

## 14 Primær lokal og regional fremskreden cancer mammae.

### 14.1 Resumé af DBCG's anbefalinger

#### *Formål*

At sikre patienter med inoperabel brystkræft tilbud om en optimal behandling.

#### *Metode*

Retningslinier udarbejdet på basis af en gennemgang af litteraturen. Internationale konsensus dokumenter og udenlandske retningslinier har været vejledende.

#### *Rekommandationer*

- Behandling af lokal og regional fremskreden brystkræft er en multidisciplinær opgave omfattende medicinsk behandling, kirurgi og radioterapi.
- Formålet med medicinsk behandling er at gøre patienten operabel (down-staging) samt at kontrollere subklinisk sygdom.
- Den maligne diagnose verificeres histologisk. ER og HER-2 bør bestemmes rutinemæssigt i alle primære tumorer. Fjernmetastaser udelukkes via klinisk undersøgelse, klinisk biokemi og billeddiagnostiske undersøgelser af lunger, lever og knogler.
- Den medicinske behandling tilrettelægges på baggrund af almentilstand, alder, hormonreceptor status og HER-2 status.
- Kemoterapi anbefales til patienter, der er under 70 år uanset hormonreceptor status. Patienter, der er 70 år eller ældre med hormonreceptor negative tumorer bør vurderes individuelt angående kemoterapi.
- En kombination af anthracyclin og taxan, f.eks. sekventiel epirubicin og cyklofosamid (EC) efterfulgt af docetaxel, anbefales som standard, når kemoterapi er indiceret.
- Patienter med HER-2 positive tumorer tilbydes trastuzumab i tillæg til docetaxel efter primær epirubicin og cyklofosamid (EC).
- Behandling med en aromatasehæmmer anbefales til patienter, der er 70 år eller ældre, og har hormonreceptor positive (dvs. ER svagt positiv: 1-9 % eller ER udtalt positiv:  $\geq 10$  %) tumorer. Patienter i alderen 60-69 år med hormonreceptor positive og HER-2 negative tumorer kan eventuelt tilbydes behandling med en aromatasehæmmer i stedet for kemoterapi under hensyn til co-morbiditet og individuel vurdering.
- Sygdommen monitoreres med 3 ugers intervaller for patienter i kemoterapi og 8 ugers intervaller for patienter i endokrin behandling således at behandlingsstrategien kan ændres ved tilfredsstillende behandlingsrespons og det optimale tidspunkt for operation kan fastlægges.
- Kirurgisk behandling planlægges ved fælles konference mellem onkolog, kirurg og radiolog. Tumor markeres centralt med coil forud for behandlingsstart, ligesom evt. SN-procedure bør være afklaret. I alle andre tilfælde vil det tilstræbte endelige, kirurgiske indgreb være mastektomi med regelret aksilrømning (level 1 og 2).
- Efter afsluttet primær behandling, tilbydes patienterne endokrin terapi (hvis tumor er ER svagt eller udtalt positiv, dvs. 1-9 % eller  $\geq 10$  %), trastuzumab (hvis tumor HER-2 positiv) og strålebehandling.
- Patienter med lokal og regional fremskreden brystkræft tilbydes samme opfølgning som patienter med operabel sygdom.

## 14.2 Ansvarlig

Dette kapitel er udarbejdet af en arbejdsgruppe nedsat af DBCG's medicinske, radioterapeutiske og kirurgiske udvalg.

## 14.3 Baggrund for anbefalingerne

Brystkræft er den hyppigste kræftform hos kvinder. I Danmark diagnosticeres knap 4.000 nye tilfælde om året. Mere end 85% af patienterne er operable på diagnosetidspunktet, ca. 10% har inoperabel lokoregional fremskreden sygdom (medens ca. 5% har fjernmetastaser på tidspunktet for primær diagnose).

Patienter med primær inoperabel lokoregional fremskreden sygdom (stadium III, T<sub>3-4</sub> og/eller N<sub>2</sub>) har en relativt dårlig prognose. Femårs overlevelsen varierer således mellem 30 og 70%, afhængig af tumorstørrelse, graden af lymfeknudemetastasering, tilstedeværelsen af inflammatorisk tumorkomponent og opnåelse af patologisk komplet remission (pCR) efter præoperativ kemoterapi (1-9).

