



Primær lokal og regional fremskreden cancer mammae

Version 1.1

GODKENDT

Faglig godkendelse

27. oktober 2020 (DBCG)

Administrativ godkendelse

29. oktober 2020 (Sekretariatet for
Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 1. april 2023

INDEKSERING

DBCG, Brystkræft, Lokal fremskreden
brystkræft, LABC

Indholdsfortegnelse

Om denne kliniske retningslinje.....	3
1. Anbefalinger (Quick guide).....	4
Behandlingsplan.....	4
Coil – primær udredning.....	4
Coil – node positive patienter.....	4
Neoadjuverende kemoterapi.....	4
HER2-positiv brystkræft - pertuzumab.....	4
Postmenopausale patienter med ER positiv LABC – aromatasehæmmer.....	5
Radiologisk monitorering af LABC.....	5
Respons-evaluering af neoadjuverende kemoterapi.....	5
Operation efter NACT.....	6
Operation af patienter med inflammatorisk brystkræft.....	6
Brystbevarende operation/lumpektomi.....	6
Sentinel node ved ikke-inflammatorisk LABC.....	7
Ikke-inflammatorisk LABC – aksilrømning.....	7
Adjuverende strålebehandling.....	7
Klinisk mammografi.....	7
2. Introduktion.....	8
3. Grundlag.....	9
Behandlingsplan.....	9
Coil – primær udredning.....	10
Coil – node positive patienter.....	10
Neoadjuverende kemoterapi.....	11
HER2-positiv brystkræft - pertuzumab.....	13
Postmenopausale patienter med ER positiv LABC – aromatasehæmmer.....	14
Radiologisk monitorering af LABC.....	16
Respons-evaluering af neoadjuverende kemoterapi.....	16
Operation efter NACT.....	18
Operation af patienter med inflammatorisk brystkræft.....	19
Brystbevarende operation/lumpektomi.....	21
Sentinel node ved ikke-inflammatorisk LABC.....	23
Ikke-inflammatorisk LABC – aksilrømning.....	25

Adjuverende strålebehandling	25
Klinisk mammografi	28
4. Referencer	30
5. Metode	36
6. Monitoreringsplan.....	37
7. Bilag	38

Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). 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, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, anbefalinger mærket D er svagest. 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: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf

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.

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 RKKP.

1. Anbefalinger (Quick guide)

Behandlingsplan

1. **Beslutninger om behandlingsplan hos patienter med lokal fremskreden brystkræft bør træffes i et tværfagligt team bestående af onkolog, kirurg, radiolog og patolog - alle med speciel erfaring i behandling af brystkræft - for at tilsikre, at alle tumorfoci er sufficient belyst, beskrevet og eventuelt markeret, patientens udgangsstadie er fastlagt, og en enig behandlingsstrategi er fastlagt forud for behandlingsstart (D).**

Coil – primær udredning

2. **I forbindelse med den primære udredning af patienter med LABC skal der anlægges coil i tumor (D).**

Coil – node positive patienter

3. **Ved klinisk node positive patienter med ikke-inflammatorisk LABC skal den mest suspekke, tilgængelige lymfeknude markeres med coil eller jod-korn ultralydsvejledt (B).**

Neoadjuverende kemoterapi

4. **Neoadjuverende kemoterapi bør tilbydes til patienter med inflammatorisk brystkræft, inoperabel brystkræft samt ved store tumores, som kræver mastektomi, men hvor der efter neoadjuverende kemoterapi med tumorsvind vil kunne udføres lumpektomi (A).**
5. **Kemoterapi bør som minimum gives af en varighed på 24 uger (D).**

HER2-positiv brystkræft - pertuzumab

6. **Ved primær lokal og regional fremskreden HER2-positiv brystkræft skal den øvrige systemiske behandling suppleres med pertuzumab (A).**

Postmenopausale patienter med ER positiv LABC – aromatasehæmmer

7. Hos postmenopausale patienter med ER positiv LABC kan der, såfremt kemoterapi ikke er muligt pga. alder eller komorbiditet, gives en aromatasehæmmer i minimum 4-6 mdr. før operation (A).
8. Behandling bør fortsættes efter operation til en varighed af i alt 5 år (B).
9. Der kan i særlige tilfælde overvejes tillæg af en CDK 4/6 inhibitor (B).

Radiologisk monitorering af LABC

10. Behandlingseffekten under NACT skal monitoreres billedmæssigt før NACT, efter 2. serie NACT og evt. efter 4. serie NACT og efter gennemført NACT (B).
11. Under NET skal udføres billedmæssig monitorering hver 3. måned.

Respons-evaluering af neoadjuverende kemoterapi

12. Respons af NACT vurderes af kliniker og sammenholdes med billeddiagnostik og kliniske fotos, se herunder (D):
 - Ved klinisk komplet respons CR (både i T og N site), fortsættes behandlingen som planlagt.
 - Ved klinisk vurderet partiel respons (PR), fortsætter behandlingen som planlagt.
 - Ved klinisk vurderet 'no change' og inoperabel brystkræft skiftes regime.
 - Ved 'no change' og operabel patient, kan behandlingen fortsætte under tæt monitorering. Forudsætter vurdering i MDT-konference.
13. Ved progressiv sygdom (PD) skiftes regime, og hvis det er PD under 2. linie kemoterapi kan der vælges at give patienten præoperativ strålebehandling såfremt operation ikke kan lade sig gøre. Der kan hos udvalgte patienter tilbydes adjuverende kemoterapi med et non-kryds resistent regime (A).

Operation efter NACT

14. Der bør efter NACT hos patienter med LABC uden disseminering foretages operation, hvis det vurderes, at der med kirurgi kan opnås lokal og regional (level I-III) radikalitet og med strålebehandling kan gives kurativ behandling mod evt. metastatiske lymfeknuder periklavikulært og parasternalt (D).
15. Vurderes det, at et radikalt operativt indgreb ikke kan udføres, bør der gives strålebehandling, hvis det ikke er kontraindiceret af anden årsag (D).

Operation af patienter med inflammatorisk brystkræft

16. Patienter med inflammatorisk brystkræft, der efter systematisk behandling vurderes operable, skal tilbydes mastektomi og aksilrømning (D).
17. Vurdering mhp. sekundær rekonstruktion kan tilbydes patienter, der har gennemført NACT, mastektomi og RT for IBC. Primær rekonstruktion tilbydes ikke til denne patientgruppe (D).

Brystbevarende operation/lumpektomi

18. Ved ikke-inflammatorisk LABC (med og uden lokal indvækst på diagnosetidspunktet) skal omfanget af det kirurgiske indgreb vurderes på baggrund af status efter NACT, hvis det inden NACT er vurderet, at brystbevarende operation kan udføres efter tumorsvind. Operation udføres efter samme principper som ved primær operation. Lumpektomi kan udføres, hvis der kan opnås radikalitet (D).
 - Ved lumpektomi tilstræbes resektion med 5 mm makroskopisk fri bræmme, men ved den endelige vurdering anses det kirurgiske indgreb sufficient og radikalt, hvis der er en mikroskopisk fri rand ('tumor not on ink'). Ved multifokal tumor evt. som en bloc resektion (D).
 - Ved billedmæssig komplet respons tilstræbes resektion af et vævsstykke med en diameter på 2 cm med coil i centrum af præparatet forudsat, at denne var placeret i centrum af tumor (D).

Sentinel node ved ikke-inflammatorisk LABC

19. Ved ikke-inflammatorisk LABC udføres SN ved operation efter NACT hos patienter, der er klinisk lymfeknudenegative på operationstidspunktet (D).
20. Der skal anvendes dobbelt tracer teknik (radioaktiv tracer plus farvestof) samt sikres, at en præ-NACT afficeret lymfeknude undersøges efter den kirurgiske behandling (D).

Ikke-inflammatorisk LABC – aksilrømning

21. Ved ikke-inflammatorisk LABC bør der udføres aksilrømning (ALND) hos alle med forekomst af tumorceller i lymfeknuder efter NACT uanset størrelse (D).

Adjuverende strålebehandling

22. Efter NACT og kirurgisk behandling for lokalfremskreden brystkræft (uanset patologisk responsgrad), anbefales loko-regional strålebehandling til alle patienter uanset alder. Den anbefalede dosis og antal behandlinger er den samme som ved primær mastektomi og primær lumpektomi (D).

Klinisk mammografi

23. Klinisk mammografi skal udføres efter 1 år og i forbindelse hermed tages stilling til yderligere billeddiagnostisk opfølgning. Opfølgning i øvrigt i henhold til anbefalingerne i DBCG's retningslinje for opfølgning (D).

2. Introduktion

I DK udgør lokal fremskreden brystkræft (locally advanced breast cancer – LABC) ca. 5-10% af nydiagnosticerede med brystkræft. 20-30% vil på diagnosetidspunktet have fjernmetastaser. Patienterne udredes med klinisk mammografi og grov nålsbiopsi fra tumor og suspekterede regionære lymfeknuder. Herudover udføres CT thorax, abdomen, bækken, evt. MR-mammografi og evt. MR columna totalis. Patienterne opdeles efter TNM klassifikation, og der er tumorer, der primært klassificeres som primært inoperable (klinisk TNM-klassifikation), T4a, T4c, T4d, N2, N3 sygdom samt ofte T4b tumorer. Andre tumorer kan vurderes primært operable, T3N01 og muligvis T4b. Der skal ved primær MDT-konference være foretaget en klinisk TNM-klassifikation og vurdering af optimal behandlingsstrategi som oftest vil være neoadjuverende kemoterapi. Sygdom højere på ipsilaterale side af halsen end supraklavikulær beliggenhed klassificeres som M1 sygdom, og kan i enkelte tilfælde tilbydes NACT.

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark. LABC er forbundet med en alvorlig prognose og behandlingen er kompleks og forudsætter et tæt multidisciplinært samarbejde. Præcise og evidensbaserede retningslinier danner baggrund for denne indsats.

I denne retningslinje er der en række anbefalinger, der omfatter behandling, der udelukkende vedrører det lokalt fremskredne stadium. Generelle principper for billedmæssig udredning og monitorering, patologiske procedurer og systemisk behandling er beskrevet under de mere generelle afsnit af DBCG's retningslinjer.

Patientgruppe

Inoperabel, lokal fremskreden brystkræft defineres som T4 og/eller N2-N3 sygdom, mens operabel lokal fremskreden brystkræft defineres som max T3N1. Formålet med neoadjuverende kemoterapi hos førstnævnte gruppe er at opnå operabilitet, men samtidig medfører denne behandlingsrækkefølge, at der opnås størst chance for kurabilitet. Den sidstnævnte operable gruppe, kan behandles både med neoadjuverende og adjuverende behandling, og valg af behandling må afhænge af alder, komorbiditet samt patientpræferencer.

