrænkning er udtømte, henvises til vurdering på brystkirurgisk afdeling og herefter eventuelt henvisning til plastikkirurgisk afdeling mhp vurdering af behandlingstilbud (se anbefaling 7)**

7. **Kroniske smerter i bryst/brystregionen efter brystkræftbehandling kan måske lindres med autolog fedttransplantation (B)**

8. **Lymfødem opstået efter brystkræftbehandling kan hos udvalgte patienter behandles kirurgisk med lymfovenøse anastomoser/bypasses og eller lymfeknudetransplantation (C)**

Opfølgning og interventioner ved senfølger efter systemisk behandling

9. **Der anbefales ikke rutinemæssige kontrolbesøg i 10 år, men at der etableres en let behovsafhængig adgang til besøg og udredning ved relevante symptomer for patienten og dennes praktiserende læge (B)**

10. **Der anbefales opfølgning i kræftafdelingen til bivirkningerne efter primærbehandling er stabiliserede, f.eks. efter 3, 6 og 12 mdr. (C)**

    Opfølgningssamtalerne kan med fordel indeholde følgende elementer:

    - **Screening for både generelle senfølger (ex. fatigue, depression, søvnproblemer, frygt for tilbagefald, kognitive og seksuelle udfordringer, påvirket arbejdsmarkedstilknytning) og specifikke gener til systemisk**

onkologisk behandling (ex. smerter, kemoinduceret perifer neuropati (CIPN), slimhindepåvirkning, præmatur menopause).

- **En systematisk gennemgang af patientens senfølger og disses påvirkning på livskvaliteten mhp. at identificere patienter med behov for yderligere vurdering eller støtte, for eksempel via egen læge, henvisning til psykolog, henvisning til sexologisk rådgivning, kommunalt tilbud eller tilbud via relevante patientforeninger.**

- **En vurdering af patientens senfølger og gener mhp. vurdering af indikation for yderligere udredning af evt. underliggende organiske lidelser.**

- **Patienter som har svære senfølger ved fremmøde 12 måneder efter endt behandling bør anbefales yderligere opfølgning i den behandlende kræftafdeling eller via en senfølgeklinik.**

- **Desuden anbefales etablering af Patient-Reported Outcomes (PRO), der kan bidrage til screening for senfølger og som med fordel kan bruges som dialogstøtte ved de aftalte opfølgningssamtaler med henblik på at afhjælpe sociale, psykiske og fysiske følger af diagnosen og behandlingen (Se bilag 2)**

10.a Til patienter med neuropatiske smerter kan øget fysisk aktivitet anbefales (B)

10.b Til patienter med neuropatiske smerter, hvor medicinsk intervention skønnes hensigtsmæssig, kan duloxetin, gabapentin, pregabalin og TCI overvejes (C)

10.c Til patienter med muskel- og ledsmerter kan øget fysisk aktivitet anbefales. Træningsprogrammer bør inkludere konditions- og evt. styrketræning, optimalt i en kombination (B)

10.d Det kan ikke anbefales at starte en farmakologisk behandling ved muskel-ledsmerter, såfremt de vurderes at skyldes den adjuverende endokrine behandling (B)

10.e Der anbefales at man ved intolerable AI-inducerede muskel- og ledsmerter pauserer aromatasehæmmeren og observerer om symptomerne forsvinder. Ved bedring af symptomer kan patienten anbefales skift til et andet AI præparat, mens manglende bedring tyder på komorbide årsager til symptomerne, og patienten kan genoptage samme præparat. Skift til tamoxifen anbefales først efter 2,5 års gennemført AI behandling om muligt, da dette ikke vil reducere effekten af den adjuverende endokrine behandling (B)

10.f Til patienter med generende hedestigninger kan farmakologisk behandling anvendes, primært med venlafaxin - alternativt kan gabapentin forsøges (B). Til

patienter med svært generende hede-svedeture, som ikke længere er i endokrin behandling, eller til kvinder med svært generende hede-svedeture – der har forsøgt andre tiltag - kan behandling med fezolinetant i særlige tilfælde overvejes (D)

10.g Til patienter med generende hedestigninger hvor medicinsk behandling ikke skønnes indiceret eller hvis patienten foretrækker en ikke medicinsk behandling, kan akupunktur eller øget fysisk aktivitet foreslås (C)

10.h Ved seksuelle problemer efter behandling af brystkræft kan patienten anbefales henvisning til sexologisk rådgivning, herunder psykologiske interventioner såsom samtaleterapi, psykologisk støtte, gruppeterapi eller parterapi. (B)

10.i Seksuelle problemer efter behandling af brystkræft, hvor vaginal tørhed spiller en fremtrædende rolle, bør primært forsøges behandlet med ikke-hormonelle midler som glidecreme og hyaluronsyrepræperater (C)

10.j Ved vaginal tørhed hvor non-farmakologisk behandling ikke er tilstrækkelig kan vaginal hormonterapi forsøges. Patienter i behandling med AI, skal informeres grundigt om fordele og ulemper ved behandling med vaginal hormonterapi. Alternativt kan AI skiftes til Tamoxifen efter 2,5 års behandling (C)

11. **Det anbefales at patientens praktiserende læge tidligt i forløbet inddrages og overtager behandlingsansvaret for symptomer, som vurderes ikke relateret til kræftsygdommen eller behandlingen deraf (C)**

12. **Det anbefales at indskærpe overfor patienten, at igangværende endokrin behandling ikke skal seponeres eller pauseres uden forudgående samtale med kræftafdelingen mhp. at sikre størst mulig adhærence (B)**

Identificering og opfølgning af sekundære sygdomme efter behandling for brystkræft

Immunrelaterede senbivirkninger

13. **Patienter der har modtaget immunterapi anbefales opfølgning for udvikling af immunrelaterede bivirkninger med blodprøver inkl. immunstatus iht. lokale retningslinjer – f. eks. hver 3. måned i op til evt. max. 2 år efter endt behandling. Pt. skal grundigt informeres om at henvende sig ved andre immunrelaterede manifestationer og/eller screenes i henhold til lokal praksis. Særlig opmærksomhed kræves hos patienter, der har haft en tidlig immunreaktion (D)**

Osteoporose

14. Screening (med Dual energi X-ray absorption DXA) for osteoporose anbefales til patienter som ikke er i adjuverende zoledronsyre behandling, til følgende patientgrupper: Præmenopausale kvinder med permanent ovariel suppression (BSO), uafhængigt af om de får tamoxifen eller AI, - og til postmenopausale kvinder i AI behandling (C)

15. Patienter diagnosticeret med osteoporose bør henvises til endokrinologisk afdeling eller praktiserende læge iht. lokal praksis (C)

Diabetes og metabolisk syndrom

16. Der anbefales ikke undersøgelse og opfølgning for diabetes efter en brystkræftdiagnose, fraset måling af HbA1c før opstart af adjuverende kemoterapi hvis der bruges glucorticoid med en døgndosis der overstiger 30 mg (C)

Kardiologiske sygdomme under og efter onkologisk behandling

17. Der anbefales undersøgelse i form af EKG før behandling med (neo)adjuverende immunterapi og desuden blodprøver hver 3. uge i form af P-Troponin og P-Kreatinin kinase undervejs i behandlingsforløbet samt 3 og 6 mdr. efter afsluttet behandling (C)

Sekundær kræft efter onkologisk behandling

18. Der anbefales ikke øget opsporing af andre cancerformer (non-brystkræft) (C)

Livsstilsændringer og brystkræft

Overvægt

19. Der anbefales vægtvedligeholdelse for patienter med et kropsmasseindeks (BMI) på < 30 kg/m2. Patienter med et BMI på ≥ 30 kg/m2 kan anbefales et sundt og bevidst vægttab med henblik på at forbedre deres metaboliske sundhed. Aktuelt anbefales ikke bevidst vægttab, hverken med motion, kirurgi eller medicin i prognostisk øjemed (C)

20. Brystkræftpatienter både med og uden overvægt kan anbefales konditions- og styrketræning under den adjuverende behandling for at nedsætte bivirkninger af kemoterapi og reducere forekomsten af senfølger. Hvis patienterne ønsker et vægttab, kan de anbefales rådgivning og støtte til vægthåndtering hos egen læge (B)

2. Introduktion

Den aktuelle population udgøres dels af de årligt af ca. 4500 kvinder der opereres for brystkræft og de ca. 450 kvinder der opereres for forstadier til brystkræft, hvor der er indikation for opfølgning, dels af de kvinder som forsat er i live efter en brystkræftdiagnose. Det drejer sig skønsmæssigt om ca. 70.000 kvinder (1).

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.

Patientgruppe

Denne retningslinje gælder kvinder, der diagnosticeres med brystkræft og forstadier til brystkræft (Carcinoma in situ mammae).

Af de ca. 4500 patienter, der årligt diagnosticeres med operabel brystkræft, får ca. 2200 patienter præoperativ eller adjuverende kemoterapi med eller uden HER2-rettet-behandling eller immunterapi. Ca. 3200 patienter får adjuverende endokrin terapi og ca. 3500 patienter får postoperativ strålebehandling. Derudover får ca. 2500 kvinder der på diagnosetidspunktet var postmenopausale adjuverende bisfosfonat-behandling.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen.

Retningslinjen dækker ikke alle de problemstillinger og udfordringer, som patienter behandlet for tidlig brystkræft kan opleve, men den er et vigtigt skridt mod at ensrette og kvalificere opfølgningsprogrammet i Danmark. Målet er at sikre en individuel tilpasset opfølgning, der tager højde for både den ændrede demografi – med flere ældre og sårbare patienter samt færre sundhedsprofessionelle – og de stadig mere komplekse behandlingsforløb, hvor der også kan være risiko for nedsat adhærens til de anbefalede behandlinger.

Retningslinjen dækker de specifikke senfølger der relaterer sig til den lokoregionale og systemiske behandling, men ikke området generelle senfølger så som træthed, frygt for tilbagefald, smerter, søvnbesvær mv., da nationale retningslinjer for håndtering af disse senfølger er under udarbejdelse blandt de nationale forskningscentre for senfølger og de regionale klinikker for senfølger efter kræft.

3. Grundlag

Radiologisk og anden paraklinisk opfølgning

1. **Patienter under 80 år ved diagnosetidspunktet anbefales deltagelse i et mammografiprogram (A)**

2. **Patienter behandlet for DCIS/Pleomorf eller Florid LCIS tilbydes deltagelse i det samme mammografiprogram som patienter med invasiv brystkræft (A)**

3. **Fraset mammografi er der hos patienter uden symptomer på tilbagefald ikke grundlag for opfølgning med rutinemæssige billeddiagnostiske eller biokemiske undersøgelser (B)**

Ad anbefaling 1

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingerne baseres på gennemgang af 1 prospektivt arbejde, 7 systematiske reviews med gennemgang af 24 til 216 artikler i hver, 2 internationale guidelines samt 3 retrospektive registerstudier, heraf et multinationalt studie med sammenligning af data fra screeningsmammogrammer på 19.078 kvinder med en tidligere brystkræftdiagnose med data fra matchede screeningsmammogrammer på 55.315 kvinder uden brystkræft og et dansk studie med data fra hhv. 1.730.962 mammografiscreeninger af kvinder uden brystkræft og 31.078 mammografiscreeninger af kvinder med en tidligere brystkræftdiagnose.
En langtidsopfølgning af fem randomiserede studier med i alt 4.105 patienter, rekrutteret i 1978 – 1985, viste at patienter med ER negativ brystkræft havde en årlig risiko for tilbagefald på 12 % de første 5 år, som derefter faldt til omkring 1 % årligt fra 10 års opfølgning og frem. Patienter med ER positiv brystkræft havde en årlig tilbagefaldsrisiko på 10 % de første 5 år, som forblev på 3 – 5 % årligt op mod 20 års opfølgning. Efter 8 års opfølgning var den kumulerede recidivrisiko større for ER positiv brystkræft end for ER negativ brystkræft. Patientkohorten kan imidlertid ikke sammenlignes med dagens patienter, 29 % af den samlede population havde spredning til ≥ 4 axillære lymfeknuder, og kun 20 % af patienterne med ER positiv brystkræft havde modtaget adjuverende endokrin terapi, mens 60 – 80 % i begge grupper havde modtaget adj. Kemoterapi (4) [1b].
Det er kendt, at mammografiscreening reducerer brystkræftdødeligheden i en standardpopulation ved at finde brystkræft i tidligere stadier (5, 6) [2a].

Selvom der ikke findes randomiserede kontrollerede forsøg med mammografiscreening af en subpopulation med brystkræftopererede, er det rimeligt at formode, at man også hos brystkræftopererede vil finde lokale recidiver og nye brystkræfttilfælde i et tidligere stadie og derved reducere brystkræftdødeligheden.
Adskillige reviews -med overlappende studier- har fundet, at der er en bedre overlevelse ved recidiver fundet ved mammografi end ved anden metode, om end alle reviews udtaler, at yderligere evidens er nødvendig, idet overlevelse kan være påvirket af length og lead time bias (7-9) [2a].

Tabel 1: Opsummeret anbefaling vedr. radiologisk opfølgning

Gruppe	Anbefaling
Kvinder under 50 år	
Alle operationstyper:	Årlig klinisk mammografi
Kvinder 50-79 år[1,2]	
Efter mastektomi:	Screeningsmammografi[2] af kontralaterale bryst hvert 2. år
Efter lumpektomi:	Klinisk mammografi 1½ år efter operationen. Herefter stillingtagen til overgang til screeningsmammografi[3] hvert 2. år

1. Kvinder, der er behandlet for brystkræft, og som har bevaret et eller begge bryster, anbefales at fortsætte mammografiscreening hvert andet år, indtil de fylder 80 år. I den sammenhæng skelnes der ikke imellem høj- og lavrisiko patienter, eller hvorvidt der er tale om invasiv cancer eller DCIS/ Pleomorf eller Florid LCIS.
2. Patienter, der er bærer af en risiko-givende mutation i et høj-penetrant gen og som har bevaret et eller begge bryster, anbefales jf. retningslinjerne for arvelig brystkræft årlig klinisk mammografi og evt. MR-mammografi indtil de fylder 70 år (anbefales derefter screeningsmammografi hvert andet år).
3. Følger efter operation og efterbehandling herunder plastikkirurgi, tilfælde hvor den primære maligne forandring ikke var mammografisk synlig samt et meget tæt brystvæv (>75 %, BIRADS type 4) kan medføre, at nogle kvinder fortsat bør følges med klinisk mammografi hvert 2. år i en periode. Radiologen skal ved den kliniske mammografi evaluere og dokumentere, om kvinden nu vil kunne overgå til screening eller skal fortsætte med klinisk mammografi i en periode.

Muradelli et al konkluderer, at der ingen evidens er for ikke at inkludere brystkræftopererede i de organiserede screeningsprogrammer, og at screeningsprogrammerne bør overveje at inkludere brystkræftopererede (9).

I et dansk studie findes, at der blandt 31.078 kvinder med en tidligere brystkræftdiagnose forud for invitation til det organiserede mammografiscreeningsprogram sammenlignet med 1.730.962 kvinder uden en tidligere brystkræftdiagnose i screeningspopulationen er flere brystkræfttilfælde fundet ved screening blandt brystkræftopererede end hos ikke-brystkræftpatienter, at antallet af falsk positive er identisk eller lidt lavere, men også at antallet af interval cancere (brystkræfttilfælde fundet i 2-års perioden mellem to screeningsundersøgelser) er højere (10) [2b].

Et multicenter-/multinationalt studie fra 2011 med gennemgang af data fra hhv. 58.870 screeningsmammogrammer hos 19.078 kvinder med en tidligere brystkræftdiagnose matchet (densitet, alder, mammografi år og register) med 58.870 screeningsmammogrammer hos 55.315 kvinder uden en tidligere brystkræftdiagnose kom til en lignende konklusion; både cancer rate, cancer detektion, antal interval cancere og den proportionale andel af interval cancere var højere hos mammografiscreenede med en tidligere brystkræftdiagnose end hos kvinder uden. De konkluderer også, at trods den lavere sensitivitet er mammografi effektiv ved detektion af DCIS og stadie 1 cancere og rekommanderer, at tidligere brystkræftpatienter deltager i årlig mammografiscreening, men opfordrer til yderligere evaluering (11) [2b].

Housammi et al fandt i en retrospektiv evaluering af mammografiscreeningsresultater blandt hhv. kvinder med og uden en tidligere brystkræftdiagnose, der havde deltaget i det Vestaustralske mammografiscreeningsprogram, i lighed med ovenstående arbejder, at cancerdetektionsraten var signifikant højere blandt brystkræftpatienter, PPV (positiv prædiktiv værdi) var højere, og at cancer karakteristik var identisk med tidlig detektion, dog fraset at der var færre højtdifferentierede cancere blandt de tidligere brystkræftbehandlede. Forfatterne konkluderer, at data supporterer integration af brystkræftopererede kvinder i screeningsprogrammet, men anbefaler evaluering af forekomsten af interval cancere (12, 13) [2b].

At antallet af interval cancere er højere kunne tale for at mindske intervallet mellem screeningsmammografierne for kvinder med tidligere brystkræft, svarende til anbefalingen i de konsensus genererede ESMOs guidelines (12). Inden et reduceret interval indføres i Danmark anbefales yderligere undersøgelser med henblik på at indhente evidens for om, dette vil have den ønskede effekt.

Med undtagelse af mammografi fraråder ESO-MBC (European School of Oncology - Metastatic Breast Cancer) Task Force i en artikel fra 2013 intensiv rutine radiologisk eller blodprøvebaseret kontrol af patient i tidligt brystkræftstadie (14) [2a]. Tilsvarende skrives i ESMO's guidelines fra 2019, at der udover mammografi ikke er evidens for, at andre laboratorie eller billeddiagnostiske tests hos asymptomatiske patienter ændrer på overlevelsen (15) [2a].

Patientværdier og – præferencer

Ej anført.

Rationale

Brystkræftopererede har en livslang øget risiko for recidiv eller ny brystkræft og bør tilskyndes til at deltage i mammografiscreening.

Ad anbefaling 2

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingerne baseres på 3 systematiske reviews med gennemgang af hhv. 374 artikler, som blev kategoriseret efter risiko for bias, 3870 artikler hvoraf 6 blev udvalgt og inkluderet i gennemgangen samt et tredje review, hvor man sammenlignede resultaterne af 4 randomiserede studier, der undersøger risici for hhv. kontralateral og ipsilateral bryst tumor; dertil 6 kohorteundersøgelser som inkluderede hhv. 108.196 patienter, 7054 patienter, 3256 patienter (SEER-database: Surveillance, Epidemiology and End Results), 1523/5531 patienter, 840 patienter udvalgt fra "National Breast Screening Computer System" i 10 West Midland screeningscentre i England samt yderligere 1 baseret på den amerikanske SEER-database; 7 retrospektive enkelt center artikler, 1 to-center undersøgelse og 1 retrospektiv undersøgelse, hvor der ikke var oplysning om hvorfra data blev indsamlet; og endelig 1 dansk statusartikel.

Et systematisk review med gennemgang af 3870 artikler i perioden 1970-2018 finder moderat evidens for at der er øget risiko for et nyt "bryst event" efter fjernelse af DCIS for kvinder med familiehistorik for brystkræft,

præmenopausale kvinder eller kvinder med høj densitet af mammae (16) [3a]. Et andet review finder yderligere risikofaktorer som ikke frie rande, tumorstørrelse og gradering samt tilstedeværelse af comedo nekrose som disponerende faktorer for udvikling af recidiv (17) [2a].

Der er risiko for ipsilateralt recidiv efter operation for DCIS, men også for invasiv cancer. I en dansk populationsundersøgelse (18) [2b] fandt man i perioden 1982-89 en risiko for lokalrecidiv på 28 % efter operation, hvor der ikke blev givet adjuverende strålebehandling. Heraf var 53 % af lokalrecidiverne invasive recidiver og 47 % var carcinoma in situ lokalrecidiver, hvilket stemmer godt overens med et amerikansk registerstudie for perioden 1972-97, der viser en recidivfordeling på hhv. 47,3 % invasive lokalrecidiver mod 52,7 % lokalrecidiver med carcinoma in situ blandt ikke-strålebehandlede patienter (19) [2c] Mediane tid til recidiv for carcinoma in situ var 18-19 måneder mod 42-45 måneder til invasivt karcinom recidiv hvis der blev givet strålebehandlet steg denne til hhv. 33 og 66 måneder (18) [2b], (19) [2c].

Undersøgelser, der også inkluderer nyere tal, viser lokalrecidivrater der varierer fra 1,5 - 15,9 %, heraf var ca. 48 % af recidiverne invasive og 52 % recidiverne carcinoma in situ. Mediane tid til recidiv for carcinoma in situ var 15 måneder mod 60-70 måneder for invasivt karcinom recidiv (17, 20-27) [2a,2b,2c]. Risiko for fjernmetastasering er sjælden (0,5 % – 1,9 %) (21, 25, 28, 29) [2b,2c].

En amerikansk undersøgelse på 1236 patienter behandlet for DCIS i perioden 1972-2005 (30) [2c] har opgjort invasivt karcinomrecidivraten efter mastektomi til 0,7 %, efter brystbevarende operation (BCS) uden stråleterapi til 6 %, og efter BCS med stråleterapi til 10 %. Brystkræftmortaliteten var 0,2 % efter både mastektomi og efter BCS uden stråleterapi, men 2 % efter BCS og stråleterapiefter mastektomi var 0,8 % mod 1,0 % - 2,1 % efter BCS. I denne undersøgelse kan det altså se ud som om stråleterapi efter BCS øger både recidivrisiko og død, men i diskussionen bemærker forfatterne, at der ikke er tale om en randomiseret undersøgelse, men en opgørelse af en prospektiv kohorte, hvor behandlingen af DCIS har ændret sig løbende. Mediantiden til recidiv efter BCS var 6,4 år mens den var 5,5 år efter mastektomi (30) [2c].

Ti til tyve års brystkræft-specifik mortalitet efter operation for DCIS er opgjort i forskellige kohorte- og registerundersøgelser og recidivrisikoen afhænger blandt andet af operationstype (BCS/mastektomi) og er opgjort til at ligge mellem 0,7 % og 8,8 % (19, 25, 29-31) [2b,2c]. Ved recidiv efter DCIS er ca. 50 % af tilfældene igen DCIS og ca. 50 % invasive carcinomer.

En opgørelse der har undersøgt lokalrecidivraten efter papilbesparende mastektomi (NSM) viser en recidivrate på 4,5 % og en risiko for lokalrecidiv i papilareolakomplekset på 3 % (32) [2c].
Risiko for kontralateral mammacancer er opgjort til 7,9 %. (27) [2c].

Patientværdier og – præferencer

Ej anført.

Rationale

Kvinder opereret for DCIS har som brystkræftopererede kvinder forhøjet risiko for recidiv og ny DCIS, men de har også forhøjet risiko for at udvikle invasiv brystkræft i ipsilaterale mamma. Derfor bør disse patienter,

ligesom brystkræftpatienter, anspores til at følge opfølgningsprogrammerne efter DCIS samt screeningsundersøgelserne.

Bemærkninger og overvejelser

Denne del af retningslinje er kun gældende for kvinder.

Ad anbefaling 3

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen bygger på gennemgang af 2 metaanalyser, et RCT, 3 systematiske reviews og et retrospektivt kohortestudie.

ASCO (33) og ESMO (12) guidelines anbefaler anamneseoptagelse, objektiv undersøgelse og mammografi. Et cochrane review anbefaler ikke undersøgelser udover disse (34) [1a] Det er dog værd at bemærke, at der ikke er publiceret nogen randomiserede studier, som undersøger effekten af rutine billeddiagnostik til opsporing af fjernrecidiv blandt patienter opereret for brystkræft siden 2000 (34). Siden da er både kvaliteten af billeddiagnostik, og behandlingsmulighederne for metastatisk brystkræft forbedret markant, og man ved således ikke, om tidlig opsporing af fjernrecidiv ville forbedre overlevelsen for dagens patienter.

Et retrospektivt kohortestudie fra Edinburgh der har set på 1312 patienter behandlet 1991-1998 har undersøgt 110 lokoregionale recidiver. 33,5 % var symptomatiske, 51 % blev fundet ved mammografi, 15 % blev opdaget klinisk og 2 % blev fundet ved tilfældighed (35) [2b]

Samme forfatter har i review vist at recidiv opdages af patienten i 30-40 % af tilfældene. I studier publiceret hhv. før og efter 2000 er hhv. 15 % og 40 % af recidiver opdaget ved mammografi mens hhv. 46 % og 15 % er opdaget ved rutine klinisk undersøgelse (36) [2c].

I en hollandsk metaanalyse af 12 studier hvoraf størsteparten er publiceret før 2000 med 5045 patienter med 378 isolerede lokoregionale recidiver blev 40 % diagnosticeret ved rutinebesøg eller undersøgelse (37) [1a].

En metaanalyse indeholdende 13 studier og 2263 patienter viser at overlevelse er bedre når recidivet findes ved mammografi fremfor ved fysisk undersøgelse (HR 2,44) og bedre ved asymptomatiske end symptomatiske patienter (HR 1,56). Endvidere var overlevelse bedre ved recidiver diagnosticeret tidligt i opfølgningsforløbet end sent (HR 1,68) (38) [1a]. Et systematisk review viste at recidiv opdaget ved mammografi eller af kvinderne selv havde bedre overlevelse end ved klinisk undersøgelse. Opfølgning uden for hospital med hurtig adgang til udredning var acceptabelt for kvinderne, undersøgelserne var dog underdimensionerede mht. overlevelse (8) [3a]. Både sygeplejerske-ledet (39, 40) og GP-ledet (41, 42) opfølgning er undersøgt. De er fundet ikke-inferiøre i fht. patienternes tilfredshed og frygt for tilbagefald, men ingen af studierne havde power til at undersøge effekt på recidivopsporing og overlevelse.

Overvågning med laboratorieundersøgelser og andre billedundersøgelser er ikke indicerede for asymptomatiske patienter efter initial behandling af brystkræft. Dette blev påvist i en metaanalyse (43) [1a] fra

2005 af to randomiserede forsøg, der sammenlignede rutinemæssig opfølgning (regelmæssig fysisk undersøgelse og mammografi) med intensiv overvågning (inklusive radiologisk og laboratorietestning). Der var ingen forskel mellem grupperne i overlevelse (hazard ratio [HR] 0,96, 95% CI 0,80-1,15) eller sygdomsfri overlevelse (HR 0,84, 95% CI 0,71-1,00). Det skal dog bemærkes, at de to randomiserede studier begge er publiceret i 1994. I studierne undersøgte man rutinemæssig røntgen af thorax, ultralyd af lever, knoglescintigrafi og blodprøver vs. billeddiagnostik og biokemi alene ved symptomer. Kun det ene studie fandt signifikant kortere tid til diagnosticering af recidiv, mens begge studier ikke fandt signifikant forskel i overlevelse (44, 45). Det er usikkert, om man ville få samme resultater, hvis dagens patienter blev fulgt med moderne billeddiagnostik og tilbudt moderne behandling ved konstatering af metastatisk recidiv.

Laboratorie- og billeddiagnostiske tests, der kan anvendes til overvågning, har desuden betydelige falsk-positive og falsk-negative rater og kan medføre øgede omkostninger i form ekstra undersøgelser ved falsk positive svar, og falsk tryghed ved falsk negative svar, hvilket vil belaste både patienten og samfundet (46-49).

Der findes en række serummarkører, der kan indikere tidlig tilbagefald af brystkræft, herunder CA 15-3, carcinoembryonisk antigen (CEA) og CA 27.29 (50, 51). Disse biokemiske markører for brystkræft stiger i forbindelse med tiltagende avanceret sygdomsstadie og afspejler den samlede sygdomsbyrde. Dog er de hverken tilstrækkelig følsomme eller specifikke for tilbagefald af brystkræft (52).

Der foreligger ganske beskeden litteratur om værdien af Rtg af thorax el. CT-scanning til screening for lungemetastaser. I to ældre undersøgelser med rutinemæssig thoraxundersøgelse fandt man ganske få asymptomatiske patienter med lungemetastaser, men der var tale om hhv. 250 og 416 patienter, og der blev hovedsageligt anvendt røntgen af thorax, sjældent CT (53, 54).

Knoglescanning og serum alkalisk fosfatase - Der er ingen evidens for, at tidlig påvisning af knoglemetastaser ændrer sygdommens kliniske forløb (55). Metastaser til knogler diagnosticeres næsten altid ved symptomer, selv når patienter undergår rutinemæssig overvågning med knoglescanninger. Knoglescanninger har en estimeret følsomhed og specificitet for påvisning af knoglemetastaser på henholdsvis ca. 86 og 81 procent (56). Alkalisk fosfatase er hverken følsom eller specifik for knoglemetastaser.

Der er ikke dokumentation for overlevelsesgevinst af PET-CT-scanning til opsporing af asymptomatisk dissemineret recidiv. I en meta-analyse af 16 studier med i alt 808 patienter (57) viste PET CT sig konsekvent mere følsom end konventionelle billedundersøgelser og serum tumor markører til tidlig diagnose af brystkræft recidiv. Dog er indflydelsen på overlevelse og livskvalitet ikke blevet adresseret, men undersøges nu i et randomiseret internationalt studie (Monitor).

Tilgængelige data understøtter ikke brugen af tumor markører, cirkulerende tumorceller (CTC'er) eller cirkulerende tumor DNA (ctDNA) til at evaluere for tilbagefald efter behandling for tidlig brystkræft (58). Selvom tilstedeværelsen af CTC'er har været forbundet med forværret prognose for patienter med tidlig brystkræft (59, 60), er data begrænsede og understøtter ikke deres brug til rutinemæssig klinisk beslutningstagning vedrørende adjuverende behandlinger eller evaluering for tilbagefald..

Patientværdier og – præferencer

For patienterne er det vigtigt, at der er etableretde meningsfulde kontrolprogrammer, idet situationen som kræftoverlever ofte er forbundet med megen usikkerhed. Brystkræftopererede har en livslang øget risiko for recidiv eller ny brystkræft og bør tilskyndes til at deltage i organiseret mammografiscreening. Da risikoen for en brystkræft sygdom efter at være diagnosticeret med DCIS og Pleomorf /Florid LCIS ikke er ubetydelig, bør også denne patientkategori tilskyndes til at deltage i et organiseret mammografiscreeningsprogram.

Hvad angår andre typer af screeningsundersøgelser er det væsentligt, at man som patient informeres om hvorfor disse ikke tilbydes, nemlig at der ikke er evidens for at de bidrager til en bedre overlevelse.

Rationale

Blandt kræftoverlevere vil der ofte være en bekymring for at udvikle et recidiv, og hos nogen bliver dette til en egentlig angst-tilstand "frygt for tilbagefald". Detektionsraten for lokalrecidiv og derved patientværdien i screeningsprogrammet er høj, men trods en høj detektionsrate af tidlige brystkræfttilfælde ved mammografiscreening af brystkræftopererede, er antallet af intervalcancere højere end hos kvinder uden en tidligere brystkræft. Patienterne må derfor anspores til at kontakte egen læge eller kræftafdelingen ved nye symptomer, også selvom hun følger screeningsprogrammet.

Derfor er det vigtigt med klare anbefalinger for, hvilke undersøgelser der giver værdi for kræftoverlevere at gennemføre. Her er der evidens for effekten af forsat deltagelse i mammografiscreeningsprogrammer, mens der ikke er noget der peger på en fordel for kræftoverleverne i at der udføres andre undersøgelser hos asymptomatiske personer.

Klinisk opfølgning

4. **Det anbefales - med udgangspunkt i den enkelte patients individuelle behov – at der udarbejdes et opfølgningsprogram, der bidrager til at identificere og afhjælpe sociale, psykiske og fysiske følger af diagnosen og behandlingen (B)**

    4.a. Der skal således udarbejdes en genoptræningsplan for patienter med specifikke fysiske funktionsnedsættelser efter primær behandling (B)

    4.b. Der skal således udarbejdes en individuel opfølgningsplan, efter afsluttet primær behandling.