Sygdomsgruppen omfatter patienter med ulcererende og fikseret primær cancer mammae (primær lokoregional fremskreden cancer mammae – locally advanced breast cancer, LABC), mastitis carcinomatosa / inflammatorisk cancer mammae og/eller ikke-operable (fikserede) lymfeknuder i samsidige aksil og/eller samsidig infraclavikulære region, dvs. patienter med inoperabel stadium III sygdom. Patienter med (operabel) primær tumor > 5cm behandles mange steder på samme måde som patienter med inoperabel brystkræft og kan henregnes til denne gruppe. Patienter med spredning til samsidige supraclavikulære lymfeknuder på tidspunktet for primær diagnose inkluderes også, da disse patienter kan behandles med kurativ intention og prognostisk er sammenlignelige med patienter med LABC (10). Sygdomsstadierne bliver herefter T<sub>3-4</sub>, N<sub>x</sub>, M<sub>0</sub>, T<sub>x</sub>, N<sub>2-3</sub>, M<sub>0</sub>.

- **Behandling af lokal og regional fremskreden brystkræft er en multidisciplinær opgave omfattende medicinsk behandling, kirurgi og radioterapi.**

Der findes ingen standardbehandling til patienter med inoperabel lokoregional fremskreden cancer mammae (LABC), og der er kun meget lidt evidens for specifikke behandlings-rekommandationer fra randomiserede studier. Der foreligger dog konsensus om at den mest optimale behandling omfatter en kombination af flere behandlings-modaliteter. Behandlingen består således sædvanligvis primær af kemoterapi, efterfulgt af kirurgi (hvis sygdommen bliver operabel) og/eller strålebehandling og herefter eventuelt af yderligere systemisk behandling (1,11 - 13).

Behandlingsstrategien og målgruppen er således forskellig fra den neoadjuverende behandling, som er medicinsk behandling, der tilbydes patienter med operabel sygdom med henblik på down-staging før det definitive kirurgiske indgreb.

Den medicinske behandling – der baserer sig på erfaringer fra kliniske forsøg på både patienter med metastaserende sygdom og på patienter med operabel brystkræft - har i mange år været 3 - 4 serier (sædvanligvis anthracyclin-baseret) kombinationsbehandling (14, 15). Hos ældre patienter med hormonreceptor positive tumorer har tamoxifen tidligere været førstevalg, men er nu erstattet af aromatasehæmmere (16).

- **Formålet med medicinsk behandling er at gøre patienten operabel (down-staging).**

Formålet med medicinsk behandling ved inoperabel fremskeden sygdom er primært at gøre patienten operabel (down-staging) (19), og sekundært at udrydde subkliniske fjernmetastaser (mikrometastaser). Det er væsentligt at opnå et så stort respons så hurtigt som muligt. Dette får betydning for valg af behandlingsmodalitet og behandlingsregime. Behandlingen indledes med stoffer, der vides at have høj aktivitet ved brystkræft, og justeres i tilfælde af utilfredsstillende respons (1, 17, 18)

- **Den maligne diagnose verificeres histologisk. ER og HER-2 bør bestemmes rutinemæssigt i alle primære tumorer. Fjernmetastaser bør udelukkes via klinisk undersøgelse, klinisk biokemi og billeddiagnostiske undersøgelser af lunger, lever og knogler.**

Af hensyn til planlægning af behandlingen der hos patienter med lokoregional fremskreden inoperabel brystkræft foretages biopsi med henblik på histologi, ER og HER-2.

Påvisning af fjernmetastaser vil få afgørende betydning for behandlingsstrategien og bør derfor udelukkes via:

1. Anamnese.
2. Klinisk undersøgelse suppleret med klinisk foto, når der er synlige tumorforandringer.
3. Blodprøvestatus (hæmatologi inkl. diff. tælling, ASAT/ALAT, LDH, bilirubin, basisk fosfatase, kreatinin, elektrolytter og ioniseret calcium).
4. CT-skanning af thorax og abdomen.
5. Knogleskintigrafi (evt. konventionel røntgen af det aksiale skelet). Ved abnorme foci ved knogleskintigrafi foretages MR-scanning (evt. røntgen af det aksiale skelet).
6. Klinisk mammografi (evt. MR-skanning af mammae).

Øvrige undersøgelser udføres kun ved klinisk indikation.