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 henvender sig primært til klinikerne (læger) der deltager i det multidisciplinære team, der behandler brystkræft.

3. Grundlag

Behandlingsplan

- 1. Beslutninger om behandlingsplan hos patienter med lokal fremskreden brystkræft bør træffes i et tværfagligt team bestående af onkolog, kirurg, radiolog og patolog - alle med speciel erfaring i behandling af brystkræft - for at tilsikre, at alle tumorfoci er sufficient belyst, beskrevet og eventuelt markeret, patientens udgangsstadie er fastlagt, og en enig behandlingsstrategi er fastlagt forud for behandlingsstart (D).**

Litteratur

Denne anbefaling bygger på god klinisk praksis.

Evidensgennemgang

Der foreligger ikke evidens på området.

Patientværdier og – præferencer

Ikke relevant.

Rationale

Neoadjuverende behandling ændrer sygdommens billeddiagnostiske fremtræden. Eventuelle foci kan blive usynlige selv for den mest følsomme billeddiagnostiske metode, selv om det pågældende fokus ikke fuldstændigt bortbehandlet. Det er derfor overordentligt væsentligt, at alle foci, der kunne have efterfølgende kirurgisk konsekvens, diagnosticeres, registreres og markeres primært med henblik på senere excision. Der bør udfærdiges et journalnotat vedrørende denne kortlægning, hvorunder også eventuelle forbehold overfor efterfølgende kirurgisk metode bør anføres. Det kunne eksempelvis være tilfælde med udbredte mikroforkalkninger, hvor brystbevarende operation ikke kan anbefales.

Prognosen er afhængig af primære sygdomsstadie. Det er derfor primære sygdomsstadie, der skal registreres og indberettes til Cancerregisteret. Denne primære registrering må ikke justeres ned ved endelig operation, men kan opjusteres, såfremt endelig operation afslører eksempelvis ikke tidligere erkendte lymfeknudemetastaser, ikke primært erkendt indvækst eller tumorudbredning større end primært registreret. Udgangspunktet for den primære registrering bør afklares i tværfagligt samarbejde, og TNM-stadie registreres til journalen.

Endeligt overblik over alle argumenter i forhold til behandlingsstrategi træffes sikrest, hvor alle involverede specialister får mulighed for at vurdere.

Bemærkninger og overvejelser

På matrikler, hvor det af geografiske årsager ikke er muligt at gennemføre et MDT med alle fire specialer fysisk samlet, bør etableres stabil videokonferencemulighed, hvor såvel billeddiagnostik som patologi kan fremstilles i sufficient billeddiagnostisk kvalitet.

Coil – primær udredning

- 2. I forbindelse med den primære udredning af patienter med LABC skal der anlægges coil i tumor (D).**

Litteratur og evidensgennemgang

Det er ikke muligt at give en evidensbaseret anbefaling på området, men i oversigter (1) og guidelines (2) understreges, at det er vigtigt at tumor markeres med coil eller lign., således at man efter NACT kan identificere tumorområdet også i de tilfælde, hvor der er komplet respons.

Patientværdier og – præferencer

Ikke relevant.

Rationale

Coil-markering i tumorområdet kan vejlede om, hvor det tidligere tumorleje var beliggende i brystet ved Radiologisk komplet respons (rCR) og/eller patologisk komplet respons (pCR) (3).

Bemærkninger og overvejelser

I forbindelse med anlæggelse af coil skal der foretages en præcis beskrivelse af coilens placering i forhold til tumor. Ved operations planlægning skal der ved (rCR) tages højde for, hvor coilen oprindeligt var anlagt i forhold til tumor.

Coil – node positive patienter

- 3. Ved klinisk node positive patienter med ikke-inflammatorisk LABC skal den mest suspekte, tilgængelige lymfeknude markeres med coil eller jod-korn ultralydsvejledt (B).**

Litteratur

Der foreligger kun et studie om coil markering, der påviser øget patologisk sikkerhed ved evaluering af residual lymfeknude sygdom efter kemoterapi (4)[3b]. Krav om coilmarkering indgår i de amerikanske retningslinjer (5).

Evidensgennemgang

I en subgruppeanalyse af ACOSOG Z071 er det første gang vist, at man kunne nedsætte falsk negativ raten af SN efter NACT til et acceptabelt niveau (7%) hos patienter med påvist lymfenumetastaser, hvis man i forbindelse med SN også fik udtaget den biopterede lymfeknude, der inden NACT var klipsmarkeret (6). Ved MD Anderson udviklede man på baggrund af disse fund metoden: 'targeted axillary dissection' (TAD), hvor man op til 5 dage før operation ultralydsvejledt fik indlagt et jodkorn sv.t. den klipsmarkerede lymfeknude. Metoden blev evalueret i et meget citeret studium, hvor der inkluderedes i alt 118 patienter, hvoraf 63% fortsat havde metastaser i lymfeknuderne på operationstidspunktet. Falsk negativ raten var 10,1% efter SN, men medregnede man den klipsmarkerede lymfeknude reduceredes falsk negativ raten til 1,4%. I ca. en fjerdedel af patienterne viste det sig, at den klipsmarkede lymfeknude ikke var en SN (4).

TAD-metoden er også beskrevet anvendt i Holland, hvor man dog har anlagt jodkorn fra starten: 'Marking Axillary Lymph Nodes With Radioactive Iodine' (MARI). I valideringsstudiet derfra, hvor man udelukkende søgte efter den jodkorn-markede lymfeknude og ikke udførte konventionel SN-biopsi indgik 100 patienter, og man kunne identificere den markerede lymfeknude hos 97% og falsk negativ raten var 7% (7).

Patientværdier og – præferencer

Ikke relevant.

Rationale

På baggrund af primært de amerikanske undersøgelser har man tidligt inddraget problemstillingen i de amerikanske retningslinjer, hvor man siden 2015 har anbefalet proceduren (5).

Bemærkninger og overvejelser

Anbefalingen hænger sammen med anbefaling 19, og anses for at være en forudsætning for, at man efter NACT kan udføre SN-biopsi hos patienter, der på diagnosetidspunktet er fundet lymfeknudepositive. Se i øvrigt rationale for anbefaling 19.

Neoadjuverende kemoterapi

- 4. Neoadjuverende kemoterapi bør tilbydes til patienter med inflammatorisk brystkræft, inoperabel brystkræft samt ved store tumores, som kræver mastektomi, men hvor der efter neoadjuverende kemoterapi med tumorsvind vil kunne udføres lumpektomi (A).**
- 5. Kemoterapi bør som minimum gives af en varighed på 24 uger (D).**

Litteratur

Anbefalingerne om neoadjuverende kemoterapi bygger på adskillige randomiserede studier (3, 8-12) [1a-c] og kohortestudier (13-19)[2b].

Evidensgennemgang

Ved inflammatorisk brystkræft er der grundet lav incidens af sygdommen ikke data fra prospektive randomiseringsstudier (8). Ved sammenligning med historisk kohorte hvor behandlingen var kirurgi og/eller strålebehandling var 5-års overlevelsen 5% (20) og med moderne behandling i form af NACT ligger der data fra MD Anderson, hvor 178 patienter modtog anthracyclin baseret NACT efterfulgt af kirurgi og strålebehandling, og her var 5 års overlevelsen 40% (13)[2b].

Ved inoperabel brystkræft er anbefalingen ligeledes NACT på baggrund af den klinisk effekt og på baggrund af historiske data, hvor lignende dårlig prognose som nævnt ovenfor er beskrevet ved primær kirurgi i tilfælde af inoperabilitet og forbedret prognose ved NACT efterfulgt af kirurgi og strålebehandling (8)[1c].

Ved store operable tumores hos patienter, der i øvrigt er kandidater til adjuverende kemoterapi, kan det vælges at påbegynde initial behandling som NACT, idet der så eventuelt vil kunne foretages lumpektomi. Det er i denne situation ligeværdige behandlinger at give kemoterapi før og efter kirurgi (3, 9) [1a].

Kemoterapien bør have en varighed af minimum 24 uger. Dette på baggrund af anbefalinger fra en international konsensus konference vedrørende nuværende og fremtidig status for neoadjuverende kemoterapi ved brystkræft (8)[1a].

Patientværdier og – præferencer

Der lægges i anbefalingerne primært vægt på, at lokal fremskreden brystkræft har en alvorlig prognose, som bør behandles efter højeste standard med potente kemoterapiregimer, og at det skal prioriteres at gennemføre behandlingen med de planlagte serier kemoterapi, med mindre der ligefrem er progression.

Rationale

Det vægtes tungt, at der gives potente kemoterapi regimer, og at anbefalingen er mindst 18 ugers behandling og helst 24 ugers behandling.

Bemærkninger og overvejelser

Det skal vægtes tungt, at patienten gennemfører NACT før kirurgi, idet der har været en tilbøjelighed til ikke at afvente respons på kemoterapien og dermed afslutte neoadjuverende kemoterapi for tidligt. Det er selvfølgelig også en væsentlig forskel om patienten er operabel eller er afhængig af et respons, før kirurgi kan udføres.

HER2-positiv brystkræft - pertuzumab

6. Ved primær lokal og regional fremskreden HER2-positiv brystkræft skal den øvrige systemiske behandling suppleres med pertuzumab (A).

Litteratur

Der er evidens fra et randomiseret studie for, at tillæg af pertuzumab til trastuzumab og neoadjuverende kemoterapi for HER2-positiv brystkræft øger frekvensen af pCR (21)[1b].

Evidensgennemgang

I en metanalyse af publicerede kontrollerede studier vedrørende neoadjuverende kemoterapi (22) er vist, at patienter, som opnår pCR (ypT0/is N0) har bedre langtidsprognose end patienter, som ikke opnår pCR. For patienter med HER2-positiv hormonreceptor positiv tumor behandlet med trastuzumab var hazard ratio for overall survival 0,56 og for HER2-positiv hormonreceptor negativ tumor behandlet med trastuzumab 0,08. (22)[1a].

I et randomiseret fase 3 forsøg (NOAH) (23) blev patienter med primær lokal og regional fremskreden HER2-positiv brystkræft randomiseret til at modtage neoadjuverende kemoterapi alene eller kombineret med trastuzumab, som fortsatte efter operation som adjuverende behandling. pCR raten var uden trastuzumab 19% og med trastuzumab 38%. Event free survival blev forbedret ved tillæg af trastuzumab med hazard ratio 0,58 ($p=0,01$) ligesom der var en tendens til forbedret overall survival med hazard ratio 0,62 ($p=0,11$). Studiet var ikke dimensioneret til at detektere forskel i overall survival (23)[1b].