5. **Ved planlægningen af den kliniske opfølgning skal der tages specielt hensyn til sårbare patientgrupper (B)**

Ad anbefaling 4

Litteratur og evidensgennemgang

Det er vigtigt med opmærksomhed på et eventuelt rehabiliteringsbehov allerede tidligt i forløbet, da overlevere efter brystkræft kan opleve bivirkninger under behandlingen samt senfølger mange år efter afsluttet behandling. En særlig udfordring er at senfølgerne i mange tilfælde optræder i klynger, hvor de gensidigt forstærker og vedligeholder hinanden (61).

Således viste et dansk studie fra 2021 med 968 patienter at omkring en 1/5 af kvinder behandlet for brystkræft havde mange senfølger, hvilket var associeret til lavt selvrapporteret fysisk og socialt funktionsniveau (62) [2b] Sundhedsstyrelsens Videns opsamling på senfølger efter kræft hos voksne fra 2017 viste, at næsten 40 % af kræftpatienter lider af komorbiditet på tidspunktet for deres kræftdiagnose. Denne gruppe er kendetegnet ved lavere overlevelse samt større risiko for at få yderligere komorbiditet og senfølger i årene efter afsluttet primær behandling (63) [2a]. Behovet for opfølgning på grund af de mange potentielle senfølger fremgår også af Internationale guidelines, som ESMO's guideline for tidlig brystkræft (12).

Der foreligger i dag en række generelle regler og anbefalinger som skal følges i den planlagte opfølgning.

Patienter med brystkræft skal således kontinuerligt og som minimum ved start og afslutning af primær behandling vurderes mhp. om de er i risiko for eller har fået nedsat funktionsevne. Rehabiliteringsindsatsen varetages af kommunen, der er forpligtet til at tilbyde vederlagsfri genoptræning til patienter der udskrives fra hospital og som har et lægefagligt begrundet behov for genoptræning (GOP blanket) (64). Der henvises i øvrigt til Sundhedsstyrelsens Forløbsprogram for rehabilitering og palliation fra 2018 samt til beskrivelse af Pakkeforløbet for brystkræft fra 2018 (65, 66).

Desuden skal der ved behov for rehabiliterende indsats ske en henvisning (REFX15) af patienterne til kræftrehabiliteringsforløb i kommunen, der har det formelle ansvar for at sikre patienterne relevante forebyggende og sundhedsfremmende tilbud – gerne så tidligt i behandlingsforløbet som muligt (67).

Effekten af disse tiltag er eftervist i et mindre dansk studie med 82 brystkræftpatienter, hvor man fandt at rehabilitering og genoptræning var med til at sikre kvinderne en bedre helbredsrelateret livskvalitet (68) [2b].

I samarbejde med patienten udarbejder den hospitalsafdeling der afslutter den primære behandling (dvs. kirurgi og/eller medicinske behandling fraset antihormonal behandling) en individuel plan for opfølgningen. Patienten skal til alle tider kunne tilgå sin opfølgningsplan. En mundtlig opfølgningsplan er ikke tilstrækkelig. Patienter i antihormonal behandling, skal fortsat have en tilknytning til en onkologisk afdeling (66).

Opfølgningsplanen skal som minimum indeholde en oversigt over opfølgninger, mammografier samt information om symptomer på lokal- eller fjernrecidiv samt senfølger. Desuden skal der være information om hvor patienten kan henvende sig ved symptomer.

Ad anbefaling 5

Litteratur og evidensgennemgang

Trods et stort fokus på at sikre en ensartet og høj kvalitet af behandlingen på tværs af landet har studier vist at der er sammenhæng mellem lavere socioøkonomisk status og kortere overlevelse af brystkræft, selv efter at have kontrolleret for mange af de individuelle, socioøkonomiske og strukturelle faktorer, der tidligere er blevet associeret med kortere overlevelse af brystkræft (69) [2b].

Samtidig ved vi, at specielt sårbare patienter har udfordringer med at søge relevant hjælp når det drejer sig om fysiske og psykiske symptomer opstået efter behandling for tidlig brystkræft. En nylig dansk tværsnitsundersøgelse blandt 27.857 kræftoverlevere, heraf 11.868 brystkræftoverlevere, diagnosticeret i perioden 2010-2019 fandt, at op til 75 % af kræftoverlevere med kort uddannelse (≤9 år) rapporterede nedsat funktion og alvorlige symptomer. Kræftoverlevere med kort uddannelse sammenlignet med lang uddannelse (>12 år) havde større risiko for at rapportere nedsat funktion og alvorlige symptomer, odds ratio (OR) for nedsat fysisk funktion (OR = 2,41, 99 % CI = 2,01-2,89) (59, 70) [1b]. Et andet dansk observationelt studie, hvor elektroniske medicinske journaler retrospektivt blev gennemgået for patienter med brystkræft, der var planlagt til neoadjuverende kemoterapi på et universitetshospital i Danmark mellem 2017 og 2019 var RDI (forholdet mellem leveret dosisintensitet i forhold til standard dosisintensitet) undersøgt sammenholdt med sociodemografiske faktorer, generel sundhed og kliniske kræftkarakteristika så som dosisreduktion, dosisforsinkelser, ophør af NACT og suboptimal RDI <85 %. Blandt 122 inkluderede patienter oplevede 43 %, 42 % og 28 % dosisreduktioner, dosisforsinkelser ≥3 dage og ophør før tid. Koeksisterende andre sygdomme, langvarig medicinering og overvægt var statistisk signifikant associeret med behandlingsmodifikationer, mens alder ≥65 år og samtidige sygdomme var forbundet med RDI <85 % (60) [2b].

Patientværdier og – præferencer

For de fleste patienter vil der være en klar værdi i et veltilrettelagt individualiseret opfølgningsprogram, som tager udgangspunkt i den enkeltes behov og situation, og som samtidig ikke omfatter flere kontakter til sundhedsvæsenet end absolut nødvendigt.

I dag efterspørger mange patienter netop individualiseret opfølgning og entydig information om hvor de kan få hjælp

Rationale

Der er evidens for at mange brystkræftoverlevere udvikler senfølger og for en række af disse senfølger vil rettidig intervention have betydning for muligheden for at mindske generne. Hvorfor opfølgningsprogrammer med enkel adgang til hjælp ved bivirkninger og senfølger er nødvendige.

Bemærkninger og overvejelser

Planen for opfølgningen bør indberettes til DBCG (kvalitetsindikator).

Ved vedvarende og mere komplicerede gener/senfølger, som kan pt. henvises til rådgivningsenheden under National Center for brystkræftsenfølger (DCCL), https://brystkraeftsenfoelger.dk/for-professionelle/Denne

enhed består af et specialistpanel, der har til hensigt, at rådgive behandlende afdelinger og almen praktiserende læger om senfølger efter brystkræft. Enheden vil ud over at rådgive kunne foreslå henvisning af patienter med specifikke senfølger til et eksisterende behandlingstilbud eller deltagelse i relevante kliniske forsøg. Rådgivningsenhedens funktion varetages primært igennem videobaserede multidiciplinære senfølgekonferencer, MDT-konferencer, med deltagelse af en række specialistkompetencer, der dækker de forekommende senfølgeproblematikker såsom psykologiske problemstillinger, fysiske senfølger og sekundær sygdom. Rådgivningsenheden afholder månedlige MDT-konferencer eller oftere efter behov. Til MDT-konferencen kan henvises patienter fra hele Danmark, der tidligere har gennemgået behandling for brystkræft, og som har senfølger hertil. Henvisningen til MDT-konferencen kan kun ske fra behandlende afdeling eller almen praktiserende læge. Med ønske om henvisning af patient til MDT-konferencen rettes kontakt til DCCL på følgende e-mailadresse: auh.brystkraeftsenfoelger-dccl@rm.dk.

Lokoregional opfølgning – brystkirurgisk/plastikkirurgisk

6. **Patienter med symptomer på lokoregionale senfølger skal henvises til relevant udredning og behandling (D)**

    - **Patienter med lymfødem henvises til kompleks fysioterapeutisk lymfødembehandling (KFL)**
    - **Ved sent opstået lymfødem (≥1 år efter operation), skal der ved begrundet mistanke foretages udredning for lokoregionalt recidiv før henvisning til KFL**
    - **Ved svært lymfødem, trods KFL, kan der henvises til plastikkirurgisk afdeling mhp vurdering af kirurgiske behandlingsmuligheder (Se anbefaling 9). Hvis man ikke har direkte adgang til en plastikkirurgisk afdeling som foretager lymfødemkirurgi, kan pt. henvises til Nationalt center for senfølger (DCCL), som herefter viderehenviser til relevant afdeling**
    - **Ved ønske om ar-korrektion eller korrektion efter brystbevarende operation henvises til vurdering på en brystkirurgisk afdeling, dog tidligst 1 år efter operation**
    - **Ved ønske om sekundær rekonstruktion henvises til vurdering på plastikkirurgisk afdeling (Kirurgiske retningslinjer)**
    - **Ved kroniske lokoregionale smerter og/eller bevægeindskrænkning kan patienten have gavn af specialiseret fysioterapeutisk behandling**
    - **Hvis de fysioterapeutiske behandlingsmuligheder mod smerter og bevægeindskrænkning er udtømte, henvises til vurdering på brystkirurgisk**

afdeling og herefter eventuelt henvisning til plastikkirurgisk afdeling mhp. vurdering af behandlingstilbud (se anbefaling 7)

7. **Kroniske smerter i bryst/brystregionen efter brystkræftbehandling kan måske lindres med autolog fedttransplantation (B)**

8. **Lymfødem opstået efter brystkræftbehandling kan hos udvalgte patienter behandles kirurgisk med lymfovenøse anastomoser/bypasses og eller lymfeknudetransplantation (C)**

Ad anbefaling 6

Litteratur og evidensgennemgang

Lymfødem er en kronisk tilstand. Behandlingen vil i første omgang være baseret på kompressionsbehandling, fysioterapi med lymfedrænage, samt øvelser og hudpleje. Denne behandling benævnes symptomatisk kompleks fysioterapeutisk lymfødembehandling (KFL). Evidensen bag forskellige behandlingsmodaliteter for lymfødem efter brystkræft, hvoraf flere indgår i KFL, er I 2023 undersøgt i et systematisk review og metananlyse. Analysen inkluderer 1569 studier, heraf 51 randomiserede studier, som har undersøgt manual lymfedrænage (MLD), kompressionspumpe, træning, kinesio tape, laserbehandling og akupunktur. Alt i alt var kvaliteten af de forskellige studier lav og resultaterne divergerende, fraset kinesio tape, hvor der ikke blev fundet nogen effekt, mens der blev fundet en mindre effekt af træning (71) [2a].

Sammenhængen mellem aksilrecidiv (71) og debut af lymfødem (72) er kun sparsomt undersøgt. Grundet den manglende evidens anbefales udredning for recidiv ud fra et forsigtighedsprincip.

I 2015 blev effekten af fysioterapi på smerter og bevægeindskrænkning i overekstremiteter efter behandling for brystkræft undersøgt i et systematisk review (73) [2a], som inkluderede 18 randomiserede studier. Tre af studierne undersøgte effekten af multimodal behandling, hvoraf 2 studier viste at kombinationen af øvelser og udstrækning var effektiv til behandling af bevægeindskrænkning. Femten studier undersøgte effekten af en enkelt modalitet. Fem af disse viste, at aktive øvelser var mere effektive end ingen terapi (73). Et af disse er et dansk randomiseret studie med 139 patienter (74).

Ved vedvarende svære lokoregionale gener, som f.eks. smerter, bevægeindskrænkning eller lymfødem trods fysioterapeutisk behandling, kan pt. henvises til plastikkirurgisk afdeling mhp. vurdering af kirurgiske behandlingsmuligheder. Hvis man ikke har direkte adgang til en plastikkirurgisk afdeling, som foretager lymfødemkirurgi, kan pt. henvises til rådgivningsenheden under National Center for brystkræftsenfølger (DCCL), https://brystkraeftsenfoelger.dk/for-professionelle/.

Patientværdier og – præferencer

Der er tale om kroniske problemer med en betydelig indflydelse på brystkræftoverleveres livskvalitet og funktionsniveau. Derfor er kvalificeret og ensartet behandling efterspurgt blandt kræftoverlevere.

Rationale

Da lokoregionale senfølger er et ikke sjældent fænomen og kan optræde år efter den primære behandling, er det vigtigt at der er en generel opmærksomhed på problematikken og at der er etableret retningslinjer for udredning og behandling, da patienter med sådanne problemer kan møde sundhedsvæsenet mange forskellige steder.

Bemærkninger og overvejelser

Der bør foreligge regionale retningslinjer for behandlingsansvar vedrørende mistanke om recidiv, kroniske lokoregionale smerter, bevægeindskrænkning, lymfødem, scapula alata, ar-korrektion, korrektion efter brystbevarende kirurgi og rekonstruktion.

Ad anbefaling 7

Litteratur og evidensgennemgang

Kroniske smerter efter brystkræftbehandling/kirurgi på brystet betegnes i den internationale litteratur som "post-breast-therapy pain syndrome" (PBTPS) og begrebet omfatter således smerter efter kirurgi på brystet/brystregionen.
I litteraturgennemgangen blev der primært søgt efter meta-analyser, systematiske reviews og større cohorte-studier og randomiserede undersøgelser til at underbygge anbefaling 9. Der foreligger kun 2 randomiserede studier indenfor dette område, som begge er danske (75, 76). Det første danske studie randomiserede 15 pt. til henholdsvis fedttransplantation til området med smerter (8) og til konservativ behandling (7). Der var ikke blinding i studiet. De opererede patienter fik injiceret gennemsnitligt 71 ml (SD 24,6 ml, range 39-117 ml) i brystfeltet og operationen inkluderede rigottomi (perkutan nedbrydning af arvæv med nål eller særligt instrument). Der blev fulgt op med spørgeskemaundersøgelse af effekten på forskellige typer smerter og helbredsrelateret livskvalitet efter 3 og 6 mdr. Der var god effekt af behandlingen, idet der var signifikant færre smerter hos interventionsgruppen og forbedret helbredsrelateret livskvalitet og i arkvalitet (75) [1b*].

Det andet danske RCT inkluderede 37 patienter med post-mastektomi smertesyndrom, som blev randomiseret til operation +/- fedttransplantation. Begge grupper fik foretaget rigottomi i det smertende arvævsområde, interventionsgruppen fik injektion af 50 ml. raffineret fedt, mens kontrolgruppen fik saltvand. Patienter og personale som efterundersøgte patienterne var blindet for interventionen. 35 pt. gennemførte 6 mdr. opfølgning, 18 i interventionsgruppen og 17 i kontrolgruppen. Der var ingen forskel i smertescorer ml. grupperne, og ikke signifikant fald i smertescore over tid. Kontrolgruppen angav signifikant bedre emotionel helbredsrelateret livskvalitet, mens interventionsgruppen fik det signifikant værre. Dette studie konkluderer, at man ikke kan sige at fedttransplantation er bedre end placebo til denne patientgruppe (76) [1b].
Et italiensk prospektivt, men ikke randomiseret studie fra 2 centre, inkluderede 37 patienter med smerte over VAS 4, 3 mdr. eller mere siden mastektomi eller BCS. De blev alle behandlet med 1 gang fedttransplantation til brystområdet. Ved 6 mdr. folllow-up fandt man signifikant reduktion i smerter i forhold til udgangspunktet v. 3 og 6 mdr. follow-up og arvævskvaliteten blev bedømt v. POSAS scale af patienter og læger og der fandtes signifikant reduktion i alle scorer; specielt "pliability" af vævet 6 mdr. postoperativt. 3 pt. havde ikke gavn af behandlingen (77) [2b].

Det første danske RCT og det italienske kohortestudie viser en gavnlig effekt på PBTPS af autolog fedttransplantation (AFT) og at denne er en minimalt invasiv procedure. Det andet danske RCT (76) kan ikke påvise en gavnlig effekt af blot én procedure med en follow-up på 6 md. Det italienske studie er et multicenterstudie, som på samme måde som det første danske studie viser en signifikant reduktion i VAS-score (Visual Analog Scale) og at den er stabil også efter 6 mdr., men dette er et kohortestudie uden kontrolgruppe og placebovirkning kan ikke udelukkes.
Fælles for studierne er dog, at ingen af dem adresserer den givne stråledosis i forbindelse med adjuverende terapi, og at ingen af de tre studier har længere follow-up end 6 mdr. Det er værd at bemærke at kronisk smerters intensitet og sværhedsgrad kan fluktuere, hvorfor det ville have været ønskeligt at der havde været længere follow-up. De tilgængelige reviews (78-81) konkluderer dog samstemmende at autolog fedtransplantation er en effektiv behandlingsmodalitet til at lindre PBTPS) [2a]. Specielt er det værd at bemærke, at de to nyeste systematiske reviews og meta-analyser medtager data fra de to danske randomiserede studier samt de øvrige tidligere publicerede studier helt tilbage til 2011.

Patientværdier og – præferencer

Ovenstående studier har vist at AFT til behandling af PBTPS er en veltolereret procedure, som kan udføres ambulant og med meget få bivirkninger.

Rationale

Det er ligeledes omtalt i både ovenstående studier og reviews, at AFT pga den favorable bivirkningsprofil kan være at foretrække frem for medicinsk behandling eller i tilfælde, hvor denne har svigtet, havende in mente at den medicinske behandling kan have ganske betydende bivirkninger. AFT kan eventuelt tilbydes patienterne i særligt dedikerede afdelinger, som har erfaring med proceduren, anvender inklusions-og eksklusionskriterier, og systematisk følger patienterne op og vurderer outcome af proceduren.

Ad anbefaling 8

Litteratur og evidensgennemgang

I litteraturgennemgangen blev der primært søgt efter meta-analyser, systematiske reviews og større kohorte-studier til at understøtte denne anbefaling. Der foreligger et Cochrane-review af kirurgisk intervention mhp. forebyggelse og behandling af lymfødem i forbindelse med og efter behandling for brystkræft (82) [2a]. Dette review konkluderer, at såvel lymfovenøse anastomoser/bypasses (LVA/B) som lymfeknudetransplantation (VLNT) har potentiale til at lindre/forebygge lymfødem efter brystkræftbehandling, forudsat at disse procedurer udføres af kirurger med ekspertise heri. Ligeledes konkluderer en stor konsensus konference, publiceret i 2021 af de førende internationale centre for kirurgisk lymfødembehandling og forebyggelse, at såvel VLNT, LVA/B og reduktiv kirurgi (liposuction-Charles´s procedure) kan reducere volumen af den afficerede ekstremitet, mindske antallet af tilfælde med erysipelas, og i nogle tilfælde have en gavnlig effekt på nødvendigheden af at bære kompression (83) [2a]. Slutteligt viser det nyeste systematiske review med dertilhørende meta-analyse, at såvel LVA/B som VLNT er effektive behandlingsmodaliteter til at lindre lymfødem efter kræftbehandling (volumenreduktion og mindskelse af antallet af erysipelas infektioner) (84) [2a]. Det skal dog bemærkes, at studierne, der indgik i analysen, var større case-serier og kohortestudier.

Studierne omfatter nøje selekterede patienter, som behandles efter algoritmer i henhold til lymfødemstadium og lymfekredsløbets beskaffenhed.

Patientværdier og – præferencer

Der er ikke publiceret egentlige patientstilfredsundersøgelser, men udtalt kroniske lymfødem udgør en betydelig belastning for de ramte brystkræftoverlevere, og der er en stor efterspørgsel blandt brystkræftoverlevere efter interventioner der kan mindske denne belastning.

Rationale

Da kronisk lymfødem er en belastende tilstand som både kompromitterer brystkræftoverleveres livskvalitet, funktionsniveau og arbejdsevne, er der brug for at forberede interventioner.

Bemærkninger og overvejelser

Kirurgisk behandling eller forebyggelse af lymfødem tilbydes på to af de 10 plastikkirurgiske afdelinger i DK (Herlev-Gentofte Hospital og Odense Universitetshospital) og som led i observationelle, prospektive, og randomiserede studier. Patienterne kan fra de brystkirurgiske og onkologiske afdelinger, såvel som fra lymfødemklinikker og senfølgeklinkker i Danmark, henvises til vurdering af muligheden for kirurgisk intervention.

Opfølgning og interventioner ved senfølger efter systemisk behandling

9. **Der anbefales ikke rutinemæssige kontrolbesøg i 10 år, men at der etableres en let behovsafhængig adgang til besøg og udredning ved relevante symptomer for patienten og dennes praktiserende læge (B)**

10. **Der anbefales opfølgning i kræftafdelingen til bivirkningerne efter primærbehandling er stabiliserede, f.eks. efter 3, 6 og 12 mdr. (C)**

    Opfølgningssamtalerne kan med fordel indeholde følgende elementer:

    - **Screening for både generelle senfølger (ex. fatigue, depression, søvnproblemer, frygt for tilbagefald, kognitive og seksuelle udfordringer, påvirket arbejdsmarkedstilknytning) og specifikke gener til systemisk onkologisk behandling (ex. smerter, kemoinduceret perifer neuropati (CIPN), slimhindepåvirkning, præmatur menopause).**

    - **En systematisk gennemgang af patientens senfølger og disses påvirkning på livskvaliteten mhp. at identificere patienter med behov for yderligere vurdering eller støtte, for eksempel via egen læge, henvisning til psykolog,**

henvisning til sexologisk rådgivning, kommunalt tilbud eller tilbud via relevante patientforeninger.

- **En vurdering af patientens senfølger og gener mhp. vurdering af indikation for yderligere udredning af evt. underliggende organiske lidelser.**
- **Patienter som har svære senfølger ved fremmøde 12 måneder efter endt behandling bør anbefales yderligere opfølgning i den behandlende kræftafdeling eller via en senfølgeklinik.**
- **Desuden anbefales etablering af Patient-Reported Outcomes (PRO), der kan bidrage til screening for senfølger og som med fordel kan bruges som dialogstøtte ved de aftalte opfølgningssamtaler med henblik på at afhjælpe sociale, psykiske og fysiske følger af diagnosen og behandlingen (Se bilag 2)**

10.a Til patienter med neuropatiske smerter kan øget fysisk aktivitet anbefales (B)

10.b Til patienter med neuropatiske smerter, hvor medicinsk intervention skønnes hensigtsmæssig, kan duloxetin, gabapentin, pregabalin og TCI overvejes (C)

10.c Til patienter med muskel- og ledsmerter kan øget fysisk aktivitet anbefales. Træningsprogrammer bør inkludere konditions- og evt. styrketræning, optimalt i en kombination (B)

10.d Det kan ikke anbefales at starte en farmakologisk behandling ved muskel-ledsmerter, såfremt de vurderes at skyldes den adjuverende endokrine behandling (B)

10.e Der anbefales at man ved intolerable AI-inducerede muskel- og ledsmerter pauserer aromatasehæmmeren og observerer om symptomerne forsvinder. Ved bedring af symptomer kan patienten anbefales skift til et andet AI præparat, mens manglende bedring tyder på komorbide årsager til symptomerne, og patienten kan genoptage samme præparat. Skift til tamoxifen anbefales først efter 2,5 års gennemført AI behandling om muligt, da dette ikke vil reducere effekten af den adjuverende endokrine behandling (B)

10.f Til patienter med generende hedestigninger kan farmakologisk behandling anvendes, primært med venlafaxin - alternativt kan gabapentin forsøges (B). Til patienter med svært generende hede-svedeture, som ikke længere er i endokrin behandling, eller til kvinder med svært generende hede-svedeture – der har forsøgt andre tiltag - kan behandling med fezolinetant i særlige tilfælde overvejes (D)

10.g Til patienter med generende hedestigninger hvor medicinsk behandling ikke skønnes indiceret eller hvis patienten foretrækker en ikke medicinsk behandling, kan akupunktur eller øget fysisk aktivitet foreslås (C)

10.h Ved seksuelle problemer efter behandling af brystkræft kan patienten anbefales henvisning til sexologisk rådgivning, herunder psykologiske interventioner såsom samtaleterapi, psykologisk støtte, gruppeterapi eller parterapi. (B)

10.i Seksuelle problemer efter behandling af brystkræft, hvor vaginal tørhed spiller en fremtrædende rolle, bør primært forsøges behandlet med ikke-hormonelle midler som glidecreme og hyaluronsyrepræperater (C)

10.j Ved vaginal tørhed hvor non-farmakologisk behandling ikke er tilstrækkelig kan vaginal hormonterapi forsøges. Patienter i behandling med AI, skal informeres grundigt om fordele og ulemper ved behandling med vaginal hormonterapi. Alternativt kan AI skiftes til Tamoxifen efter 2,5 års behandling (C)

11. **Det anbefales at patientens praktiserende læge tidligt i forløbet inddrages og overtager behandlingsansvaret for symptomer, som vurderes ikke relateret til kræftsygdommen eller behandlingen deraf (C)**

12. **Det anbefales at indskærpe overfor patienten, at igangværende endokrin behandling ikke skal seponeres eller pauseres uden forudgående samtale med kræftafdelingen mhp. at sikre størst mulig adhærence (B)**

Ad anbefaling 9-10

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingerne baseres på en gennemgang af internationale guidelines, hvor både ESMO og ASCO guidelines anbefaler regelmæssige opfølgende besøg hver 3-6 måned de første 3 år efter behandling (12, 85). Trods ESMO's og ASCO's samstemmende anbefaling om det modsatte, er vi i Danmark gennem en årrække gået væk fra de regelmæssige fremmøder i de fleste onkologiske afdelinger, i erkendelse af at der ikke er publiceret klar evidens for effekten af disse (86) samt at de er ressourcetunge at tilbyde.

I forhold til opfølgning efter de gener kemoterapi kan medføre, vurderes de reversible gener at aftage i løbet af de første 12-24 måneder og de gener der persisterer herefter, er således af mere kronisk karakter. Patienter, såvel ressourcestærke som sårbare, har brug for viden og støtte i forløbet efter endt behandling og alle bør derfor tilbydes samme minimum af opfølgning med henblik på at screene for gener til behandlingsforløbet og iværksætte relevante tiltag herfor (87, 88). Denne opfølgning bør være med fysisk fremmøde, virtuel eller telefonisk konsultation ved læge, sygeplejerske eller begge med mulighed for individuel tilpasning efter patientens ønsker og behov (89).

Fra sundhedsstyrelsens ”Vidensopsamling på senfølger efter kræft” fra 2017 og ”Center and clinic for late effects” DCCL´s kortlægning af data om senfølger hos brystkræftpatienter ved vi, at omfanget af senfølger til kemoterapi og andre behandlingsmodaliteter er hyppigt forekommende og har betydning for patienternes funktionsniveau og livskvalitet (63, 90). Se evt. bilag 2.

De seneste år har der været stort fokus på brug af patient-rapporterede outcomes (PRO). I et systematisk review fra 2021 med gennemgang af 22 originale studier, undersøges PRO som intervention overfor for ingen PRO, eller PRO med feedback, over for brug af PRO uden feedback. Reviewet inkluderede alle cancertyper (16/22 var blandede, ingen specifikt brystkræft), og skelnede ikke mellem patienter i aktiv behandling eller follow-up. Af konklusionen fremgår en klar anbefaling om at implementere PRO med feedback i daglig klinisk praksis, da man opnår en bedre symptomkontrol, bedre patienttilfredshed og livskvalitet, samt fremmer kommunikationen mellem patient og kliniker (91). DCCL har været med til at udvikle en app til indsamling af PRO-data blandt kvinder under og efter behandling for brystkræft. I de regioner hvor denne app er til rådighed anbefales brug af denne og patientens besvarelser som dialogstøtteredskab ved de faste fremmøder. I øvrige regioner anbefales man at finde tilsvarende løsninger (se bilag 5).

Det ligger uden for denne retningslinjes formål at give en fyldestgørende gennemgang af de tiltag der kan iværksættes for at afhjælpe alle de specifikke og generelle senfølger, men vi vil i det følgende gennemgå tiltag for nogle af de hyppigste. I et review fra 2022 (92) er de hyppigst forekommende senfølger til kemoterapi beskrevet. De er fatigue, insomni, perifer neuropati, kognitive udfordringer, tidlig menopause og herunder påvirkning af patientens knoglesundhed og fertilitet, samt kardiotoksicitet. I 2022 publicerede Lancet en serie af 3 statusartikler om hhv. klinisk håndtering af senfølger (88) organisering af senfølgeindsatsen i sundhedsvæsenet (93) og senfølger blandt børnekræftoverleverer (94).

Ad anbefaling 10 a-b

Litteratur og evidensgennemgang

Op imod 33 % af brystkræftoverlevere oplever kemoterapi-induceret perifer neuropati (CIPN) som følge af behandling med taxaner (89). Det er vigtigt at skelne mellem smertefuld CIPN og CIPN hvor der udelukkende er sensibilitetspåvirkning og/eller balanceproblemer på grund af påvirket proprioceptiv sans.

I en retrospektiv opgørelse af 5444 patienter med CIPN fandt Saint et al at de patienter der motionerede regelmæssigt, havde færre CIPN-gener. I et kvalitativ review fra 2024 hvor der blev inkluderet 25 studier fandt Ronconi et al en effekt af moderat fysisk aktivitet, yoga og mindfulness (95) [1b]. I en meta-anlyse fra 2024 hvor der indgik 12 randomiserede studier af fysisk træning versus ”usual care” fandt man en signifikant reduktion af smertefuld CIPN ved fysisk aktivitet. Forfatterne fremhæver dog, at alle de inkluderede studier havde en betydelig risiko for bias (96) [1a].

For smertefuld neuropati, hvor patienten oplever brændende, jagende, stikkende smerter svarende til fødder og/eller hænder, og hvor der vurderes at være behov for at forsøge medicinsk behandling, kan patienten tilbydes symptomlindrende behandling med duloxetin i henhold til ASCO guideline fra 2020 (97). Dette er bekræftet i et nyere randomiseret studie af Aghili et al fra 2024, hvor man randomiserede 47 patienter til enten duloxetin behandling eller placebo. Man fandt her en signifikant reduktion i smerteniveau blandt patienter i

duloxetin-gruppen (98) [1b]. Duloxetin er en moderat hæmmer af CYP2D6, som kan påvirke metaboliseringen af tamoxifen til den aktive metabolit. Der er dog ingen farmakokinetiske eller kliniske studier der underbygger denne interaktion, men jf. produktresumeet for tamoxifen frarådes behandling med potente CYP2D6 hæmmere. Da smertefuld neuropati dog sandsynligvis kan sidestilles med andre former for neuropatiske smerter, kan man overveje behandling med andre sekundære analgetika til brug ved neuropatiske smerter som gabapentin, pregabalin og TCI i henhold til NeuPSIG guidelines (99). Det kan derfor overvejes at skifte til et andet præparat mod smerter for at undgå interaktionen. Der findes flere lægemidler mod neuropatiske smerter som ikke hæmmer CYP2D6 (ex. pregabalin, gabapentin) eller venlafaxin, som er en svag hæmmer af CYP2D6. Der er publiceret få studier specifikt om farmakologisk behandling af CIPN, og kun for duloxetin er der velgennemførte randomiserede studier, om end de er små. Tab af følelse/funktion kan ikke afhjælpes med medicinsk behandling.

Behandling med sekundære analgetika vil typisk foregå hos praktiserende læge, da det kræver tæt opfølgning under op- og nedtrapning og monitorering af bivirkninger.

Ad anbefaling 10 c-e

Litteratur og evidensgennemgang

Muskel- og ledsmerter ved endokrin behandling er et hyppigt forekommende problem.

Et systematisk review med metaanalyse af RCTs, kohortestudier og tværsnitsstudier fandt en frekvens af ledsmerter blandt postmenopausale kvinder i behandling med AI på 20 – 74 %, og beregnede en ”pooled prevalence” på 46 % (100) [1a]. Således er muskel- og ledsmerter den hyppigste årsag til non-adherence. I et retrospektivt kohortestudie blandt 437 patienter, hvor 11% ophørte før tid, angav 57% af patienterne, at muskel-og ledsmerter var den primære årsag (101) [2b].