- **Den medicinske behandling tilrettelægges på baggrund af almentilstand, alder, hormonreceptor status og HER-2 status.**
- **Kemoterapi anbefales til patienter, der er under 70 år uanset hormonreceptor status. Patienter, der er 70 år eller ældre med hormonreceptor negative tumorer vurderes individuelt angående kemoterapi.**
- **En kombination af anthracyclin og taxan, f.eks. sekventiel epirubicin og cyklofosamid (EC) efterfulgt af docetaxel, anbefales som standard, når kemoterapi er indiceret.**
- **Patienter med HER-2 positive tumorer tilbydes trastuzumab i tillæg til docetaxel efter primær epirubicin og cyklofosamid (EC).**

De sidste 10 års fremkomst af nye effektive cytostatica til behandling af patienter med cancer mammae (bl.a. taxaner), har styrket muligheden for at udvikle nye induktionsregimer med henblik på at øge chancen for et radikalt kirurgisk indgreb (herunder at sikre en høj patologisk komplet responsrate) (20 - 23). Mange af disse induktionsregimer er sammensat dels af stoffer, der har en velbeskrevet høj effektivitet

ved metastaserende cancer mammae, dels af nyere stoffer, der som monoterapi har en relativ lav antitumor effekt ved cancer mammae, men som i kombinationsbehandling har vist additiv effekt. Samtidig har disse stoffer en acceptabel bivirkningsprofil, der tillader kombination med andre cytostatika.

Parallelt med udviklingen i nye behandlinger har den tumorbiologiske forskning – herunder udforskningen af kemoresistens - stimuleret interessen for at vurdere tumorrespons under præoperativ kemoterapi i relation til basalbiologiske karakteristika, der kan være prædiktive for effekt af respons på antineoplastisk behandling (3,18). Behandling af patienter med LABC primært med kemoterapi og analyse af serielle blod- og vævsprøver i behandlingsforløbet udgør således et vigtigt grundlag for den fortsatte udforskning af prædiktive og prognostiske faktorer (24).

Erfaring med præoperativ kemoterapi stammer fra behandling af patienter med operabel brystkræft (neoadjuverende kemoterapi) og fra patienter med lokoregional fremskreden sygdom (stadium III). Mange kliniske forsøg inkluderer således begge patientgrupper (almindeligvis stadium II-III), og der er sjældent mulighed for at adskille behandlingseffekten for patienter med stadium III sygdom alene. Variationen mellem de forskellige studier går på ændringer i dosis, dosisintensitet og om, hvorvidt stofferne gives alternerende eller sekventielt (Tabel 1 og 2). Et væsentligt mål for behandlingens effektivitet er opnåelse af patologisk komplet respons (pCR). Kombinationskemoterapi der inkluderer både antracykliner og taxaner forekommer mest lovende, uden at man dog umiddelbart kan pege på en standardbehandling.

Tabel 1.

Forsøg med præoperativ behandling ved primær cancer mammae.

Forfatter	Antal patienter	Regime	PR+CR (%)	CR (%)	PCR (%)
Buzdar et al. <sup>25</sup>	87	P d1 q3w x 4	80	27	8
	87	FAC d 1 q3w x 4	79	24	17
Valagussa et al. <sup>26</sup>	277	AV d1 q3w x 3-4	62	7	
Miller et al. <sup>27</sup>	19	D d1 q2w x 3 → A d1 q2w x 3	89	32	16
	21	AD d1 q3w x 4	81	10	10
Evants et al. <sup>28</sup>	180	AC d1 q3w x 6	78		12
	182	AD d1 q3w x 6	88		8
Rocca et al. <sup>29</sup>	58	E d1,2+ Cis d1 q3w + FU daily x 6	58		41
Tiezzi et al. <sup>30</sup>	60	ED d1 q3w	77	15	5
Bujanda et al. <sup>31</sup>	49 (HER-2 positive)	EC d1+ P d1,8,15,22 q4w x 3-4	84	33	15

von Minckwitz et al. <sup>32</sup>	451	AD d1 q2w x 4	75	31	7
	453	AC d1 q3w x 4 → D d1 q3w x 4	85	55	14
Steger et al. <sup>33</sup>	143	ED d1 q3w x 3			8
	145	ED d1 q3w x 6			19

Tabel 2.

Forsøg med præoperativ behandling ved primær cancer mammae hos patienter med HER-2-positive tumorer.