Endelig blev i et randomiseret fase II studie (NeoSphere)(21) patienter med HER2-positiv primær lokal og regional fremskreden eller tidlig brystkræft randomiseret til at modtage fire serier neoadjuverende kemoterapi med docetaxel kombineret med trastuzumab alene eller med trastuzumab+pertuzumab. Efter neoadjuverende behandling blev patienterne opereret og herefter modtog de tre serier adjuverende kemoterapi med fluorouracil, epirubicin og cyklofosamid samt adjuverende trastuzumab. pCR-raten (ypT0/IS N0) var henholdsvis 39,3% med pertuzumab og 21,5% uden pertuzumab ($p=0,01$) (21)[1b]. 5-års progressionsfri overlevelse var 86% med og 81% uden pertuzumab hazard ratio 0,69 (95% konfidensinterval 0,34-1,40). Studiet var ikke dimensioneret til at detektere en forskel i progressionsfri overlevelse (24).

Pertuzumab administreres intravenøst hver 3. uge med mætningsdosis 840 mg efterfulgt af vedligeholdelsesdosis 420 mg sammen med taxanholdig neoadjuverende kemoterapi.

Patientværdier og –præferencer

Tillæg af trastuzumab og pertuzumab til neoadjuverende kemoterapi øger muligheden for begrænset kirurgi og forbedrer langtidsprognosen. Behandlingen er ikke forbundet med nogen væsentlig toksitet, hvorfor det må formodes at være patientens præference.

Rationale

Tillæg af trastuzumab og pertuzumab til neoadjuverende kemoterapi øger frekvensen af pCR og forbedrer langtidsprognosen.

Postmenopausale patienter med ER positiv LABC – aromatasehæmmer

- 7. Hos postmenopausale patienter med ER positiv LABC kan der, såfremt kemoterapi ikke er muligt pga. alder eller komorbiditet, gives en aromatasehæmmer i minimum 4-6 mdr. før operation (A).**
- 8. Behandling bør fortsættes efter operation til en varighed af i alt 5 år (B).**
- 9. Der kan i særlige tilfælde overvejes tillæg af en CDK 4/6 inhibitor (B).**

Litteratur

Anbefalingerne vedr. brugen af aromatasehæmmer bygger primært på randomiserede studier (25-27), mens anbefalingerne om varighed af behandling bygger på kohortestudier (28-30) [2b]. Anbefalingen om CDK 4/6 baseres også på kohortestudier (31-34)[2b].

Evidensgennemgang

Der er publiceret talrige studier af endokrin behandling hos patienter med lokal fremskreden brystkræft siden ca. 1985, dette såvel i adjuverende som i neoadjuverende regi i kombination med operation (25, 26, 31, 35-37). Overordnet har disse studier vist at NET har effekt, særlig hos postmenopausale ER positive/HER-2 negative patienter (38, 39). Der er evidens for at give aromatasehæmmere fremfor tamoxifen eller fulvestrant (25-27)[1a-b].

Der findes et fase 2 studie som har forsøgt direkte at sammenligne aromatasehæmmerne anastrozol, exemestan og letrozol (27). Overordnet synes der ikke at være den store forskel på effekten af aromatasehæmmerne i neoadjuverende sammenhæng [1b].

3 studier har sammenlignet NET med NACT (28-30) heraf har de to, udover oplysninger om ER status også oplysninger om HER2 status. Studierne er små og har i visse tilfælde haft problemer med rekruttering af patienter. Disse tre studier synes samstemmende at give sammenlignelige responsrater mellem NET og NACT [1b].

Historisk set har flertallet af studier vedr. NET haft en behandlingsvarighed på 3-4 måneder, altså kortere end de fleste studier med NACT. Flere studier synes dog at indicere en værdi i forhold til respons ved øgning af behandlingsvarighed af NET til i hvert fald 6 mdr. (svarende til varighed af NACT) og op til et år eller indtil maksimal respons (31-34)[2b].

Samtlige studier, som har været grundlag for registrering af CDK4/6 hæmmere abemaciclib, palbociclib og ribociclib i førstelinje behandling af ikke operabel brystkræft, har inkluderet nogle få patienter med inoperabel lokal fremskreden brystkræft, men der er ikke registreret, hvor mange patienter der opnåede eventuel operation

Gennemgang af registreringer i Clinicaltrials.gov samt EUDRACT databaserne viser der for øjeblikket er stor interesse i at undersøge effekt af CDK4/6 hæmmere med NET, men der foreligger kun resultater fra ganske få studier. Af disse er 4 studier publicerede i Peer reviewed journaler (40-43) og for disses vedkommende er der tale om mindre patientmaterialer. Et studie med sammenligning mellem aromatasehæmmer og abemaciclib har publiceret resultater på Clinicaltrials.gov, men er endnu ikke publiceret (44). Trods de små studier synes de alle at indicere en effekt af kombinationen af aromatasehæmmer og CDK4/6 hæmmer.

I betragtning af den for øjeblikket foreliggende evidens må det konkluderes, at der i særlige tilfælde kan være gevinst ved tillæg af en CDK4/6 hæmmer til aromatasehæmmer hos patienter med inoperabel lokalfremskreden brystkræft, som ikke er kandidater til neoadjuverende kemoterapi. Ved operabel lokal fremskreden brystkræft kan der behandles med aromatasehæmmer alene. [2b].

Patientværdier og – præferencer

Den primære værdi ved NET er den langt mildere bivirkningsprofil som disse stoffer giver relativt til NACT.

Rationale

En mere skånsom og mindre bivirkningstung behandling med god effekt til egnede patientgrupper, vurderes at være en åbenlys fordel særligt hvis effekten hos disse grupper er sammenlignelig med NACT.

Bemærkninger og overvejelser

I lyset af at mange af de studier der hidtil er gennemført med NET ikke er nye og at faktorer som ER status og HER2 status kun kan siges at være fuldt belyst i studier som har rekrutteret patienter efter ca. 2004 kan det ikke afvises at effekten ved NET er undervurderet. Nyere studier har udover receptor status også i en del tilfælde anvendt intrinsic subtypes og det kunne se ud som om de luminal typer (der også beskrives som mindre følsomme for kemoterapi) (45) vil kunne have bedst gavn af NET, uafhængigt af patientens Charlson score, dette kan tale for en mere udbredt anvendelse af NET i fremtiden.

Set i lyset af den effekt der hidtil er set med CDK4/6 inhibitorer i metastaserende sammenhænge er det absolut sandsynligt at tillæg af disse stoffer vil kunne øge effekten af NET, der er dog ikke endnu solid evidens herfor. Da effekten af NET ikke kan forventes at slå igennem lige så hurtigt som NACT har flere nyere studier anvendt serielle biopsier med måling af KI67 indeks på disse og brugt fald i KI67 indeks som surrogatmål for klinisk effekt. Anvendelse af KI67 i en klinisk rutinemæssig sammenhæng er dog ikke mulig på nuværende tidspunkt grundet mangelfuld analytisk validitet.

Hvis indikationen for NET udvides i fremtiden, bør dette overvejes at blive lagt ind i den kliniske praksis. For en mere udbredt anvendelse af NET ville flere og større kliniske studier, også med anvendelse af CDK4/6 hæmmere være en væsentlig faktor i afklaringen af effekt og egnethed til større grupper. Endelig skal

understreges at der, for opnåelse af det bedst mulige resultat, ganske som ved NACT skal foretages et tilsvarende work-up (CT-skanning) og efterbehandling (operation og strålebehandling).

Radiologisk monitorering af LABC

10. Behandlingseffekten under NACT skal monitoreres billedmæssigt før NACT, efter 2. serie NACT og evt. efter 4. serie NACT og efter gennemført NACT (B).

11. Under NET skal udføres billedmæssig monitorering hver 3. måned.

Litteratur

Der er ikke randomiserede studier om radiologisk monitorering af LABC, og anbefalingen bygger derfor primært på oversigter over kohortestudier (46, 47)[2a].

Evidensgennemgang

En stor meta-analyse af 30 studier med neoadjuverende kemoterapi (48) viser, at pCR afhænger af tumor subtype. Dette afspejler også styrkerne og svaghederne ved de forskellige radiologiske modaliteter, der kan anvendes til monitorering af behandlingsrespons.

Der er til dato ikke nogen radiologiske modaliteter/metoder til monitorering af behandlingsrespons ved neoadjuverende kemoterapi, der kan præstere så valide negative prædiktive værdier, at kirurgi kan undgås (49).

Patientværdier og – præferencer

Ikke relevant.

Rationale

Billedmæssig monitoreringen øger muligheden for at vurdere behandlingsrespons af kemoterapi.

Respons-evaluering af neoadjuverende kemoterapi

12. Respons af NACT vurderes af kliniker og sammenholdes med billeddiagnostik og kliniske fotos, se herunder (D):

- Ved klinisk komplet respons CR (både i T og N site), fortsættes behandlingen som planlagt.
- Ved klinisk vurderet partiel respons (PR), fortsætter behandlingen som planlagt.
- Ved klinisk vurderet 'no change' og inoperabel brystkræft skiftes regime.

- Ved 'no change' og operabel patient, kan behandlingen fortsætte under tæt monitorering. Forudsætter vurdering i MDT-konference.

13. Ved progressiv sygdom (PD) skiftes regime, og hvis det er PD under 2. linie kemoterapi kan der vælges at give patienten præoperativ strålebehandling såfremt operation ikke kan lade sig gøre. Der kan hos udvalgte patienter tilbydes adjuverende kemoterapi med et non-kryds resistent regime (A).

Litteratur

Anbefalingen bygger på internationale retningslinjer især vedrørende studier der har beskæftiget sig med respons guided neoadjuverende kemoterapi (50-52)[1b] samt studier der har undersøgt betydningen af præoperativ strålebehandling ved manglende respons på neoadjuverende kemoterapi (53, 54)[2b].

Evidensgennemgang

Responsguided neoadjuverende kemoterapi har været undersøgt i Aberdeen trial, hvor patienter med LABC der ikke havde respons på anthracyclinholdigt regime (CVAP, cyclofostamid, vincristin, doxorubicin, prednisolon) havde klinisk respons ved at skifte til docetaxel (50)[1a].

Hos patienter med tidligt respons (svind af tumor med 50%) efter to serier neoadjuverende kemoterapi, blev der i GeparTrio vist, at der kan opnås klinisk og UL-mæssigt bedre respons ved 8 serier kemoterapi (TAC) versus 6 serier TAC (taxotere, doxorubicin, cyclofosfamid), selvom pCR ikke blev ændret og der ikke var forskel på frekvens af brystbevarende operation (51). Patienter med tidligt respons der modtog 8 serier TAC fremfor 6 serier TAC er dog vist at have en signifikant forbedret sygdomsfri overlevelser (52)[1b].

Med hensyn til patienter, der ikke havde nogen respons på to serier TAC og blev randomiseret til henholdsvis fortsat TAC (i alt 6 serier) eller skift til NX (vinorelbine, capecitabine) var der en forbedret sygdomsfri overlevelse hos de patienter der modtog NX (52)[1b]. I GeparTrio var responsguided kemoterapi især af betydning hos patienter med ER pos sygdom (luminal A og B), mens der ikke blev set nogen gevinst ved responsguided kemoterapi hos patienter med ER neg eller HER-2 pos/ER neg sygdom (52)[1b].