Der har været forsøgt en række interventioner og en række farmakologiske behandlinger er blevet testet, men med meget begrænset succes.

Et Cochrane review fra 2022 gennemgik randomiserede kliniske forsøg, hvor effekten af systemiske behandlinger, dvs. lægemidler, kosttilskud, samt komplementær og alternativ medicin (CAM) blev undersøgt overfor en hvilken som helst kontrolarm. Reviewet inkluderede 17 studier med i alt 2034 patienter (N= 37 – 299), heraf 4 studier om forebyggelse og 13 studier om behandling af AI-inducerede muskel- og ledsmerter. Generelt var studierne små, de brugte forskellige målemetoder, og evidensniveauet er samlet vurderet lavt. De 13 behandlingsstudier undersøgte mulig effekt af mange forskellige systemiske behandlinger. På baggrund af studiernes størrelse, kvalitet og resultater kan ingen af behandlingerne anbefales som standard behandling (102) [1a]. Almindelige håndkøbs-analgetika var ikke inkluderet i reviewet, og kan evt. afprøves i særlige tilfælde.

Effekten af fysisk træning blev undersøgt i et review fra 2020. Her var 9 studier inkluderet (8 RCTs og 1 quasi-experimental study) med i alt 743 brystkræft-overlevere i behandling med AI. Alle studierne havde aerob træning i interventionsarmen, i 5 af studierne i kombination med styrketræning, mindst 120 minutters træning om ugen, med varierende interventionsvarighed fra 6 uger til 12 måneder. Forfatterne konkluderede, at fysisk

aktivitet mindskede både smerteintensitet og ledstivhed, samt forbedrede gribestyrke og livskvalitet signifikant i forhold til "usual care" (103) [1a].

Patienter med AI-inducerede muskel- og ledsmerter kan med fordel anbefales fysisk træning, gerne en kombination af konditions- og styrketræning, og det er muligt at henvise patienten dertil via genoptræningsplan eller kræftrehabilitering i det kommunale sundhedscenter. Patienterne kan ligeledes afprøve yoga, som muligvis kan have en effekt, omend evidensen derfor er sparsom (104) [2a].

For patienter, der ikke lykkes med at øge den fysiske aktivitet, eller ikke har god effekt af dette, må anbefalingen ved svære AI-inducerede muskel- og ledsmerter være at pausere lægemidlet. I de fleste tilfælde vil symptomerne forsvinde eller aftage markant indenfor en måneds tid, hvorefter en anden AI kan afprøves. Nogle patienter tolererer dette andet præparat bedre, hvorimod andre patienter udvikler tilsvarende symptomer. En anden mulighed er at skifte den adjuverende endokrine behandling til tamoxifen, men det indebærer en reduktion i behandlingseffekt blandt postmenopausale kvinder såfremt det sker indenfor de første 2 år, hvilket stiller krav til grundig fælles beslutningstagning.

Skift af AI behandling til tamoxifen efter 2 års adjuverende behandling medfører ikke en ringere effekt af den endokrine behandling (105) [1b].

Ad anbefaling 10 f-g

Litteratur og evidensgennemgang

Hedestigninger er et hyppig forekommende problem for patienter behandlet for brystkræft, enten som følge af en behandlingsinduceret præmatur menopause eller som bivirkning til den endokrine behandling. Således oplever mellem 50 og 70% af kvinder i tamoxifen behandling hedestigninger (106).

I ASCOs guideline fra 2015 anbefaler man behandling med SSRI'er hvor venlafaxin er det bedst dokumenterede stof. Således har flere randomiserede undersøgelser fundet en signifikant reduktion i antallet af hedestigninger ved brug af venlafaxin (107, 108) [1b]. Også gabapentin har vist sig effektivt, men i et sammenlignende studie af venlafaxin versus gabapentin foretrak signifikant flere deltagere venlafaxin behandlingen (109) [1b].

I ASCOs guideline nævnes fysisk aktivet og akupunktur som andre mulige tiltag, om end data på det tidspunkt var sparsomme og resultaterne af de foreliggende studier ikke var overbevisende. Siden er der publiceret flere randomiserede undersøgelser af effekten af akupunktur, senest et randomiseret studie hvor 158 brystkræftpatienter indgik, man fandt her en signifikant reduktion af antallet af hedestigninger i den akupunktur behandlede gruppe (110) [1b].

For nyligt blev der publiceret data fra et dobbelt blindet, placebokontrolleret randomiseret fase 3 studie (111), hvor man fandt at fezolinetant 45 mg daglig, kan reducere forekomsten af hede-svedeture hos raske kvinder i alderen 40-65 år. Kvinderne i studiet havde minimum 7 hede-svedeture i gennemsnit dagligt. Ved 4 ugers follow-up var der en 55 % reduktion i antallet af gennemsnitlige daglige hede-svedeture i fezolinetant gruppen vs. 34 % reduktion i placebogruppen. Fezolinetant er en selektiv neurokinin 3 receptor (NK3R) antagonist og

bør derfor kunne anvendes til kvinder behandlet for hormonfølsom brystkræft, men der foreligger endnu ikke studier med brystkræftpatienter. Derfor bør Fezolinetant kun anvendes efter afsluttet adjuverende endokrin behandling, og efter grundig information af patienten om den manglende viden om forholdene hos tidligere brystkræftpatienter. Dette vil typisk foregå i almen praksis. I særlige tilfælde, hvor patienter der er i endokrin behandling, og som overvejer at ophøre pga. hedeture, kan fezolinetant overvejes, hvis øvrige anbefalede tiltag er forsøgt.

Ad anbefaling 10 h-j

Litteratur og evidensgennemgang

I et systematisk review fandt man at seksuel dysfunktion er hyppigt forekommende, med en incidens mellem 30% og 100% af kvinder med brystkræft. Forekomsten af nedsat seksuel lyst hos kvinder med brystkræft rapporteres til at ligge mellem 5.7 % - 87 % (112) [2a].

Et case-control studie viste, at otte år efter diagnosen havde brystkræftoverlevere lavere seksuel nydelse og mere seksuelt ubehag sammenlignet med aldersvarende kontroller. Det var mest udtalt hos kvinder der var præmenopausale ved diagnosen, og hos brystkræftoverlevere som havde fået både kemoterapi og endokrin behandling (113) [2b]. Et dansk survey fandt at 59 % af de seksuelt aktive brystkræftoverlevere oplevede seksuel dysfunktion (114) [2b].

Der foreligger kun beskedne data til vurdering af mulige interventioner.
I flere kohortestudier har man fundet at kvinder med brystkræft oplever en mangel på opmærksomhed på de seksuelle problemer i relation til behandlingen i sundhedsvæsenet (115, 116) [2b].
Her har rutinemæssig brug af patient-reported outcomes vist sig at kunne reducere den manglende identifikation af seksuelle problemer (117) [2b].

I et randomiseret studie fra 2022 fandt man at et multidisciplinært team bestående af sundhedsprofessionelle inklusiv gynækologer, psykologer, sexologer, sygeplejersker og socialarbejdere er af stor vigtighed (118) [1b].

I ASCOs guideline fra 2016 anbefales en kombination af rådgivning, non-farmakologiske og farmakologiske behandlinger med henblik på at reducere de seksuelle problemer. Henvisning til interventioner såsom psykologisk støtte eller sexologisk rådgivning bør tilbydes alle brystkræftpatienter med seksuelle klager. Derudover bør non-farmakologisk behandling som silikone-baseret glidecreme og fugtighedscreme være den primære behandling (119). I et systematisk review fremhæves at hyaluronsyre kan være et alternativ til disse ikke hormonelle behandlinger (120) [2a].

Farmakologisk behandling med vaginal østrogen behandling mod vaginal tørhed har været undersøgt i en række studier. I et Cochrane review fra 2016 fandt man at lokal østrogen behandling havde effekt på vaginal tørhed, men hovedparten af studier var af lav kvalitet (121) [1a]. Et senere dansk case-control studie publiceret i 2022 fandt imidlertid en beskeden, men signifikant øget risiko for recidiv men ikke død, hos patienter der var i adjuverende AI behandling og som anvendte lokale østrogen præparater. Mens en tilsvarende øget risiko for recidiv ikke var til stede blandt de kvinder der var i tamoxifen behandling. Patienterne i studiet modtog behandling i 1997 – 2004, hvor vagifem alene fandtes i 25 µg dosis, i

modsætning til den dosis, der anvendes i dag, 10 µg. Af sikkerhedsprincip anbefales i udgangspunktet ikke lokaløstrogen til kvinder i AI, men ved svære vaginale gener må fordele og ulemper diskuteres med pt., og lokaløstrogen kan i sådanne tilfælde anvendes (122, 123) [2b].

Da man i et stort randomiseret studie fandt at adjuverende behandling med letrozol i 2,5 år fulgt af tamoxifen i 2,5 år er lige så effektivt som 5 års behandling med letrozol, kunne man hos kvinder der har gennemført de første 2,5 års behandling med AI overveje et skift til tamoxifen som den forsatte adjuverende behandling, og tilbyde vaginal østrogen behandling (105) [1b].

Ad anbefaling 11

Litteratur og evidensgennemgang

I litteraturgennemgangen blev der primært søgt efter meta-analyser og randomiserede undersøgelser til at underbygge de enkelte anbefalinger. Der foreligger kun få randomiserede studier indenfor dette område. Således er der kun identificeret 3 randomiserede studier. Derudover bygger anbefalingerne primært på observationelle studier og retrospektive opgørelser.

Der er i en række studier vist at brystkræftoverlevere har en række fysiske problemer som bivirkninger til anti-hormonel behandling, men også psykiske problemer som angst, frygt for tilbagefald og depression. Ligeledes er det fundet, at selv om kvinderne kommer til regelmæssige opfølgninger på en specialafdeling oplever de forsat adskillige uløste problemer (87) [2b]. Samtidig er det vist at rutinemæssige opfølgninger i et ambulatorium eller hos den praktiserende læge ikke bidrager til en tidligere diagnostik af tilbagefald af kræftsygdommen (124, 125) [2b]. Flere studier har vist, at patienterne ønsker at have adgang til en specialafdeling med læge eller sygeplejerske specialiseret i behandling af brystkræft (89, 126, 127) [2b].

Med henblik på, at optimere opfølgningen af denne patientgruppe er der gennemført adskillige studier af forskellige opfølgningsprogrammer, herunder patient-ledet (behovsbestemt) opfølgning, sygeplejerske-ledet opfølgning, og opfølgning hos praktiserende læge.

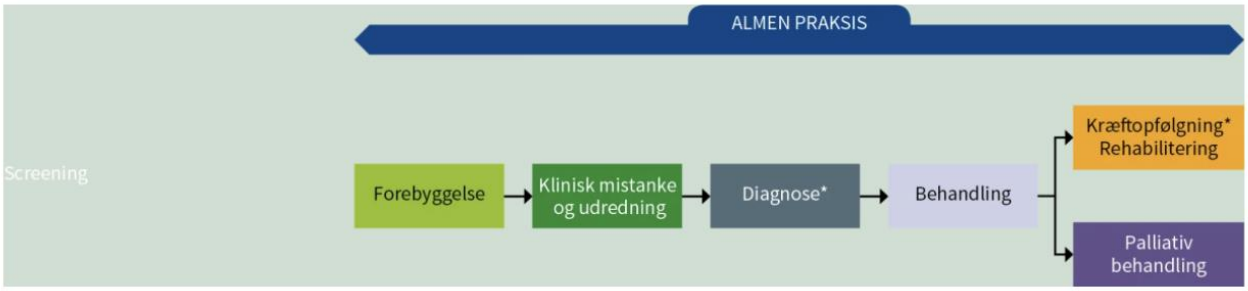
Patient-ledet opfølgning: I et mindre dansk randomiseret studie fra 2020 fandt man at patient tilfredshed, compliance med den adjuverende behandling og livskvalitet var den samme blandt de patienter der blev fulgt i et standardiseret program og den gruppe som blev fulgt i et individualiseret program, mens antallet af ambulante fremmøder var dobbelt så stort i gruppen som fulgte et standardiseret program i forhold til gruppen der fulgte et individualiseret program (128) [1b]. Tilsvarende fandt man i en randomiseret undersøgelse fra England af standard opfølgning vs. behovsbestemt fremmøde, at patienttilfredshed og livskvalitet var lige god i de to grupper (129) [1b], mens man i et studie fra USA ikke fandt nogen ændring i patienttilfredshed eller forbrug af sundhedsydelser i et randomiseret studie af ”standard care” versus individualiseret opfølgning (130) [1b].

Sygeplejerske-ledet opfølgning: MyHealth-studiet var en fase III randomiseret kontrolleret undersøgelse (N =503) udført i Danmark (131). Patienter, der havde afsluttet primær behandling for stadium I-II brystkræft, blev randomiseret til enten sygeplejerske-ledet eller læge-ledet opfølgning. Den sygeplejerske-ledede intervention bestod af tre til fem individuelle samtaler om livet efter kræft og self-management, regelmæssig rapportering af

symptomer med PRO, og opfølgning fra sygeplejersken hvis patienten rapporterede PRO med symptomer på recidiv eller betydelige senfølger. Kontrolopfølgningen bestod af halvårlige ambulante fremmøder hos læge på onkologisk afdeling. Det primære endepunkt var brystkræft-specifik livskvalitet, sekundære endepunkter var frygt for tilbagefald, angst, depression og brug af sundhedsydelser. Resultaterne efter 2 år viste at patienter som modtog sygeplejerske-ledet opfølgning rapporterede signifikant og klinisk relevant højere livskvalitet end patienter i kontrolgruppen, (P < .001). De rapporterede desuden signifikant mindre frygt for tilbagefald, angst og depression; de havde færre lægekonsultationer, men flere sygeplejekontakter. Studiet viser, at en anden opfølgningsstrategi end faste fremmøder i en lægekonsultation er mulige, og måske endda bedre på nogle punkter.

Opfølgning hos praktiserende læge: Et randomiseret multicenterstudie fra England (N= 968) fandt ingen forskel i recidivfrekvens og død mediant 4,5 år efter diagnosen, ej heller i livskvalitet eller patienttilfredshed (42).

DSAM (Dansk Selskab for Almen Medicin), har udarbejdet en vejledning "Den praktiserende læges rolle i opfølgning af kræftpatienter", hvor det fremgår at de praktiserende læger varetager den almenmedicinske kræftopfølgning. Dvs. at de ikke foretager rutinemæssige prøver eller undersøgelser. Som det beskrives i vejledningen, omfatter den almenmedicinske lægefaglighed kontinuitet, tilgængelighed og en professionel relation til patienten. Den praktiserende læge har kendskab til patientens helbredsforhold, familie, netværk og livssituation. Den praktiserende læge har derudover kendskab til samarbejdspartnere og de lokale tilbud i nærområdet. Almen medicin er kendetegnet ved en personcentreret tilgang, hvor læge og patient finder en fælles platform for forståelse og indsats. Denne tilgang tilgodeser patientens dagsorden og kan bidrage til reduktion af helbredsbekymringer og lindring af symptomer.



(Inspireret af (1) Rubin G. et al. The expanding role of primary care in cancer control. Lancet Oncol 2015 Sep;16(12):1231-1272. Copyright©: DSAM. Må gengives uændret og med tydelig kildeangivelse).

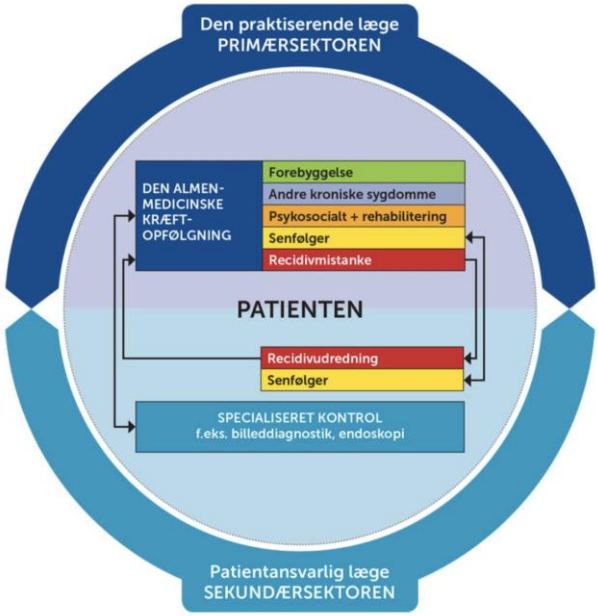
Figur 1: Oversigt over en kræftpatients forløb, hvor almen praksis er med undervejs

DSAM beskriver i vejledningen begrebet "Shared care" i kræftopfølgning, der kan defineres som et tværsektorielt samarbejde mellem almen praksis og hospital. Den behandlende afdeling har specialviden om patientens kræftsygdom, prognose, behandling, senfølger og tegn på recidiv, og afdelingen leverer epikrisen.

Den praktiserende læge følger patienten gennem hele forløbet (Figur 1), kontrollerer patientens andre kroniske sygdomme og tager hånd om de fysiske, psykiske, sociale og eksistentielle konsekvenser af

kræftsygdommen, herunder bekymring for recidiv. En ny spørgeskemaundersøgelse blandt danske praktiserende læger har vist, at mere end halvdelen betragter sig selv som kompetente til at hjælpe patienter med psykiske senfølger og eksistentielle problemstillinger, mens kun 33 % føler sig kompetente til at vurdere og behandle fysiske senfølger efter kræft (132).

Det er afgørende, at den praktiserende læge har let adgang til udredning ved mistanke om recidiv samt adgang til specialistrådgivning i sekundærsektoren vedrørende senfølger. Det er helt centralt for et godt kræftopfølgningsforløb, at der er en god kommunikation mellem den behandlende afdeling og almen praksis. Kræftens Bekæmpelses Barometerundersøgelse fra 2023 viste, at mange kræftoverlevere oplever manglende sammenhæng i overgangen mellem sundhedsvæsenets sektorer, og beskriver, at det er belastende at navigere mellem hospital, kommune og praktiserende læge (133). Shared care er et nøgleord i patientens kræftopfølgning, og modeller for optimal shared care er fortsat under udvikling og må tilpasses lokale og nationale forhold.



Copyright©: DSAM. Må gengives uændret og med tydelig kildeangivelse.

Figur 2: Shared care i kræftopfølgningen.

Ad anbefaling 12

Litteratur og evidensgennemgang

Ved overgang fra faste rutinemæssige kontroller til mere patientkoordineret opfølgning, samtidig med den øgede brug af medicinbokse til udlevering af den endokrin behandling, øges risikoen for manglende adherence i forhold til behandlingen. Flere undersøgelser har dokumenteret frafaldsrater på 31 %-73 % fra adjuverende endokrin behandling i de første fem år og op til 20 % i løbet af det første år (134). Så problemet er ikke lille og kan frygtes at blive større ved manglende fast fremmøde. Et nyligt publiceret mindre dansk studie (135) viste, at efter 2.5 år, var kun 26% af de patienter der var non-adhærente (defineret som mindre end 4,5 års endokrin behandling), stadig i behandling, hvilket indikere at de første år er specielt vigtige mhp, at kunne intervenere og opnå bedst mulig adhærence.

Der er velkendt, at patienter med dårlig adhærence til den anbefalede endokrine behandling også har en dårligere overlevelse (136) og man ved, at kvinder med stadium I brystkræft, der ikke har fået kemoterapi, som har en højere komorbiditet og får anden medicin er mindre tilbøjelige til at tage deres forebyggende endokrine behandling (137), ligesom kort uddannelse og belastet socioøkonomisk situation bidrager negativt til compliance (138).

Et stort systematisk review fra 2023 (139), identificerede bl.a. patientcentreret kommunikation, tydelige anbefalinger fra læger samt mulighed for konsultationer med fagpersoner og ikke mindst forsøg med pauser og ændring i præparat som havende betydning for forsat adhærence.

Så - med færre rutine fremmøder og dermed mindre kontakt med fagprofessionelle under den endokrine behandling, skal patienten ved overgang til opfølgning uden fast fremmøde, indskærpes vigtigheden i at diskutere et behandlingsstop med en onkolog, og dermed også have nem adgang til en ambulant aftale.

Patientværdier og – præferencer

Blandt patienterne er der meget varierende ønsker for opfølgningen (127). Derfor vil en individualiseret tilgang blive værdsat af patienterne. Derudover ønsker de fleste patienter på den ene side en let og hurtig adgang til rådgivning ved problemer, og på den anden side så få rutinemæssige kontakter som muligt (126) [2b]. Et system som sikrer dette vil blive oplevet som hensigtsmæssigt. Derfor forventes anbefalingerne at kunne bidrage til at patienterne oplever et meningsfuldt opfølgningsprogram.

Rationale

Den primære årsag til at tilbyde et opfølgningsprogram er at hjælpe patienten med at håndtere bivirkninger og senfølger efter behandlingen, samt de psykiske udfordringer som kvinden oplever som følge af hendes tidligere kræftsygdom. Derfor bør patienten tilbydes et individualiseret program med let adgang til onkologisk afdeling ved symptomerne. Se evt. bilag 3.

Identificering og opfølgning af sekundære sygdomme efter behandling for brystkræft

Immunrelaterede senbivirkninger

13. Patienter der har modtaget immunterapi anbefales opfølgning for udvikling af immunrelaterede bivirkninger med blodprøver inkl. immunstatus iht. lokale retningslinjer – f.eks. hver 3. måned i op til evt. max. 2 år efter endt behandling. Pt. skal grundigt informeres om at henvende sig ved andre immunrelaterede manifestationer og/eller screenes i henhold til lokal praksis. Særlig opmærksomhed kræves hos patienter, der har haft en tidlig immunreaktion (D)

Osteoporose

14. Screening (med Dual energi X-ray absorption DXA) for osteoporose anbefales til patienter som ikke er i adjuverende zoledronsyre behandling, til følgende patientgrupper: Præmenopausale kvinder med permanent ovariel suppression (BSO), uafhængigt af om de får tamoxifen eller AI, - og til postmenopausale kvinder i AI behandling (C)

15. Patienter diagnosticeret med osteoporose bør henvises til endokrinologisk afdeling eller praktiserende læge iht. lokal praksis (C)

Diabetes og metabolisk syndrom

16. Der anbefales ikke undersøgelse og opfølgning for diabetes efter en brystkræftdiagnose, fraset måling af HbA1c før opstart af adjuverende kemoterapi hvis der bruges glucorticoid med en døgndosis der overstiger 30 mg (C)

Kardiologiske sygdomme under og efter onkologisk behandling

17. Der anbefales undersøgelse i form af EKG før behandling med (neo)adjuverende immunterapi og desuden blodprøver hver 3. uge i form af P-Troponin og P-Kreatinin kinase undervejs i behandlingsforløbet samt 3 og 6 mdr. efter afsluttet behandling (C)

Sekundær kræft efter onkologisk behandling

18. Der anbefales ikke øget opsporing af andre cancerformer (non-brystkræft) (C)

Ad anbefaling 13

Litteratur og evidensgennemgang

Opfølgning af toksicitet i de fleste immunterapi protokoller er 30 dage efter behandlingsophør, hos nogle 90 dage for SAE, men langtidsopfølgning af bivirkninger efter behandlingsophør rapporteres sjældent.

Langtidsopfølgning og data fra sammenlignelige patientgrupper eksisterer derfor ikke, hvorfor behovet for retningslinje for opfølgning efter kurativ behandling er evident.

I FDA-godkendelsen af pembrolizumab til behandling af tidlig brystkræft beskrives immun-medieret Adverse Event (irAE) hos 44 % af patienterne. 15 % udviklede hypothyreoidisme, alvorlig hudreaktion sås hos 6 %, hyperthyreoidisme hos 5 %, og binyreinsufficiens hos 3 %. 16 % havde behov for substitution med thyreoidea hormoner. Én patient døde som følge af formentlig Addison krise i det operative forløb, hvorfor monitorering af serum kortisol anbefales ved baseline, præoperativt, og efter behov (140).
IrAE kan opstå når som helst efter start på behandling med PD-1/PD-L1 blokerende antistof. IrAE opstår normalt under behandling, men kan også opstå efter ophør (141). FDA anbefaler tidlig identifikation og behandling, og tæt monitorering for symptomer, der kan være manifestation af irAE (141).

I det europæiske produktresumé for pembrolizumab beskrives risiko for udvikling af immunreaktioner, og tidsspænd for udvikling af symptomer (alle grader, regimer og kræftsygdomme). Det fremgår ikke, hos hvor mange af disse patienter, immunreaktionen er opstået efter ophør med behandling (142).

Guidelines for opfølgning efter ophør med immunterapi findes ikke hos ESMO (12).
NCCN anbefaler regelmæssig monitorering under behandling med hæmatologi, HbA1c, TSH og kortisol, samt opfølgning hver 3. måned. Længden af opfølgning fremgår ikke (143).

I en prospektiv kohorte på 119 patienter med malignt melanom, sås sent indsættende irAEs - defineret som 2 år efter start på anti-PD1 terapi hos 51 (43 %) patienter - de fleste milde eller moderate. De fleste patienter var stadig i behandling med anti-PD1 terapi da irAE opstod, men 8 patienter udviklede sent indsættende irAE efter endt behandling. Median follow-up var 41.7 måneder. 88 % af patienter med sent indsættende irAE havde også udviklet en tidlig irAE.
Tidligt indsættende irAEs og langvarig behandling øgede risikoen for sent indsættende irAEs (144).

Sent indsættende immun-relaterede bivirkninger efter ophør med immunterapi, Delayed Immune Related Events, DIRE er undersøgte i et review omfattende studier på sent indsættende toksicitet publiceret mellem 2008 og 2018 i (145) og fandt, at immunterapi kan medføre forsinkede immunrelaterede bivirkninger (DIRE), som opstår 90 dage eller mere efter afslutning af behandlingen. Disse bivirkninger kan involvere forskellige organsystemer, herunder det endokrine, neurologiske, gastrointestinale, pulmonale, kardiovaskulære, reumatologiske og dermatologiske system. Forfatterne understreger vigtigheden af klinisk opmærksomhed på DIRE for at reducere morbiditet forbundet med forsinket diagnose eller fejldiagnose, da korrekt og hurtig behandling af disse bivirkninger kan forbedre patienternes prognose. De inkluderede studier – omhandlede ikke kun brystkræft.

Udtømmende guidelines og behandlingsvejledning til toksicitet ved immunterapi er udarbejdet af SITC, NCCN, ESMO og ASCO. Her beskrives typisk tidspunkt for opståen af irAE under behandling. Kun for enterocolit beskrives sent indsættende irAE opstået op til 1 år efter ophør (143, 146-148).

I en oversigtsartikel og metaanalyse over immun-checkpoint hæmmere som tillæg til neoadjuverende kemoterapi til tidlig triple-negativ brystkræft var der signifikant øget risiko for SAE ved tillæg af immunterapi sammenlignet med kontrolgruppen med RR på 1,53, hovedsageligt febril peni. IrAE beskrives ikke i detaljer, og der er ikke oplysninger om sent indsættende irAE (129).

Et retrospektivt studie af sent indsættende immuntoksicitet blandt 436 konsekutive patienter i behandling med immun checkpoint inhibitor for avanceret lunge- melanom- eller nyrecancer og mindst 12 måneders respons på behandling, fandt tidligt indsættende irAE (opstået ≤ 12 mdr. efter påbegyndt behandling), alle grader hos 51,1 %, mens 30,3 % udviklede irAE efter 12 måneder (149).
For 29 af de 132 patienter med irAE opstået senere end 12 mdr. efter behandlingsstart var der tale om reaktivering af en tidligere irAE. Af den samlede kohorte var der knapt 5 %, som udviklede grad III-IV sen irAE.

De tidligt indsættende irAE opstod mediant 3,4 mdr. efter behandlingsstart (95 % CI 2,8-4,2), mens de sent indsættende irAE opstod mediant 16,6 måneder efter behandlingsstart (95% CI 15.8 - 17.6) (149).

En anden oversigtsartikel og metaanalyse af neoadjuverende kemoterapi + immunterapi til triple-negativ brystkræft fokuserer på frekvensen af ophør med behandling og SAE (150).
Metaanalysen inkluderede 4 studier, i alt 1.961 patienter, hvoraf de 1.174 patienter deltog i Keynote 522 som beskrevet nedenfor. I metaanalysen fandt man en ikke-signifikant pooled odds ratio for ophør med behandling på 1,26 (95 % CI 0,78 – 2,06) ved neoadj. kemo-/immunterapi vs. kemoterapi alene, og en signifikant pooled odds ratio på 1,79 (95 % CI 1,4 – 2,28) for udvikling af SAE ved neoadj. kemo-/immunterapi vs. kemoterapi alene. Immunterapi-gruppen havde en signifikant større risiko for at udvikle grad III-IV bivirkninger end gruppen uden immunterapi, med en pooled odds ratio på 1,3 (95 % CI 1,07 – 1,59). Tidspunktet for irAE og længden af opfølgning efter behandling fremgår ikke (150).

Keynote 522 inkluderede 1174 patienter med tripple-negativ brystkræft, randomiseret 2:1 til neoadjuverende kemoterapi med 4 serier carboplatin/taxan, 4 serier cyclofosfamid/epirubin +/- pembrolizumab, efterfulgt af adjuverende pembrolizumab.
Ophør med behandling pga. bivirkninger sås hos 27,7 % i interventionsgruppen versus 14,1 % i kontrolgruppen. SAE sås hos 34 % i interventionsgruppen mod 20,1 % i kontrolgruppen.
Behandlingsrelaterede dødsfald var 4.
IrAE sås hos 33,5 % vs. 11,3 %. IrAE grad III eller højere hos hhv. 12,9 % og 1 %. Den højere frekvens af grad III irAe var især endokrine bivirkninger. 2 patienter døde af immunrelaterede bivirkninger.
De fleste irAE sås i den neoadjuverende behandlingsfase (151).
Opfølgning i Keynote 522 var 30 dage efter behandlingsophør; 90 dage for SAE.

En opdateret safety analyse fra Keynote 522 fandt irAE med hypothyreoise hos 15,1 % median tid til symptomer 105 dage, range 7-510 dage; alvorlig hudreaktion hos 5,7 %, median tid 64 dage, range 4–479; binyreinsufficiens 2,6 %, median tid 175.5 dage, range 100–383 dage. Ingen oplysninger om frekvens af irAE opstået efter endt behandling (152).

Et retrospektivt kohortestudie med Real World data på 577 patienter, behandlet ad modum Keynote 522, samlede data på irAE, anden toksicitet, akutte indlæggelser og andre uplanlagte kontakter med sundhedsvæsnet (153).
På grund af det retrospektive design er registreringen af bivirkninger mindre konsistent end i studiet, men sammenlignet med data fra Keynote 522 fandt man betydeligt højere frekvens af adverse drug event, ADE, der medførte ophør med behandling, og betydeligt flere grad 3 immunrelaterede bivirkninger, inkluderende colit, binyreinsufficiens, pneumonit, kardiel toksicitet, artrit, diabetes mv. 71,4 % oplevede, hvad man tolkede som irAE any grade, og 31,9 % oplevere irAE grad ≥III, se figuren nedenfor. Dette er betydeligt hyppigere end fundet i Keynote 522 (irAE grad ≥III 12,9 %).
Man anbefaler omhyggelig monitorering og langtidsopfølgning (153).

Tabel 2: Et retrospektivt kohortestudie med Real World data på 577 patienter, behandlet ad modum Keynote 522 (153)

Safety	Any Grade (n=577)	Grade 3+	KN522, Any Grade (n= 783)	KN522 Grade 3+
Adverse Drug Event (ADE) Causing Dose Reductions	217 (37.6%)		No equivalent reported	
ADE Causing Early Discontinuation	228 (39.5%)		216 (27.7%)	
Patients who experienced an immune-related adverse effect (irAE)?	412 (71.4%)	184 (31.9%)	262 (33.5%)	101 (12.9%)

Konklusivt er der ikke solide data på typen og længden af opfølgning efter immunterapi, men der er observeret sent udviklet toksicitet i et sådant omfang, at det nødvendiggør opfølgning.