Coudert et al. <sup>34</sup>	33 (HER-2 positive)	T d1,8,15 + D d 1 q3w x 6	96	73	47
Hurley et al. <sup>35</sup>	48 (HER-2 positive)	T d1,8,15 + DCis d 1 q3w x 4	100	46	23
Kelly et al. <sup>36</sup>	37 (HER-2 positive)	AC d1 q3w x 4 → TP d1 q1w x 12	86	56	19
Buzdar et al. <sup>37</sup>	19 (HER-2 positive)	P d1 q3w x 4 → EC d1 + F d1,4 q3w x 4			26
	23 (HER-2 positive)	P d1 + T d1,8,15 q3w x 4 → EC d1 + F d1,4 + T d1,8,15 q3w x 4			65
Gianni et al. <sup>38</sup>	115 (HER-2 positive)	T+AP d1 q3w x 3 → T+P d1 q3w x 4 → T+CMF d1 q4w x 3	81	60	43
	113 (HER-2 positive)	AP d1 q3w x 3 → P d1 q3w x 4 → CMF d1 q4w x 3	73	51	23
	99 (HER-2 negative)	AP d1 q3w x 3 → P d1 q3w x 4 → CMF d1 q4w x 3	66	25	17

E- epirubicin, C- cyklofosamid, A- adriamycin/ doxorubicin, D- docetaxel, P- paclitaxel, T- trastuzumab, Cis- cisplatin, F- 5-fluorouracil, M - methotrexat, V – vincristin  
PR – partial respons, CR – komplet respons, PCR - patologisk komplet respons

De fleste af de refererede studier omfatter som anført både operable patienter og patienter med primær inoperabel sygdom (almindeligvis stadium II - III). Der findes ingen standardbehandling til patienter med inoperabel brystkræft, og der er kun meget lidt evidens for specifikke behandlings-rekommandationer fra randomiserede studier. Dosisintensiv behandling forekommer ikke mere effektiv end behandling hver 3. uge (39). Hovedindtrykket er, at regimer med en kombination af anthracyclin og docetaxel samt regimer med længere behandlingsvarighed (> 6 serier) giver den højeste responsrate og den højeste patologiske komplette responsrate (Tabel 1 og 2). Trastuzumab i tillæg til kemoterapi sikrer en højere patologisk komplet responsrate hos patienter med HER-2 positive tumorer (Tabel 2). St. Gallen International Expert Consensus 2009 anbefaler derfor at kemoterapi bør inkludere både anthracyclin og docetaxel suppleret med trastuzumab for HER-2 positive tumorer (40).

I denne behandlingsforskrift anbefales kemoterapi med epirubicin ( $90 \text{ mg/m}^2$ ) + cyclofosfamid ( $600 \text{ mg/m}^2$ ) (EC) hver 3. uge i fire serier og efterfølgende behandling med docetaxel ( $100 \text{ mg/m}^2$ ) hver 3. uge i fire serier. Der gives således i alt otte serier kemoterapi. Ved utilfredsstillende respons efter to serier EC skiftes til taxotere (seks serier).

Hos patienter med HER-2 positive tumorer anbefales trastuzumab i tillæg til kemoterapi. Efter 4 serier med epirubicin ( $90 \text{ mg/m}^2$ ) + cyclofosfamid ( $600 \text{ mg/m}^2$ ) (EC) hver 3. uge gives trastuzumab i kombinationen med docetaxel ( $100 \text{ mg/m}^2$ ) hver 3. uge i fire serier. Der indledes med en mætningsdosis på  $8 \text{ mg/kg}$  af trastuzumab som gives i forbindelse med 1. serie docetaxel. I de efterfølgende behandlinger gives  $6 \text{ mg/kg}$  hver 3 uger.

Efter 8 serier kombinationskemoterapi vurderes patienten med henblik på lokalbehandling, oftest mastektomi. Hvis mastektomi ikke er mulig, gives lokoregional strålebehandling med boost mod tumorområdet.

- **Behandling med en aromatasehæmmer anbefales til patienter, der er 70 år eller ældre og har hormonreceptor positive (dvs. ER svagt positiv: 1-9 % eller ER udtalt positiv:  $\geq 10$  %) tumorer. Patienter i alderen 60-69 år med hormonreceptor positive og HER- 2 negative tumorer kan eventuelt tilbydes behandling med en aromatasehæmmer i stedet for kemoterapi under hensyn til co-morbiditet og individuel vurdering.**

Tamoxifen har igennem 30 år været brugt til patienter med lokal og regional fremskreden brystkræft, og i de tidlige forsøg var patienterne ikke udvalgt på baggrund af hormon receptor status (41). Af de talrige fase II forsøg, der er gennemført med tamoxifen, er der kun få, der er publiceret i et peer-reviewed tidsskrift (42 - 44). Enkelte forsøg ved operabel sygdom har sammenlignet tamoxifen overfor tamoxifen plus kirurgi. Tid til første lokale eller regionale recidiv/progression var som forventet signifikant længere efter kombinationsbehandlingen (45, 46).