Ved manglende respons og inoperabilitet efter neoadjuverende kemoterapi, kan der vælges præoperativ strålebehandling, hvilket er vist at kunne medføre et klinisk respons evt. i kombination med capecitabine (53, 54)[2b].

Patientværdier og – præferencer

Selv uden respons på neoadjuverende kemoterapi vil næsten halvdelen af patienterne være i live efter 5 år, hvorfor optimal loko-regional behandling er væsentlig, og således bør chancen for operabilitet øges med præoperativ strålebehandling, såfremt operabilitet ikke er opnået med systemisk behandling alene.

Rationale

Oftentimes these patients are difficult to evaluate, so it is in the clinic important to prioritize continuity, with a focus on being able to assess response to neoadjuvant chemotherapy. In case of uncertainty in clinical response, additional imaging should be considered.

Operation efter NACT

- 14. Der bør efter NACT hos patienter med LABC uden disseminering foretages operation, hvis det vurderes, at der med kirurgi kan opnås lokal og regional (level I-III) radikalitet og med strålebehandling kan gives kurativ behandling mod evt. metastatiske lymfeknuder periklavikulært og parasternalt (D).**
- 15. Vurderes det, at et radikalt operativt indgreb ikke kan udføres, bør der gives strålebehandling, hvis det ikke er kontraindiceret af anden årsag (D).**

Litteratur

The recommendation is based primarily on consensus decisions and guidelines (1, 55-57)[5].

Evidensgennemgang

A review of the available overview literature (1, 55), reports from consensus conferences (56, 57) and international guidelines (5, 58, 59) in the area suggests that it is understood that there can be patients with LABC after NACT who undergo operation, so it should also be done, but it has not been possible to find specific mentions that specify the actual indication and contraindication.

It must therefore depend on a clinical assessment, whether such an intervention can be performed, and it is not possible to establish a clear guideline for selection of patients who can be offered operation. There is, however, clinical consensus that patients with tumor involvement in the axilla, with involvement of vessels and nerves in the upper extremity, are not operable, just as tumors with skin involvement, including inflammatory cancer, with a spread so large that a radical intervention leads to a defect that cannot be closed even with the help of flap plastic surgery are not suitable for operation. In these cases, the primary loco-regional treatment after NACT should be radiotherapy.

Patientværdier og –præferencer

It is considered not relevant to include patient values and preferences in this recommendation.

Rationale

Breast-sparing surgery or curative radiotherapy for locally-regional breast cancer after NACT is considered to be an absolute condition for survival.

Bemærkninger og overvejelser

Der er i anbefalingen ikke taget hensyn til, at der i udvalgte tilfælde opnås komplet respons på den systemiske behandling. Det vurderes dog ikke relevant på nuværende tidspunkt at gøre overvejelser om at undlade lokoregional behandling i sådanne tilfælde.

I sjældne tilfælde optræder der ved brystkræft lymfogen spredning til modsidige aksil, hvorfor sådan spredning opfattes som en variant af regional udbredt sygdom, der tilstræbes radikalt lokogionalt behandlet (60).

Operation af patienter med inflammatorisk brystkræft

- 16. Patienter med inflammatorisk brystkræft, der efter systematisk behandling vurderes operable, skal tilbydes mastektomi og aksilrømning (D).**
- 17. Vurdering mhp. sekundær rekonstruktion kan tilbydes patienter, der har gennemført NACT, mastektomi og RT for IBC. Primær rekonstruktion tilbydes ikke til denne patientgruppe (D).**

Litteratur

Der er kun begrænset evidens vedr. den kirurgiske behandling af patienter, der har gennemgået NACT. Denne omfatter enkelte patientserier, men der foreligger ikke randomiserede undersøgelser. Anbefalingen bygger på to internationale konsensuskonferencer, der har behandlet området (56, 61)[5].

Evidensgennemgang

Ved IBC er der en betydelig højere forekomst af loko-regionalt recidiv ved brystbevarende kirurgi i forhold til efter mastektomi, men der er kun få studier, der belyser det. I et studium fra Royal Marsden fra 2000 sammenlignede man forekomsten af lokalt recidiv efter BCS og forekomsten efter mastektomi hos patienter, der også modtog strålebehandling (62). Tretten patienter fik foretaget mastektomi og 6 BCS. Indikationen for sidstnævnte strategi var enten et godt, men ikke komplet, klinisk respons (N=4), eller et komplet klinisk respons (N=2). Lokalt recidiv optrådte hos 67% efter BCS mod kun hos 15% efter mastektomi. I et studium publiceret i 2004 (63), hvori der indgik i alt 46 patienter med IBC, udførtes ikke egentlig kirurgi, hvis der opnåedes patologisk komplet respons. PCR vurderedes på baggrund af billeddiagnostik og multiple biopsier ('multiple incisional biopsies'). Det var tilfældet hos 15 patienter, mens de resterende 31 patienter havde et partielt respons. Denne gruppe fik foretaget mastektomi. Der blev (tilsyneladende) ikke foretaget aksilkirurgi i nogen af grupperne. Mastektomigruppen modtog efter operation strålebehandling til thoraxvæg, parasternale og periklavikulære lymfeknuder, mens de ikke opererede kun fik bestråling af residuale mamma med boost til det oprindelige tumorområde. Median follow-up var knapt 17 år. I gruppen, der havde patologisk komplet respons og hvor der ikke udførtes operation, optrådte lokalt recidiv hos 40%, mens den tilsvarende forekomst var 23% hos patienter, der havde fået foretaget mastektomi. Sentinel node biopsi har vist sig ikke at være anvendeligt til klassifikation af lymfeknudestatus efter NACT hos patienter med IBC. Således fandt DeSnyder et al. (64), at kun 4 af 16 patienter, der gennemgik operation efter NACT med SN-biopsi og ALND, blev korrekt statueret med SN. Bl.a. på baggrund af disse resultater og med henvisning til, at patienter med IBC ikke har

været inkluderet i nogle af de randomiserede studier, der sammenligner BCS med mastektomi, har internationale konsensuskonferencer i 2011 og 2015 samstemmende anbefalet mastektomi og aksilrømning ved operation af patienter med LABC efter NACT (56, 61)[5].

En engelsk arbejdsgruppe har dog konkluderet anderledes, idet den i sine anbefalinger har lagt vægt på, at der ikke er klar evidens på området, og anfører, at der ikke er baggrund for obligatorisk mastektomi hos patienter med IBC, hvis NACT fører til down-staging (65). I udvalgte tilfælde anbefaler man, at der er mulighed for efter MDT-beslutning at tilbyde BCS. Tilsvarende anbefaler den engelske arbejdsgruppe, at man hos patienter med IBC udfører aksilindgreb på samme måde, som efter neoadjuvant kemoterapi. De engelske NICE-guidelines giver ikke specifikke anbefalinger på dette område. DBCG's anbefaling om mastektomi og aksilrømning lægger sig op ad de internationale konsensuskonferencebeslutninger. Anden kirurgisk tilgang bør kun foregå som led i videnskabelige forsøg (66, 67).

Der er kun publiceret ganske få og små serier med brystrekonstruktion på patienter med IBC. Den største og senest publicerede undersøgelse er fra MD Anderson (68). Her har man opgjort et materiale fra 2000 til 2012 omfattende i alt 830 patienter med IBC. Af disse fik 59 udført rekonstruktion med autologt væv, heraf 7 som primær rekonstruktion og 52 sekundært. De primære procedurer blev udført på indikation af recidiv som IBC efter tidligere brystbevarende operation (58) eller pga. behov for hud-dække med lap pga. stor hudresektion. Dvs. der var i alle tilfælde tale om patienter, hvor der var en specifik årsag til, at der udførtes primær resektion. I materialet fra MD Anderson var den mediane followup i den rekonstruerede population 44 måneder. Man har ikke opgivet tal, som muliggør en sammenligning mellem primær og sekundær rekonstruktion, og det fremgår heller ikke præcist, hvordan den rekonstruerede gruppe adskiller sig fra den samlede kohorte, men af det grafiske materiale, kan man se, at det har været et meget selekteret materiale. Aflæst på KM-kurven har 5-års overlevelsen i den rekonstruerede gruppe udgjort omkring 75-80%, mens 5-års overlevelsen blandt patienter, hvor der ikke blev udført rekonstruktion var omkring 35-40%. Man konkluderede på baggrund af opgørelsen, at det er sikkert at foretage (sekundær) rekonstruktion med autologt væv hos patienter, der har gennemgået NACT, mastektomi og strålebehandling (68)[4]. Undersøgelsen bekræftede dermed konklusion fra konsensuskonferencen i 2011 (61), at det er sikkert at foretage sekundær rekonstruktion 1 år eller senere efter mastektomi og strålebehandling hos patienter, der forinden har modtaget NACT (66). Undersøgelsen giver heller ikke anledning til at revurdere konklusionen fra konsensuskonferencen, at primær rekonstruktion ikke kan tilbydes efter NACT ved IBC (61).

Patientværdier og – præferencer

Der lægges i anbefalingerne primært vægt på, at den alvorlige prognose, der er knyttet til denne patientgruppe, ikke forværres. Det vurderes også, at patienternes præference er at prioritere dette, om end det i nogen grad forringer mulighederne for at prioritere det kosmetiske resultat.

Rationale

Den forøgede risiko for manglende lokal kontrol efter BCS hos patienter med IBC, der har gennemgået NACT vægtes tungt i anbefalingerne.

Bemærkninger og overvejelser

Det bør overvejes i videnskabeligt projektregi at evaluere, om mindre omfattende kirurgi end mastektomi og aksilrømning kan tilbydes til udvalgte patienter, der efter NACT har opnået komplet klinisk og radiologisk respons.

Brystbevarende operation/lumpektomi

18. Ved ikke-inflammatorisk LABC (med og uden lokal indvækst på diagnosetidspunktet) skal omfanget af det kirurgiske indgreb vurderes på baggrund af status efter NACT, hvis det inden NACT er vurderet, at brystbevarende operation kan udføres efter tumorsvind. Operation udføres efter samme principper som ved primær operation. Lumpektomi kan udføres, hvis der kan opnås radikalitet (D).

- Ved lumpektomi tilstræbes resektion med 5 mm makroskopisk fri bræmme, men ved den endelige vurdering anses det kirurgiske indgreb sufficent og radikalt, hvis der er en mikroskopisk fri rand ('tumor not on ink'). Ved multifokal tumor evt. som en bloc resektion (D).
- Ved billedmæssig komplet respons tilstræbes resektion af et vævsstykke med en diameter på 2 cm med coil i centrum af præparatet forudsat, at denne var placeret i centrum af tumor (D).