Det må derfor anbefales, at patienter følges op for udvikling af immunrelaterede bivirkninger med blodprøver inklusive vurdering af hæmatologi, lever- og nyrefunktion, thyreoidea- og binyrefunktion hver 3. måned i op til 2 år efter endt behandling, og samtidig screene for andre immunrelaterede manifestationer.
Særlig opmærksomhed skal haves hos patienter, der har haft en tidlig immunreaktion.
Neoadjuverende kemoterapi + immunterapi er en ny indikation, hvorfor erfaring savnes ift langtidsbivirkninger, og hos denne raske patientgruppe er det ud fra et forsigtighedsprincip rimeligt at udvise skærpet opmærksomhed. Se evt. bilag 4.
Når større datagrundlag opnås, må det revurderes om videre fast opfølgning er nødvendig.

Patientværdier og – præferencer

Ej anført.

Rationale

Ej anført.

Ad anbefaling 14-15

Litteratur og evidensgennemgang

Osteoporose hos brystkræft patienter

Osteoporose er en systemisk knoglesygdom karakteriseret ved lav knoglemasse og øget risiko for fraktur. Risikofaktorer er arvelig disposition, lav kropsvægt (BMI < 19 kg/m 2), tidligere lavenergifraktur, tidlig menopause (< 45 år), systemisk glukokortikoidbehandling (glukokortikoid i en daglig dosis svarende til mindst 5 mg prednisolon i 3 måneder, eller mindst 5 mg prednisolon dagligt med en akkumuleret dosis svarende til 450 mg prednisolon på et år), rygning, stort alkoholforbrug, behandling med aromatasehæmmere, alder over 80 år, osteogenesis imperfecta, og andre sygdomme associeret med osteoporose (154).

Diagnosen stilles ved en diagnostisk lavenergifraktur (ryghvirvel og/eller proksimal femur/hoftefraktur) eller T-score ≤-2,5 i columna lumbalis (L1-L4 eller dele heraf, dog mininum 2 på hinanden følgende hvirvler), lårbenshalsen og/eller total hofte (154).

Risiko for osteoporose, både som langtidsbivirkning og senbivirkning, er øget ved brystkræft behandling pga. tidlig menopause hos præmenopausale (kemoterapi og evt. gonadotropin releasing hormon (GnRH) agonister, oofrektomi) og hos postmenopausale pga. behandling med aromatasehæmmer (og evt. kemoterapi) (155).

Goserelin og kemoterapi
I et studie (ZEBRA) (156) randomiserede man 1640 præmenopausale kvinder med N+ brystkræft til enten goserelin i 2 år eller cyclophosphamid, methotrexat og fluorouracil (CMF) 6 serier. I en lille subgruppe på 96 patienter (goserelin n=53, CMF n=43) målte man knogletætheden (BMD). Efter både 1 år og 2 år havde den goserelin-behandlede gruppe mistet signifikant mere BMD - hvilket blev forværret over tid. Menstruation vendte tilbage hos 72,7 % af goserelin-behandlede ved ophør af behandlingen, og dette var forbundet med en delvis genopretning af knogletætheden (BMD) efter 3 år. Amenoré var permanent hos størstedelen af CMF-behandlede (76,5 % af patienterne efter 3 år). Som følge heraf blev der ikke observeret nogen signifikante forskelle i BMD ved 3-års vurderingen (rygsøjlen: -6,2% vs. -7,2%; lårbenshals: -3,1% vs. -4,6%).

Kemoterapi påvirker direkte knogleceller, hvilket fører til øget knogleresorption og nedsat BMD hos kvinder med brystkræft (157). Kemoterapeutiske lægemidler, såsom cyclophosphamid, methotrexat, 5-fluorouracil og doxorubicin, har vist sig at beskadige æggestokken og forårsage en reduktion i knoglevolumen (158-160). Antracykliner, taxaner og steroider som gives understøttende påvirker knoglemineraltætheden under kemoterapi (157).

Få studier har undersøgt menopause status efter kemoterapi. Saarto et al. rapporterede i et forsøg hvor i alt 148 patienter, der udviklede amenoré efter kemoterapi, havde et hurtigt knogletab, som blev signifikant reduceret af clodronat. Patienter med bevaret menstruation havde kun marginale ændringer i BMD (161).

Aromatase hæmmere: sænker østrogenniveauet hos postmenopausale patienter og øger risikoen for fraktur sammenlignet med Tamoxifen. Denne risiko forbliver forhøjet i 5 års behandlingsperiode og falder derefter til niveauet svarende til behandling med Tamoxifen fra 5.-10. år (162).

En EBCTCG meta-analyse af 31.920 postmenopausale kvinder med østrogenreceptor-positiv tidlig brystkræft antyder, at risikoen for fraktur ved 5 års AI-behandling er 8,2 % versus 5,5 % for tamoxifen (absolut forskel 2,7 %; 95 % CI 1,7-3,7) (163).

Tamoxifen: har forskellig virkningsmekanisme hos præ- og postmenopausale kvinder (164, 165).

Hos præmenopausale kvinder ses overvejende en anti-østrogen effekt som er årsag til øget tab af BMD i 1-2 år. Dette tab er dog kun omkring 1-2 % per år, og er ikke persistent gennem 5 års behandling. Der findes derfor ikke indikation for DXA-skanning eller forbyggende behandling. Hos postmenopausale kvinder er tamoxifen kendt for at kunne øge BMD i rygsøjlen (166-170), hofte (168, 170, 171) men ikke i underarm (171,

172) eller ved helkrops evaluering (166). Imidlertid er lavenergifrakturer ikke mindre hyppige hos postmenopausale kvinder behandlet med tamoxifen, hvilket tyder på at tamoxifens knoglebeskyttende egenskaber er relativt svage (173). Der er ingen specifikke overvågnings- eller behandlingskrav for postmenopausale kvinder over 45 år, som får tamoxifenbehandling (174).
Forebyggelse af osteoporose
Forebyggelse af osteoporose omfatter livsstils modifikationer (fx rygestop og reduktion i alkoholforbrug) samt anbefaling om øget fysisk aktivitet, kostindtag med calcium og D 3 vitamin.

DBCG anbefaler adjuverende behandling med bisfosfonat til alle postmenopausale patienter med høj risiko for tilbagefald, og til brystkræft patienter, der er på diagnosetidspunktet, er præmenopausale men umiddelbart efter starter ovariel suppression eller får foretaget ooforektomi. Disse patienter får altså maximal systemisk osteoporoseforebyggende behandling. DXA-skanning anbefales derfor kun til præmenopausale kvinder med ovarie suppression, som fravælger adjuverende zoledronsyre (175) og til postmenopausale kvinder, der modtager adjuverende aromatasehæmmer, men fravælger zoledronsyre, eller hvor dette er kontraindiceret. DXA anbefales inden 3 måneder efter påbegyndt GnRH eller efter ooferektomi, og inden for 12 mdr. efter udvikling af postkemoterapi amenoré DXA anbefales inden 3 måneder efter påbegyndt GnRH eller efter ooferektomi, og inden for 12 mdr. efter udvikling af postkemoterapi amenoré.

Patienter diagnosticeret med osteoporose bør henvises til vurdering og behandling på endokrinologisk afdeling eller hos praktiserende læge iht. lokal praksis. Denne anbefaling baseres ikke på evidens, men behandling af osteoporose ligger udenfor den onkologiske ekspertise, uagtet at den induceres af den onkologiske behandling.

Patientværdier og – præferencer
Ej anført.

Rationale
Ej anført.

Ad anbefaling 16

Litteratur og evidensgennemgang
Diabetes og brystkræft
Baggrund: Et dansk registerstudie udgået fra VIVE i 2020 undersøgte brystkræftpatienter, diagnosticeret 2003-2007, for komorbiditet før og efter brystkræftdiagnosen med særligt fokus på hjertekar-sygdomme. I et case-controldesign omfattende 16.505 cases og 165.042 kontroller, matched 1:10 med hensyn til køn, alder, bopæl og uddannelse (176) fandt man signifikant højere prævalens af diabetes hos kræftpatienter, sammenlignet med kontroller ved diagnosen, hhv. 29,9 og 26,0 /1000, p = 0,0033. Prævalensen af diabetes var stigende med alder. Man fandt også, at patienter med samtidig diabetes havde brystkræft i et højere stadie, sammenlignet med kontroller (176). Incidensen af diabetes i delpopulation 2, der blev fulgt efter brystkræftdiagnosen, var også højere end i kontrolgruppen med en signifikant højere incidens ratio i hele observationsperioden på 10 år (176).

En analyse af 13 populationsbaserede studier omhandlende risikoen for diabetes efter kræft viste generelt en øget risiko med pooled HR på 1,39 (CI 95 % 1,29 – 1,50) (177) [2a].

Fælles risikofaktorer for udvikling af brystkræft og diabetes inkluderer høj alder, overvægt, insulin resistens stillesiddende livsstil og kost (178, 179). Den øgede risiko for udvikling af diabetes efter brystkræft kan skyldes vægtøgning, kemoterapi-induceret tidlig menopause, med heraf følgende øget risiko for udvikling af metabolisk syndrom, samt tamoxifen-induceret østrogensuppression, som er fundet associeret med insulin resistens (179). Den canadiske Diabetes Association har i 2023 udgivet anbefalinger om screening for og håndtering af diabetes hos patienter med brystkræft. Her beskrives en behandlingsafhængig øgning i risiko for udvikling af diabetes efter brystkræft fra 1,07- 4,27 (179).

Et canadisk retrospektivt case-kontrolstudie fandt øget risiko for udvikling af diabetes hos postmenopausale brystkræftoverlevere med højeste risiko (HR = 1,21) 10 år efter diagnosen sammenlignet med raske kontroller. I studiet er der ikke data på andre risikofaktorer eller antihormonbehandling (180) [3].

Et prospektivt kohorte studie fra Kaiser Permanente i Californien fulgte 14.942 kvinder med brystkræft, matchet 1:5 for alder og etnicitet med 74.702 raske kontroller. Median opfølgning var 7 år. Man fandt øget risiko for udvikling af diabetes, HR = 1,16, men mindre risiko for at udvikle dyslipidæmi, HR = 0,90 (181). Risikoen for diabetes var størst hos de kvinder, der både havde fået kemoterapi, antihormon og strålebehandling med en HR= 1,42, mens risikoen for dyslipidæmi svandt til en HR på 0,66 hos de patienter, der modtog kemoterapi (181). Noget overraskende fandt man en øget risiko for udvikling af diabetes hos patienter med normalt BMI, HR = 1,35, mens overvægtige ikke havde en øget risiko [3].

Et case-kontrolstudie fra Taiwan fandt øget risiko for udvikling af diabetes med HR = 1.70, 1.34, 1.27, og 1.24 hhv. 1, 5, 10 år 15 år efter brystkræftdiagnosen hos 4607 kvinder sammenlignet med 23.035 alders-matchede kontroller (182). Man fandt her en ikke-statistisk signifikant øgning i diabetes risiko for kvinder i behandling med antihormon [3].

Risiko for udvikling af diabetes efter kemoterapi og glukokortikoid behandling
En dansk oversigtsartikel vedrørende effekten af kemoterapi og antihormon på glukoseniveauet, målt enten som faste glukose eller HbA1c, og insulin metabolisme hos brystkræftpatienter fandt man ingen ændring i blodglukose før og efter kemoterapi, mens 2 studier rapporterede øgede niveauer. Få af studierne har længere opfølgning, og resultaterne er modstridende. (183) [2a] Det er uklart, i hvilken grad kemoterapi i sig selv bidrager til øget risiko, hvor meget der skyldes induktion af menopause pga. kemoterapi, og hvor meget der skyldes adjuverende glucocorticoid som kvalmebehandling og som profylakse mod hypersensitivitet (179, 180, 184).

Et retrospektivt case-control studie fra Canada fandt øget risiko for udvikling af diabetes i de første 2 år efter behandling med en HR på 1,24, men herefter aftagende risiko (180). Der er ikke data på given behandling inkl. antiemetika, BMI eller andre risikofaktorer.

Glucocorticoid i døgndosis > 30 mg øger risiko for udvikling af diabetes, især hos patienter med overvægt og prædiabetes (185). Glucorticoid anvendes under adjuverende kemoterapi til behandling af emesis og som profylakse mod hypersensitivitet. Behandlingen er kortvarig, men døgndosis overstiger 30 mg (186).

Et dansk prospektivt studie undersøgte risiko for udvikling af diabetes under højdosis glucocorticoid pga. strålebehandling for medullært tværsnit. Risikoen var korreleret til baseline HbA1c – ved at anvende guidelines fra ADA med et cut off på HbA1c på 40 mmol/mol eller derover kunne man identificere patienter i risiko for at udvikle diabetes under glucocorticoidbehandling (187).

I en efterfølgende dansk statusartikel anbefales monitorering af HbA1c (185) før start på højdosis glucocorticoid.

American Diabetes Association definerer prædiabetes som HbA1c 39-47 mmol/mol og diabetes > 48 mmol/mol (188). Retningslinjer fra Dansk Endokrinologisk Selskab omhandler ikke monitorering af HbA1c før start på glucocorticoidbehandling, og Hba1c indgår ikke i definitionen på glucocorticoid induceret diabetes. (189). En vejledning udgået fra Sundhedsfagligt råd for endokrinologi i RegH og RegSj anbefaler monitorering af HbA1c før start på behandling med glucocorticoid; er HbA1c normal (< 39 mmol/mol) findes ikke indikation for yderligere monitorering ved behandling med glucocorticoid under 5 dage (190).

Findes HbA1c forhøjet, anbefales monitorering iht lokale retningslinjer.

Risiko for udvikling af diabetes som følge af antihormonbehandling
Østrogensuppression pga. tamoxifen er fundet associeret med øget insulin resistens, nedsat insulin sekretion, og øget beta-celle apoptose, der alle kan bidrage til udviklingen af type 2 diabetes (191, 192).

Flere populationsbaserede studier har undersøgt sammenhængen mellem diabetesudvikling og antihormon.

Et retrospektivt kinesisk studie inkluderede 1443 kvinder med brystkræft, hvor fastblodsukker blev målt før, under og hver 3. – 6. måned efter adjuverende kemoterapi, median follow-up 41 måneder. Blandt 1443 patienter havde 10,5 % præeksisterende diabetes, og 5% udviklede diabetes under eller efter behandling (193). I konklusionen anbefales blodsukkermonitorering.

I et nested case-control studie observerede man 2246 kvinder (20% tilfældigt udvalgt i en kohorte af 5085 brystkræftoverlevere) for udvikling af diabetes under antihormonbehandling fra 1 år efter diagnosen. 324 udviklede diabetes med en median opfølgning på 5,9 år. I multivariatanalyse fandes antihormon associeret med øget risiko for udvikling af diabetes; HR = 2,40, og størst for aromatasehæmmer. Fundet er dog usikkert pga. et lille patientmateriale, og de patienter, der udviklede diabetes, havde i særlig grad risikofaktorer i form af overvægt, usund kost og fravær af fysisk aktivitet (178).

I et case-control studie observerede man 14 % øget risiko for udvikling af diabetes under tamoxifenbehandling, HR = 1,31, med øget risiko både i yngre og ældre aldersgrupper, men der blev ikke kontrolleret ikke for andre risikofaktorer (194).

En metaanalyse fra 2022 fandt at tamoxifen var associeret med øget risiko for diabetes (HR = 1,18) sammenlignet med brystkræftpatienter, der ikke får antihormon, og en HR = 1,20 ved sammenligning med raske kontroller, men ingen oplysning om vægt eller andre risikofaktorer for udvikling af DM2 (195).

I et SEER database studie inkluderende brystkræftpatienter over 65 år i enten aromatasehæmmer behandling (N = 2205) eller tamoxifen (N = 473) matchet 1:4 med Medicare kontroller sås ikke en øget risiko for udvikling af diabetes i en 2-årig observationsperiode (196).

Et australsk retrospektivt cohortestudie fandt en øget risiko for udvikling af diabetes hos patienter i behandling med tamoxifen, HR = 1,36, median opfølgning 4,9 år (197).

Et nyligt dansk systematisk review og metaanalyse af ovenstående fandt en øget risiko for udvikling af diabetes hos brystkræftpatienter i opfølgning (184) [1a]. Ingen af studierne havde dog korrigeret for menopausestatus eller vægtøgning. I de 4 studier, hvor patienterne også havde modtaget kemoterapi, fandt man en let øget risiko for diabetes i årene efter behandling (180), men konkluderer at det ikke kan udelukkes at den øgede risiko kunne skyldes glucocorticoid anvendt som understøttende behandling, idet risikoen aftog over tid (184). Metaanalysen antyder altså en sammenhæng mellem brystkræft(-behandling) og en øget risiko for diabetes, men antallet af studier (og antal af patienter) er små, kontrolgrupperne heterogene, og der er stor risiko for bias, idet brystkræftpatienterne formentligt har flere kontakter med sundhedssystemet end kontrolgruppen. Få studier rapporterer om risiko for diabetes som følge af specifik kræftbehandling, og ingen studier rapporterer risikoen for diabetes specifikt for præmenopausale kvinder (184).

Det danske review udkommer med en forsigtig anbefaling om monitorering for udvikling af DM2 hos brystkræftoverlevere (184). Data er dog for usikre og modsatrettede til at en systematisk opfølgning for DM2 kan anbefales til alle kvinder i opfølgning efter brystkræft på nuværende tidspunkt.

Internationale retningslinjer for opfølgning af brystkræft indeholder ikke anbefalinger om screening for diabetes: ESMO (12) ASCO (fra 2013) (33), NCCN (198).

Konklusivt er der således kun en vis evidens for at monitorere blodsukker med HbA1c før start af kemoterapi mhp identifikation af patienter med allerede manifest diabetes eller prædiabetes (190) [C] – på nuværende tidspunkt.

Metabolisk syndrom og brystkræft
Metabolisk syndrom udgøres af en række faktorer: Abdominal fedme, dysglykæmi, hypertension, forhøjede triglycerider, lavt HDL og hypercholesterolæmi, og er risikofaktorer, der disponerer til hjerte-karsygdom og udvikling af diabetes (199).

Alder, overvægt, insulin resistens, stillesiddende livsstil og kost er fælles risikofaktorer for udvikling af både brystkræft, metabolisk syndrom og diabetes. Øget risiko for brystkræft hos patienter med metabolisk syndrom,

og omvendt: Øget risiko for metabolisk syndrom efter brystkræft har været genstand for intens forskning de senere år (200-207).

Populationsundersøgelser har vist en øget risiko for cancer hos personer med metabolisk syndrom, med data varierende fra en 17 % større risiko for brystkræft, til en HR for postmenopausal brystkræft på 1,56 (199, 208).

Metabolisk Syndroms betydning for prognosen for brystkræft er undersøgt i et lille studie på 110 patienter, hvor man fandt 3 gange større risiko for tilbagefald hos kvinder med metabolisk syndrom (209).

Et retrospektivt kohortestudie på 4216 brystkræftcases fandt, at 26 % havde ≥3 metabolisk syndrom-komponenter; heraf udviklede 13 % enten tilbagefald eller ny brystkræft efter en median follow-up på 6.3 år. Tilstedeværelse af metabolisk syndrom var associeret med øget risiko for et brystkræftevent med HR=1.50, og en øget brystkræft-specifik mortalitet med HR=1.65. Individuelt var kun forhøjet vægt signifikant i den multivariate analyse med en HR=1.26 (210).

I studier, der sammenligner antihormonbehandling (tamoxifen eller aromatasehæmmer) er der set påvirkning af lipidprofil i ugunstig retning med aromatasehæmmere, men da tamoxifen samtidig sænker lipidnivauet, er det uvist, om øgning af lipidniveauet på aromatasehæmmer er reel, og dermed kan bidrage til udvikling af metabolisk syndrom (211).

Et observationelt studie inkluderede 46 præ- og 40 postmenopausale kvinder før og efter neoadjuverende kemoterapi. Her sås øgning af risikofaktorer for udvikling af metabolisk syndrom hos 70 % af de testede personer (212). Man screenede 963, og kun 16 % opfyldte inklusionskriterierne, idet en stor del af baggrundspopulationen havde præeksisterende risikofaktorer for metabolisk syndrom (212). I et follow-up studie på 22 af patienterne mediant 4,5 år efter afsluttet kemoterapi sås forværring af metabolisk syndrom komponenter (207).

I et randomiseret pilotstudie omfattende intensiv træning versus kontrol til 30 kvinder i kemoterapi med antracyklin sås signifikant fald i metabolisk syndrom-faktorer sammenlignet med kontrolgruppen, men der er ikke rapporteret opfølgning (213).

Et interventionsstudie med 100 overvægtige kvinder 6 uger efter afsluttet kemoterapi eller strålebehandling, randomisering mellem vanlig opfølgning og intensiv træning i 16 uger, viste forbedring i risikofaktorer for metabolisk syndrom, vægttab og bedre livskvalitet som blev fastholdt 3 måneder efter endt intervention (208, 214).

Prævalensen af metabolisk syndrom er formentlig høj hos patienter, der diagnosticeres med brystkræft (207), hvorfor opmærksomhed på især overvægt er vigtig (se også anbefaling 24-26 omhandlende overvægt), men studierne er små og med divergerende resultater, hvorfor data samlet set ikke understøtter indikation for systematisk opfølgning.

Patientværdier og – præferencer
Ej anført.

Rationale
Ej anført.

Ad anbefaling 17

Litteratur og evidensgennemgang
Risiko for udvikling af kardiologiske sygdomme under og efter den onkologiske behandling
Hjertetokscitet efter HER-2 rettet behandling i form af stort fald i EF (NYHA KLASSE III/IV) er i 4 randomiserede studier af adjuverende brystkræftbehandling beskrevet hos 0.3-3.8 % af patienter behandlet med trastuzumab. HER-2 rettet behandling med et mindre fald i EF (NYHA klasse II) eller helt asymptomatisk fald i EF efter HER-2 rettet behandling blev i disse studier set hos 3.0-11.7 %, med en stor variation de enkelte studier imellem (215-217). I nyeste danske kardiologiske retningslinjer fremgår det, at HER-2 rettet behandling kan lede til venstre ventrikel dysfunktion hos op til 15-20 % af patienterne. (cardio.dk).

I HERA studiet, med en 11-års langtidsopfølgning blev kun ganske få tilfælde af fald i EF registreret efter afsluttet trastuzumab behandling (218).

Trastuzumab blokerer HER-2 receptoren, hvilket resulterer i en blokering af den normale fysiologiske påvirkning af HER2 aktivering af multiple intracellulære signalvejskaskader, som påvirker cellemetabolisme og medfører nedsat celleproliferation. Sammen med induktion af mitochondriedysfunktion menes det at være udløsende årsag til beskadigelse af myocytter (219).

I Danmark benyttes ofte HERA kriterierne til vurdering af fald i EF, hvilket indebærer, at et fald på absolut 10 % fra udgangsværdien eller et fald i EF til under 50 % er indikation for at pausere trastuzumab og ved større/vedvarende fald i EF henvise til kardiologisk vurdering/behandling før genopstart trastuzumab. Da faldet i EF oftest er reversibelt og håndterbart, er det kun få procent, der har varig påvirkning af hjertepumpefunktionen.

Behandling med forudgående anthracyclin i form af bl.a. epirubicin i kombinationen (EC) øger risikoen for hjertetoksicitet, når der efterfølgende gives trastuzumab. Ved samtidig brug af anthracyclin og trastuzumab er risikoen noget forøget (217). Denne kombination anbefales derfor ikke.

Pembrolizumab medfører T-celle aktivering, som kan bevirke, at der sker en cytotoksisk påvirkning af bl.a. hjertet, selvom selve patogenesen er ukendt (219). Hjertetoksicitet som følge af pembrolizumab har en lav incidens på <1 % og indsætter mediant efter 4 ugers behandling og i de fleste tilfælde indenfor 6 uger (219, 220). I størstedelen af tilfældene drejer det sig om myokardit (50%) hvoraf 50% er fatale. Myokarditis ses oftest i begyndelsen af behandlingsforløbet, men sene tilfælde forekommer også (cardio.dk). Ved mistanke om myokarditis pauseres immunterapi indtil diagnosen er afklaret ved EKG, s-troponin og billeddiagnostik (EKKO/hjerte MR). Såfremt myokarditis konstateres skal immunterapi seponeres og patienten indlægges i

telemetri pga. risiko for AV-blok og takyartymi. Behandlingen heraf er en specialistopgave og involverer tidlig opstart af pulsbehandling methylprednisolon 500-1000 mgx1 dagligt i minimum 3 dage. Der fortsættes med højdosis steroid indtil resolution af symptomer, systolisk funktion, arytmier og troponin. Det kan i alvorlige tilfælde være nødvendigt med indlæggelse på intensiv til evt. mekanisk cirkulatorisk støtte (cardio.dk).
Andre kardielle immunrelaterede toksiciteter kan være arytmier (AV-blok, supraventrikulære og ventrikulære rytmeforstyrrelser), cardiomyopatier (219, 220), pludselig død, Takotsubo-lignende symptomer, non-inflammatorisk hjertesvigt, hypercholesterolæmi, pericarditis, perikaridiel effusion, iskæmisk stroke og VTE (cardio.dk).

I henhold til cardio.dk, anbefales under pembrolizumab behandling kun kardiovaskulær vurdering ved kardielle symptomer eller EKG-forandringer. Dog kan der, hvis man foretager rutinemålinger af koronarmarkører undervejs i behandlingsforløbet samt ved afslutning og 3 og 6 mdr. efter sidste behandling (hvilket praktiseres på de fleste danske kræftafdelinger, hvor immunterapi i flere år har været benyttet) være en opmærksomhed på, at signifikant øgning af koronarmarkørerne, skal medføre henvisning til kardiovaskulær vurdering.

Patienter med kardiel morbiditet efter pembrolizumab skal følges tæt og behandlingen og opfølgningen heraf er en specialistopgave (221). Der er mistanke om en synergetisk effekt med anthracycliner, som evt. kan øge risikoen for myocardiefibrose (219).

Patientværdier og – præferencer

Risikoen for kardiotoksicitet forventes ikke at påvirke patienternes valg af behandling, hvis der tilbydes opfølgning under behandlingen, som kan påvise eventuelle kardiotoksiske problemstillinger, så der kan interveneres i tide. Eventuel irreversibel kardiotoksicitet kan potentielt påvirke patientens livskvalitet, idet det vil kræve ekstra kardiologisk opfølgning og behandling af tilstanden.

Rationale

Grunden til at patienterne ses til vurdering af hjertepumpefunktionen undervejs i HER-2 rettet behandling er veldokumenteret fra et stort randomiseret kontrolleret forsøg, hvorimod opfølgningen under og efter immunterapi er baseret på "case series" og dermed mindre velbegrundet, men baseret på, at der i sjældne tilfælde kan være alvorlig og livstruende bivirkninger til immunterapi i form af primært myokardit.

Bemærkninger og overvejelser

Der er kun kort tids erfaring i Danmark med kombinationen af immunterapi og Tax/Carbo-EC, og samtidig også kort opfølgning fra Keynote 522, så der vil fremover være særlige kliniske opmærksomhedspunkter vedrørende langtidsbivirkninger ved denne kombination.

Ad anbefaling 18

Litteratur og evidensgennemgang

Baggrund: Anbefalingen er baseret på gennemgang af anbefalinger fra videnskabelige organisationer (ASCO, ESMO, DBCG) samt systematisk gennemgang af litteratur i form af metaanalyser og reviews. Da

behandlingen af brystkræft har ændret sig igennem de sidste 30 år, og da sekundære cancere udvikler sig efter en vis latenstid, er søgningen begrænset til en 10-årig periode, da tidligere metaanalyser og reviews må anses for at være baserede på ikke-aktuelle behandlinger. Desuden er Danmarks Statistik og Nordcan inddraget mhp. vurdering af dødelighedsvurderinger og aldersrelateret cancerincidens. Referencerne peger på reviews og metaanalyser, og sekundære reference kilder kan findes i disse reviews og metaanalyser.

Patienter med patogene germline mutationer og varianter behandles under afsnittet ”Arvelig mammacancer – Henvisningskriterier til genetisk rådgivning, indikation for tilbud om surveillance og profylaktisk kirurg”.

Kræft-incidens og -dødelighed i baggrundsbefolkningen
Middellevetiden for en kvinde født i dag skønnes at være 82,5 år. Middelrestlevetiden for en 67-årig-kvinde skønnes at være 19 år og middelrestlevetiden for en 80-årig kvinde skønnes at være 10 år. (Danmarks statistik)
Den årlige risiko for a få en malign diagnose i aldersgruppen 65 til 80 år er stigende fra 1,8 til 2,2 % (non-melanomiske hudcancere udelukket) (222).

Risikoen for at dø af kræft stiger med alderen op til 80-års, hvorefter der er en faldende rapportering af kræftincidens, formentlig som udtryk for en nedsat diagnostisk indsats. Kræft som dødsårsag andrager 40-50 % blandt alle dødsfald hos kvinder i aldersgruppen 60 til 80 år (222).

Der er således i baggrundsbefolkningen en høj dødelighed grundet kræft, og en overrisiko for en mindre gruppe af patienter er vanskelig at konstatere, både på grund af den høje incidensrate af kræft, og fordi de sekundære cancere er forholdsvis sjældne.

Sekundære non-brystkræftformer hos overlevende brystkræft-patienter
Parynaz et al. fandt i et review og metaanalyse af 30 artikler, at den standardiserede incidens ratio (SIR) for sekundære non-brystkræfttilfælde for kvinder diagnosticeret med brystkræft før menopausen var 1.28 (95 % CI 1.18-1.38) (223). Ramin et al. fandt i en follow-up undersøgelse af 1562 patienter fra Kaiser Permanentes ”breast cancer survivors cohort” at brystkræftoverlevere havde en 45 % højere risiko for non-brystkræft (95% CI 1.37-1.54) sammenlignet med befolkningen som helhed. SIR var højest for peritoneal-cancer (SIR = 3.44, 95 % CI 1.65-6.33), sarkomer (SIR = 3.32, 95 % CI 2.51-4.30), kontralateral brystkræft (SIR = 3.10, 95 % CI 2.82-3.40), og akut myeloid leukæmi (AML) (SIR = 2.11, 95 % CI 1.18-3.48), myelodysplastisk syndrom (MDS, SIR = 3.25, 95 % CI 1.89-5.20). Kvinderne havde også en øget risiko for mundhule-, tyktarms-, bugspytkirtel-, lunge- og livmoderkræft, samt malignt melanom og non-Hodgkin lymfom (SIR range = 1.31-1.97). Strålebehandling var associeret med en øget risiko for alle sekundære cancere (HR = 1.13, 95 % CI 1.01-1.25). Således udviklede 1 ud af 13 sekundær non-brystkræft og 1 ud af 30 udviklede kontralateral brystkræft efter 10 år (224).

I et systematisk review og meta-analyse fra 2023 inkluderede Allen et al. (225) 1 prospektivt og 27 retrospektive kohortestudier. Den standardiserede incidens-ratio (SIR) for sekundære non-brystkræft tilfælde var 1,24 (95 % CI 1,14-1,36, I2: 99 %). Denne ratio varierede afhængigt af alder. Estimatet var 1,59 (95 % CI

1,36-1,85), når brystkræft blev diagnosticeret før 50-årsalderen, hvilket var signifikant højere end hos kvinder først diagnosticeret ved 50 år eller derover (SIR = 1,13, 95 % CI 1,01-1,36, p < 0,001).