Aromatasehæmmere har i fase II forsøg vist aktivitet ved lokal og regional fremskreden brystkræft (47 - 49). Der er rapporteret resultater fra to større randomiserede forsøg gennemført helt overvejende på patienter med operabel sygdom. I det ene forsøg blev 337 postmenopausale kvinder med hormon receptor positiv brystkræft randomiseret til tamoxifen  $20 \text{ mg}$  dagligt vs. letrozol  $2,5 \text{ mg}$  dagligt.

Efter 4 måneders behandling var respons raten vurderet ved mammografi signifikant højere i letrozol gruppen (34 %) end i tamoxifen gruppen (17 %). Hyppigheden af brystbevarende kirurgi var også højere i letrozol gruppen (50). I et tilsvarende forsøg blev 410 postmenopausale kvinder med ubehandlet og hormon receptor positiv brystkræft randomiseret til tamoxifen 20 mg dagligt vs. anastrozol 1 mg dagligt. Anastrozol var mindst lige så effektivt som tamoxifen både i den overordnede og alle subgruppe analyser (51). Hos patienter, der ikke samtidigt modtog kemoterapi (N = 314), var der signifikant flere i anastrozol gruppen, der efter 3 måneder blevskønnet egnet til brystbevarende operation (43 % vs. 31 %).

I ovennævnte forsøg med neoadjuverende endokrin behandling har patienter fået behandling i 3-4 måneder før operation. Der er ikke blevet stillet spørgsmål angående længde af behandling. Dixon et al. (52) har fornyeligt forsøgt at afklare dette problem i et forsøg hvor 184 patienter med hormon receptor positiv, lokal fremskreden eller stor operabel brystkræft blev behandlet med letrozol 2,5 mg dagligt op til 24 måneder. Hos 63 patienter, som fik forlænget behandlingstid ud over de første 3 måneder, blev der fortsat konstateret reduktion af klinisk tumor volumen i median 50% mellem 3-6 måneder, 37% mellem 6-12 måneder, og 33% mellem 12-24 måneder. Forlænget behandlingstid har resulteret i et øget antal af patienter, som kunne tilbydes brystbevarende kirurgi fra 60% efter 3 måneders letrozol behandling til 72% efter behandling længere end 3 måneder.

I denne behandlingsforskrift anbefales letrozol 2,5 mg dagligt i 4-8 måneder eller til maksimum tumor respons. Ovennævnte anbefaling er i overensstemmelse med St. Gallen International Expert Consensus 2009 (40).

- **Sygdommen monitoreres med 3 ugers intervaller for patienter i kemoterapi og 8 ugers intervaller for patienter i endokrin behandling således at behandlingsstrategien kan ændres ved utilfredsstillende behandlingsrespons og det optimale tidspunkt for operation kan fastlægges.**

Patientierne monitoreres tæt, således at behandlingen kan individualiseres afhængig af respons og tolerabilitet.

Undersøgelse under kemoterapi:

1. Klinisk undersøgelse, eventuelt suppleret med klinisk foto, med 3 ugers interval (hver serie).
2. Blodprøvestatus (hæmatologi inkl. diff. tælling, ASAT/ALAT, LDH, bilirubin, basisk fosfatase, kreatinin og ioniseret calcium) med 6 ugers interval (hver 2.serie).
3. Klinisk mammografi preoperativt samt hvis der er usikkerhed om behandlingsrespons ved klinisk vurdering.

Undersøgelse under letrozol behandling:

1. Klinisk undersøgelse, eventuelt suppleret med klinisk foto, med 8 ugers interval.
2. Blodprøvestatus (hæmatologi inkl. diff. tælling, ASAT/ALAT, LDH, bilirubin, basisk fosfatase, kreatinin og ioniseret calcium) med 8 ugers interval.
3. Klinisk mammografi preoperativt samt hvis der er usikkerhed om behandlingsrespons ved klinisk vurdering.