Litteratur

Der findes ikke randomiserede studier, der kan belyse om BCS er ligeværdig med mastektomi ved ikke-inflammatorisk LABC. DBCG-anbefalingen bygger derfor primært på internationale guidelines og konsensuskonferencer (5, 58)[5].

Evidensgennemgang

Der er i 2017 publiceret en metaanalyse, der vedr. udkommet hos patienter, der efter NACT har fået udført BCS og hvor det er muligt at sammenligne resultaterne med patienter, der har fået foretaget mastektomi efter NACT (69). Der indgik i alt 16 retrospektive kohortestudier med i alt godt 3.500 patienter, hvoraf godt 40% havde fået udført BCS. Metaanalysen viste, at de patienter, der havde gennemført BCS, havde en bedre DSFS og OS og lavere forekomst af RR og DM, mens lokalrecidivfrekvensen var den samme i de to grupper. Studiet forholder sig ikke til typen af LABC og inkluderer studier, hvor også IBC er inkluderet. Det er vanskeligt at udlede nogen sikker evidens fra metaanalysen, idet der ikke er tale om sammenlignelige grupper. Patienter der har fået udført BCS har været dem, der har haft en gunstig effekt af NACT, mens mastektomigruppen indeholder en gruppe patienter, der ikke har reageret positivt på NACT. Dette fremgår tydeligt af Debled et al.(70), et af de af metaanalysen omfattede studier. Sammenfattende kan metaanalysen tages som evidensgrundlag for at konkludere, at kan BCS udføres efter NACT (og et radikalt indgreb opnås), så er den sygdomsfri overlevelse bedre end hos de patienter, hvor mastektomi er påkrævet efter NACT (69)[3a].

Det har ikke været muligt at finde studier, der specifikt adresserer om der kan udføres brystbevarende operation efter NACT hos patienter med lokal indvækst i hud eller muskulatur. De indgår, som omtalt, i metaanalysen, men den giver ikke specifikke informationer om subgrupperne. Problemstillingen angående hudinvolvering (T4b) har dog været adresseret i en opgørelse fra USA med udgangspunkt i SEER-databasen publiceret i 2014. Undersøgelsen har sat spørgsmålstegn ved, om det er korrekt at sammenfatte alle med hudinvolvering under samme kategori (71). Studiet byggede på i alt 924 patienter ≥ 65 år med T4b tumorer behandlet i perioden 1992-2005. Til sammenligning var et kontrolmateriale på 66.185 med tumorer uden hudinvolvering. I materialet med hudinvolvering var der 37% med tumorer over 5 cm, mens 11% havde tumorer på op til 2 cm og 51% tumorer over 2 cm og op til 5 cm. Med hensyn til lymfeknudemetastaser var 22% N0, 32% N1, 29% N2 og 17% N3. Hovedparten af patienterne er primært opereret. Hos patienter med hudinvolvering fik 91% udført mastektomi mod 51% i gruppen uden hudinvolvering. Mindre end en femtedel har fået kemoterapi, og det fremgår ikke entydigt, om der er givet neoadjuverende behandling. BCS udførtes i de to grupper hos henholdsvis 36% og 57% af patienter med T1N0 tumorer og 10% og 40% af patienter med T1N1-T2N0-1 tumorer. Oplysninger om strålebehandling er mangelfulde. Man sammenlignede 5-års sygdomsfri overlevelse og re-klassificerede T4b tumorerne sv.t. til den aktuelle tumordiameter og lymfeknudestatus. For patienter med tumorstørrelse op til 5 cm og nodalstatus N0-N1 var der ikke signifikant dårligere sygdomsfri overlevelse i gruppen med hudinvolvering sammenlignet med gruppen uden affektion af huden. Den overordnede konklusion er, at tumorer med hudinvolvering og en tumorstørrelse op til 5 cm og nodalstatus N0-1 ikke adskiller sig fra tumorer uden hudinvolvering og derfor ikke skal betragtes som inoperable. Hvorvidt de kan behandles med BCS tages der ikke stilling til, men det konkluderes (af DBCG), fundet understøtter, at BCS kan udføres, hvis der efter NACT på patienter med LABC kan opnås et radikalt indgreb.

I de i 2018 opdaterede amerikanske retningslinier fra National National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (5) anbefales ved ikke-inflammatorisk LABC en kirurgisk behandling efter NACT sv.t. til status efter kemoterapi. Dvs. kriteriet for at udføre BCS svarer til kriterierne for BCS ved tidlig brystkræft. Det forudsættes således, at der klinisk og billedmæssigt vurderet har været positiv effekt af NACT. Det skal bemærkes, at man ikke opfatter tumorstadium T3N0-1M0 som lokal fremskreden brystkræft i disse retningslinier.

De tyske retningslinier er også opdateret i 2018 (58). Deri angives, at der er evidens for at NACT muliggør operation af ikke-operable tumorer (LoE 1a) og øger muligheden for brystbevarende operation (LoE 1a). Som baggrund for disse to anbefalinger er angivet dels rapporten fra en international konsensuskonference i 2010 (9) og dels en oversigtsartikel publiceret i 2011 (72). Rapporten fra konsensuskonferencen har specifikt forholdt sig til tumorstadiet, og det synes at fremgå, at muligheden for at udføre BCS alene er forbedret for stadium IIIA bortset fra undergruppen T3N1M0 (det er dog muligt, at jeg misforstår det, men hvis ikke betyder det, at tumorer med lokal indvækst ikke er omfattet af retningslinien).

NICE guidelines fra 2018 indeholder ikke specifikke anbefalinger om behandlingen af LABC (73, 74). Der skelnes således ikke mellem patienter med early breast cancer og LABC i omtalen og anbefalingerne om neoadjuverende kemoterapi.

I de canadiske guidelines publiceret i 2015 fremhæves, at mastektomi bør anses for at være første valg ved behandlingen af LABC, men i udvalgte tilfælde kan BCS dog accepteres ved ikke-inflammatorisk LABC, hvis det vurderes, at indgrebet kan foretages radikalt, og patienten også selv har et udtalt ønske om en sådan fremgangsmåde (59). Det fremhæves, at patienten inden beslutning om BCS skal informeres om, at der ikke foreligger evidens på området. Det angives også som en forudsætning, at der efter operation i hvert tilfælde gives strålebehandling.

Sammenfattende må det konstateres, at der ikke er solid evidens for anvendelsen af BCS efter NACT ved ikke-inflammatorisk LABC, og det er i høj grad erfaringer fra studier, der primært vedrører patienter med operabel brystkræft, der ligger til grund for de internationale anbefalinger. DBCG's anbefaling lægger sig primært op ad de nyligt publicerede amerikanske og tyske retningslinjer (5, 58)[5].

Patientværdier og – præferencer

Patientpræferencer bør inddrages i beslutningstagningen før den kirurgiske strategi lægges fast, og patienten bør informeres om, at der ikke er solid evidens på området. I stedet herfor er det primært erfaringer fra studier, der primært vedrører patienter med operabel brystkræft, der ligger til grund for anbefalingerne.

Rationale

Det er arbejdsgruppens vurdering, at et brystbevarende indgreb på en patient, der efter NACT vurderes egnet hertil, vil føre til en let forøget risiko for lokalt recidiv i forhold til efter mastektomi, men som ved tidlig brystkræft, vil denne forøgede risiko for lokalt recidiv ikke være behæftet med en forringet overlevelse.

Bemærkninger og overvejelser

Pga. den svage evidens som anbefalingerne bygger på, bør der løbende foretages monitorering af forekomsten af loko-regional og distal metastasering og overlevelse på denne kohorte. Antallet af patienter er ikke stort, og det er derfor ikke muligt indenfor en overskuelig tidsperiode at få problemstillingen om BCS vs. mastektomi ved ikke-inflammatorisk brystkræft belyst i et udelukkende dansk randomiseret forsøg, men der opfordres til at DBCG initierer eller tilslutter sig et multinationalt randomiseret studium.

Sentinel node ved ikke-inflammatorisk LABC

- 19. Ved ikke-inflammatorisk LABC udføres SN ved operation efter NACT hos patienter, der er klinisk lymfeknudenegative på operationstidspunktet (D).**
- 20. Der skal anvendes dobbelt tracer teknik (radioaktiv tracer plus farvestof) samt sikres, at en præ-NACT afficeret lymfeknude undersøges efter den kirurgiske behandling (D).**

Litteratur

Anbefalingen bygger på internationale guidelines (4, 58)[5]. Anbefalingen om undersøgelse af en præ-NACT afficeret lymfeknude er begrundet i anbefaling 3.

Evidensgennemgang

De amerikanske retningslinier (5), hvor T3,N0-1,M0 ikke opfattes som LABC, anbefales aksiludredning efter samme principper, som omfattet af de danske retningslinier for NACT ved tidlig brystkræft. Dvs. det anbefales at foretage SLNB efter NACT hos patienter med ikke-inflammatorisk LABC, hvor den præoperative udredning efter NACT ikke giver mistanke om lymfeknudemetastaser. Der skelnes her ikke mellem patienter med eller uden lokal indvækst (T4).

De tyske retningslinier er mindre specifikke på dette punkt (58). Heri anføres blot, at NACT fører til lavere rate af lymfeknudedissektioner. Anbefalingen er underbygget med en enkelt publikation (75), der er en opgørelse af et materiale på 172 klinisk lymfeknudenegative patienter (T0-T3), der har gennemgået NACT, hvoraf de første 122 fik udført SN før NACT, mens de sidste 50 fik det foretaget efter NACT. Der var henholdsvis 42% og 12% med positive SN, og ALND udførtes på henholdsvis 28% og 8%.

NICE-guidelines indeholder ikke et afsnit specifikt om LABC (73, 74). Imidlertid er det omtalt i forbindelse med gennemgangen af evidensen, at NACT fører til down-staging af lymfeknudestatus (74), og det fremgår, at man ikke stiller spørgsmålstegn ved betydningen heraf, men hvorvidt man opfatter situationen anderledes ved LABC i forhold til tidlig brystkræft fremgår ikke. Man anbefaler dog ALND i tilfælde, hvor der præ-NACT er cytologisk verificerede metastaser (73).

I de canadiske retningslinier fra 2015, anbefales ALND som standard ved LABC (59). Det fremhæves, at der ikke er specifikke studier, der adresserer spørgsmålet om SLND vs. ALND ved LABC, men det anderkendes også, at risikoen for at underestimere aksilstatus efter primær kemoterapi i udvalgte tilfælde med tumorstadium T1b-T1IIa vil være så beskeden, at den forøgede risiko for recidiv ikke modsvarer den nedsatte risiko for komplikationer og senfølger.

Evidensgrundlaget for at anbefale bortoperation af og histopatologisk undersøgelse af en klipsmarkeret lymfeknude er beskrevet under anbefaling 3.