Der var signifikant øget risiko for thyreoidea-kræft (SIR = 1,89, 95 % CI 1,49-2,38), cancer corpus uteri (SIR = 1,84, 95 % CI 1,532,23), ovariecancer (SIR = 1,53, 95 % CI 1,35), nyrecancer (SIR = 1,43, 95 % CI 1,17-1,73), esofaguscancer (SIR = 1,39, 95 % CI 1,26-1,55), malignt melanom (SIR = 1,34, 95 % CI 1,18-1,52), leukæmi SIR = 1,30, 95 % CI 1,17-1,45), lungekræft (SIR = 1,25, 95 % CI 1,03-1,51), ventrikel-cancer (SIR = 1,23, 95 % CI 1,12-1,36) og blærekræft (SIR = 1,15, 95 % CI 1,05-1.26).

Man konkluderede, at brystkræft-overlevere havde en signifikant øget risiko for sekundære primære cancere fra mange sites, og at risikoen var større for kvinder diagnosticeret før 50-årsalderen (225).

I et af de nyeste studier fra 2024 (226), hvor man så på risikoen for anden cancer efter behandling for brystkræft (1995-2019), blev 584.965 patienter fulgt op. Man fandt, at både mænd og kvinder havde forhøjet risiko for kontralateral brystkræft (SIR = 2,02, 95 % CI: 1,99-2,06 for kvinder og SIR = 55,4, 95 % CI 35,5-82,4 for mænd). SIR for non-brystkræft var 1,10 (95 % CI 1,09-1,11) for både kvinder og mænd. På trods af dette konkluderede forfatterne, at der ikke som standard kunne anbefales at udvide opfølgningen mhp. at opspore andre cancerformer, da specifikke anbefalinger ville kræve meget mere detaljerede multifaktorielle risiko- og cost-benefit-analyser.

Sekundære non-brystkræftformer hos overlevende brystkræft-patienter efter antihormonbehandling
Utallige undersøgelser har vist, at tamoxifen-behandling fordobler risikoen for endometrie-cancer (227-231) sammenlignet med den generelle befolkning, og at der er en sammenhæng mellem risiko og varighed af tamoxifen-behandling (230, 232-234). Risikoen steg signifikant (p<0,001) med behandlingens varighed (i ≥5 års behandling sammenlignet med ingen behandling, OR=3,6, 95 % CI 2,6-4,8) (232). Risikoen for endometrie-cancer justeret for behandlingsvarighed aftog ikke i ≥5 år efter den sidste behandling sluttede, og risikoen for endometriecancer var ikke afhængig af tamoxifen-dosis (232). Den øgede risiko fandtes overvejende blandt kvinder i alderen ≥50 år (228, 231).

En systematisk review fra 2023 (235) inkluderede 26 studier med i alt 238.394 patienter og viste ligeledes en sammenhæng mellem tamoxifen-behandling og risikoen for at udvikle endometrie-cancer (RR = 2,03, 95 % CI 1,68-2,45)

Sekundære non-brystkræftformer hos overlevende brystkræftpatienter efter strålebehandling
I en metaanalyse af Grantzau et al. (236) blandt 245, 575 strålebehandlede og 277,164 ikke-strålebehandlede patienter fandt man, at de strålebehandlede patienter havde en øget risiko for sekundære non-brystkræfttilfælde med en SIR på 1.23 (95 % CI 1.12-1.36). For ikke strålebehandlede patienter var SIR 1.08 (95 % CI 1.03-1.13).
For strålebehandlede patienter var incidensen af sekundære cancere estimeret 15 år efter strålebehandlingen: 1.91 for lungekræft, 2.71 for oesophaguskræft, 3.15 for thyreoideacancer og 6.54 for sarkomer efter 10 år.

Ikke-strålebehandlede patienter havde ingen øget risiko for sekundær lungecancer eller oesophaguscancer, og efter 10 år ej heller for thyreoideacancer eller sarkomer, omend der var en øget risiko de første 10 år (thyreoideacancer med SIR = 1,21 og sarkomer med SIR = 1,42) (236).
Salminen et al undersøgte og fandt, at ud af 132.512 patienter som var diagnosticeret med brystkræft fik 355 diagnosticeret sarkom, hvoraf 96 vurderedes at være strålebetingede. Halvdelen af disse var angiosarkomer. Den 5-års sarkom-specifikke overlevelse var ca. 75 % for strålebetingede sarkomer behandlet med kurativ intention (237).

Et studie af Wang et al. (238), der inkluderede to separate metaanalyser, rapporterede risikoen for efterfølgende lungekræft efter brystkræft (N = 1,161,979). Studiet viste, at patienter med brystkræft havde en signifikant højere risiko for at udvikle efterfølgende lungekræft (SIR = 1,25, p< 0,001) og at rygning (OR = 9,73, p< 0,001) og strålebehandling (RR = 1,40, p< 0,001) var vigtige risikofaktorer.

Et nyere studie fra 2024 (239) baseret på SEER-databasen (Surveillance, Epidemiology, and End Results) undersøgte brystkræftpatienter diagnosticeret fra 1988 til 2014, der efterfølgende udviklede primær lungekræft. Multivariabel regressionsmodellering blev udført for at identificere uafhængige faktorer forbundet med udviklingen af lungekræft stratificeret ved opfølgningsintervaller på 5 til 9 år, 10 til 15 år og >15 år efter brystkræftdiagnose. Af de 612.746 patienter havde halvdelen (52%, N=319.014) fået adjuverende strålebehandling (RT). Primær lungekræft blev fundet hos 5556 patienter (1,74 %) i RT-gruppen mod 4935 patienter (1,68 %) i ikke-RT-gruppen. I en multivariabel model stratificeret efter opfølgningsvarighed var den samlede HR for udvikling af efterfølgende ipsilateral lungecancer i RT-gruppen 1,14 (p = 0,036) efter 5 til 9 års opfølgning, 1,28 (p = 0,002) efter 10 til 15 års opfølgning og 1,30 (p = 0,014) efter >15 års opfølgning. HR for udviklingen af kontralateral lungecancer blev ikke øget i noget tidsinterval. Den øgede risiko for at udvikle primær lungekræft sekundært til RT-eksponering ifm. brystkræft er i denne undersøgelse meget lavere end tidligere offentliggjort. Moderne RT-teknikker kan have bidraget til den forbedrede risikoprofil.

Hæmatologisk malign (HM) sygdom efter onkologisk behandling
Jabagi et. al. (240) undersøgte risikoen for en malign, hæmatologisk diagnose efter behandling for tidlig brystkræft hos patienter opereret mellem 2007 og 2015 i French National Health Data System og fandt en ikke-signifikant stigning i risikoen for AML (HR 1,3, 95 % CI, 1,0-1,7), for MDS (HR 1,3, 95 % CI 0,9-1,8) og for akut lymfoid leukæmi (ALL)/lymfatisk leukæmi (LL) (HR 2,0, 95 % CI 1,0-4,4) blandt patienter behandlet med kemoterapi + granulocytstimulerende vækstfaktor (G-CSF) sammenlignet med kemoterapi alene. I en dosis-analyse fandt de en let stigning i risikoen for AML med stigende dosis, (hvor behandling med 1-3 doser var forbundet med en HR på 1,2, 95 % CI, 0,8-1,7, og hvor 4+ doser medførte en HR på 1,3 (95 % CI 1,0-1,8), og af MDS (1-3 doser: HR 1,1, 95 % CI, 0,7-1,7/4+ doser: HR 1,4, (95 % CI 1,0-1,9), samt en signifikant stigning i risikoen for ALL (1-3 doser: HR 1,5, (95 % CI 0,5-3,9) / 4+ doser: HR 2,3 (95% CI, 1.0-5.1). ALL/LL var altså den eneste hæmatologiske malignitet med øget risiko ved brug af vækstfaktorer med en mulig dosis-effekt sammenhæng. Det er dog fortsat usikkert, hvilken betydning G-CSF har for risikoen for udvikling af sekundær leukæmi (241).

Samme gruppe undersøgte i 2019 (242) incidensen af hæmatologisk malignitet opstået 6 år efter brystkræftdiagnosen (N = 439.704, med en median opfølgning på 5 år) og fandt 3046 tilfælde af hæmatologisk

malignitet (0.7 %), herunder 509 tilfælde (16,7 %) af AML, 832 tilfælde (27,3 %) af MDS og 267 tilfælde (8,8 %) af myeloproliferative neoplasier (MPN). Lymfoide neoplasier omfattede 420 tilfælde (13,8 %) af myelomatose, 912 tilfælde (29,9 %) af HL/NHL, og 106 tilfælde (3,5 %) af ALL/LL. Sammenlignet med den generelle befolkning havde brystkræftoverlevere statistisk signifikant højere forekomst af AML (SIR = 2,8, 95 % CI 2,5-3,2) og MDS (SIR = 5,0, 95 % CI, 4,4-5,7) og i mindre grad myelomatose (SIR = 1,5, 95 % CI 1,3-1,7) og ALL/LL (SIR = 2,0, 95 % CI, 1,3-3,0).

Campone et al. (243) fandt blandt otte studier om adjuverende behandling af brystkræft med i alt 3653 patienter, hvoraf 2603 blev behandlet med epirubicin og 682 blev behandlet med anti-hormonel behandling (follow-up 104 måneder) i alt 8 tilfælde af leukæmi hos de epirubicin-eksponerede patienter, og et tilfælde blandt de ikke eksponerede patienter. Efter 9 år var risikoen for at udvikle leukæmi 0,34 % (95 % CI 0.11-0.57) blandt de epirubicin-eksponerede patienter.

Patt et al. rapporterede i et observationelt studie fra 2007 (64.715 patienter, heraf 10.130 behandlet med adjuverende kemoterapi, og 54.585 uden kemoterapi, med en opfølgning på 55 mdr.), at den absolutte risiko for at udvikle AML inden for 10 år var 1,8 % for kvinder som havde modtaget kemoterapi, versus 1,2 % for kvinder, som ikke havde modtaget kemoterapi (HR 1.53, 95 % CI 1,14 2,06) (244).

Behandling med dose-dense kemoterapi og incidensen af hæmatologisk malignitet blev også undersøgt i en metaanalyse fra 2019 (245) (37.298 kvinder fra 26 randomiserede studier), hvor man ikke fandt en øget dødelighed af AML (33 vs. 27, p=0.53) – eller andre kræftformer (56 vs. 66, p=0.27).

Patientværdier og – præferencer

Ej anført.

Rationale

Ej anført.

Bemærkninger og overvejelser

Der er en høj kræftrelateret dødelighed i baggrundsbefolkningen. En overrisiko for en mindre gruppe patienter er vanskelig at fastsætte – både på grund af den høje incidens-rate af kræft og at de sekundære cancere er forholdsvis sjældne. Der kan derfor ikke på de foreliggende data anbefales en øget eller speciel overvågning, hvad angår opsporing af non-brystkræft.

Livsstilsændringer og brystkræft

Overvægt

19. Der anbefales vægtvedligeholdelse for patienter med et kropsmasseindeks (BMI) på < 30 kg/m2. Patienter med et BMI på ≥ 30 kg/m2 kan anbefales et sundt og bevidst vægttab med henblik på at forbedre deres metaboliske sundhed. Aktuelt anbefales

ikke bevidst vægttab, hverken med motion, kirurgi eller medicin i prognostisk øjemed (C)

20. Brystkræftpatienter både med og uden overvægt kan anbefales konditions- og styrketræning under den adjuverende behandling for at nedsætte bivirkninger af kemoterapi og reducere forekomsten af senfølger. Hvis patienterne ønsker et vægttab, kan de anbefales rådgivning og støtte til vægthåndtering hos egen læge (B)

Ad anbefaling 19

Litteratur og evidensgennemgang

Overvægt er forbundet med øget risiko for tilbagefald samt død blandt patienter med brystkræft.

For patienter med hormon receptor-positiv brystkræft behandlet med aromatasehæmmere, ses der i et stort DBCG-studie en 18 % forhøjet risiko for recidiv blandt kvinder med svær overvægt (BMI≥30 kg/m2) og en 32 % forhøjet risiko blandt patienter med BMI≥35 kg/m2 (246) [2b]. For patienter med hormon-uafhængig brystkræft, har en meta-analyse indeholdende 8,944 kvinder med triple-negativ brystkræft vist at patienter har en 29 % kortere overlevelse, hvis de lever med overvægt (247) [2a].

I yderligere en meta-analyse af 82 studier inkluderende 213,075 patienter med brystkræft blev der påvist at risikoen for at dø af brystkræft når man lever med svær overvægt er forhøjet, både blandt præmenopausale (HR 1.75, 95 % CI 1.26-2.41) og postmenopausale brystkræftpatienter (HR 1.34, 95 % CI 1.18-1.53) (248).

Patienter med tidlig brystkræft og overvægt har overordnet en god prognose, hvilket gør at relationen mellem overvægt og komorbid sygdom i sidste ende kan have lige så stor indvirkning på den generelle overlevelse i årene efter kræftdiagnosen, som den potentielle forbindelse mellem overvægt og kræfttilbagefald. Desuden kan tilstedeværelsen af vægtafhængige komorbiditeter, såsom diabetes, forværre brystkræftprognosen yderligere, som Patterson et al. (249) rapporterer i et kohortestudie på 2.542 patienter med tidligt stadie brystkræft, hvor patienter med diabetes havde mere end dobbelt så høj risiko for tilbagefald (HR, 2,1; 95 % CI, 1,3-3,4) og øget dødelighed (HR, 2,5; 95 % CI, 1,4-4,4) sammenlignet med brystkræftpatienter uden diabetes. [1b] I et andet studie af 5.441 brystkræftpatienter studerede man vægtændringer blandt kvinder i adjuverende brystkræftbehandling, og observerede at kvinder der havde taget på (5-10 % vægtstigning) de første 12 måneder efter diagnose havde en øget risiko for død af brystkræft (HR 1.80, 95 % CI 1.15–2.82) samt at kvinder med et større vægttab på ≥10 % havde en øget risiko for død af brystkræft (HR 2.21, 95 % CI 1.42-3.43) sammenlignet med kvinder, der var vægtstabile (250). Det er derfor vigtigt at vedligeholde en sund vægt og modvirke vægtøgning gennem det adjuverende behandlingsforløb for at reducere risikoen for metaboliske komplikationer, kræftrecidiv og død.

Sundhedspersonale der behandler kræftpatienter, har mulighed for at italesætte ulemperne ved at leve med usund vægt samt medvirke til at fremme opnåelsen for vedligeholdelse af en sund vægt (251). Patienternes vægt vil løbende kunne monitoreres via DCCL-PRO appen, såfremt de bruger denne - og de vil også samtidig modtage feedback med råd og vejledning.

Der er aktuelt utilstrækkelig evidens for anbefalinger vedrørende intentionelt vægttab eller forebyggelse af vægtøgning under og efter kræftbehandling mhp. forbedret livskvalitet, behandlingstoksicitet eller kræftkontrol. Der har været få randomiserede, kontrollerede studier af vægtstyringsinterventioner under kræftbehandling bland brystkræftpatienter, og de hidtil udførte undersøgelser er foretaget i mindre populationer, og vægttab har været det primære endepunkt, hvilket giver information om gennemførlighed af et vægttab, men gør det vanskeligt at fastslå virkningen af vægttab på patientrapporterede eller kliniske endepunkter hos patienter, der modtager kræftbehandling. Således vurderede en systematisk litteratur gennemgang fra 2017 effektiviteten af adfærdsmæssigt baserede diætinterventioner, med eller uden fysisk aktivitet, til undgåelse af vægtøgning blandt brystkræftpatienter, der modtager kemoterapi (252). Af de 4 inkluderede randomiserede, kontrollerede studier resulterede 2 ud af 5 vægttabsarme i lavere kropsvægt ved studiets afslutning sammenlignet med kontrolarmen. Den aktuelt begrænsede evidens antyder at intentionelt vægttab er muligt under kræftbehandling, men der er i øjeblikket utilstrækkelige beviser for at intenderet vægttab i forbindelse med kræftbehandling giver betydelig prognostisk fordel.

Ad anbefaling 20

Litteratur og evidensgennemgang

Sundhedspersonale der arbejder med kræftpatienter med overvægt, kan anbefale fysisk træning, gerne en kombination af konditions- og styrketræning under adjuverende kræftbehandling for at nedsætte bivirkninger af behandlingen og reducere forekomsten af senfølger. Motionstiltag under aktiv kræftbehandling reducerer træthed; bevarer kardiorespiratorisk fitness, fysisk funktion og styrke, og yderligere kan motionstiltag forbedre livskvalitet samt reducere frekvensen af angst og depression. Endelig har motionsinterventioner under kræftbehandling lav risiko for uønskede begivenheder, som f.eks. skader. Evidensen er ikke tilstrækkelig til at give anbefalinger for eller imod motion under behandling for at forbedre kliniske endepunkter som patologisk respons, tilbagefald eller overlevelse.

Fatigue (udmattelse)

I en meta-analyse af 22 studier der sammenligner interventioner med fysisk aktivitet i tillæg til standardbehandling med standardbehandling uden fysisk aktivitet, rapporteres der stærk evidens for en moderat reduktion af udmattelse ved fysisk aktivitet under kræftbehandling (effekt størrelse Hedges g = 0.43 [95 % CI: 0.23,0.63]) (103).

Kardiorespiratorisk fitness

I en meta-analyse baseret på 493 patienter fra 9 studier der sammenlignede standardbehandling + aerob træning vs. standardbehandling alene fandt man en gennemsnitlig ændring fra før til efter interventionen i VO2max på 9,97 % (ES: 0,62 95 % CI: -0,29 til 1,53) og -10,18 % (ES: -0,54 95 % CI: -0,99 til -0,10) for trænings- og standardbehandlingsgruppen, henholdsvis. Den samlede forskel i effektstørrelse mellem grupperne for VO2max viste en insignifikant fordel for gruppen der havde gennemgået en intervention med fysisk aktivitet (standard mean difference: 1,19 ± 0,38 95 % CI: 0,45 til 1,94) (253) [1a].

Muskelstyrke

Et randomiseret klinisk forsøg af 81 patienter med tidlig brystkræft, hvor patienter blev randomiseret til et 8-ugers internet-baseret træningsforløb vs standardbehandling rapporterede en klar forbedring i håndgrebsstyrke (påvirket side: effekt = 4.14; P<0.02; ikke-påvirket side: effekt = 5.9; P<0.004), isometrisk abdominalstyrke (effekt = 9.43; P<0.001), isometrisk rygstyrke (effekt = 18.78; P<0.001) og styrke i underkroppen (effekt = 6.87; P<0.002). Forbedringen i muskelstyrke var vedvarende ved opfølgning 6 måneder efter afsluttet træningsforløb (254) [1b].

Livskvalitet
En moderat forbedring af livskvalitet blandt de patienter der gennemgik en fysisk aktivitetsintervention blev rapporteret i en meta-analyse af brystkræftpatienter under adjuverende behandling (standard mean difference = 0.43; 95 % CI, 0.33-0.54; 16 studier, N=1,563 patienter) (254) [1a]. Yderligere en meta-analyse fokuserede kun på patienter der gennemgik adjuverende stråleterapi og rapporterede lignende effektstørrelser af gavnlig effekt ved tilføjelse af fysisk aktivitet til kræftbehandlingen (SMD 0.46; 95 % CI, –0.01-0.93; 7 studier, N = 691 patienter) (255) [1a].

Angst og depression
Hos patienter med tidlig brystkræft antyder meta-analyser, at motion under kræftbehandling muligvis reducerer både depression (SMD 0,67; 95 % CI 0,51-0,83; 10 undersøgelser, N=730 patienter) og angst (SMD 0,75; 95 % CI 0,60-0,91; 10 undersøgelser, N=793 patienter) (255) [1a].

Kropskomposition
En nylig meta-analyse der inkluderede 17 studier har vurderet effekten af fysisk aktivitet som intervention med henblik på et vægttab under adjuverende behandling af tidlig brystkræft (256) [1a]. Seks af 11 studier (N=17.619 deltagere) viste en signifikant reduktion i kropsmasseindeks, med en reduktion på 0,89 kg/m2 (95 % CI -0,15--0,28) til en reduktion på 3,59 kg/m2 (95 % CI -6,29--0,89). Blandt de resterende 5 studier viste 4 af dem ingen forskel i kropsmasseindeks mellem interventions- og kontrolgruppen, og en rapporterede en svag effekt. I samme studie rapporterede 8 ud af 12 studier, der vurderede kropskomposition (N=18.425 deltagere), en signifikant reduktion i kropsfedt eller talje omkreds, med procentvis reduktion i kropsfedt fra -1,6 % (95 % CI -2,31--0,88) til -2,6 % (95 % CI ikke rapporteret). De andre 4 studier, der vurderede kropskomposition, viste ingen forskel mellem interventions- og kontrolgruppen.

Patientværdier og – præferencer
Patienterne bør informeres om de gavnlige effekter af fysisk aktivitet i forhold til reducerede bivirkninger til kræftbehandling samt forbedret metabolisk sundhed og livskvalitet.

Rationale
Til patienter med tidlig brystkræft og overvægt (BMI≥25kg/m2), er der på nuværende tidspunkt ikke nogen behandling eller specifik information rettet mod overvægten. Aktuelt har kendte sammenhænge med ex. dyslipidæmi, diabetes, og kardiovaskulær sygdom ikke foranlediget ekstra eller anden opfølgning.

Med stigningen i antallet kvinder med overvægt blandt danske brystkræftpatienter, er der brug for mere evidens på området, samt forebyggende tiltag for at undgå fremtidig sygdomsbyrde Continuous Update

Project Expert Report 2018. Sundhedsprofessionelle i kontakt med patienter som har eller har haft brystkræft, kan informere patienter om fordelene ved at tabe sig eller forebygge vægtøgning. Herunder formidle muligheder for interventioner der kan hjælpe patienten med at vedligeholde eller opnå en sundere vægt. Sundhedspersonale kan med fordel informere patienten om risikoen for vægtøgning til følge af den adjuverende behandling (kemoterapi samt endokrin behandling), samt fremhæve de positive virkninger fysisk aktivitet kan have på livskvalitet, træthed og kropsbillede.Bemærkninger og overvejelser
Der er ingen særlige bemærkninger eller overvejelser.

4. Referencer

1. Kræftens B. Statistik for brystkræft.
2. Dbcg. DBCG kvalitetsdatabase for Brystkræft National årsrapport 2023.
3. Brink C, Lorenzen EL, Krogh SL, Westberg J, Berg M, Jensen I, et al. DBCG hypo trial validation of radiotherapy parameters from a national data bank versus manual reporting. Acta Oncologica. 2018;57(1):107-12.
4. Colleoni M, Sun Z, Price KN, Karlsson P, Forbes JF, Thürlimann B, et al. Annual Hazard Rates of Recurrence for Breast Cancer During 24 Years of Follow-Up: Results From the International Breast Cancer Study Group Trials I to V. Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology. 2016;34(9):927-35.
5. Independent UKPoBCS. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. Lancet (London, England). 2012;380(9855):1778-86.
6. Paci E, Group EW. Summary of the evidence of breast cancer service screening outcomes in Europe and first estimate of the benefit and harm balance sheet. Journal of Medical Screening. 2012;19 Suppl 1:5-13.
7. Houssami N, Ciatto S. Mammographic surveillance in women with a personal history of breast cancer: how accurate? How effective? Breast (Edinburgh, Scotland). 2010;19(6):439-45.
8. Taggart F, Donnelly P, Dunn J. Options for early breast cancer follow-up in primary and secondary care - a systematic review. BMC cancer. 2012;12:238.
9. Muradali D, Kennedy EB, Eisen A, Holloway CMB, Smith CR, Chiarelli AM. Breast screening for survivors of breast cancer: A systematic review. Preventive Medicine. 2017;103:70-5.
10. Njor SH, Vejborg I, Larsen MB. Breast cancer survivors' risk of interval cancers and false positive results in organized mammography screening. Cancer Medicine. 2020.
11. Houssami N. Accuracy and Outcomes of Screening Mammography in Women With a Personal History of Early-Stage Breast Cancer. JAMA. 2011;305(8):790.
12. Loibl S, André F, Bachelot T, Barrios CH, Bergh J, Burstein HJ, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2023:S0923753423051049.
13. Houssami N, Tresham JJ, Fritschi L, Wylie LE. BreastScreen-based mammography screening in women with a personal history of breast cancer, Western Australian study. The Medical Journal of Australia. 2011;195(8):460-4.
14. Lin NU, Thomssen C, Cardoso F, Cameron D, Cufer T, Fallowfield L, et al. International guidelines for management of metastatic breast cancer (MBC) from the European School of Oncology (ESO)-MBC Task Force: Surveil lance, staging, and evaluation of patients with early-stage and metast atic breast cancer. Breast (Edinburgh, Scotland). 2013;22(3):203-10.
15. Cardosa F, et.al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2019;Volume 30(Issue 8):1194–220.
16. Alaeikhanehshir S, Engelhardt EG, Van Duijnhoven FH, Van Seijen M, Bhairosing PA, Pinto D, et al. The impact of patient characteristics and lifestyle factors on the risk of an ipsilateral event after a primary DCIS: A systematic review. The Breast. 2020;50:95-103.
17. Virnig BA, Tuttle TM, Shamliyan T, Kane RL. Ductal Carcinoma In Situ of the Breast: A Systematic Review of Incidence, Treatment, and Outcomes. JNCI Journal of the National Cancer Institute. 2010;102(3):170-8.
18. Ottesen GL, Graversen HP, Blichert-Toft M, Christensen IJ, Andersen JA. Carcinoma in situ of the female breast. 10 year follow-up results of a prospective nationwide study. Breast Cancer Research and Treatment. 2000;62(3):197-210.

19. Silverstein MJ, Lagios MD, Martino S, Lewinsky BS, Craig PH, Beron PJ, et al. Outcome after invasive local recurrence in patients with ductal carcinoma in situ of the breast. Journal of Clinical Oncology. 1998;16(4):1367-73.
20. Burstein HJ, Polyak K, Wong JS, Lester SC, Kaelin CM. Ductal Carcinoma in Situ of the Breast. New England Journal of Medicine. 2004;350(14):1430-41.
21. Al Mushawah F, Rastelli A, Pluard T, Margenthaler JA. Metastatic Invasive Breast Cancer Recurrence Following Curative-Intent Therapy for Ductal Carcinoma In Situ. Journal of Surgical Research. 2012;173(1):10-5.
22. Pawloski KR, Tadros AB, Sevilimedu V, Newman A, Gentile L, Zabor EC, et al. Patterns of invasive recurrence among patients originally treated for ductal carcinoma in situ by breast-conserving surgery versus mastectomy. Breast Cancer Research and Treatment. 2021;186(3):617-24.
23. Lænkholm A-V, Jensen M-B, Kroman N, Rank F. Breast cancer in situ. From pre-malignant lesion of uncertain significance to well-defined non-invasive malignant lesion. The Danish Breast Cancer Cooperative Group Register 1977–2007 revisited. Acta Oncologica. 2008;47(4):765-71.
24. Koh VCY, Lim JCT, Thike AA, Cheok PY, Thu MMM, Li H, et al. Behaviour and characteristics of low-grade ductal carcinoma in situ of the breast: literature review and single-centre retrospective series. Histopathology. 2019;74(7):970-87.
25. Narod SA, Iqbal J, Giannakeas V, Sopik V, Sun P. Breast Cancer Mortality After a Diagnosis of Ductal Carcinoma In Situ. JAMA Oncology. 2015;1(7):888.
26. Wallis MG, Clements K, Kearins O, Ball G, Macartney J, Lawrence GM. The effect of DCIS grade on rate, type and time to recurrence after 15 years of follow-up of screen-detected DCIS. British Journal of Cancer. 2012;106(10):1611-7.
27. Warren LEG, Chen Y-H, Halasz LM, Brock JE, Capuco A, Punglia RS, et al. Long-term outcomes of breast-conserving therapy for women with ductal carcinoma in situ. Breast Cancer Research and Treatment. 2019;178(3):607-15.
28. Roses RE, Arun BK, Lari SA, Mittendorf EA, Lucci A, Hunt KK, et al. Ductal Carcinoma-In-Situ of the Breast with Subsequent Distant Metastasis and Death. Annals of Surgical Oncology. 2011;18(10):2873-8.
29. Ernster VL, Barclay J, Kerlikowske K, Wilkie H, Ballard-Barbash R. Mortality Among Women With Ductal Carcinoma In Situ of the Breast in the Population-Based Surveillance, Epidemiology and End Results Program. Archives of Internal Medicine. 2000;160(7):953.
30. Lee LA, Silverstein MJ, Chung CT, Macdonald H, Sanghavi P, Epstein M, et al. Breast cancer–specific mortality after invasive local recurrence in patients with ductal carcinoma-in-situ of the breast. The American Journal of Surgery. 2006;192(4):416-9.
31. Giannakeas V, Sopik V, Narod SA. Association of a Diagnosis of Ductal Carcinoma In Situ With Death From Breast Cancer. JAMA Network Open. 2020;3(9):e2017124.
32. Wu ZY, Kim H-J, Lee J, Chung I-Y, Kim J-S, Lee S-B, et al. Recurrence Outcomes After Nipple-Sparing Mastectomy and Immediate Breast Reconstruction in Patients with Pure Ductal Carcinoma In Situ. Annals of Surgical Oncology. 2020;27(5):1627-35.
33. Khatcheressian JL, Hurley P, Bantug E, Esserman LJ, Grunfeld E, Halberg F, et al. Breast Cancer Follow-Up and Management After Primary Treatment: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. Journal of Clinical Oncology. 2013;31(7):961-5.
34. Moschetti I, Cinquini M, Lambertini M, Levaggi A, Liberati A. Follow-up strategies for women treated for early breast cancer. The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016(5):CD001768.
35. Montgomery DA, Krupa K, Jack WJL, Kerr GR, Kunkler IH, Thomas J, et al. Changing pattern of the detection of locoregional relapse in breast cancer: the Edinburgh experience. British Journal of Cancer. 2007;96(12):1802-7.

36. Montgomery DA, Krupa K, Cooke TG. Follow-up in breast cancer: does routine clinical examination improve outcome? A systematic review of the literature. British Journal of Cancer. 2007;97(12):1632-41.
37. Bock GH, Bonnema J, Hage J, Kievit J, Velde CJH. Effectiveness of routine visits and routine tests in detecting isolate dlocoregional recurrences after treatment for early-stage invasive breast cancer: a meta-analysis and systematic review. Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology. 2004;22(19):4010-8.
38. Lu WL, Jansen L, Post WJ, Bonnema J, Van de Velde JC, De Bock GH. Impact on survival of early detection of isolated breast recurrences after the primary treatment for breast cancer: a meta-analysis. Breast Cancer Research and Treatment. 2009;114(3):403-12.
39. Beaver K, Williamson S, Sutton C, Hollingworth W, Gardner A, Allton B, et al. Comparing hospital and telephone follow-up for patients treated for stage-I endometrial cancer (ENDCAT trial): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology. 2017;124(1):150-60.
40. Kimman ML, Dirksen CD, Voogd AC, Falger P, Gijsen BCM, Thuring M, et al. Nurse-led telephone follow-up and an educational group programme after breast cancer treatment: results of a 2 × 2 randomised controlled trial. European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990). 2011;47(7):1027-36.
41. Grunfeld E, Mant D, Yudkin P, Adewuyi-Dalton R, Cole D, Stewart J, et al. Routine follow up of breast cancer in primary care: randomised trial. BMJ (Clinical research ed). 1996;313(7058):665-9.
42. 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. Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology. 2006;24(6):848-55.
43. Rojas MP, Telaro E, Russo A, Moschetti I, Coe L, Fossati R, et al. Follow-up strategies for women treated for early breast cancer. The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2005(1):CD001768.
44. Rosselli Del Turco M, Palli D, Cariddi A, Ciatto S, Pacini P, Distante V. Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer. A randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer follow-up. JAMA. 1994;271(20):1593-7.
45. Ghezzi P MS, Rinaldini M, et al. 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.
46. Henry NL, Hayes DF, Ramsey SD, Hortobagyi GN, Barlow WE, Gralow JR. Promoting quality and evidence-based care in early-stage breast cancer follow-up. Journal of the National Cancer Institute. 2014;106(4):dju034.
47. Schreve RH, Terpstra OT, Ausema L, Lameris JS, Seijen AJ, Jeekel J. Detection of liver metastases. A prospective study comparing liver enzymes, scintigraphy, ultrasonography and computed tomography. The British Journal of Surgery. 1984;71(12):947-9.
48. Kemeny MM, Sugarbaker PH, Smith TJ, Edwards BK, Shawker T, Vermess M, et al. A prospective analysis of laboratory tests and imaging studies to detect hepatic lesions. Annals of Surgery. 1982;195(2):163-7.
49. Wiener SN, Sachs SH. An assessment of routine liver scanning in patients with breast cancer. Archives of Surgery (Chicago, Ill: 1960). 1978;113(2):126-7.
50. Varzaru VB, Eftenoiu A-E, Vlad DC, Vlad CS, Moatar AE, Popescu R, et al. The Influence of Tumor-Specific Markers in Breast Cancer on Other Blood Parameters. Life. 2024;14(4):458.
51. Khatcheressian JL, Hurley P, Bantug E, Esserman LJ, Grunfeld E, Halberg F, et al. Breast cancer follow-up and management after primary treatment: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology. 2013;31(7):961-5.
52. Emens LA, Davidson NE. The follow-up of breast cancer. Seminars in Oncology. 2003;30(3):338-48.