Ved utilfredsstillende behandlingsrespons (NC eller PD) suppleres med:

1. CT-skanning af thorax og abdomen, der dog kan erstattes af røntgen af thorax plus ultralydsskanning af lever.
  2. Knogleskintigrafi (evt. konventionel røntgen af det aksiale skelet). Abnorme foci ved knogleskintigrafi røntgenfotograferes (evt. MR – skanning).
- **Kirurgisk behandling planlægges ved fælles konference mellem onkolog, kirurg og radiolog. Tumor markeres centralt med coil forud for behandlingsstart, ligesom evt. SN-procedure bør afklares. I alle andre tilfælde vil det tilstræbte endelige, kirurgiske indgreb være mastektomi med regelret aksilrømning (level 1 og 2).**

I forbindelse med den primære vurdering af patienten, bør det ved fælles konference mellem onkolog, kirurg og radiolog vurderes om brystbevarende operation kan komme på tale, samt hvorvidt sentinel node procedure kan være indiceret. Hvis brystbevarende operation overvejes, markeres tumorlejet markeres med coil ved behandlingsstart. Hvis SN-procedure findes indiceret bør den gå forud for behandlingsstart, uden at have opsættende virkning. I alle andre tilfælde vil det tilstræbte endelige, kirurgiske indgreb være mastektomi med regelret aksilrømning (level 1 og 2).

- **Efter afsluttet primær behandling, tilbydes patienterne endokrin terapi (hvis tumor er ER svagt eller udtalt positiv, dvs. 1-9 % eller  $\geq 10$  %), trastuzumab (hvis tumor HER-2 positiv) og strålebehandling.**

Der er ikke gennemført forsøg, som kan belyse effekten af postoperativ (adjuverende) behandling hos patienter, der primært har modtaget kemoterapi eller endokrin terapi. Derfor bør disse patienter tilbydes en postoperativt behandling, som svarer til den behandling, der tilbydes patienter med operabel brystkræft.

På grund af høj risiko for lokalrecidiv tilbydes patienter med primær inoperabel brystkræft postoperativ strålebehandling, selv om der er foretaget radikal mastektomi (1). Strålebehandlingen følger DBCGs retningslinjer for adjuverende strålebehandling (kap. 5). På grund af den høje risiko for lokal recidiv vil det ofte være indiceret at medbestråle hele aksillen ad modum DBCG type A ( ved brystbevarende operation type D). Desuden kan man – specielt ved tumorer lokaliseret mediallyt – vælge at inkludere de parasternale lymfeknuder i target uanset lateralitet. Der behandles med 50 Gy på 25 fraktioner med 5 fraktioner per uge. Hvis operationen ikke er radikal anbefales boost. Dosis tilpasses patientens risiko for recidiv opvejet mod forventet strålemorbiditet. Dosis vil dermed afhænge af blandt andet størrelsen og lokaliseringen af det involverede område, graden af manglende radikalitet samt patientens prognose. Ved mikroskopisk manglende radikalitet forstås at margin ikke er fri, men at der ikke kan påvises makroskopisk resttumor. Ved mikroskopisk manglende radikalitet i regio mamma (thoraxvæg eller residuale mamma) gives boost med 16 Gy på 8 fraktioner, eventuelt 10 Gy på 5 fraktioner, hvis der er tale om et stort felt. Ved makroskopisk manglende radikalitet i regio mamma individualiseres boost behandlingen. For at mindske risikoen for plexus brachialis stråleskader bør den totale stråledosis til aksillen og de periklavikulære lymfeknuder ikke overstige 60 Gy, hvilket svarer til en boost dosis på 10 Gy på 5 fraktioner.

- **Patienter med lokal og regional fremskreden brystkræft tilbydes samme opfølgning som patienter med operabel sygdom.**

Der henvises til kapitel 9: Opfølgning og kontrol efter operation for primær cancer mammae.