Patientværdier og – præferencer

Patientpræferencer bør inddrages i beslutningstagningen før den kirurgiske strategi lægges fast, og patienten bør informeres om, at der ikke er solid evidens på området. I stedet herfor er det primært erfaringer fra studier, der primært vedrører patienter med operabel brystkræft, der ligger til grund for anbefalingerne.

Rationale

DBCG-anbefalingen på dette område forudsætter, at der ikke er væsentlig biologisk forskel på patienter med tidlig brystkræft og patienter med ikke-inflammatorisk brystkræft. Forskellen mellem de to præsentationsformer beror først og fremmest på at ikke-inflammatorisk LABC diagnosticeres på et senere tidspunkt. Overvejelserne

bag anbefalingen er derfor principielt de samme, som dem, der ligger til grund for de tilsvarende retningslinier for tidlig brystkræft.

Bemærkninger og overvejelser

Se også bemærkninger under anbefaling 3 Der bør i DBCG foretages en nøje overvågning af recidivforekomsten hos denne patientgruppe.

Ikke-inflammatorisk LABC – aksilrømning

21. Ved ikke-inflammatorisk LABC bør der udføres aksilrømning (ALND) hos alle med forekomst af tumorceller i lymfeknuder efter NACT uanset størrelse (D).

Litteratur

Anbefalingen bygger på internationale retningslinjer (5, 58, 59, 73)[5].

Evidensgennemgang

Aksilrømning anses for at være den gyldne standard ved lymfeknudepositiv brystkræft, og udeladelse af ALND, som det sker ved tidlig brystkræft, kan ikke anbefales. Anbefalingen er således gennemgående i alle de guidelines, der også ligger til grund for anbefalingen 13 om brugen af SN (5, 58, 59, 73).

Patientværdier og –præferencer

Skønnes ikke relevante at inddrage patientpræferencer i beslutningen om valg af aksilindgreb.

Rationale

Som omtalt under anbefaling 19 og 20, lægges vægt på, at der ikke er biologisk forskel på patienter med tidlig brystkræft og patienter med ikke-inflammatorisk brystkræft, og man kan derfor sammenligne forholdene efter NACT i de to senarier. Anbefalingen om aksilrømning uanset størrelsen af lymfeknudemetastaserne efter NACT ved ikke-inflammatorisk LABC begrundes derfor med, at tilbageværende metastatisk tumor efter NACT skal bortopereres.

Adjuverende strålebehandling

22. Efter NACT og kirurgisk behandling for lokalfremskreden brystkræft (uanset patologisk responsgrad), anbefales loko-regional strålebehandling til alle patienter uanset alder. Den anbefalede dosis og antal behandlinger er den samme som ved primær mastektomi og primær lumpektomi (D).

Litteratur

Anbefalingen bygger på internationale retningslinier. Der er data fra randomiserede studier vedrørende adjuverende strålebehandling, når der er givet adjuverende systemisk behandling (76-79)[1a-b]. Herudover, er ESTRO guidelines for mamma RT benyttet (80). Der er medtaget et enkelt studie vedrørende LRR ved neoadjuverende kemoterapi (81)[1b]. Herudover er medtaget data fra retrospektive studier vedrørende effekten af RT efter neoadjuverende behandling (82, 83).

Evidensgennemgang

Det primære sygdomsstadium uanset respons på NACT er årsagen til, at der anbefales loko-regional strålebehandling. Derfor gives strålebehandling mod såvel bryst/brystvæg som lymfeknuder i tilfælde af lokal fremskreden sygdom også selvom der efter NACT kun var mikrometastase, ITC eller negativ SN, men med tegn på tidligere metastase.

For patienter med lokal fremskreden sygdom, vil der være indikation for optimal loko-regional behandling dels med henblik på at forebygge loko-regionære recidiver, men også mhp at forbedre overlevelsen. I DBCG 82 b&c, hvor mastektomerede højrisiko patienter blev randomiseret til postmastektomi strålebehandling udover standard adjuverende systemisk behandling, fandt man en absolut overlevelsesgevinst på 10% efter 10 år (76, 77) [1b]. Effekten af postmastektomi strålebehandling er desuden belyst hos patienter med 1-3 pos aksillymfeknuder og for patienter med 4 eller flere pos lymfeknuder. Hos begge grupper medførte RT en reduktion i såvel antal loko-regionale recidiver og en forbedret overlevelse (78)[1a].

Effekten af adjuverende loko-regional RT efter lumpektomi med lymfeknude pos sygdom er ligeledes veldokumenteret. I MA20 studiet (79)[1b] blev kvinder efter brystbevarende operation fra 2000-2007 (85% N1) randomiseret til postlumpektomi RT med eller uden inklusion af regionære lymfeknude stationer. Der var forbedret 10 års sygdomsfri overlevelse fra 77% (ingen regRT) til 82% (plus regRT).

Ved aksillær mikrometastase og ITC og ved negativ SN med tegn på tidligere metastase vurderes der at have været tale om makrometastatisk sygdom før NACT, og retningslinierne for efterfølgende behandling tager derfor udgangspunkt i makrometastatisk sygdom.

I den situation, hvor patienten har gennemgået NACT for lokal fremskreden sygdom, vil der uanset respons, være indikation for postmastektomi strålebehandling, idet patienterne på diagnostetidspunktet enten har været klassificeret som min T3, og/eller N2 syg. Hos patienter med N3 sygdom, som har respons under NACT, kan det være vanskeligt at genfinde eksempelvis en ipsilateral supraklavikulær lymfeknude, så derfor kan der hos udvalgte patienter udføres terapi-CT med kontrast i behandlingsposition, forud for NACT med henblik på bedre at sikre, at lige netop det område er med i target for den adjuverende strålebehandling (80)[4]. Ifølge ESTRO konsensus guidelines kan der ved netop LABC være behov for at modificere den kranieelle afgrænsning af level 4 lymfeknuder. Det er langt fra alle patienter der får foretaget halskirurgi efter NACT, så derfor skal området have minimum 50 Gy.

Der forligger ingen evidens for, at dosis og antal fraktioner skal ændres på baggrund af patologisk respons i brystet efter NACT. Ved loko-regional strålebehandling anbefales 50 Gy/25 fraktioner plus evt. boost (ved

lumpektomi) afhængig af alder og resektionsmargin. Kriterierne for boost er de samme som ved primær lumpektomi. Boost volumen er baseret på clips i tumorkaviteten og tumorstørrelse efter endt NACT. Boost dosis er ikke afhængig af patologisk responsgrad.

I NSABP-B 18 studiet (81)[1b] blev der konstateret flere tilbagefald i brystet ved lumpektomi efter NACT end hos patienter der initialt var kandidater til lumpektomi (15.9% vs. 9.9%). Man kan dog ikke ud fra disse data udlede, at boost volumen skal øges til præ-NACT volumen af tumor.

Trods solid evidens for postmastektomi strålebehandling i litteraturen, har ingen randomiserede studier vedrørende postmastektomi strålebehandling medtaget patienter, der har modtaget NACT. Der foreligger data fra retrospektive studier udgået fra MD Anderson, hvor man nøje har undersøgt forløbet hos patienter der tidligere har modtaget NACT og enten har fået foretaget efterfølgende mastektomi (og ikke altid strålebehandling) eller lumpektomi og adjuverende strålebehandling. Hos de patienter, der modtog postmastektomi strålebehandling, var der generelt højere stadier, men der fandtes ens LRR hos patienterne, uanset om de modtog strålebehandling eller ej. Hos mastektomerede patienter med klinisk stadium I eller II og som havde pCR var der ingen LRR efter 10 år uanset strålebehandling eller ej (82). Mht. til prædiktive faktorer for LRR var der en trend for øget risiko for LRR ved lymfovaskulær invasion mens alder, histologi, receptorstatus, grad og antal positive aksillymfeknuder ikke var prædiktivt for LRR. I den kombinerede analyse af NSABP-B18 og B-27 studierne, hvor der ikke rutinemæssigt blev givet postmastektomi strålebehandling, fandtes ingen patienter med LRR (N=32), der var klinisk lymfeknudepositiv før NACT, hvis der var pCR i såvel bryst som lymfeknuder. Af i alt 94 patienter (både klinisk lymfeknude- positive og negative), som fik pCR i både bryst og lymfeknuder, var der kun 1 med brystvægs- recidiv og 3 med regionalt recidiv efter 10 år (83).

Som omtalt tidligere, vurderes der at have været tale om makrometastatisk sygdom før NACT ved lymfeknuder med mikrometastase og ITC samt ved negativ SN med tegn på tidligere metastase, og retningslinierne for efterfølgende behandling tager derfor udgangspunkt i makrometastatisk sygdom.

I AMAROS studiet blev patienter med klinisk NO og positiv SN randomiseret til enten ALND eller regional RT. Her fandtes ingen forskel på LRR og der var mindre morbiditet hos den strålebehandlede gruppe (84)[1b]. Der er ingen data, der belyser gevinsten ved lokoregionær strålebehandling hos patienter, hvor SN er neg efter NACT og hvor der ikke er foretaget ALND.

NSABP B-51 studiet, der undersøger effekten af postoperativ strålebehandling, hos patienter med pCR i aksillen efter NACT, er nu aktivt (siden august 2013). I dette studie randomiseres patienter med klinisk stadium T1-3 og N1, med dokumenteret positiv aksil lymfeknude (verificeret ved FNA eller grovnålsbiopsi), og som har gennemgået NACT og opnået pCR i aksillen (dokumenteret ved enten SN eller aksildissektion) til strålebehandling eller ej. Patienter der lumpektomeres randomiseres til helbryst versus helbryst + regional strålebehandling, og mastektomerede patienter randomiseres til plus minus loko-regional postmastektomi strålebehandling. Herudover er et andet studium aktivt siden 2013, Alliance 011202 studiet, hvor der som i B-51 studiet inkluderes patienter med tumorstadium T1-3N1, men de randomiseres efter pos SN til regional RT versus ALND.

Indtil data fra disse studier foreligger, anbefales at følge retningslinierne for strålebehandling som beskrevet i DBCG's retningslinje for strålebehandling. Mht. til medbestråling af aksillens level 1 ved LABC, må det bero på en individuel vurdering. Generelt vil anbefalingen være at medtage level 1 ved udbredt nodal sygdom på diagnosetidspunktet (N2 eller N3 sygdom), også selvom der var god effekt af den neoadjuverede kemoterapi. Level 1 bør ikke nødvendigvis medtages ved T4 sygdom og begrænset sygdom i aksillen.

Patientværdier og – præferencer

Det tages med i overvejelserne, at lokal fremskreden brystkræft har en alvorlig prognose, og da man ikke har data fra randomiserede studier, hvor der er taget højde for respons på NACT, anbefales standard loko-regional strålebehandling til at alle patienter med lokal fremskreden brystkræft. Der tages selvfølgelig hensyn til patientpræferencer og morbiditet.