53. Rutgers EJ, Slooten EA, Kluck HM. Follow-up after treatment of primary breast cancer. The British Journal of Surgery. 1989;76(2):187-90.
54. Hurria A, Leung D, Trainor K, Norton L, Hudis C. Screening chest imaging studies are not effective in the follow-up of breast cancer patients. The Journal of Oncology Management: The Official Journal of the Americ an College of Oncology Administrators. 2003;12(5):13-5.
55. Wickerham L, Fisher B, Cronin W. The efficacy of bone scanning in the follow-up of patients with operable breast cancer. Breast Cancer Research and Treatment. 1984;4(4):303-7.
56. Yang H-L, Liu T, Wang X-M, Xu Y, Deng S-M. Diagnosis of bone metastases: a meta-analysis comparing ^{18}FDG PET, CT, MRI and bone scintigraphy. Eur Radiol. 2011;21(12):2604-17.
57. Isasi CR, Moadel RM, Blaufox MD. A meta-analysis of FDG-PET for the evaluation of breast cancer recurrence and metastases. Breast Cancer Research and Treatment. 2005;90(2):105-12.
58. 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. Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology. 2007;25(33):5287-312.
59. Lipsyc-Sharf M, Bruin EC, Santos K, McEwen R, Stetson D, Patel A, et al. Circulating Tumor DNA and Late Recurrence in High-Risk Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Breast Cancer. Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology. 2022;40(22):2408-19.
60. Parsons HA, Rhoades J, Reed SC, Gydush G, Ram P, Exman P, et al. Sensitive Detection of Minimal Residual Disease in Patients Treated for Early-Stage Breast Cancer. Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Associat ion for Cancer Research. 2020;26(11):2556-64.
61. Jensen AB, Christiansen P, Bech P, Zachariae B. Late effects following breast cancer treatment. Ugeskrift for Laeger. 2024;186(12):V02230091.
62. Nielsen AWM, Lundorff M, Nielsen HM, Alsner J, Vrou Offersen B, Kristensen MH, et al. Symptom trajectories in breast cancer survivors: growth mixture analys is of patient-reported pain, fatigue, insomnia, breast and arm symptoms. Acta Oncologica. 2021;60(12):1659-67.
63. Sundhedsstyrelsen. Vidensopsamling på senfølger efter kræft hos voksne, Sundhedsstyrelsen 2017. 2017.
64. Sundhedslovens § 140.
65. Forløbsprogram for rehabilitering og palliation i forbindelse med kræft 2018. Version 2 ed: Sundhedsstyrelsen; 2018.
66. Pakkeforløb og opfølgning 2018. Sundhedsstyrelsen; 2018.
67. Sundhedslovens § 119.
68. Rossen S, Trier K, Christensen B, Eriksen MA, Zwisler A-D, Vibe-Petersen J. Municipality-based pragmatic rehabilitation stratified in accordance with individual needs—results from a longitudinal survey study. Supportive Care in Cancer. 2020;28(4):1951-61.
69. Goel N, Hernandez A, Thompson C, Choi S, Westrick A, Stoler J, et al. Neighborhood Disadvantage and Breast Cancer–Specific Survival. JAMA Network Open. 2023;6(4):e238908.
70. Levinsen AKG, Kjaer TK, Thygesen LC, Maltesen T, Jakobsen E, Gögenur I, et al. Social inequality in cancer survivorship: Educational differences in health-related quality of life among 27,857 cancer survivors in Denmark. Cancer Medicine. 2023;12(19):20150-62.
71. Rafn BS, Bodilsen A, Heymann A, Lindberg MJ, Byllov S, Andreasen TG, et al. Examining the efficacy of treatments for arm lymphedema in breast cancer survivors: an overview of systematic reviews with meta-analyses. EClinicalMedicine. 2024;67:102397.
72. Hayes SC, Johansson K, Stout NL, Prosnitz R, Armer JM, Gabram S, et al. Upper-body morbidity after breast cancer: incidence and evidence for evaluation, prevention, and management within a prospective surveillance model of care. Cancer. 2012;118(8 Suppl):2237-49.

73. De Groef A, Van Kampen M, Dieltjens E, Christiaens M-R, Neven P, Geraerts I, et al. Effectiveness of postoperative physical therapy for upper-limb impairments after breast cancer treatment: a systematic review. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation. 2015;96(6):1140-53.
74. Lauridsen MC, Christiansen P, Hessov I. The effect of physiotherapy on shoulder function in patients surgically treated for breast cancer: a randomized study. Acta Oncologica (Stockholm, Sweden). 2005;44(5):449-57.
75. Juhl AA, Karlsson P, Damsgaard TE. Fat grafting for alleviating persistent pain after breast cancer treatment: A randomized controlled trial. Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery: JPRAS. 2016;69(9):1192-202.
76. Sollie M, Toyserkani NM, Bille C, Thomsen JB, Sørensen JA. Autologous Fat Grafting as Treatment of Postmastectomy Pain Syndrome: A Randomized Controlled Trial. Plastic and Reconstructive Surgery. 2022;149(2):295-305.
77. Lisa AVE, Murolo M, Maione L, Vinci V, Battistini A, Morenghi E, et al. Autologous fat grafting efficacy in treating PostMastectomy pain syndr ome: A prospective multicenter trial of two Senonetwork Italia breast centers. The Breast Journal. 2020;26(9):1652-8.
78. Chen J, Alghamdi AA, Wong CY, Alnaim MF, Kuper G, Zhang J. The Efficacy of Fat Grafting on Treating Post-Mastectomy Pain with and without Breast Reconstruction: A Systematic Review and Meta-Analysis. Current Oncology (Toronto, Ont). 2024;31(4):2057-66.
79. Chappell AG, Yuksel S, Sasson DC, Wescott AB, Connor LM, Ellis MF. Post-Mastectomy Pain Syndrome: An Up-to-Date Review of Treatment Outcomes. JPRAS open. 2021;30:97-109.
80. Alessandri-Bonetti M, Egro FM, Persichetti P, Coleman SR, Peter Rubin J. The Role of Fat Grafting in Alleviating Neuropathic Pain: A Critical Review of the Literature. Plastic and Reconstructive Surgery Global Open. 2019;7(5):e2216.
81. Samuels S, Adeboye T, Zafar AQ, Katsura C, Izard C, Shahrokhi N, et al. Autologous Fat Grafting for Post-mastectomy Pain Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cureus. 2023;15(11):e49017.
82. Markkula SP, Leung N, Allen VB, Furniss D. Surgical interventions for the prevention or treatment of lymphoedema after breast cancer treatment. The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2019;2(2):CD011433.
83. Chang DW, Dayan J, Greene AK, MacDonald JK, Masia J, Mehrara B, et al. Surgical Treatment of Lymphedema: A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Trials. Results of a Consensus Conference. Plastic and Reconstructive Surgery. 2021;147(4):975-93.
84. Meuli JN, Guiotto M, Elmers J, Mazzolai L, Summa PG. Outcomes after microsurgical treatment of lymphedema: a systematic review and meta-analysis. International Journal of Surgery (London, England). 2023;109(5):1360-72.
85. Khatcheressian JL, Wolff AC, Smith TJ, Grunfeld E, Muss HB, Vogel VG, et al. American Society of Clinical Oncology 2006 Update of the Breast Cancer Follow-Up and Management Guidelines in the Adjuvant Setting. Journal of Clinical Oncology. 2006;24(31):5091-7.
86. Høeg BL, Bidstrup PE, Karlsen RV, Friberg AS, Albieri V, Dalton SO, et al. Follow-up strategies following completion of primary cancer treatment in adult cancer survivors. The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2019;2019(11):CD012425.
87. Ellegaard M-BB, Grau C, Zachariae R, Jensen AB. Women with breast cancer report substantially more disease- and treatment-related side or late effects than registered by clinical oncologis ts: a cross-sectional study of a standard follow-up program in an onco logical department. Breast Cancer Research and Treatment. 2017;164(3):727-36.
88. Emery J, Butow P, Lai-Kwon J, Nekhlyudov L, Rynderman M, Jefford M. Management of common clinical problems experienced by survivors of cancer. The Lancet. 2022;399(10334):1537-50.

89. Kimman ML, Dellaert BGC, Boersma LJ, Lambin P, Dirksen CD. Follow-up after treatment for breast cancer: One strategy fits all? An investigation of patient preferences using a discrete choice experiment. Acta Oncologica. 2010;49(3):328-37.
90. Center, clinic for late e. website For professionelle - Brystkræftsenfølger.dk.
91. Graupner C, Kimman ML, Mul S, Slok AHM, Claessens D, Kleijnen J, et al. Patient outcomes, patient experiences and process indicators associate d with the routine use of patient-reported outcome measures (PROMs) in cancer care: a systematic review. Supportive Care in Cancer. 2021;29(2):573-93.
92. Di Nardo P, Lisanti C, Garutti M, Buriolla S, Alberti M, Mazzeo R, et al. Chemotherapy in patients with early breast cancer: clinical overview a nd management of long-term side effects. Expert Opinion on Drug Safety. 2022;21(11):1341-55.
93. Jefford M, Howell D, Li Q, Lisy K, Maher J, Alfano CM, et al. Improved models of care for cancer survivors. Lancet (London, England). 2022;399(10334):1551-60.
94. Tonorezos ES, Cohn RJ, Glaser AW, Lewin J, Poon E, Wakefield CE, et al. Long-term care for people treated for cancer during childhood and adolescence. Lancet (London, England). 2022;399(10334):1561-72.
95. Ronconi G, Gatto DM, Codazza S, Ariani M, Martire E, Cerretti L, et al. Conservative non-pharmacological treatments for chemotherapy-induced peripheral neuropathies in women treated for breast cancer: a systematic review. European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine. 2024;60(3):505-13.
96. Nakagawa N, Yamamoto S, Hanai A, Oiwa A, Arao H. Exercise intervention for the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a systematic review and network meta-analysis. Frontiers in Neurology. 2024;15:1346099.
97. Loprinzi CL, Lacchetti C, Bleeker J, Cavaletti G, Chauhan C, Hertz DL, et al. Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: ASCO Guideline Update. Journal of Clinical Oncology. 2020;38(28):3325-48.
98. Aghili M, Taherioun M, Jafari F, Azadvari M, Lashkari M, Kolahdouzan K, et al. Duloxetine to prevent neuropathy in breast cancer patients under paclitaxel chemotherapy (a double-blind randomized trial). Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Assoc iation of Supportive Care in Cancer. 2024;32(8):493.
99. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Neurology. 2015;14(2):162-73.
100. Beckwée D, Leysen L, Meuwis K, Adriaenssens N. Prevalence of aromatase inhibitor-induced arthralgia in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Assoc iation of Supportive Care in Cancer. 2017;25(5):1673-86.
101. Chim K, Xie SX, Stricker CT, Li QS, Gross R, Farrar JT, et al. Joint pain severity predicts premature discontinuation of aromatase in hibitors in breast cancer survivors. BMC cancer. 2013;13:401.
102. Roberts KE, Adsett IT, Rickett K, Conroy SM, Chatfield MD, Woodward NE. Systemic therapies for preventing or treating aromatase inhibitor-induced musculoskeletal symptoms in early breast cancer. The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2022;1(1):CD013167.
103. Ehlers DK, DuBois K, Salerno EA. The effects of exercise on cancer-related fatigue in breast cancer patients during primary treatment: a meta-analysis and systematic review. Expert Review of Anticancer Therapy. 2020;20(10):865-77.
104. Peppone LJ, Janelsins MC, Kamen C, Mohile SG, Sprod LK, Gewandter JS, et al. The effect of YOCAS©® yoga for musculoskeletal symptoms among breast c ancer survivors on hormonal therapy. Breast Cancer Research and Treatment. 2015;150(3):597-604.

105. Group BIGC, Mouridsen H, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, Thürlimann B, Paridaens R, et al. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. The New England Journal of Medicine. 2009;361(8):766-76.
106. Moon Z, Hunter MS, Moss-Morris R, Hughes LD. Factors related to the experience of menopausal symptoms in women pres cribed tamoxifen. Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynaecology. 2017;38(3):226-35.
107. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, Mailliard JA, LaVasseur BI, Barton DL, et al. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer : a randomised controlled trial. Lancet (London, England). 2000;356(9247):2059-63.
108. Carpenter JS, Storniolo AM, Johns S, Monahan PO, Azzouz F, Elam JL, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trials of venla faxine for hot flashes after breast cancer. The Oncologist. 2007;12(1):124-35.
109. Bordeleau L, Pritchard KI, Loprinzi CL, Ennis M, Jugovic O, Warr D, et al. Multicenter, randomized, cross-over clinical trial of venlafaxine vers us gabapentin for the management of hot flashes in breast cancer survi vors. Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology. 2010;28(35):5147-52.
110. Lu W, Giobbie-Hurder A, Tanasijevic A, Kassis SB, Park SH, Jeong YJ, et al. Acupuncture for hot flashes in hormone receptor-positive breast cancer : A pooled analysis of individual patient data from parallel randomize d trials. Cancer. 2024;130(18):3219-28.
111. Johnson KA, Martin N, Nappi RE, Neal-Perry G, Shapiro M, Stute P, et al. Efficacy and Safety of Fezolinetant in Moderate to Severe Vasomotor Sy mptoms Associated With Menopause: A Phase 3 RCT. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2023;108(8):1981-97.
112. Luo F, Link M, Grabenhorst C, Lynn B. Low Sexual Desire in Breast Cancer Survivors and Patients: A Review. Sexual Medicine Reviews. 2022;10(3):367-75.
113. Smedsland SK, Vandraas KF, Falk RS, Horn J, Reidunsdatter RJ, Kiserud CE, et al. Sexual health in long-term breast cancer survivors: a comparison with female population controls from the HUNT study. Breast Cancer Research and Treatment. 2023;201(3):479-88.
114. Fogh M, Højgaard A, Rotbøl CB, Jensen AB. The majority of Danish breast cancer survivors on adjuvant endocrine t herapy have clinically relevant sexual dysfunction: a cross-sectional study. Acta Oncologica (Stockholm, Sweden). 2021;60(1):61-8.
115. Rottmann N, Gilså Hansen D, Christensen R, Hagedoorn M, Frisch M, Nicolaisen A, et al. Satisfaction with sex life in sexually active heterosexual couples dea ling with breast cancer: a nationwide longitudinal study. Acta Oncologica (Stockholm, Sweden). 2017;56(2):212-9.
116. Frisch M AUSSIPSSSIAgU. Sex i Denmark: Nøgletal fra Projekt SEXUS 2017-2018.
117. Verma N, Blackford AL, Thorner E, Lehman J, Snyder C, Stearns V, et al. Factors associated with worsening sexual function during adjuvant endo crine therapy in a prospective clinic-based cohort of women with early -stage breast cancer. Breast Cancer Research and Treatment. 2022;196(3):535-47.
118. Nimbi FM, Magno S, Agostini L, Di Micco A, Maggiore C, De Cesaris BM, et al. Sexuality in breast cancer survivors: sexual experiences, emotions, an d cognitions in a group of women under hormonal therapy. Breast Cancer (Tokyo, Japan). 2022;29(3):419-28.
119. Marino JL, McNamara HC, Hickey M. Managing menopausal symptoms after cancer: an evidence-based approach for primary care. The Medical Journal of Australia. 2018;208(3):127-32.
120. Roth BJ, Hammad MAM, Sultan MI, Abou Chawareb E, Banton J, Park SSH, et al. Hyaluronic acid and urology: a systematic review and meta-analysis. Sex Med Rev. 2025;13(1):52-61.
121. Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016;2016(8):CD001500.

122. Kastora SL, Pantiora E, Hong YH, Veeramani M, Azim HA, Chakrabarti R, et al. Safety of topical estrogen therapy during adjuvant endocrine treatment among patients with breast cancer: A meta-analysis based expert panel discussion. Cancer Treatment Reviews. 2025:102880.
123. Cold S, Cold F, Jensen M-B, Cronin-Fenton D, Christiansen P, Ejlertsen B. Systemic or Vaginal Hormone Therapy After Early Breast Cancer: A Danis h Observational Cohort Study. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 2022;114(10):1347-54.
124. Ellegaard M-BB, Grau C, Zachariae R, Bonde Jensen A. Fear of cancer recurrence and unmet needs among breast cancer survivor s in the first five years. A cross-sectional study. Acta Oncologica. 2017;56(2):314-20.
125. Geurts SME, De Vegt F, Siesling S, Flobbe K, Aben KKH, Van Der Heiden-van Der Loo M, et al. Pattern of follow-up care and early relapse detection in breast cancer patients. Breast Cancer Research and Treatment. 2012;136(3):859-68.
126. Bessen T, Chen G, Street J, Eliott J, Karnon J, Keefe D, et al. What sort of follow-up services would Australian breast cancer survivo rs prefer if we could no longer offer long-term specialist-based care? A discrete choice experiment. British Journal of Cancer. 2014;110(4):859-67.
127. 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(1):174.
128. Riis CL, Jensen PT, Bechmann T, Möller S, Coulter A, Steffensen KD. Satisfaction with care and adherence to treatment when using patient r eported outcomes to individualize follow-up care for women with early breast cancer – a pilot randomized controlled trial. Acta Oncologica. 2020;59(4):444-52.
129. Kirshbaum MN, Dent J, Stephenson J, Topping AE, Allinson V, McCoy M, et al. Open access follow-up care for early breast cancer: a randomised contr olled quality of life analysis. European Journal of Cancer Care. 2017;26(4):e12577.
130. Ruddy KJ, Guo H, Baker EL, Goldstein MJ, Mullaney EE, Shulman LN, et al. Randomized phase 2 trial of a coordinated breast cancer follow-up care program. Cancer. 2016;122(22):3546-54.
131. Saltbæk L, Bidstrup PE, Karlsen RV, Høeg BL, Horsboel TA, Belmonte F, et al. Nurse-Led Individualized Follow-Up Versus Regular Physician-Led Visits After Early Breast Cancer (MyHealth): A Phase III Randomized, Control led Trial. Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology. 2024:JCO2301447.
132. Sætre LMS, Naamansen SB, Balasubramaniam K, Søndergaard J, Jarbøl DE. Follow-up cancer care in Danish general practice: a questionnaire study. BJGP open. 2024;8(2):BJGPO.2023.0215.
133. Høeg-Jensen L, Bekker-Jeppesen M, Holck A-S, Bat Finke A. Kræftpatienters behov og oplevelser med sundhedsvæsenet i opfølgning s- og efterforløbet Kræftens Bekæmpelses Barometerundersøgelse, 2023 - del 2.
134. Huiart L, Ferdynus C, Giorgi R. A meta-regression analysis of the available data on adherence to adjuv ant hormonal therapy in breast cancer: summarizing the data for clinic ians. Breast Cancer Research and Treatment. 2013;138(1):325-8.
135. Torpe EM, Berg T, Jensen M-B, Ejlertsen B. Compliance with endocrine therapy among breast cancer survivors. Danish Medical Journal. 2024:1-9.
136. Chamalidou C, Nasic S, Linderholm B. Compliance to adjuvant endocrine therapy and survival in breast cancer patients. Cancer Treatment and Research Communications. 2023;35:100704.
137. Woolpert KM, Schmidt JA, Ahern TP, Hjorth CF, Farkas DK, Ejlertsen B, et al. Clinical factors associated with patterns of endocrine therapy adheren ce in premenopausal breast cancer patients. Breast cancer research: BCR. 2024;26(1):59.
138. Hjorth CF, Damkier P, Ejlertsen B, Lash T, Sørensen HT, Cronin-Fenton D. Socioeconomic position and prognosis in premenopausal breast cancer: a population-based cohort study in Denmark. BMC Medicine. 2021;19(1):235.

139. Yang S, Park SW, Bae SJ, Ahn SG, Jeong J, Park K. Investigation of Factors Affecting Adherence to Adjuvant Hormone Thera py in Early-Stage Breast Cancer Patients: A Comprehensive Systematic R eview. Journal of Breast Cancer. 2023;26(4):309.
140. Shah M, Osgood CL, Amatya AK, Fiero MH, Pierce WF, Nair A, et al. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for Neoadjuvant and Adjuvant Treat ment of Patients with High-Risk Early-Stage Triple-Negative Breast Can cer. Clinical Cancer Research. 2022;28(24):5249-53.
141. Fda. Highlights of Prescribing Information. KEYTRUDA® (pembrolizumab) injec tion, for intravenous use Initial U.S. Approval: 2014.
142. Ema. keytruda-epar-product-information_en.pdf.
143. Oncology NCPGi. Management of Immunotherapy-Related Toxicities.
144. Carlet C, Dalle S, Leccia M-T, Mortier L, Dalac-Rat S, Dutriaux C, et al. Late-onset adverse events of anti-PD1 therapy in melanoma patients: An observational study from MELBASE, a nationwide prospective cohort. J Am Acad Dermatol. 2022;86(2):345-52.
145. Couey MA, Bell RB, Patel AA, Romba MC, Crittenden MR, Curti BD, et al. Delayed immune-related events (DIRE) after discontinuation of immunoth erapy: diagnostic hazard of autoimmunity at a distance. Journal for Immunotherapy of Cancer. 2019;7(1):165.
146. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncol ogy Clinical Practice Guideline. Journal of clinical oncology : official journal of the American Societ y of Clinical Oncology. 2018;36(17):1714-68.
147. Haanen J, Obeid M, Spain L, Carbonnel F, Wang Y, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2022;33(12):1217-38.
148. Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso BD, Lacchetti C, Adkins S, Anadkat M, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With I mmune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. Journal of Clinical Oncology. 2021;39(36):4073-126.
149. Nigro O, Pinotti G, De Galitiis F, Di Pietro FR, Giusti R, Filetti M, et al. Late immune-related adverse events in long-term responders to PD-1/PD- L1 checkpoint inhibitors: A multicentre study. European Journal of Cancer. 2020;134:19-28.
150. Rizzo A, Schipilliti FM, Di Costanzo F, Acquafredda S, Arpino G, Puglisi F, et al. Discontinuation rate and serious adverse events of chemoimmunotherapy as neoadjuvant treatment for triple-negative breast cancer: a systemat ic review and meta-analysis. ESMO Open. 2023;8(6):102198.
151. Schmid P, Cortes J, Dent R, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, et al. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. New England Journal of Medicine. 2022;386(6):556-67.
152. Cortés J, Dent R, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Denkert C, et al. Safety Evaluation From the KEYNOTE-522 Study of Neoadjuvant Pembrolizu mab (or Placebo) Plus Chemotherapy Followed by Adjuvant Pembrolizumab (or Placebo) in Patients With Early Triple-Negative Breast Cancer. 2023.
153. Hofherr ML, Davis AA, Bohnenkamp C, Hummert S, Grate L, Keisner SV, et al., editors. Real-world analysis of adverse events in patients with triple-negative breast cancer receiving therapy per KEYNOTE-522; San Antonio. San Antonio.
154. Dansk Endokrinologisk S. Postmenopausal osteoporose.
155. Shapiro C. Osteoporosis: A Long-Term and Late-Effect of Breast Cancer Treatments. Cancers. 2020;12:3094.
156. Fogelman I, Blake GM, Blamey R, Palmer M, Sauerbrei W, Schumacher M, et al. Bone mineral density in premenopausal women treated for node-positive early breast cancer with 2 years of goserelin or 6 months of cyclophos phamide, methotrexate and 5-fluorouracil (CMF). Osteoporosis International. 2003;14(12):1001-6.

157. Nisha Y, Dubashi B, Bobby Z, Sahoo JP, Kayal S. Effect of cytotoxic chemotherapy on bone health among breast cancer pa tients. Does it require intervention? Supportive Care in Cancer. 2021;29(11):6957-72.
158. Pfeilschifter J, Diel IJ. Osteoporosis Due to Cancer Treatment: Pathogenesis and Management. Journal of Clinical Oncology. 2000;18(7):1570-93.
159. Bines J, Oleske DM, Cobleigh MA. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemothe rapy for breast cancer. Journal of Clinical Oncology. 1996;14(5):1718-29.
160. Oostra DR, Lustberg MB, Reinbolt RE, Pan X, Wesolowski R, Shapiro CL. Association of osteoprotegerin and bone loss after adjuvant chemothera py in early-stage breast cancer. Molecular and Cellular Endocrinology. 2015;402:51-6.
161. Saarto T, Blomqvist C, Välimäki M, Mäkelä P, Sarna S, Elomaa I. Chemical castration induced by adjuvant cyclophosphamide, methotrexate , and fluorouracil chemotherapy causes rapid bone loss that is reduced by clodronate: a randomized study in premenopausal breast cancer pati ents. Journal of Clinical Oncology. 1997;15(4):1341-7.
162. Pineda-Moncusí M, Garcia-Giralt N, Diez-Perez A, Servitja S, Tusquets I, Prieto-Alhambra D, et al. Increased Fracture Risk in Women Treated With Aromatase Inhibitors Versus Tamoxifen: Beneficial Effect of Bisphosphonates. Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the Amer ican Society for Bone and Mineral Research. 2020;35(2):291-7.
163. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. Lancet (London, England). 2015;386(10001):1341-52.
164. Powles TJ, Hickish T, Kanis JA, Tidy A, Ashley S. Effect of tamoxifen on bone mineral density measured by dual-energy x-ray absorptiometry in healthy premenopausal and postmenopausal women. Journal of Clinical Oncology. 1996;14(1):78-84.
165. Vehmanen L, Elomaa I, Blomqvist C, Saarto T. Tamoxifen Treatment After Adjuvant Chemotherapy Has Opposite Effects on Bone Mineral Density in Premenopausal Patients Depending on Menstrua l Status. Journal of Clinical Oncology. 2006;24(4):675-80.
166. Grey AB, Stapleton JP, Evans MC, Tatnell MA, Ames RW, Reid IR. The effect of the antiestrogen tamoxifen on bone mineral density in no rmal late postmenopausal women. The American Journal of Medicine. 1995;99(6):636-41.
167. Alexandra Resch mf. Evidence that Tamoxifen Preserves Bone Density in Late Postmenopausal Women with Breast Cancer. Acta Oncologica.2009(37:7-8):661-4.
168. Marttunen MB, Hietanen PI, Tiitinen A, Ylikorkala O. Comparison of Effects of Tamoxifen and Toremifene on Bone Biochemistry and Bone Mineral Density in Postmenopausal Breast Cancer Patients. 1998;83(4).
169. Kristensen B, Ejlertsen B, Dalgaard P, Larsen L, Holmegaard SN, Transbøl I, et al. Tamoxifen and bone metabolism in postmenopausal low-risk breast cancer patients: a randomized study. Journal of Clinical Oncology. 1994;12(5):992-7.
170. Ward RL, Morgan G, Dalley D, Kelly PJ. Tamoxifen reduces bone turnover and prevents lumbar spine and proximal femoral bone loss in early postmenopausal women. Bone and Mineral. 1993;22(2):87-94.
171. Love RR, Mazess RB, Barden HS, Epstein S, Newcomb PA, Jordan VC, et al. Effects of Tamoxifen on Bone Mineral Density in Postmenopausal Women w ith Breast Cancer. New England Journal of Medicine. 1992;326(13):852-6.
172. Kalef-Ezra JA, Pavlidis N, Klouvas G, Karantanas A, Hatzikonstantinou I, Glaros D. Elemental composition of bone minerals in women with breast cancer tre ated with adjuvant tamoxifen. Breast Cancer Research and Treatment. 1996;37(2):161-8.

173. Kristensen B, Ejlertsen B, Mouridsen HT, Andersen KW, Lauritzen JB. Femoral fractures in postmenopausal breast cancer patients treated wit h adjuvant tamoxifen. Breast Cancer Research and Treatment. 1996;39(3):321-6.
174. Reid D, Doughty J, Yang L, Heys S, Howell A, McCloskey E, et al. Guidance for the management of breast cancer tr eatment-induced bone loss: a consensus position statement from a UK Expert Group. Cancer treatment reviews. 2008;34 Suppl 1:S3-18.
175. Shapiro CL, Van Poznak C, Lacchetti C, Kirshner J, Eastell R, Gagel R, et al. Management of Osteoporosis in Survivors of Adult Cancers With Nonmetas tatic Disease: ASCO Clinical Practice Guideline. Journal of Clinical Oncology. 2019;37(31):2916-46.
176. Jakobsen M, Jensen MS, Kolodziejczyk C. Komorbiditet ved brystkræft - Et registerstudie om konkurrerende sygdom før og efter brystkræftdiagnose med fokus på hjerte-kar-sygdom. VIVE. 2020.
177. Xiao Y, Wang H, Tang Y, Yan J, Cao L, Chen Z, et al. Increased risk of diabetes in cancer survivors: a pooled analysis of 1 3 population-based cohort studies. ESMO Open. 2021;6(4):100218.
178. Hamood R, Hamood H, Merhasin I, Keinan-Boker L. Diabetes After Hormone Therapy in Breast Cancer Survivors: A Case-Coho rt Study. Journal of Clinical Oncology. 2018.
179. Scott L, Truong L-L, Houlden RL, Wijeratne DT. Screening and Management Recommendations for Type 2 Diabetes in Women With Breast Cancer. Canadian Journal of Diabetes. 2023.
180. Lipscombe LL, Chan WW, Yun L, Austin PC, Anderson GM, Rochon PA. Incidence of diabetes among postmenopausal breast cancer survivors. Diabetologia. 2013;56(3):476-83.
181. Kwan ML, Cheng RK, Iribarren C, Neugebauer R, Rana JS, Nguyen-Huynh M, et al. Risk of Cardiometabolic Risk Factors in Women With and Without a Histo ry of Breast Cancer: The Pathways Heart Study. Journal of Clinical Oncology. 2022;40(15):1635-46.
182. Wang C-Y, Shih S-R, Huang K-C. Increasing risk of diabetes mellitus in postmenopausal women with newl y diagnosed primary breast cancer. Journal of Diabetes Investigation. 2020;11(2):490-8.
183. Buch K, Gunmalm V, Andersson M, Schwarz P, Brøns C. Effect of chemotherapy and aromatase inhibitors in the adjuvant treatm ent of breast cancer on glucose and insulin metabolism—A systematic re view. Cancer Medicine. 2018;8(1):238-45.
184. Jordt N, Kjærgaard KA, Thomsen RW, Borgquist S, Cronin-Fenton D. Breast cancer and incidence of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Breast Cancer Research and Treatment. 2023;202(1):11-22.
185. Patel DA, Kristensen PL, Pedersen-Bjergaard U, Schultz HH. [Glucocorticoid-induced diabetes and risk factors during high-dose the rapy]. Ugeskrift for Laeger. 2018;180(18):V06170454.
186. Arbejdsgruppe under SFROiRHoRS. Kvalme og opkastning induceret af kemoterapi, behandling af, vejledning.: Region Hovedstaden; 2024.
187. Schultz H, Engelholm SA, Harder E, Pedersen-Bjergaard U, Kristensen PL. Glucocorticoid-induced diabetes in patients with metastatic spinal cord compression. Endocrine Connections. 2018;7(5):719-26.
188. American Diabetes Association Professional Practice C, ElSayed NA, Aleppo G, Bannuru RR, Bruemmer D, Collins BS, et al. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes. Diabetes Care. 2024;47(Supplement_1):S20-S42.
189. selskab De. Type 2 Diabetes www.endocrinology.dk [updated Oktober 2022. Available from: https://endocrinology.dk/nbv/diabetes-melitus/behandling-og-kontrol-af-type-2-diabetes/.
190. Arbejdsgruppe under SFREiRHoRSj. Glukokortikoidbehandling - effekter på glukosestofskiftet for patiente r med og uden diabetes. Vejledning.
191. Johansson H, Gandini S, Guerrieri-Gonzaga A, Iodice S, Ruscica M, Bonanni B, et al. Effect of fenretinide and low-dose tamoxifen on insulin sensitivity in premenopausal women at high risk for breast cancer. Cancer research. 2008;68(22):9512-8.