#### Referencer

1. Hortobagyi GN, Singletary SE, Strom EA. Locally advanced breast cancer. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, editors. *Diseases of the breast*. Third Edition Philadelphia - New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 951-969.
2. Buzdar AU, Singletary SE, Theriault RL, Booser DJ, Valero V, Ibrahim N et al. Prospective evaluation of paclitaxel versus combination chemotherapy with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as neoadjuvant therapy in patients with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17:3412-7.
3. Kuerer HM, Newman LA, Smith TL et al. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999; 17:460-69.
4. Sataloff DM, Mason BA, Prestipino AJ et al. Pathologic response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma of the breast: a determinant of outcome. *J Am Coll Surg* 1995; 180:297-306.
5. Wolmark N, Wang J, Mamounas E et al. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: 9-years results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001;30:96-102.
6. Valagussa P, Zambetti M, Bonadonna G, Zucali R, Mezzanotte G, Veronesi U. Prognostic factors in locally advanced noninflammatory breast cancer. Long-term results following primary chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 1990; 15:137-47.
7. Skowronek J, Adamska K, Bak G, Nowakowska E, O'Shea A, Kubaszewska M. Total remission after treatment of locally advanced breast cancer as a prognostic factor. *Eur J Cancer* 2000; 36 (suppl. 5):S78.
8. Ahern V, Barraclough B, Bosch C, Langlands A, Boyages A. Locally advanced breast cancer: Defining an optimum treatment regimen. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28:867-875
9. Booser DJ, Hortobagyi GN. Treatment of locally advanced breast cancer. *Semin Oncol* 1992; 19:278-85.
10. Brito RA, Valero V, Buzdar AU, Booser DJ, Ames F, Strom E et al. Long-term results of combined-modality therapy for locally advanced breast cancer with ipsilateral supraclavicular metastases: The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol* 2001; 19:628-33.
11. Kuerer HM, Newman LA, Fornage BD, Dhingra K, Hunt KK, Buzdar AU et al. Role of axillary lymph node dissection after tumor downstaging with induction chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1998; 5:673-80.
12. Kuerer HM, Newman LA, Buzdar AU, Hunt KK, Dhingra K, Buchholz TA et al. Residual metastatic axillary lymph nodes following neoadjuvant chemotherapy predict disease-free survival in patients with locally advanced breast cancer. *Am J Surg* 1998; 176:502-9.
13. Huang EH, Tucker SL, Strom EA, McNeese MD, Kuerer HM, Buzdar AU et al. Postmastectomy radiation improves local-regional control and survival for selected patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. *J Clin Oncol* 2004; 22:4691-9.
14. Kaufmann M, von MG, Smith R, Valero V, Gianni L, Eiermann W et al. International expert panel on the use of primary (preoperative) systemic treatment of operable breast cancer: review and recommendations. *J Clin Oncol* 2003; 21:2600-8.
15. van der Hage JA, van d, V, Julien JP, Tubiana-Hulin M, Vandervelden C, Duchateau L. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol* 2001; 19:4224-37.
16. Abrial C, Mouret-Reynier MA, Cure H et al. Neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer. *Breast* 2006; 15:9-19.
17. Miller KD, McCaskill-Stevens W, Sisk J, Loesch DM, Monaco F, Seshadri R et al. Combination versus sequential doxorubicin and docetaxel as primary chemotherapy for breast cancer: A randomized pilot trial of the Hoosier Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999; 17:3033-3037
18. Jassem J. Management of locally advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 2000; 36 (suppl. 5):S25.
19. Vlastos G, Mirza NQ, Lenert JT, Hunt KK, Ames FC, Feig BW et al. The feasibility of minimally invasive surgery for stage IIA, IIB, and IIIA breast carcinoma patients after tumor downstaging with induction chemotherapy. *Cancer* 2000; 88:1417-24.
20. Heys SD, Sarkar T, Hutcheon AW. Primary docetaxel chemotherapy in patients with breast cancer: impact on response and survival. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 90:169-85.