Rationale

Den forøgede risiko for manglende lokal kontrol efter BCS hos patienter med IBC, der har gennemgået NACT vægtes tungt i anbefalingerne.

Bemærkninger og overvejelser

Der mangler data fra moderne behandlede patienter.

Klinisk mammografi

23. Klinisk mammografi skal udføres efter 1 år og i forbindelse hermed tages stilling til yderligere billeddiagnostisk opfølgning. Opfølgning i øvrigt i henhold til anbefalingerne i DBCG's retningslinje for opfølgning (D).

Litteratur

Denne anbefaling bygger på god klinisk praksis.

Evidensgennemgang

Der foreligger ikke evidens på området

Patientværdier og – præferencer

Patienter, der har gennemgået behandling for brystkræft, og i særlig grad i tilfælde af mere fremskredent sygdomsstadium med forværret prognose, er meget motiveret for at indgå i et opfølgningsprogram, og vil prioritere det i forhold til evt. ulemper og den beskedne risiko ved ekstra røntgenundersøgelse.

Rationale

Patienter, der har opnået fint respons på neoadjuverende behandling og således har fået foretaget radikal lumpektomi fremfor oprindelig planlagt mastektomi, vil være i en lidt større risiko for lokalt recidiv.

Bemærkninger og overvejelser

Det kan være svært at tilbyde et differentieret opfølgingsprogram til nogle patienter i en stor afdeling. Derfor bør 1. postoperative mammografi på ovennævnte indikation bestilles allerede når der er planlagt lumpektomi på en patient med LABC (og respons på neoadjuverende kemoterapi). Øvrig opfølgingsprogram som ved tidlig brystkræft.

4. Referencer

1. Costa RH, N. Gradishar, W J. Locally Advanced Breast Cancer. *The Breast*. 2018;Fifth Edit.:819-31.
2. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26 Suppl 5:v8-30.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol*. 2018;19(1):27-39.
4. Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, Mittendorf EA, Black DM, Gilcrease MZ, et al. Improved Axillary Evaluation Following Neoadjuvant Therapy for Patients With Node-Positive Breast Cancer Using Selective Evaluation of Clipped Nodes: Implementation of Targeted Axillary Dissection. *J Clin Oncol*. 2016;34(10):1072-8.
5. (NCCN) NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. 2018.
6. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA*. 2013;310(14):1455-61.
7. Donker M, Straver ME, Wesseling J, Loo CE, Schot M, Drukker CA, et al. Marking axillary lymph nodes with radioactive iodine seeds for axillary staging after neoadjuvant systemic treatment in breast cancer patients: the MARI procedure. *Ann Surg*. 2015;261(2):378-82.
8. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, Scholl S, Makris A, Valagussa P, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol*. 2006;24(12):1940-9.
9. Kaufmann M, von Minckwitz G, Mamounas EP, Cameron D, Carey LA, Cristofanilli M, et al. Recommendations from an international consensus conference on the current status and future of neoadjuvant systemic therapy in primary breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(5):1508-16.
10. Bines J, Earl H, Buzaid AC, Saad ED. Anthracyclines and taxanes in the neo/adjuvant treatment of breast cancer: does the sequence matter? *Ann Oncol*. 2014;25(6):1079-85.
11. Earl HM, Vallier AL, Hiller L, Fenwick N, Young J, Iddawela M, et al. Effects of the addition of gemcitabine, and paclitaxel-first sequencing, in neoadjuvant sequential epirubicin, cyclophosphamide, and paclitaxel for women with high-risk early breast cancer (Neo-tAnGo): an open-label, 2x2 factorial randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(2):201-12.
12. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol*. 2008;26(5):778-85.
13. Cristofanilli M, Buzdar AU, Sneige N, Smith T, Wasaff B, Ibrahim N, et al. Paclitaxel in the multimodality treatment for inflammatory breast carcinoma. *Cancer*. 2001;92(7):1775-82.
14. Alba E, Chacon JI, Lluch A, Anton A, Estevez L, Cirauqui B, et al. A randomized phase II trial of platinum salts in basal-like breast cancer patients in the neoadjuvant setting. Results from the GEICAM/2006-03, multicenter study. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;136(2):487-93.

15. von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, Salat C, Denkert C, Rezai M, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(7):747-56.
16. Ando M, Yamauchi H, Aogi K, Shimizu S, Iwata H, Masuda N, et al. Randomized phase II study of weekly paclitaxel with and without carboplatin followed by cyclophosphamide/epirubicin/5-fluorouracil as neoadjuvant chemotherapy for stage II/IIIA breast cancer without HER2 overexpression. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;145(2):401-9.
17. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, Singh B, Cirrincione CT, Tolaney SM, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol.* 2015;33(1):13-21.
18. Byrski T, Huzarski T, Dent R, Marczyk E, Jasiowka M, Gronwald J, et al. Pathologic complete response to neoadjuvant cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. *Breast cancer research and treatment.* 2014;147(2):401-5.
19. Petrelli F, Coiu A, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Lonati V, et al. The value of platinum agents as neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancers: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;144(2):223-32.
20. Bozzetti F, Saccozzi R, De Lena M, Salvadori B. Inflammatory cancer of the breast: analysis of 114 cases. *J Surg Oncol.* 1981;18(4):355-61.
21. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(1):25-32.
22. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* 2014;384(9938):164-72.
23. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet.* 2010;375(9712):377-84.
24. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(6):791-800.
25. Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S, Bines J, Takatsuka Y, Petrakova K, et al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the Pre-Operative "Arimidex" Compared to Tamoxifen (PROACT) trial. *Cancer.* 2006;106(10):2095-103.
26. Ellis MJ, Ma C. Letrozole in the neoadjuvant setting: the P024 trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;105 Suppl 1:33-43.
27. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, Llombart-Cussac A, Eremin J, Vinholes J, et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol.* 2001;12(11):1527-32.

28. Alba E, Calvo L, Albanell J, De la Haba JR, Arcusa Lanza A, Chacon JI, et al. Chemotherapy (CT) and hormone therapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer patients: results from the GEICAM/2006-03, a multicenter, randomized, phase-II study. *Ann Oncol.* 2012;23(12):3069-74.
29. Palmieri C, Cleator S, Kilburn LS, Kim SB, Ahn SH, Beresford M, et al. NEOCENT: a randomised feasibility and translational study comparing neoadjuvant endocrine therapy with chemotherapy in ER-rich postmenopausal primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;148(3):581-90.
30. Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dashyan GA, Ziltsova EK, Ivanov VG, Bozhok AA, et al. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer.* 2007;110(2):244-54.
31. Krainick-Strobel UE, Lichtenegger W, Wallwiener D, Tulusan AH, Janicke F, Bastert G, et al. Neoadjuvant letrozole in postmenopausal estrogen and/or progesterone receptor positive breast cancer: a phase IIb/III trial to investigate optimal duration of preoperative endocrine therapy. *BMC Cancer.* 2008;8:62.
32. Dixon JM, Renshaw L, Macaskill EJ, Young O, Murray J, Cameron D, et al. Increase in response rate by prolonged treatment with neoadjuvant letrozole. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;113(1):145-51.
33. Allevi G, Strina C, Andreis D, Zanoni V, Bazzola L, Bonardi S, et al. Increased pathological complete response rate after a long-term neoadjuvant letrozole treatment in postmenopausal oestrogen and/or progesterone receptor-positive breast cancer. *Br J Cancer.* 2013;108(8):1587-92.
34. Fontein DB, Charehbili A, Nortier JW, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Kroep JR, Putter H, et al. Efficacy of six month neoadjuvant endocrine therapy in postmenopausal, hormone receptor-positive breast cancer patients--a phase II trial. *Eur J Cancer.* 2014;50(13):2190-200.
35. Bates T, Riley DL, Houghton J, Fallowfield L, Baum M. Breast cancer in elderly women: a Cancer Research Campaign trial comparing treatment with tamoxifen and optimal surgery with tamoxifen alone. The Elderly Breast Cancer Working Party. *Br J Surg.* 1991;78(5):591-4.
36. Fennessy M, Bates T, MacRae K, Riley D, Houghton J, Baum M. Late follow-up of a randomized trial of surgery plus tamoxifen versus tamoxifen alone in women aged over 70 years with operable breast cancer. *Br J Surg.* 2004;91(6):699-704.
37. Mustacchi G, Ceccherini R, Milani S, Pluchinotta A, De Matteis A, Maiorino L, et al. Tamoxifen alone versus adjuvant tamoxifen for operable breast cancer of the elderly: long-term results of the phase III randomized controlled multicenter GRETA trial. *Ann Oncol.* 2003;14(3):414-20.
38. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet.* 1998;351(9114):1451-67.
39. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2011;378(9793):771-84.
40. Curigliano G, Gomez Pardo P, Meric-Bernstam F, Conte P, Lolkema MP, Beck JT, et al. Ribociclib plus letrozole in early breast cancer: A presurgical, window-of-opportunity study. *Breast.* 2016;28:191-8.
41. Ma CX, Gao F, Luo J, Northfelt DW, Goetz M, Forero A, et al. NeoPalAna: Neoadjuvant Palbociclib, a Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor, and Anastrozole for Clinical Stage 2 or 3 Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2017;23(15):4055-65.
42. Chow LWC, Morita S, Chow CYC, Ng WK, Toi M. Neoadjuvant palbociclib on ER+ breast cancer (N007): clinical response and EndoPredict's value. *Endocr Relat Cancer.* 2018;25(2):123-30.