192. Le May C, Chu K, Hu M, Ortega CS, Simpson ER, Korach KS, et al. Estrogens protect pancreatic β-cells from apoptosis and prevent insuli n-deficient diabetes mellitus in mice. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States o f America. 2006;103(24):9232-7.
193. Juanjuan L, Wen W, Zhongfen L, Chuang C, Jing C, Yiping G, et al. Clinical pathological characteristics of breast cancer patients with s econdary diabetes after systemic therapy: a retrospective multicenter study. Tumour Biology. 2015;36(9):6939-47.
194. Sun LM, Chen HJ, Liang JA, Li TC, Kao CH. Association of tamoxifen use and increased diabetes among Asian women diagnosed with breast cancer. British Journal of Cancer. 2014;111(9):1836-42.
195. Ye F, Wen J, Yang A, Wang Y, Li N, Yu P, et al. The Influence of Hormone Therapy on secondary diabetes mellitus in Bre ast Cancer: A Meta-analysis. Clinical Breast Cancer. 2022;22(1):e48-e58.
196. Santorelli ML, Hirshfield KM, Steinberg MB, Rhoads GG, Lin Y, Demissie K. Hormonal therapy for breast cancer and diabetes incidence among postme nopausal women. Annals of Epidemiology. 2016;26(6):436-40.
197. Ng HS, Koczwara B, Roder D, Niyonsenga T, Vitry A. Incidence of Comorbidities in Women with Breast Cancer Treated with Ta moxifen or an Aromatase Inhibitor: An Australian Population-Based Cohort Study. Journal of Comorbidity. 2018;8(1):16-24.
198. NCCN. survivorship.pdf.
199. Esposito K, Chiodini P, Colao A, Lenzi A, Giugliano D. Metabolic Syndrome and Risk of Cancer. Diabetes Care. 2012;35(11):2402-11.
200. Raychaudhuri S, Dieli-Conwright CM, Cheng RK, Barac A, Reding KW, Vasbinder A, et al. A review of research on the intersection between breast cancer and car diovascular research in the Women's Health Initiative (WHI). Frontiers in Oncology. 2023;12:1039246.
201. Dong S, Wang Z, Shen K, Chen X. Metabolic Syndrome and Breast Cancer: Prevalence, Treatment Response, and Prognosis. Frontiers in Oncology. 2021;11:629666.
202. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Bellastella G, Maiorino MI, Rafaniello C, et al. Metabolic syndrome and postmenopausal breast cancer: systematic review and meta-analysis. Menopause. 2013;20(12):1301-9.
203. Bhandari R, Kelley GA, Hartley TA, Rockett IRH. Metabolic Syndrome Is Associated with Increased Breast Cancer Risk: A Systematic Review with Meta-Analysis. International Journal of Breast Cancer. 2014;2014:189384.
204. Guo M, Liu T, Li P, Wang T, Zeng C, Yang M, et al. Association Between Metabolic Syndrome and Breast Cancer Risk: An Upda ted Meta-Analysis of Follow-Up Studies. Frontiers in Oncology. 2019;9:1290.
205. Zhao P, Xia N, Zhang H, Deng T. The Metabolic Syndrome Is a Risk Factor for Breast Cancer: A Systemati c Review and Meta-Analysis. Obesity Facts. 2020;13(4):384-96.
206. Agnoli C, Grioni S, Sieri S, Sacerdote C, Ricceri F, Tumino R, et al. Metabolic Syndrome and Breast Cancer Risk: A Case-Cohort Study Nested in a Multicentre Italian Cohort. PLoS ONE. 2015;10(6):e0128891.
207. Dieli-Conwright CM, Wong L, Waliany S, Mortimer JE. Metabolic syndrome and breast cancer survivors: a follow-up analysis after completion of chemotherapy. Diabetology & Metabolic Syndrome. 2022;14:36.
208. Dieli-Conwright CM, Courneya KS, Demark-Wahnefried W, Sami N, Lee K, Buchanan TA, et al. Effects of Aerobic and Resistance Exercise on Metabolic Syndrome, Sarc openic Obesity, and Circulating Biomarkers in Overweight or Obese Surv ivors of Breast Cancer: A Randomized Controlled Trial. Journal of Clinical Oncology. 2018;36(9):875-83.
209. Pasanisi P, Berrino F, De Petris M, Venturelli E, Mastroianni A, Panico S. Metabolic syndrome as a prognostic factor for breast cancer recurrence s. International Journal of Cancer. 2006;119(1):236-8.

210. Calip GS, Malone KE, Gralow JR, Stergachis A, Hubbard RA, Boudreau DM. Metabolic syndrome and outcomes following early stage breast cancer. Breast cancer research and treatment. 2014;148(2):363-77.
211. Gonnelli S, Petrioli R. Aromatase inhibitors, efficacy and metabolic risk in the treatment of postmenopausal women with early breast cancer. Clinical Interventions in Aging. 2008;3(4):647-57.
212. Dieli-Conwright CM, Wong L, Waliany S, Bernstein L, Salehian B, Mortimer JE. An observational study to examine changes in metabolic syndrome compon ents in patients with breast cancer receiving neoadjuvant or adjuvant chemotherapy. Cancer. 2016;122(17):2646-53.
213. Gonzalo-Encabo P, Christopher CN, Lee K, Normann AJ, Yunker AG, Norris MK, et al. High-intensity interval training improves metabolic syndrome in women with breast cancer receiving Anthracyclines. Scandinavian journal of medicine & science in sports. 2023;33(4):475-84.
214. Dieli-Conwright CM, Courneya KS, Demark-Wahnefried W, Sami N, Lee K, Sweeney FC, et al. Aerobic and resistance exercise improves physical fitness, bone health , and quality of life in overweight and obese breast cancer survivors: a randomized controlled trial. Breast Cancer Research. 2018;20(1):124.
215. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. The New England Journal of Medicine. 2005;353(16):1659-72.
216. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong J-H, Sledge G, Geyer CE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth fact or receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overal l survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology. 2014;32(33):3744-52.
217. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. The New England Journal of Medicine. 2011;365(14):1273-83.
218. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, Azambuja E, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2 -positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvan t (HERA) trial. Lancet (London, England). 2017;389(10075):1195-205.
219. Barish R, Gates E, Barac A. Trastuzumab-Induced Cardiomyopathy. Cardiology Clinics. 2019;37(4):407-18.
220. Nishi M, Wang P-y, Hwang PM. Cardiotoxicity of Cancer Treatments: Focus on Anthracycline Cardiomyop athy. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2021;41(11):2648-60.
221. Wang DY, Salem J-E, Cohen JV, Chandra S, Menzer C, Ye F, et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Sy stematic Review and Meta-analysis. JAMA oncology. 2018;4(12):1721-8.
222. Larønningen S AG, Bray F, Dahl-Olsen ED, Engholm G, Ervik M, Guðmundsdóttir EM, Gulbrandsen J, Hansen HL, Hansen HM, Johannesen TB, Kristensen S, Kristiansen MF, Kønig SM, Lam F, Laversanne M, Lydersen LN, Malila N, Mangrud OM, Miettinen J, Pejicic S, Petterson D, Skog A, Steig BÁ, Tian H, Aagnes B, Storm HH. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries: Association of the Nordic Cancer Registries; 2024 [Version 9.4 (29.08.2024):[Available from: https://nordcan.iarc.fr/en.
223. Parhizgar P, Bahadori Monfared A, Mohseny M, Keramatinia A, Hashemi Nazari SS, Rahman SA, et al. Risk of second primary cancer among breast cancer patients: A systemat ic review and meta-analysis. Frontiers in Oncology. 2023;12:1094136.
224. Ramin C, Veiga LHS, Vo JB, Curtis RE, Bodelon C, Aiello Bowles EJ, et al. Risk of second primary cancer among women in the Kaiser Permanente Bre ast Cancer Survivors Cohort. Breast Cancer Research. 2023;25(1):50.

225. Allen I, Hassan H, Sofianopoulou E, Eccles D, Turnbull C, Tischkowitz M, et al. Risks of second non-breast primaries following breast cancer in women: a systematic review and meta-analysis. Breast cancer research: BCR. 2023;25(1):18.
226. Allen I, Hassan H, Joko-Fru WY, Huntley C, Loong L, Rahman T, et al. Risks of second primary cancers among 584,965 female and male breast c ancer survivors in England: a 25-year retrospective cohort study. The Lancet Regional Health - Europe. 2024;40:100903.
227. Clarke MC, R: Davies, C; Godwin, J: Gray, R; Peto, R. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trial s. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet (London, England). 1998;351(9114):1451-67.
228. Mellemkjaer L, Friis S, Olsen JH, Scélo G, Hemminki K, Tracey E, et al. Risk of second cancer among women with breast cancer. International Journal of Cancer. 2006;118(9):2285-92.
229. Baum M, Buzdar A, Cuzick J, Forbes J, Houghton J, Howell A, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen al one for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage br east cancer: results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Comb ination) trial efficacy and safety update analyses. Cancer. 2003;98(9):1802-10.
230. Curtis RE, Freedman DM, Sherman ME, Fraumeni JF. Risk of malignant mixed mullerian tumors after tamoxifen therapy for b reast cancer. Journal of the National Cancer Institute. 2004;96(1):70-4.
231. Kamigaki Y, Kawakami K. Risk of second cancer after initial treatment of breast cancer: An Osa ka Cancer Registry Database study. Oncology Letters. 2011;2(5):963-73.
232. Swerdlow AJ, Jones ME, British Tamoxifen Second Cancer Study G. Tamoxifen treatment for breast cancer and risk of endometrial cancer: a case-control study. Journal of the National Cancer Institute. 2005;97(5):375-84.
233. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer o n recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trial s. Lancet (London, England). 2005;365(9472):1687-717.
234. Bergman L, Beelen ML, Gallee MP, Hollema H, Benraadt J, Leeuwen FE. Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast ca ncer. Comprehensive Cancer Centres' ALERT Group. Assessment of Liver a nd Endometrial cancer Risk following Tamoxifen. Lancet (London, England). 2000;356(9233):881-7.
235. Ghanavati M, Khorshidi Y, Shadnoush M, Akbari ME, Ardehali SH, Chavarri-Guerra Y, et al. Tamoxifen use and risk of endometrial cancer in breast cancer patients : A systematic review and dose-response meta-analysis. Cancer Reports (Hoboken, NJ). 2023;6(4):e1806.
236. Grantzau T, Overgaard J. Risk of second non-breast cancer among patients treated with and witho ut postoperative radiotherapy for primary breast cancer: A systematic review and meta-analysis of population-based studies including 522,739 patients. Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therape utic Radiology and Oncology. 2016;121(3):402-13.
237. Salminen SH, Sampo MM, Böhling TO, Tuomikoski L, Tarkkanen M, Blomqvist CP. Radiation-associated sarcoma after breast cancer in a nationwide popul ation: Increasing risk of angiosarcoma. Cancer Medicine. 2018;7(9):4825-35.
238. Wang Y, Li J, Chang S, Dong Y, Che G. Risk and Influencing Factors for Subsequent Primary Lung Cancer After Treatment of Breast Cancer: A Systematic Review and Two Meta-Analyses Based on Four Million Cases. Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the Internationa l Association for the Study of Lung Cancer. 2021;16(11):1893-908.
239. Wong L-Y, Kapula N, He H, Guenthart BA, Vitzthum LK, Horst K, et al. Risk of developing subsequent primary lung cancer after receiving radi ation for breast cancer. JTCVS open. 2023;16:919-28.
240. Jabagi MJ, Vey N, Goncalves A, Le Tri T, Zureik M, Dray-spira R. Risk of secondary hematologic malignancies associated with breast cancer chemotherapy and G-CSF support: A nationwide population-based cohort. International Journal of Cancer. 2021;148(2):375-84.

241. Dong C, Chen L. Second malignancies after breast cancer: The impact of adjuvant therap y. Molecular and Clinical Oncology. 2014;2(3):331-6.
242. Jabagi MJ, Vey N, Goncalves A, Le Tri T, Zureik M, Dray-Spira R. Evaluation of the Incidence of Hematologic Malignant Neoplasms Among B reast Cancer Survivors in France. JAMA Network Open. 2019;2(1):e187147.
243. Campone M, Roché H, Kerbrat P, Bonneterre J, Romestaing P, Fargeot P, et al. Secondary leukemia after epirubicin-based adjuvant chemotherapy in ope rable breast cancer patients: 16 years experience of the French Adjuva nt Study Group. Annals of Oncology. 2005;16(8):1343-51.
244. Patt DA, Duan Z, Fang S, Hortobagyi GN, Giordano SH. Acute Myeloid Leukemia After Adjuvant Breast Cancer Therapy in Older W omen: Understanding Risk. Journal of Clinical Oncology. 2007;25(25):3871-6.
245. Gray R, Bradley R, Braybrooke J, Liu Z, Peto R, Davies L, et al. Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent adminis tration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. The Lancet. 2019;393(10179):1440-52.
246. Harborg S, Cronin-Fenton D, Jensen M-BR, Ahern TP, Ewertz M, Borgquist S. Obesity and Risk of Recurrence in Patients With Breast Cancer Treated With Aromatase Inhibitors. JAMA network open. 2023;6(10):e2337780.
247. Harborg S, Zachariae R, Olsen J, Johannsen M, Cronin-Fenton D, Bøggild H, et al. Overweight and prognosis in triple-negative breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. NPJ breast cancer. 2021;7(1):119.
248. Chan DSM, Vieira AR, Aune D, Bandera EV, Greenwood DC, McTiernan A, et al. Body mass index and survival in women with breast cancer-systematic li terature review and meta-analysis of 82 follow-up studies. Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medic al Oncology. 2014;25(10):1901-14.
249. Patterson RE, Flatt SW, Saquib N, Rock CL, Caan BJ, Parker BA, et al. Medical comorbidities predict mortality in women with a history of ear ly stage breast cancer. Breast Cancer Research and Treatment. 2010;122(3):859-65.
250. Puklin LS, Li F, Cartmel B, Zhao J, Sanft T, Lisevick A, et al. Post-diagnosis weight trajectories and mortality among women with brea st cancer. NPJ breast cancer. 2023;9(1):98.
251. Ligibel JA, Alfano CM, Courneya KS, Demark-Wahnefried W, Burger RA, Chlebowski RT, et al. American Society of Clinical Oncology position statement on obesity an d cancer. Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology. 2014;32(31):3568-74.
252. Thomson ZO, Reeves MM. Can weight gain be prevented in women receiving treatment for breast c ancer? A systematic review of intervention studies. Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity. 2017;18(11):1364-73.
253. Galiano-Castillo N, Cantarero-Villanueva I, Fernández-Lao C, Ariza-García A, Díaz-Rodríguez L, Del-Moral-Ávila R, et al. Telehealth system: A randomized controlled trial evaluating the impact of an internet-based exercise intervention on quality of life, pain, muscle strength, and fatigue in breast cancer survivors. Cancer. 2016;122(20):3166-74.
254. Singh B, Spence RR, Steele ML, Sandler CX, Peake JM, Hayes SC. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Safety, Feasibility, and Effect of Exercise in Women With Stage II+ Breast Cancer. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation. 2018;99(12):2621-36.
255. Lipsett A, Barrett S, Haruna F, Mustian K, O'Donovan A. The impact of exercise during adjuvant radiotherapy for breast cancer on fatigue and quality of life: A systematic review and meta-analysis. Breast (Edinburgh, Scotland). 2017;32:144-55.
256. Lake B, Damery S, Jolly K. Effectiveness of weight loss interventions in breast cancer survivors: a systematic review of reviews. BMJ open. 2022;12(10):e062288.

5. Metode

Litteratursøgning

Litteraturen er fremsøgt ad hoc, hvorfor der ikke foreligger en samlet søgestrategi – se bilag 1

Litteraturgennemgang

Den fremsøgte litteratur er gennemgået og vurderet af de deltagende arbejdsgrupper. De specifikke forfattere i arbejdsgrupperne fremgår af forfatterlisten. Litteratursøgning blev udført for hver enkelt anbefaling via Pubmed, og Cochrane Library. Det er lagt vægt på metaanalyser og systematiske reviews og publicerede kliniske guidelines, i det omgang sådanne forefindes på området. Gradueringen af evidensen er foretaget efter the Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (March 2009).

Formulering af anbefalinger

Initiativet til den nye formulering af kapitlet kom fra DBCG's bestyrelse, som nedsatte en gruppe til at planlægge seminaret (se nedenfor). Oplægget til anbefalingerne blev udarbejdet af deltagerne på et arbejdsseminar i november 2023 i Middelfart. Deltagergruppen bestod af læger (brystkirurger, plastikkirurger, radiologer, genetikere og alment praktiserende læger), sygeplejersker fra kirurgiske og onkologiske afdelinger, patientrepræsentanter, samt repræsentanter fra kommunale rehabiliteringstilbud, senfølgeklinikker og forskere fra bl.a. Kræftens Bekæmpelse.
Deltagerne blev inddelt i arbejdsgrupper (se nedenfor, med forbehold for afbud før eller under mødet), der formulerede de første udkast til anbefalingerne. Efterfølgende blev der opnået konsensus – først internt i arbejdsgrupperne, derefter på tværs af grupperne og endelig i DBCG's relevante udvalg (radiologisk, onkologisk og kirurgisk). Anbefalingerne har gennemgået en gentagen formel evaluering med mulighed for feedback og justeringer over flere måneder, indtil der blandt de kliniske eksperter var opnået enighed. Afvejningen af anbefalingernes positive effekt og eventuelle skadevirkninger er baseret på både evidensstyrke og erfaringer fra den kliniske praksis.

Interessentinvolvering

Der har været involvering af patienter i alle arbejdsgrupper, men ikke andre DMCG-erer eller interessegrupper i arbejdet.

Høring

Medicinsk Udvalg, Kirurgisk Udvalg og Radiologisk Udvalg, og derefter i DBCG's bestyrelse.

Godkendelse

Faglig godkendelse:
Retningslinjen har været til høring i DBCG's Retningslineudvalg (feb. 2025), hvor der er patientrepræsentation fra patientorganisationen Brystkræftforeningen og er herefter tiltrådt af DBCG's bestyrelse.
Administrativ godkendelse:
3. april 2025.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

1. Der vurderes ikke at være anbefalinger i den aktuelle retningslinje, der udløser betydelige merudgifter – tværtimod forventes det, at overgangen fra faste kontroller, til patientbaseret opfølgning vil mindske fremmødet betydeligt.

2. Mhp få ensartede rehabilitering tilbud i hele landet, må det forventes at der nogle steder skal ske en udbygning af eksisterende tilbud.

Behov for yderligere forskning

Der mangler forsat viden om hvordan man mest optimalt planlægger et individuelt opfølgningsprogram.

Forfattere og habilitet

Der er ingen formel førsteforfatter. Professor, Overlæge, Ph.d. Anders Bonde, Aarhus og Overlæge Ph.d., Ann Knop, København har sammenskrevet alle indkommende anbefalinger, men alle nedenstående har bidraget – og har godkendt i bedst mulig konsensus. Det vurderes, at der ikke er habilitets konflikter.

Planlægningsgruppe.:

- Professor, Overlæge, Ph.d. Anders Bonde, Aarhus
- Professor, Overlæge, Ph.d. Birgitte Offersen, Aarhus
- Professor, Overlæge, Ph.d. Tove Tvedskov, Herlev/Gentofte
- Cheflæge, Kræftens Bekæmpelse, professor, dr.med. Niels Kroman
- Overlæge Ph.d., Troels Bechmann, Gødstrup
- Afdelingslæge Ph.d., Cathrine Lundgaard Riis, Vejle.
- Anja Skjoldborg Hansen, formand for Brystkræftforeningen
- Overlæge Ph.d., Ann Knop, København

Arbejdsgruppen vedr. datafangst.:

- Anders Krog Vistisen
- Anni Ravnsbæk
- Birgitte Offersen (tovholder)
- Lene Knudsen
- Lene Rasmussen
- Louise Wichmann Matthiessen
- Maj-Britt Jensen (tovholder)
- Marianne Nord Hansen
- Peer Christiansen
- Vibeke Koudahl

Arbejdsgruppen vedr. lokoregional opfølgning.:

- Bekka Christensen

- Else Maae
- Eva Balling
- Gihan Al-Gameel
- Inge Scheel Andersen
- Lise Hansen
- Marianne Hansen
- Niels Kroman (tovholder)
- Tine Engberg Damsgaard
- Tove Filtenborg Tvedskov (tovholder)
- Ulla Bach Andreasen
- Ute Hoyer

Arbejdsgruppen vedr. opfølgning i kommunen.:

- Alice Brun
- Dorte Hofland (tovholder)
- Helle Gyldenvang
- Helle Molter Duriaud
- Kirsten Ebbe Mathiesen
- Lone Bak Hansen
- Lone Jørgensen
- Marianne Christiansen (tovholder)
- Pernille Bach
- Troels Bechmann (tovholder)
- Vibse Jørgensen

Arbejdsgruppen vedr. opfølgning hos egen læge.:

- Anne Berg
- Charlotte Hammer
- Erik Jakobsen (tovholder)
- Gro Maria Hammer
- Hanne Rønning
- Lea Gulstav Dalgaard (tovholder)
- Marianne Djernes Lautrup
- Maria Lykke Rasmussen
- Nina Sperling

Arbejdsgruppen vedr. identificering og opfølgning af sekundære sygdomme

- Cazandra Bjergrrig
- Hanne Melgaard Nielsen (tovholder)
- Hanne Spangsberg Holm

- Karin Peschardt
- Karin Wadt
- Peter Michael Vestlev
- Rosanna Håskjold
- Susanne E. Boonen
- Trine Lundbye
- Ulla Brix Tange (tovholder)
- Vesna Glavicic (+ referent på endelige udkast til retningslinjen)

Arbejdsgruppen vedr.: Identificering af gener under/efter endokrin behandling

- Anders Bonde (tovholder)
- Betina Følsgaard
- Elina Balderston
- Hella Danø (tovholder)
- Iben Kümler (tovholder)
- Laila Bavandi
- Lena Saltbæk (tovholder + referent på endelige udkast til retningslinjen)
- Lone Volmer
- Trine Lund-Jacobsen

Arbejdsgruppen vedr.: Identificering og opfølgning af gener efter kemoterapi.:

- Cathrine Lundgaard Riis (tovholder)
- Charlotte Feveile-Mortensen
- Gosia Tuxen
- Hanne Heiberg
- Heidi Kallehauge Terndrup
- Johanne Lyhne (tovholder)
- Karen Henneberg
- Katrine Nielsen
- Lars Stenbygaard
- Mette Hampen Kristensen
- Tina Rotbøl Haar

Arbejdsgruppen vedr.: Identificering og opfølgning vedr. sårbare patientgrupper.:

- Bent Ejlertsen (tovholder)
- Birgit Arentoft
- Cecilie Buskbjerg
- Mette Holmqvist
- Nancy Funch Pedersen
- Sami Alrawi

- Saskia Esser-Neumann
- Susanne Dalton

Arbejdsgruppen vedr.: Livsstilsændringer og brystkræft.:
Signe Borgquist
Sixten Harborg

Referent udover ovennævnte
Afdelingslæge Mette Saksø, Aarhus

Gruppen til sammenskrivning af forslag fra arbejdsgrupperne:

- Professor, Overlæge, Ph.d. Anders Bonde, Aarhus
- Overlæge Ph.d., Ann Knop, København

Jf. Habilitetspolitikken henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside for detaljerede samarbejdsrelationer: https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger

Plan for opdatering

Retningslinjerne bliver løbende drøftet i DBCG's forskellige udvalg. Næste revision forventes gennemført i 2027.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 10 af skabelonen.

6. Monitorering

Udvikling af kvaliteten på dette område understøttes af viden fra DBCG i regi af Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut idet indikatorerne i databasen skal belyse relevante kliniske retningslinjer.

Den kliniske kvalitetsdatabases styregruppe har mandatet til at beslutte databasens indikatorsæt, herunder hvilke specifikke processer og resultater der monitoreres i databasen.

Standarder og indikatorer
Som monitorering af denne retningslinje skal det jævnligt undersøges, hvorvidt de af DBCG's medicinske udvalg ønskede data mht., behandling, behandlingsvarighed, bivirkninger samt recidiv/død/anden malign sygdom reelt bliver registreret i DBCG databasen. Der skal være højt fokus på komplet indberetning. Sekundært skal der være høj komplethed af indberetning af øvrige patient-og tumor-karakteristika. Når der er komplette data, skal recidivmønsteret undersøges i detaljer i relation til patient, tumor og behandlingskarakteristika, så afvigelser fra det forventede straks påpeges, hvilket kan medføre yderligere undersøgelser og justering af retningslinjerne

Monitoreringsplan
Nedenstående 4 indikatorer kan med fordel gøres til genstand for monitorering, idet mammografisk opfølgning er en væsentlig del af den opfølgning der bør tilbydes kvinder diagnosticeret med brystkræft. Samtidig er det indikatorer hvor det teknisk muligt at lave en monitorering.

1. Patienter under 80 år ved diagnosetidspunktet anbefales deltagelse i et mammografiprogram. (A)

2. Patienter behandlet for DCIS/Pleomorf eller Florid LCIS tilbydes deltagelse i det samme mammografiprogram som patienter med invasiv brystkræft. (A)

3. Monitorering over hvor mange patienter der får en individuel opfølgningsplan?

4. Monitorering over hvor mange patienter der gennemfører planlagte antihormonbehandling, efter overgang til behovsstyret opfølgning frem for faste fremmøder

Datafangst

Litteratur og evidensgennemgang

Det primære formål med kræftbehandling er at mindske risiko for tilbagefald, død af kræft og forbedre overlevelsen. Der er således et stort behov for at have opdateret viden om hændelser i brystkræftpatienters opfølgning, således at klinikere, ledere og myndigheder har tidstro viden at handle på. Alle hændelser i patientens opfølgning relateres til viden vedrørende patient, tumor og behandlingskarakteristika, som derfor skal være komplette for alle patienter. Således er adhærens til behandling væsentlig at rapportere i

opfølgningsforløbet. De relevante kræfthændelser i opfølgningen er tilbagefald i brystet/på brystvæggen (lokalt recidiv), i lymfeknudeområder tæt på brystet (regionalt recidiv), ny brystkræft i modsidige bryst (kontralateral ny primær brystkræft), tilbagefald udenfor brystregionen (fjernt recidiv), og endelig anden malign sygdom. Derudover kan efterspørges viden om fysiske og biopsykosociale følger efter kræftdiagnosen og behandlingen. Det er bl.a. loko-regionale senfølger, frygt for tilbagefald, symptomer på angst, depression, kognitive problemer, smerter, søvnproblemer og fatigue.

Det er i flere DBCG-relaterede arbejder undersøgt, hvorvidt man ved brug af centrale registre (eksempelvis Landspatientregisteret (LPR) og Patobank) kan etablere data vedrørende opfølgningsforløb (2). Det er ikke i nogle studier vist, at man får acceptabel komplethed ved at bruge en registertilgang. Derudover har man undersøgt kompletheden af indberetninger af strålebehandling i DBCG Hypo trial, hvor manuelt indtastede data blev sammenlignet med data automatisk hentet fra individuelle strålebehandlingsplaner (3). Resultatet var, at der var god overensstemmelse mellem de manuelle indberetninger og automatisk datafangst, men i de tilfælde, hvor der var uoverensstemmelse, fandt man, at datafangsten var korrekt. Automatisk datafangst for indberetning af strålebehandling er standard i DBCG, hvor relevante data trækkes direkte fra acceleratorerne, således at den eneste manuelle indberetning er for de relativt få patienter, som ikke får den anbefalede behandling.

Det er ressourcetungt at foretage manuelle indberetninger. Således er der et stort ønske i DBCG og fra de brystkræftbehandlende afdelinger om at øge kompletheden og datakvaliteten af indberetningerne via automatisk datafangst, og at der på tværs af landet udarbejdes algoritmer, som kan indhente de ønskede data, gerne fra elektroniske patient-journaler.

Data vedrørende opfølgning efter den primære behandling
Efter den primære behandling starter opfølgningen, hvor der er behov for indsamling af data, der dokumenterer adhærens til den anbefalede behandling samt hændelser i opfølgningsforløbet.

Nye kræfthændelser
Nedenstående hændelser skal således rapporteres til DBCGs kliniske database:

- Lokalt tilbagefald (inkl. lokalisation i brystet/brystvæg)
- Regionalt tilbagefald (lokalisation ipsi/contralateralt)
- Fjernrecidiv, dvs. tilbagefald udenfor brystregionen, lokalisation
- Kontralateral brystkræft
- Anden malign sygdom
- Død samt dødsårsag (kan hentes fra CPR og dødsårsagsregistret)

Det påhviler afdelingen, som har patienten i opfølgning, 1/2-årligt at sikre indberetning. Hvis patienten ikke længere er i opfølgning, kan indberetning ske i den afdeling, som konstaterer en hændelse.

Patientens adhærens til anbefalet behandling
Hovedparten af brystkræftpatienter anbefales 5-10 års antihormon-behandling mhp at reducere risiko for tilbagefald, og i nogle tilfælde er gevinsten af denne behandling mindst lige så stor som udbyttet af

kemoterapi. Det er således væsentligt at følge op på, om patienten tager behandlingen og hjælpes med eventuelle bivirkninger, hvis der er manglende adhærens. Nye opgørelser fra DBCG viser, at op mod 30% af patienterne ikke tager den anbefalede antihormonbehandling. Ligeledes skal indberettes, hvorvidt patienten får zoledronsyre, som også reducerer risiko for tilbagefald, og derfor anbefales post-menopausale brystkræftpatienter.

Således anbefales 1/2 årlig indberetning til DBCG vedr. antihormonbehandling og zoledronsyre.

Forekomst af komplikationer og senfølger
For at få det bedste overblik over de utilsigtede virkninger af det behandlingsforløb, som patienten har gennemgået, kan der indsamles data, der vedrører fysiske symptomer fra det lokoregionale område såsom smerter, arvæv/fibrose, indskrænket skulderbevægelighed, lymfødem, dyspigmentering og telangiektasier. Derudover også generelle symptomer som f.eks. neuropatiske smerter, livskvalitet, smerte, seksuelle forhold, kognitiv funktion, søvnbesvær, træthed, frygt for tilbagefald, depression og angst.
Et år efter kirurgi bør patienten kunne indberette PRO-data om tilfredshed med det kosmetiske resultat gennem DCCL-PRO appen, så opfølgning kan ske ved behov.