21. Bear HD, Anderson S, Brown A, Smith R, Mamounas EP, Fisher B et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2003; 21:4165-74.
22. 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; 20:1456-66.
23. Vogel CL, Nabholz JM. Monotherapy of metastatic breast cancer: a review of newer agents. *Oncologist* 1999; 4:17-33.
24. Cleator S, Parton M, Dowsett M. The biology of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2002; 9:183-95.
25. Buzdar AU, Singletary SE, Theriault RL, et al. Prospective evaluation of paclitaxel versus combination chemotherapy with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as neoadjuvant therapy in patients with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:3412-7.
26. Valagussa P, Zambetti M, Bonadonna G, Zucali R, Mezzanotte G and Veronesi U. Prognostic factors in locally advanced noninflammatory breast cancer. Long-term results following primary chemotherapy. *Breast Cancer Res.Treat.* 1990;15:137-47.
27. Miller KD, McCaskill-Stevens W, Sisk J, et al. Combination versus sequential doxorubicin and docetaxel as primary chemotherapy for breast cancer: A randomized pilot trial of the Hoosier Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999;17:3033-7.
28. Evans TRJ, Gould A, Foster E, Crown JP, Leonard RCF, Mansi JL. Phase III randomized trial of adriamycin (A) and docetaxel (D) versus A and cyclophosphamide (C) as primary medical therapy (PMT) in women with breast cancer: an ACCOG study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21 (abstr 136)
29. Rocca A, Peruzzotti G, Ghisini R, Viale G, Veronesi P, Luini A, et al. A randomized phase II trial comparing preoperative plus perioperative chemotherapy with preoperative chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer. *Anticancer Drugs* 2006;17:1201-9.
30. Tiezzi DG, Andrade JM, Ribeiro-Silva A, Zola FE, Marana HR, Tiezzi MG. HER-2, p53, p21 and hormonal receptors proteins expression as predictive factors of response and prognosis in locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant docetaxel plus epirubicin combination. *BMC Cancer* 2007;7:36.
31. Bujanda DA, Sarmiento UB, Suarez MAC, Ruiz MP, Gonzales MAL, Morales JA. Epirubicin, cyclophosphamide and weekly paclitaxel as neoadjuvant chemotherapy for stage II and III breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2006;132:332-8.
32. von Minckwitz G, Raab G, Caputo A et al. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the Gepar-DUO study of the German Breast Group. *J Clin Oncol* 2005;23:2676-85.
33. Steger GG, Galid A, Gnant M et al. Pathologic complete response with six compared with three cycles of neoadjuvant epirubicin plus docetaxel and granulocyte colony-stimulating factor in operable breast cancer: results of ABCSG-14. *J Clin Oncol* 2007;25:2012-8.
34. Coudert BP, Arnould L, Moreau L et al. Pre-operativ systemic (neo-adjuvant) therapy with trastuzumab and docetaxel for HER2-overexpressing stage II or III breast cancer: results of a multicenter phase II trial. *Ann Oncol* 2006;17:409-14.
35. Hurley J, Doliny P, Reis I et al. Docetaxel, cisplatin, and trastuzumab as primary systemic therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:1831-8.
36. Kelly H, Kimmick G, Dees EC, Collichio F, Gatti L, Sawyer L, et al. Response and cardiac toxicity of trastuzumab given in conjunction with weekly paclitaxel after doxorubicin/ cyclophosphamide. *Clin Breast Cancer* 2006; 7: 237-43.
37. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:3676-85.
38. Gianni L, Semiglazov V, Manikhas GM, Eiermann W, et al. Neoadjuvant trastuzumab in locally advanced breast cancer (NOAH): antitumour and safety analysis. *J Clin Oncol* 2007;25:(abstr 532)
39. Therasse P, Mauriac L, Welnicka-Jaskiewicz M, Bruning P, Cufer T, Bonnefoi H et al. Final results of a randomized phase III trial comparing cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil with a dose-intensified epirubicin and cyclophosphamide + filgrastim as neoadjuvant treatment in locally advanced breast cancer: an EORTC-NCIC-SAKK multicenter study. *J Clin Oncol* 2003; 21:843-850.

40. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast cancer 2009. *Ann Oncol* 2009;20:1319-29.
41. Preece PE, Wood RA, Mackie CR, Cuschieri A. Tamoxifen as initial sole treatment of localised breast cancer in elderly women: a pilot study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;284:869-70.
42. 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;78:591-4.
43. Tan SM, Cheung KL, Willsher PC, Blamey RW, Chan SY, Robertson JF. Locally advanced primary breast cancer: medium-term results of a randomised trial of multimodal therapy versus initial hormone therapy. *Eur J Cancer* 2001;37:2331-8.
44. van Dalsen AD, de Vries JE. Treatment of breast cancer in elderly patients. *J Surg Oncol* 1995;60:80-2.
45. Gazet JC, Ford HT, Coombes RC et al. Prospective randomized trial of tamoxifen vs surgery in elderly patients with breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1994;20:207-14.
46. Mustacchi G, Ceccherini R, Milani S 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;14:414-20.
47. Dixon JM, Renshaw L, Bellamy C, Stuart M, Hoctin-Boes G, Miller WR. The effects of neoadjuvant anastrozole (Arimidex) on tumor volume in postmenopausal women with breast cancer: a randomized, double-blind, single-center study. *Clin Cancer Res* 2000;6:2229-35.
48. Dixon JM, Love CD, Bellamy CO et al. Letrozole as primary medical therapy for locally advanced and large operable breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2001;66:191-9.
49. Miller WR, Dixon JM. Endocrine and clinical endpoints of exemestane as neoadjuvant therapy. *Cancer Control* 2002;9:9-15.
50. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol* 2001;12:1527-32.
51. Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S 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;106:2095-103.
52. Dixon JM, Renshaw L, Macaskill EJ et al. Increase in response rate by prolonged treatment with neoadjuvant letrozole. *Breast Cancer Res Treat* 2009;113:145-51.