43. Sonke GS, Hart LL, Campone M, Erdkamp F, Janni W, Verma S, et al. Ribociclib with letrozole vs letrozole alone in elderly patients with hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;167(3):659-69.
44. Abemaciclib Shows Promise for Early Breast Cancer. *Cancer Discov.* 2017.
45. Cortazar P, Geyer CE, Jr. Pathological complete response in neoadjuvant treatment of breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(5):1441-6.
46. Fowler AM, Mankoff DA, Joe BN. Imaging Neoadjuvant Therapy Response in Breast Cancer. *Radiology.* 2017;285(2):358-75.
47. Le-Petross HT, Lim B. Role of MR Imaging in Neoadjuvant Therapy Monitoring. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2018;26(2):207-20.
48. Houssami N, Macaskill P, von Minckwitz G, Marinovich ML, Mamounas E. Meta-analysis of the association of breast cancer subtype and pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Cancer.* 2012;48(18):3342-54.
49. Rauch GM, Adrada BE, Kuerer HM, van la Parra RF, Leung JW, Yang WT. Multimodality Imaging for Evaluating Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2017;208(2):290-9.
50. Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, Miller ID, Payne S, Gilbert FJ, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol.* 2002;20(6):1456-66.
51. von Minckwitz G, Kummel S, Vogel P, Hanusch C, Eidtmann H, Hilfrich J, et al. Intensified neoadjuvant chemotherapy in early-responding breast cancer: phase III randomized GeparTrio study. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(8):552-62.
52. von Minckwitz G, Blohmer JU, Costa SD, Denkert C, Eidtmann H, Eiermann W, et al. Response-guided neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31(29):3623-30.
53. Woodward WA, Fang P, Arriaga L, Gao H, Cohen EN, Reuben JM, et al. A phase 2 study of capecitabine and concomitant radiation in women with advanced breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;99(4):777-83.
54. Huang E, McNeese MD, Strom EA, Perkins GH, Katz A, Hortobagyi GN, et al. Locoregional treatment outcomes for inoperable anthracycline-resistant breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;53(5):1225-33.
55. Tryfonidis K, Senkus E, Cardoso MJ, Cardoso F. Management of locally advanced breast cancer- perspectives and future directions. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015;12(3):147-62.
56. Ueno NT, Espinosa Fernandez JR, Cristofanilli M, Overmoyer B, Rea D, Berdichevski F, et al. International Consensus on the Clinical Management of Inflammatory Breast Cancer from the Morgan Welch Inflammatory Breast Cancer Research Program 10th Anniversary Conference. *J Cancer.* 2018;9(8):1437-47.
57. Cardoso F, Costa A, Senkus E, Aapro M, Andre F, Barrios CH, et al. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Ann Oncol.* 2017;28(12):3111.
58. Committee AB. Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer: Neoadjuvant (Primary) Systemic Therapy. 2018.
59. Brackstone M, Fletcher GG, Dayes IS, Madarnas Y, SenGupta SK, Verma S, et al. Locoregional therapy of locally advanced breast cancer: a clinical practice guideline. *Curr Oncol.* 2015;22(Suppl 1):S54-66.

60. Morcos B, Jaradat I, El-Ghanem M. Characteristics of and therapeutic options for contralateral axillary lymph node metastasis in breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2011;37(5):418-21.
61. Dawood S, Merajver SD, Viens P, Vermeulen PB, Swain SM, Buchholz TA, et al. International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment. *Ann Oncol*. 2011;22(3):515-23.
62. De Boer RH, Allum WH, Ebbs SR, Gui GP, Johnston SR, Sacks NP, et al. Multimodality therapy in inflammatory breast cancer: is there a place for surgery? *Ann Oncol*. 2000;11(9):1147-53.
63. Low JA, Berman AW, Steinberg SM, Danforth DN, Lippman ME, Swain SM. Long-term follow-up for locally advanced and inflammatory breast cancer patients treated with multimodality therapy. *J Clin Oncol*. 2004;22(20):4067-74.
64. DeSnyder SM, Mittendorf EA, Le-Petross C, Krishnamurthy S, Whitman GJ, Ueno NT, et al. Prospective Feasibility Trial of Sentinel Lymph Node Biopsy in the Setting of Inflammatory Breast Cancer. *Clinical Breast Cancer*. 2017.
65. Rea D, Francis A, Hanby AM, Speirs V, Rakha E, Shaaban A, et al. Inflammatory breast cancer: time to standardise diagnosis assessment and management, and for the joining of forces to facilitate effective research. *Br J Cancer*. 2015;112(9):1613-5.
66. Rafnsdottir SL, Audisio RA. Inflammatory Breast Cancer: What surgeons need to know. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44(8):1139-41.
67. Chen H, Wu K, Wang M, Wang F, Zhang M, Zhang P. Reply to Woodward et al.: A standard mastectomy should not be the only recommended breast surgical treatment for non-metastatic inflammatory breast cancer. *Breast*. 2018;39:149-50.
68. Chang EI, Chang EI, Ito R, Zhang H, Nguyen AT, Skoracki RJ, et al. Challenging a traditional paradigm: 12-year experience with autologous free flap breast reconstruction for inflammatory breast cancer. *Plast Reconstr Surg*. 2015;135(2):262e-9e.
69. Sun Y, Liao M, He L, Zhu C. Comparison of breast-conserving surgery with mastectomy in locally advanced breast cancer after good response to neoadjuvant chemotherapy: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(43):e8367.
70. Debled M, MacGrogan G, Breton-Callu C, Ferron S, Hurtevent G, Fournier M, et al. Surgery following neoadjuvant chemotherapy for HER2-positive locally advanced breast cancer. Time to reconsider the standard attitude. *Eur J Cancer*. 2015;51(6):697-704.
71. Silverman D, Ruth K, Sigurdson ER, Egleston BL, Goldstein LJ, Wong YN, et al. Skin involvement and breast cancer: are T4b lesions of all sizes created equal? *J Am Coll Surg*. 2014;219(3):534-44.
72. Makhoul I, Kiwan E. Neoadjuvant systemic treatment of breast cancer. *J Surg Oncol*. 2011;103(4):348-57.
73. (NICE) NfHaCE. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management. 2018.
74. Gynaecologists NGAhbtRCoOa. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management - Evidence reviews for neoadjuvant treatment. 2018.
75. Fernandez-Gonzalez S, Falo C, Pla MJ, Pernas S, Bajen M, Soler T, et al. The Shift From Sentinel Lymph Node Biopsy Performed Either Before or After Neoadjuvant Systemic Therapy in the Clinical Negative Nodes of Breast Cancer Patients. Results, and the Advantages and Disadvantages of Both Procedures. *Clin Breast Cancer*. 2018;18(1):71-7.

76. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med*. 1997;337(14):949-55.
77. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, Hansen PS, Rose C, Andersson M, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet*. 1999;353(9165):1641-8.
78. Ebtctg, McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet*. 2014;383(9935):2127-35.
79. Whelan TJ, Olivetto IA, Levine MN. Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(19):1878-9.
80. Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C, Hol S, Aznar MC, Biete Sola A, et al. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer. *Radiother Oncol*. 2015;114(1):3-10.
81. Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margolese RG, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol*. 1997;15(7):2483-93.
82. McGuire SE, Gonzalez-Angulo AM, Huang EH, Tucker SL, Kau SW, Yu TK, et al. Postmastectomy radiation improves the outcome of patients with locally advanced breast cancer who achieve a pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;68(4):1004-9.
83. Mamounas EP, Anderson SJ, Dignam JJ, Bear HD, Julian TB, Geyer CE, Jr., et al. Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27. *J Clin Oncol*. 2012;30(32):3960-6.
84. Donker M, van TG, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJ, Mansel RE, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):1303-10.

5. Metode

Litteratursøgning

Litteraturen er overvejende fremsøgt ad hoc via PubMed, idet der har været taget udgangspunkt i det eksisterende kapitel i DBCG om LABC. Der foreligger derfor ikke en samlet søgestrategi. I den fremsøgte litteratur er der lagt speciel vægt på metaanalyser og systematiske reviews og publicerede kliniske guidelines og konsensusrapporter. I nogle tilfælde har der også været søgt på clinicaltrials.gov og www.clinicaltrialsregister.eu.

Litteraturgennemgang

Denne version af retningslinjer for lokal fremskreden brystkræft bygger delvist på tidligere versionen af DBCG's anbefalinger på området, men den litteratur, der danner baggrund for de individuelle anbefalinger, er gennemgået og vurderet af én eller flere medlemmer af arbejdsgruppen nedsat af DBCG's videnskabelige udvalg: Kirurgisk Udvalg, Medicinsk Udvalg, Radioterapiudvalget, Patologisk Udvalg og Radiologisk Udvalg. Der har været afholdt i alt 4 møder i gruppen.

Der har udelukkende været søgt i dansk- og engelsksproget litteratur. Evidensgraduering bygger på Oxford-skalaen (Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (March 2009)).

Formulering af anbefalinger

Efter gennemgangen af litteraturen af én eller flere medlemmer af arbejdsgruppen, har de pågældende medlemmer præsenteret oplæg til formulering, evidensgradering og styrkebestemmelse for og den øvrige arbejdsgruppe. Oplæggene har været drøftet på i alt 4 møder i arbejdsgruppen, hvor der for hver enkelt anbefaling er opnået konsensus om formuleringerne.

Interessentinvolvering

Der har ikke været involvering af patienter, andre DMCG-ere eller interessegrupper i arbejdet.

Høring og godkendelse

Retningslinjen har været til høring i DBCG's videnskabelige udvalg (Patologisk Udvalg, Radiologisk Udvalg, Medicinsk Udvalg, Radioterapiudvalget og Kirurgisk Udvalg). Herefter er det vurderet og godkendt i DBCG's Retningslinjeudvalg og er herefter tiltrådt af DBCG's bestyrelse.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Ikke relevant.

Behov for yderligere forskning

Umiddelbart har udformningen af retningslinjen ikke givet anledning til overvejelser om nye forskningsprojekter.

Forfattere

- Hanne Melgaard Nielsen, onkolog, overlæge, ph.d., Kræftafdelingen, AUH.
Ingen interessekonflikter.
- Katrine Søe, brystkirurg, overlæge, Plastikkirurgisk Afd. Z, OUH.
Ingen interessekonflikter.
- Michael Andersson, onkolog, overlæge, dr.med., Onkologisk Klinik, Center for Kræft og Organsygdomme, RH.
Ingen interessekonflikter.
- Buris Christiansen, onkolog, overlæge, Onkologisk-Palliativ Afdeling, Nordsjællands Hospital, Hillerød.
Ingen interessekonflikter.
- Anne-Vibeke Lænkholm, patolog, overlæge, klinisk forskningslektor, Patologiafdelingen, Sjællands Universitetshospital, Roskilde.
Ingen interessekonflikter.
- Søren Redsted, mammaradiolog, overlæge, Radiologisk Afdeling, AUH.
Ingen interessekonflikter.
- Peer Christiansen, brystkirurg, professor, overlæge, dr.med, Plastik- og Brystkirurgi, AUH.
Ingen interessekonflikter.

6. Monitoreringsplan

Standarder og indikatorer

Anbefalingerne om brystbevarende operation og mindre omfattende aksilindgreb hos patienter med ikke-inflammatorisk LABC, der har gennemgået NACT, er nyt i forhold til de gældende retningslinjer, og det bør derfor nøje overvåges i DBCG's kvalitetsdatabase. Det indstilles derfor, at der arbejdes på en indikator, der kan monitorere recidivforekomsten hos denne patientgruppe.

Plan for audit og feedback

Den foreliggende retningslinje erstatter eksisterende Kap. 14 i DBCG-retningslinjerne. Retningslinjerne er løbende til drøftelse i DBCG's videnskabelige udvalg. Næste revision forventes gennemført i 2023.

7. Bilag

Bilag 1 – Søgestrategi

Litteraturen er overvejende fremsøgt ad hoc via PubMed, idet der har været taget udgangspunkt i det foreliggende kapitel i DBCG om LABC.