Indsamling af PRO-data under opfølgning
Det anbefales, at patienter med tidlig invasiv brystkræft og duktal carcinoma in situ fremadrettet får mulighed for årlig indberetning ved hjælp af en interaktiv mobil applikation til PRO-data. En sådan applikation er blevet udviklet i DBCG Centre & Clinic for Late Effects (DCCL) og anvendes aktuelt rutinemæssigt i én region (Region Midtjylland). Der er planer om en national udbredelse af denne applikation. Dataene omfatter opsporing af bivirkninger og senfølger efter behandling. Desuden kan patienter selv rapportere data vedrørende adhærens til behandling samt eventuelle tilbagefald af sygdommen, som derefter kan verificeres og indberettes gennem den relevante kræftafdeling (se bilag 5).

Patientværdier og – præferencer

I forbindelse med udarbejdelsen af nærværende retningslinje blev holdt et 2-dages internat med deltagelse af brystkræfteksperter (kirurger, onkologer, genetikere, sygeplejersker), ledelsesrepræsentanter og patienter fra hele landet. Retningslinjen for datafangst blev udarbejdet i en gruppe med deltagelse af flere patientrepræsentanter, bl.a. formanden for Senfølgerforeningen, og der var stor støtte fra patienterne til, at der sker systematisk og komplet indberetning af data. Kun på den måde kan opgøres, hvordan det går med patienterne. Dertil kommer stor støtte til brug af den app-baserede opfølgning med direkte feed-back på patientens indberetning.

Rationale

Ovenstående retningslinjer har til formål at sikre indberetning af alle relevante data, som karakteriserer opfølgningen af en patient opereret for brystkræft. Ved komplet indberetning kan redegøres for patientens forløb fra diagnose og mindst 10 år derefter.

Bemærkninger og overvejelser

Hovedparten af ovennævnte opfølgningsdata kan indsamles som PRO-data. Det anbefales, at PRO-data fremadrettet indsamles via en patient baseret app-løsning. En sådan løsning er allerede tilgængelig i dag, og anvendes rutinemæssigt i Region Midt, hvor Journl Appen tilbydes alle patienter fra diagnosetidspunktet (se bilag 5).

Udover opfølgningsdata indsamler appen også allerede fra diagnosetidspunktet (baseline) data, som forventes at have indflydelse på patientens senere forløb. Det drejer sig om arbejde/uddannelse, civilstand/civilt netværk, livsstilsfaktorer (BMI, tobak/alkohol, fysisk aktivitet), komorbiditet, menopausestatus m.m. Der indsamles også ved baseline informationer vedrørende livskvalitet, smerte, seksuelle forhold, kognitiv funktion, søvnbesvær, træthed, depression og angst.

Ved at bruge DCCL appen indhentes data direkte fra patienten sv.t. de ovennævnte forhold vedr. adhærence til behandling, nye kræfthændelser og senfølger. For afdelinger, som ikke bruger DCCL appen, kan spørgeskemaet fra appen årligt sendes til patienten, og så skal afdelingen indberette til DBCG ud fra besvarelserne.

I DCCL-appen får patienten svar på indberetningen med det samme, og det kan f.eks. være at alt ser fredeligt ud, således skal der ikke gøres noget. Alternativt kan tegn på tilbagefald tastet ind i appen (f.eks. uforklarligt vægttab, nyopstået vedvarende hoste, nye og lokaliserede smerter) lede til vejledning til patienten med opfordring til at søge egen læge eller kontakte den afdeling, hvor opfølgningen er forankret. Der kan fra appen udskrives en kort rapport med de symptomer, som har ledt til opfordring til at søge læge.

Gennem systematisk brug af selvrapporterede digitale PRO-data forventes det muligt, at kunne erstatte en stor del af den tidligere obligatorisk fysisk fremmøde til behovsbestemt opfølgning.

7. Bilag

Bilag 1 – Søgestrategi

Litteraturen er overvejende fremsøgt ad hoc via Pubmed. Derudover er der taget udgangspunkt i den tidligere version af retningslinjen "brystkræft – opfølgning og kontrol"

Bilag 2 – Arbejdsdokument fra Seminaret nov. 2023 – Inspiration til opfølgningssamtalerne der med fordel kan indeholde følgende elementer:

Opfølgning	Emner vi skal tale med patienterne om	Henvisningsmuligheder/støttetilbud
3 måneder	**Symptomgennemgang + evt. billeddiagnostik/biokemi** **Blodprøveopfølgning? (evt. HGBA1C)** **Smerter** **Fatique/søvnproblemer** **Kognitive udfordringer** **Svimmelhed** **Hovedpine** **Tandproblemer** **Slimhindepåvirkning (øjne, næse mund, mave/tarm, genitalier)** **Diarre/obstipation** **Seksualitet** **Fertilitetsbehandling** **Åndenød** **Neuropati gener** **Hud/hår/negle** **Ernæring** **Frygt for tilbagefald** **Depression** **Eksistentielle/åndelige udfordringer** **Tilbage til livet tiltag (Rehabilitering)** **Arbejdsliv** **Pårørende (børn/ægtefælle el.lign.)** **Epikrise – men evt. kun 8 linjer til egen læge efter konsultation ift. ønsker/behov** **Henvis til klinisk mammografi**	**Obs om patient er henvist til kommunal forebyggelse** - Tovholder/kræftkoordinator i kommunen - Træning i grupper - Diagnosespecifik træning - Snak om KRAMS faktorer - Diætetisk vejledning - Støtte til jobcenter **Genoptræning i kommunen** - Individuel træning hvis der er et afgrænset genoptræningsbehov - specifikt udarbejdes en genoptræningsplan **Kræftens Bekæmpelse** - Socialrådgiver - Psykolog - Frygt for tilbagefald - Pårørende - Sociale arrangementer - Mindfulness - Naturterapi - Navigator (Sårbare) **Psykolog** - Egenbetaling - Henvisnings via egen læge **Praktiserende læge** **Etnisk ressourceteam** - Præst/imam etc. **REHPA rehabiliteringsophold** - Pt søger selv, men har brug for lægefaglig udtalelse **Brystkræftforeningen** **Senfølger foreningen** **Tidslerne (forening for al kræft)** - Alternativ behandling

6 måneder	**Medicinordinationer** **Blodprøveopfølgning? (evt. HGBA1C)** **Fatique/søvnproblemer** **Smerter** **Kognitive udfordringer** **Svimmelhed** **Hovedpine** **tandproblemer** **Slimhindepåvirkning (øjne, næse mund, mave/tarm, genitalier)** **Diarre/obstipation** **Seksualitet** **Fertilitetsbehandling** **Åndenød** **Neuropati gener** **Hud/hår/negle** **Ernæring** **Frygt for tilbagefald** **Depression** **Eksistentielle/åndelige udfordringer** **Tilbage til livet tiltag (Rehabilitering)** **Arbejdsliv** **Pårørende (børn/ægtefælle el.lign.)** **Medicinordinationer** **Smerter** **Blodprøveopfølgning? (evt. HGBA1C)** **8 linjer til egen læge efter konsultation ift. ønsker/behov**	**Obs om patient er henvist til kommunal forebyggelse** - Tovholder/kræftkoordinator i kommunen - Træning i grupper - Diagnosespecifik træning - Snak om KRAMS faktorer - Diætetisk vejledning - Støtte til jobcenter **Genoptræning i kommunen** - Individuel træning hvis der er et afgrænset genoptræningsbehov - specifikt udarbejdes en genoptræningsplan **Kræftens Bekæmpelse** - Socialrådgiver - Psykolog - Frygt for tilbagefald - Pårørende - Sociale arrangementer - Mindfulness - Naturterapi - Navigator (Sårbare) **Psykolog** - Egenbetaling - Henvisnings via egen læge **Praktiserende læge** **Etnisk ressourceteam** - Præst/imam etc. **REHPA rehabiliteringsophold** - Pt søger selv, men har brug for lægefaglig udtalelse **Brystkræftforeningen** **Senfølger foreningen** **Tidslerne (forening for al kræft)** - Alternativ behandling

12 måneder	**Medicinordinationer** **Blodprøveopfølgning? (evt. HGBA1C)** **Fatique/søvnproblemer** **Smerter** **Kognitive udfordringer** **Svimmelhed** **Hovedpine** **tandproblemer** **Slimhindepåvirkning (øjne, næse mund, mave/tarm, genitalier)** **Diarre/obstipation** **Seksualitet** **Fertilitetsbehandling** **Åndenød** **Neuropati gener** **Hud/hår/negle** **Ernæring** **Frygt for tilbagefald** **Depression** **Eksistentielle/åndelige udfordringer** **Tilbage til livet tiltag (Rehabilitering)** **Arbejdsliv** **Pårørende (børn/ægtefælle el.lign.)** **Medicinordinationer** **Smerter** **Blodprøveopfølgning? (evt. HGBA1C)** **8 linjer til egen læge efter konsultation ift. ønsker/behov**	**Obs om patient er henvist til kommunal forebyggelse** - Tovholder/kræftkoordinator i kommunen - Træning i grupper - Diagnosespecifik træning - Snak om KRAMS faktorer - Diætetisk vejledning - Støtte til jobcenter **Genoptræning i kommunen** - Individuel træning hvis der er et afgrænset genoptræningsbehov - specifikt udarbejdes en genoptræningsplan **Kræftens Bekæmpelse** - Socialrådgiver - Psykolog - Frygt for tilbagefald - Pårørende - Sociale arrangementer - Mindfulness - Naturterapi - Navigator (Sårbare) **Psykolog** - Egenbetaling - Henvisnings via egen læge **Praktiserende læge** **Etnisk ressourceteam** - Præst/imam etc. **REHPA rehabiliteringsophold** - Pt søger selv, men har brug for lægefaglig udtalelse **Brystkræftforeningen** **Senfølger foreningen** **Tidslerne (forening for al kræft)** - Alternativ behandling

Bilag 3 –Smidig overgang fra hospitalsbehandling til almen praksis samt eksempel på opfølgningsdokument der udarbejdes af læge og patient ved overgang til opfølgning - til inspiration

I samarbejde mellem patienter, patientforening, almen praksis og klinikerne på afdelingen er et omhyggeligt udarbejdet, enkelt og informativt informationsmateriale blev skabt, hvoraf det præcist fremgår hvad der skal ske fremover, hvordan kontakten mellem patienten og afdelingen forventes at være (selvhenvendelse, telefonisk kontakt om 1 år osv.) og hvornår de skal kontakte afdelingen, Se nedenfor

Der er udarbejdet en ny epikrise-skabelon i samarbejde med praksiskonsulenten, der hjælper almen praksis med at få et præcist og kortfattet overblik over patientforløbet, hvor formålet er at få skabt en velfungerende overlevering fra hospital til almen praksis og desuden mindske risikoen for at noget bliver overset i transitionen samt at

- sikre, at både patient og almen praksis har de nødvendige oplysninger til rådighed, hvilket resulterer i både bedre resultater og behandlingsoplevelse for patienten.

- styrke samarbejdet mellem sundhedssektorens forskellige niveauer til gavn for både patienter og personale.

Desuden er der oprettet en specialist-hotline i afdelingen til almen praksis for at forbedre overgangene og reducere genhenvisninger ved at sikre, at patienter og almen praksis har den nødvendige ekspertise til rådighed.

Rigshospitalet

Fra behandling til opfølgning. Hvad nu?

Til dig som er blevet behandlet for brystkræft med operation, kemo-, stråle- eller immunterapi. Dette gælder også, hvis du fortsat får knoglestyrkende medicin eller antihormonbehandling.

Din plan fremover

Nu begynder en ny fase. Du går fra behandlingsforløb til **opfølgningsforløb**.

Det vil sige at:

- De næste 1-5 (evt 10) år vil vi mødes eller ringes ved efter behov: Typisk en gang årligt, hvert andet år eller slet ikke. Du kan fortsat ringe ved behov.
- Efter 5 år har de fleste ikke længere brug for faste møder.
- Efter 10 år siger vi farvel fra Rigshospitalet og ønsker dig alt godt fremover.

Herfra er din egen læge dit anker

Vi anbefaler, at du tager kontakt til din praktiserende læge og fortæller om dit forløb. Hvis du har behov, så aftal et par faste møder, hvor I kan tale om:

- Din vanlige medicin.
- Dine gener fra behandlingen.
- Dine ønsker og bekymringer.
- Henvisninger til psykolog og støttetilbud i din kommune

Hvis du synes, at ovenstående er urealistisk at gøre med din nuværende læge, bør du overveje at skifte læge.

Kontakt Rigshospitalet

Det er ikke sikkert, du vil opleve følgende, men hvis du gør, så kontakt os på tlf. 35 45 42 62 vedrørende:

- Bivirkninger til antihormonbehandling.
- Knuder, fasthed, rødme eller andre forandringer i bryst, ar eller armhule.
- Smerter i mere end 4 uger det samme sted især i ryg eller knogler.
- Åndenød eller hoste i mere end 4 uger.
- Hævede arme eller hænder (lymfødem).
- Vægttab af en uforklarlig grund.

Kontakt din praktiserende læge, hvis det drejer sig om andet end ovenstående f.eks. træthed, angst depression eller medicin.

Støtte og rådgivning

Kræftens Bekæmpelse tilbyder gratis støtte og professionel rådgivning til alle som er påvirket af livet med eller efter kræft:

- **Åben rådgivning**: Samtale uden tidsbestilling (fremmøde) med en rådgiver på Nørre Allé 45, hverdage kl. 10-16 (fredag 10-13).
- **Kræftlinjen**: Ring til en rådgiver på hverdage kl. 9-21 og i weekenden kl. 12-17 på tlf. 80 30 10 30.

Dit kommunale sundhedscenter tilbyder foredrag, socialrådgivning, genoptræning, netværk, kostvejledning, mm. Se din kommunes tilbud her: www.sundhed.dk/soft

Opdateret d. 18. sep. 2024

Rigshospitalet

Her er din opfølgningsplan

Antihormonel behandling

Du får (tablet): _____

Du skal tage det i :
- ☐ 5 år
- ☐ 10 år

Behandlingen afsluttes i (år): _____

☐ Ikke relevant

Immunterapi

Efter endt behandling skal du følges med blodprøver og telefonkonsultation hver:
- ☐ måned
- ☐ 3. måned
- ☐ 6. måned

Opfølgningen afsluttes i (år): _____

☐ Ikke relevant

Goserelin indsprøjtning

Du skal have det hver fjerde uge:

☐ 5 år

Behandlingen afsluttes i (år): _____

☐ Ikke relevant

Knoglestyrkende zoledronsyre

Du skal have behandling i 3 år.
Du skal have behandling hver 6. måned.
I alt 6 gange.

Behandlingen afsluttes i (år): _____

☐ Ikke relevant

Mammografi

☐ Er du under 50 år eller har særlige forhold (f.eks. tæthed af brystvæv eller arvelighed), anbefales mammografi og ultralydsundersøgelse årligt eller hvert andet år. Afdelingen bestiller undersøgelsen.

☐ Er du mellem 50 og 79 år følges du typisk med mammografi i det almindelige screeningsprogram hvert 2. år. Ved brystbevarende operation får du efter ca. 1½ år mammografi + ultralydsundersøgelse. Enkelte skal fortsat følges sådan.

☐ Er du 80 år eller ældre tilbydes du ikke mammografi

☐ Ikke relevant

Aftaler

Din næste opfølgningssamtale med os vil være om cirka:
- ☐ 3 måneder
- ☐ 6 måneder
- ☐ 1 år
- ☐ 2 år
- ☐ Ingen faste aftaler

Samtalen foregår:
- ☐ På telefon – vi ringer til dig
- ☐ Ved fysisk fremmøde her i afdelingen, klinik for brystkræftbehandling, 4262

Du kan se dine fremtidige aftaler i MinSP.
Vi kan ændre planen ved behov.

Dit opfølgningsforløb afsluttes (år): _____

Opfølgningsplanen er udfyldt d. ____/____

i samarbejde mellem: _____ (patient) og _____ (kliniker)

Fra patienter til patienter:

Kære dig,

Du har netop afsluttet behandlingen for brystkræft. Vi husker tydeligt følelsen af lettelse, der fulgte med den sidste behandling. Samtidig oplevede vi også en bekymring for at blive sluppet af hospitalet. Du skal vide, at du ikke er alene.

For os var overgangen fra livet med sygdom til livet mod helbredelse fyldt med mange forskellige følelser. På en måde kan det føles som at blive en anden person. Hvis du kan genkende dette, så vil der være dage, hvor du føler dig stærk og optimistisk, og der vil være dage, hvor den kropslige pris og frygten for tilbagefald trænger sig på. Vi har været der, og selvom det er helt normalt at opleve, så kan det føles ensomt at stå igennem. Når det har været svært, har vi haft gavn af at række ud efter hjælp. Vi vil huske dig på, at der kommer en dag, hvor du lander i livet igen.

Selvom vejen forud stadig kan kræve mere af dig, så håber vi at du i denne stund kan finde ro og styrke i alt det du allerede har klaret. Nu er det din daglige opgave at gribe dagen, fortsæt med at tage det trin for trin. Husk på, at vi er mange, der har trådt vejen før dig og er kommet godt ud på den anden side.

Med omsorg og ønske om alt det bedste i fremtiden,

Patient fra 2019

Patient fra 2019

Patient fra 2017

Patient fra 2021



”Epikrise skabelon” – til evt. inspiration

Kære Kollega

Vi har behandlet vores fælles patient for brystkræft.

Hun overgår nu til opfølgning. Ved spørgsmål, kan du ringe til vores speciallægetelefon:

*Akut telefon til Kræftafdeling (speciallæge): ** ** ** dagligt kl. 12-12.30.*

***Resum**e: ……..*

Aktuelt status ***

Kroniske senfølger efter kræftbehandling ***

Antihormonel behandling Antihormon: ….

Antihormonel behandling udleveres af Klinik for Brystkræft. Behandlingen afsluttes: år ***

Opfølgning efter immunterapi – se næste side

Behandling med zoledronsyre Næste besøg?: Behandling afsluttes: år ***

Mammografi klinisk mammografi – screeningsmammografi - ingen

Aftaler Opfølgningsplan er gennemgået med og udleveret til patienten.

Næste aftale med afdelingent: ***

Opfølgningsforløb afsluttes i år ***

OBS: Ophører patienten med antihormonbehandling før tid, bør hun henvises til kræftafdelingen.

Ved mistanke om tilbagefald, henvises patienten til Kræftafdelingen.

Bilag 4: – Eksempel på information til patient (der har fået immunterapi) og egen læge, vedr. symptomer, de bør være opmærksom på. - til inspiration

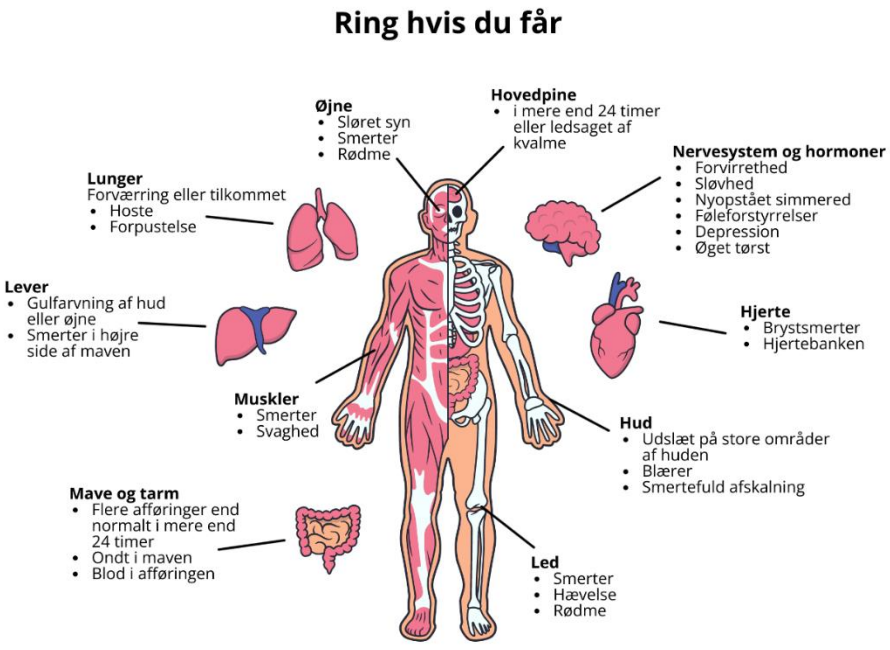
Patientbrev

Når man får eller har fået immunterapi, er der risiko for alvorlige bivirkninger. Disse skal erkendes så tidligt som muligt, og det er derfor vigtigt, at du kontakter afdelingen, hvis du oplever nye symptomer.

Det er vigtigt at vide, at disse bivirkninger kan opstå også længere tid efter afsluttet behandling.

Nedenfor er anført de hyppigste bivirkninger:

- **Mave/Tarm:** Diarre eller øget antal afføringer, mavesmerter, blod i afføringen eller mørkfarvet, ildelugtende afføring.
- **Hud:** Rødme og udslæt, ofte kløende.
- **Lever:** Gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene eller smerter i højre side af maven.
- **Hormoner:** Hovedpine, ekstraordinær træthed, smerter bag øjnene, tørst, øget urinproduktion, depression, hjertebanken, øget svedtendens eller følelse af ubalance i kroppen.
- **Lunger**: Nyopstået tør hoste eller åndenød.
- **Nyrer**: Nedsat urinproduktion, mørkfarvning af urinen, skummende eller meget uklar urin.
- **Øjne:** Rødme, smerter eller sløret syn.
- **Nerver:** Føleforstyrrelser, påvirkning af bevidsthed.
- **Andet**: Nyopståede symptomer fra andre steder i kroppen kan også være en bivirkning til immunterapi.
- Læs også i den patientinformation du har fået udleveret om immunterapi i din afdeling og kontakt afdelingen ved symptomer.



Lægebrev

Kære kollega

Denne patient har modtaget immunterapi. Vi vil gerne henlede din opmærksomhed på at immunterapien, kan medføre bivirkninger der ligner autoimmune sygdomme.

Det er vigtigt at vide, at disse bivirkninger kan opstå også længere tid efter afsluttet behandling. Bivirkninger bør erkendes tidligt, således at korrekt behandling iværksættes så tidligt som muligt. Hvis nogle af nedenstående symptomer erkendes, bør der akut rettes henvendelse til behandlende afdeling med henblik på råd og vejledning om håndtering, udredning og eventuel behandling:

- Pneumonitis: karakteriseret ved nyopstået, tør hoste og/eller åndenød.
- Diare/colitis: karakteriseret ved øget antal afføringer evt med samtidige mavesmerter, blod og slim i afføringen, eller mørkfarvet, ildelugtende afføring.
- Nefritis: karakteriseret mørkfarvning af urinen, skummende eller meget uklar urin
- Endokrin toxicitet kan være svær at erkende: hovedpine, ekstraordinær træthed, smerter bag øjnene, depression, synsforstyrrelser
- Dermatitis: karakteriseret ved rødme og udslæt, ofte kløende. Væskende sår er et mere alvorligt tegn.
- Hepatitis
- Abnorme blodprøver: hæmatologi, levertal, nyretal, endokrine (TSH, blodsukker, kortisol)

Der kan også opstå bivirkninger fra andre organsystemer: neurologiske, hæmatologiske, vaskulære, okulære etc.

Håndtering af disse dysimmune toxiciteter kræver specifikke handlinger og tidlig intervention er vigtig for at bremse disse bivirkninger, der kan udvikle sig livstruende. Det er derfor vigtigt, at der skabes tidlig kontakt til den behandlende afdeling.

Bilag 5: – DCCL-PRO:

Mål, karakteristika og foreløbige resultater

DCCL-PRO er en smartphone-baseret applikation udviklet som et interaktivt værktøj til systematisk monitorering af symptomer og sundhedsadfærd hos brystkræftpatienter gennem hele behandlings- og opfølgningsforløbet. Appen integrerer validerede Patient-Reported Outcome Measures (PROMs) og specialudviklede spørgeskemaer mhp at vurdere patienternes specifikke kræft og kræftbehandlingsrelaterede problemer (Tabel 1). Ved at indsamle data fra diagnosetidspunktet og fremadrettet sigter DCCL-PRO mod at give en handlingsorienterende indsigt og vejledning, der styrker patienternes egenomsorg og hjælper dem med at søge hjælp, når det er nødvendigt.

DCCL-PRO-rammen har flere formål, der er tæt forbundne:

a) Tidlig opsporing af senfølger og tegn på recidiv, der muliggør rettidig intervention.
b) Risikoprædiktion ved at samle patientdata og overvåge akutte bivirkninger under primær behandling, hvilket kan forudsige risikoen for udvikling af senfølger og dermed give mulighed for tidlig og målrettet indsats.
c) Behandlingsevaluering ved at monitorere bivirkninger, senfølger og behandlingsadhærens for at vurdere nye behandlingsmodaliteter og deres langtidskonsekvenser.
d) Interaktiv og personlig feedback gennem automatiserede svar, der baseres på patienternes symptomrapporter. Afhængigt af symptomernes sværhedsgrad kan feedbacken indeholde råd om håndtering af milde symptomer eller anbefalinger om kontakt til sundhedspersonale for mere alvorlige symptomer.
e) Information til sundhedspersonale om patientens status via en webbaseret DCCL-PRO-klinikerapplikation, der giver adgang til en oversigt over patientens status og forslag til klinikeren om, hvordan kommunikationen om senfølger kan håndteres. Patienten kan også selv udskrive en statusrapport, som kan videregives til egen læge og andre sundhedsprofessionelle.
f) Supplering af DBCG-databasen med PRO- og behandlingsadhærens-data fra opfølgning. Den udvidede database kan bruges til forbedret kvalitetskontrol af behandlinger, kliniske studier og epidemiologisk forskning.

Tidspunkter for vurdering og notifikationer

Patienterne inviteres til at udfylde spørgeskemaer i DCCL-PRO appen på følgende tidspunkter: ved diagnosetidspunktet, før påbegyndelse af primær behandling (operation eller neoadjuverende kemoterapi) (T0), samt på følgende tidspunkter efter behandling: tre måneder (T3), seks måneder (T6), tolv måneder (T12), atten måneder (T18), 24 måneder (T24) og årligt derefter. Systemet sender automatiske påmindelser for at sikre kontinuerlig dataindsamling i hele forløbet.

Datahåndtering og integration

Patientrapporterede data lagres sikkert i en dedikeret database hostet af ENVERSION Ltd. (www.enversion.dk). Databasen er integreret med DCCL-klinikapplikationen og er parat til at blive koblet til DBCG-databasen for at optimere dataudnyttelse til forskning og understøtte omfattende patientmonitorering.

Indhold og struktur

DCCL-PRO indeholder spørgsmål og skalaer, der dækker fem hovedområder (Tabel 1):

a) Sociodemografisk baggrund: Køn, alder, vægt, højde, uddannelse og beskæftigelse.
b) Generelt helbred: Sundhedsadfærd, fysisk funktion og helbredstilstand.
c) Brystspecifikke problemstillinger: Lokaliserede fysiske symptomer (bryst, arm, skulder) og tilfredshed med det kosmetiske resultat.
d) Generelle senfølger: Depression, angst, frygt for recidiv, kræftrelateret træthed (fatigue), søvnforstyrrelser, kognitive vanskeligheder, smerter og seksuelle problemer.
e) Daglige udfordringer og ressourcer: Patientens evne til at udføre daglige aktiviteter, arbejdsrelaterede udfordringer og social støtte.

For at reducere byrden for patienten er spørgsmålene organiseret i tre niveauer: 1a, 1b og 2.
Patientens svar på første spørgsmål afgør, om yderligere spørgsmål skal besvares. Eksempelvis, hvis et symptom rapporteres med en intensitet over 0, udfyldes flere detaljerede spørgsmål på niveau 1b og evt. niveau 2 for at opnå mere præcise vurderinger, herunder i en kvalitet som kan anvendes til forskning.

Feedback og råd til selvhjælp

DCCL-PRO har et adaptivt feedbacksystem, der giver personlig feedback baseret på symptomernes sværhedsgrad og patientens stadie i forløbet. For eksempel: Ved rapportering af alvorlig hævelse af armen får patienten følgende besked: “Det ser ud til, at du oplever kraftig hævelse i arm og hånd på den opererede side. Da det er første gang, du rapporterer disse symptomer, anbefaler vi, at du kontakter en læge for yderligere vurdering.” Ved milde symptomer anbefales kontakt med behandlingsansvarlig læge ved lejlighed.

DCCL-Kliniker webapplikation

DCCL-Kliniker er en webapplikation, der giver sundhedspersonale adgang til de indsamlede PRO-data. Patientens symptomer klassificeres i tre niveauer: "Ingen problem", "Mindre problem" og "Alvorligt problem". Applikationen tilbyder kliniske beslutningsstøttefunktioner og giver overblik over symptom udvikling over tid, mhp. at muliggøre rettidig intervention.

Validering og implementering

a) Brugertest: Den første version af DCCL-PRO blev testet på Aarhus Universitetshospital fra juli-september 2020 gennem semistrukturerede interviews. Patienterne gav høje scorer på indhold (8,5), feedback (9,0) og design (8,7).
b) Implementering: Siden april 2024 er alle ny-diagnosticerede brystkræftpatienter i Region Midtjylland blevet tilbudt DCCL-PRO. Ca. 70 % har accepteret tilbuddet.

c) Test af spørgeskemaer: I forbindelse med DBCG HYPO-undersøgelsen er DCCL-PRO spørgerammen blevet anvendt til at indsamle 10-års data om senfølger. Disse data bidrager til at forbedre fremtidig automatiseret feedback og rådgivning til patienterne.

Table 1. Topics, items and scales included in the DCCL-PRO

Topic	Subtopic	Level 1 (a/b)	Level 2
Sociodemographic information	Gender, age, weight, height, education, employment	Generic	N.A.
General health	Health behaviors, general health status	Generic	N.A.
	Physical activity	Physical Activity Scale (PAS)	N.A.
	Physical function	PROMIS Physical Function SF 6b	N.A.
	Comorbidity	Generic	N.A.
	General physical symptoms	PRO-CTCAE	N.A.
	Quality of Life	EQ-5D-5L	N.A.
Breast-specific issues	Loco-regional physical symptoms	Generic, DBCG-MC	N.A.
	Satisfaction with cosmetic result	DBCG-MC	N.A.
General late effects	Depression	PRO-CTCAE	PROMIS SF v1.0 Depression 8a
	Anxiety	PRO-CTCAE	PROMIS SF v1.0 Anxiety 8a
	Fear of recurrence	Concerns About Recurrence (CARQ)	Fear of Cancer Recurrence Inventory Short Form (FCRI-SF)
	Fatigue	PRO-CTCAE	Fatigue (FACIT-F)
	Sleep disturbance	PRO-CTCAE	Insomnia Severity Index (ISI)
	Cognitive impairment	PRO-CTCAE	PROMIS Cognitive Function Abilities and Cogitive Function, SF 8a
	Pain	PRO-CTCAE	PROMIS NRS Pain Intensity/interference
	Sexual difficulties	Generic	Sexual Adjustment and Body Image Scale (SABIS), PROMIS SexFS
Everyday challenges and resources	Work ability and work-related challenges	The Work Ability Index (WAI), Cph. Psychosocial Questionnaire	N.A.
	Social support and	PROMIS Emotional support; Informational support SF4a	N.A.
	Self-efficacy for managing symptoms	PROMIS Self-efficacy f. managing symptoms SF4a	N.A.

Abbreviations: PROMIS: *Patient-Reported Outcomes Measurement Information Systems; PRO-CTCAE:* Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: EuroQol- 5 Dimension; DBCG: Danish Breast Cancer Group.

8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut. Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på: www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, ud over de centrale anbefalinger (kapitel 1 – quick guide), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3), referencer (kapitel 4) og anvendte metoder (kapitel 5).

Anbefalinger mærket A baserer sig på stærkeste evidens og anbefalinger mærket D baserer sig på svageste evidens. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her:

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

Retningslinjeskabelonen er udarbejdet på baggrund af internationale kvalitetskrav til udvikling af kliniske retningslinjer som beskrevet af både AGREE II, GRADE og RIGHT.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: https://www.sst.dk/

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut.