

7 Neoadjuverende kemoterapi ved brystkræft mhp. down-sizing og down-staging

7.1 Resumé af DBCG's anbefalinger

7.1.1 Formål

At sikre, at der hos patienter med større tumorer, hvor mulighederne for brystbevarende operation anses for at kunne optimeres efter down-staging med neoadjuverende kemoterapi (NACT), overvejes denne behandlingsmodel. Samtidig er det også målet at sikre, at der hos patienter, der har gennemgået NACT, ikke udføres unødvendigt omfattende aksilindgreb.

7.1.2 Metode

Retningslinjer udarbejdet på basis af en gennemgang af litteraturen. Eksisterende udenlandske retningslinjer har været vejledende.

7.1.3 Rekommandationer

Udvælgelse til NACT

- NACT kan tilbydes patienter, der vurderes at være kandidater til adjuverende kemoterapi, og som har klinisk tumorstadiet klassificeret som T2: (2,0 cm < tumor ≤ 5.0 cm), N0-N1 og histologisk påvist invasivt c. mammae af ikke-lobulær type.

Undersøgelser inden NACT

- Inden NACT bør der være foretaget MR-mammografi.
- Inden NACT beskrives histologisk type, hormonreceptorstatus, HER2-status, Ki67 og gradering på grovnålsbiopsi.
- Der udføres ikke sentinel node biopsi (SN) før NACT. Ved kliniske node positive patienter markeres den mest suspekke, tilgængelige lymfeknude med coil eller jod-korn ultralydsvejledt.

Systemiske behandlingsregimer

- NACT gives svarende til anbefalingerne for adjuverende behandling. Ved HER2 positiv sygdom gives trastuzumab kombineret med pertuzumab samtidig med opstart af taxanbaseret kemoterapi.
- Behandlingen justeres i henhold til det kliniske respons efter 2 serier NACT:
 - Ved regression: Fortsat NACT efter oprindelig plan.
 - Ved no change: Behandlingsskift til taxan overvejes. Ny klinisk vurdering efter 4 serier KT.
 - Ved Progression: Skift til taxan overvejes. Alternativt afbrydes NACT, og der udføres operation evt. efterfulgt af 4 serier adjuverende taxan.

Monitorering under behandling

- Til monitorering af behandlingseffekten under NACT bør anvendes MR-mammografi, som udføres før NACT, efter 2. serie NACT og evt. efter 4. serie NACT.

Præoperativ MR-vurdering

- MR-mammografi udføres inden for 2 uger før operation.

Kirurgisk behandling efter NACT

- Der udføres kirurgi efter samme principper som ved primær operation. 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 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.
- SN udføres ved operation efter NACT hos patienter, der er klinisk lymfeknudenegative på diagnositidspunktet.
- Aksilrømning (ALND) udføres hos alle med lymfeknudemetastaser efter NACT uanset størrelse.

Patologiprocedurer

- Makrovurdering under operationen af lumpektomipreparater kan ikke altid udføres.
- Responseevaluering udføres i henhold til modificeret Miller-Payne og yPTNM.
- Der udføres histopatologisk responsvurdering i lymfeknuder.

Lokoregional strålebehandling efter NACT og kirurgi

- Efter lumpektomi for brystkræft efter NACT (uanset patologisk responsgrad efter NACT) anbefales postoperativ strålebehandling til alle patienter uanset alder.
- Den anbefalede dosis og antal behandlinger er den samme som ved primær lumpektomi.
- 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.
- Der gives strålebehandling mod såvel bryst som lymfeknuder i tilfælde af metastase i aksillen **inkl. mikrometastase og ITC** samt ved negativ SN, men med tegn på tidligere metastase.
- Efter mastektomi forudgået af NACT anbefales postoperativ strålebehandling til alle patienter med metastase i aksillen **inkl. mikrometastase og ITC** samt ved negativ SN, men med tegn på tidligere metastase.
- Den anbefalede dosis og antal behandlinger efter mastektomi og tidligere NACT er den samme som ved primær mastektomi og ikke afhængig af patologisk responsgrad.
- Udstrækningen af target tilpasses sygdomsstadie (N-stadie) og omfanget af det kirurgiske indgreb (SN, +/- aksildissektion) samt patologisk responsevaluering i lymfeknuder (ved negativ SN og ingen aksildissektion, men med patologisk påvist tegn på tidligere metastase gives regional strålebehandling inkl. aksillens level 1).

Opfølgning

- Opfølgningsprogrammet efter et behandlingsforløb med NACT er det samme som ved primær kirurgi efterfulgt af adjuverende behandling og starter ved afslutningen af den initiale behandling.
- 12 mdr. efter operationen udføres klinisk mammografi med UL af aksillen.

7.2 Ansvarlig

Dette kapitel er udarbejdet af en arbejdsgruppe med repræsentanter fra følgende DBCG-udvalg: Radiologisk Udvalg, Medicinske Udvalg, Kirurgisk Udvalg, Patologiudvalget og Radioterapiudvalget.

7.3 Baggrund for anbefalingerne

7.3.1 Udvælgelse til NACT

- **NACT kan tilbydes patienter, der vurderes at være kandidater til adjuverende kemoterapi og som har klinisk tumorstadie klassificeret som T2: (2,0 cm < tumor <= 5.0 cm), N0-N1 og histologisk påvist invasivt c. mammae af ikke-lobulær type.**

To større amerikanske studier^{1,2} har belyst betydningen af neoadjuverende kemoterapi til kvinder, som principielt var operable.¹⁻³ Begge disse studier har med lang follow-up fundet, at neoadjuverende behandling ikke var forbundet med øget recidivrisiko eller mortalitet. Med hensyn til risiko for lokoregionalt recidiv inden for 10 år fandtes den at være 12,6% for mastektomerede versus 10,3% for kvinder behandlet med lumpektomi og strålebehandling mod brystet (alle kvinder fik ved operation foretaget aksildissektion, men fik ikke efterfølgende strålebehandling mod lymfeknudestationer).⁴ I begge grupper var der kvinder med T3 tumorer, henholdsvis 13 og 29%, men langt hovedparten svarede til den patientgruppe, der er omfattet af denne retningslinie. Disse frekvenser afviger således ikke afgørende fra tilsvarende i adjuverende studier.⁵

Kvinder med lobulær brystkræft synes ikke at have gavn af NACT i en sådan grad, at de bør tilbydes denne behandling.^{6,7}

På denne baggrund er der intet, der taler imod at tilbyde kvinder med ikke-lobulær brystkræft, som vil være kandidater til vanlig postoperativ kemoterapi, NACT med henblik på at forbedre mulighederne for det kosmetiske resultat af efterfølgende operation. NACT kan således tilbydes patienter med invasivt ikke-lobulært karcinom, som er kandidat til adjuverende kemoterapi, hvis der behandles i henhold til de danske retningslinier fra DBCG

7.3.2 Undersøgelser inden NACT

- **Inden NACT bør der være foretaget MR-mammografi.**

Kriteriet for udvælgelse til NACT hviler primært på tumorstørrelsen vurderet ved ultralydsscanning (UL) i forbindelse med kliniske mammografi. Kandidater til NACT drøftes ved MDT.

Der bestilles receptorbestemmelse (se nedenfor) på grovnålsbiopsier og anlægges coil hos patienter med tumordiameter over 2 cm, hvor NACT kan overvejes.

MR-mammografi er den mest sensitive metode til at påvise invasiv brystkræft og er sammenlignelig med mammografi ved DCIS.⁸ MR-mammografi giver mulighed for at vurdere både størrelse, udbredelse og mikrovaskulære egenskaber. Adskillige studier har vist, at MR-mammografi er bedre til at vurdere behandlingsrespons end klinisk undersøgelse, mammografi eller ultralydsscanning, og at MR-mammografi er velegnet til tidligt i behandlingsforløbet at forudsige behandlingsrespons.⁸⁻¹³ Resultatet af MR-mammografien kan evt. føre til, at der træffes beslutning om, at NACT ikke er muligt, f.eks. fordi der findes

multicentrisk brystkræft eller i tilfælde af fund af modsidig brystkræft, der viser sig at være af lobulær type.

Ved kontraindikation mod MR eller hvis manglende MR-kapacitet vurderes og monitoreres patienten med klinisk mammografi, inklusiv ultralydsscanning.

- **Inden NACT beskrives histologisk type, hormonreceptorstatus, HER2-status, Ki67, (celletæthed) og gradering på grovnålsbiopsi.**

Der tages flere histologiske nålebiopsier (16G eller nål, der måler 1,6 mm).¹⁴ Der skal være væv nok til korrekt diagnose, vurdering af celletæthed, gradering, hormonreceptorer, HER2, Ki67 og evt. multigene assays.

Malignitetsgradering foretages på nålebiopsien, idet neoadjuverende/præoperativ behandling kan forårsage en accentuering af kernepleomorfien.

Celletætheden vil ofte ændres i forbindelse med neoadjuverende/præoperative behandling, hvorfor celletætheden vurderet i grovnålsbiopsien er udgangspunkt for vurdering af behandlingsrespons (gradering i operationspræparatet).

Grovnålsbiopsierne beskrives og undersøges mhp. at fastslå:

- Østrogenreceptorstatus
 - HER-2 status
 - Ki67
 - Type (duktal, lobulær, anden type)
 - Malignitetsgradering
 - (Celletæthed)
- **Der udføres ikke sentinel node biopsi (SN) før NACT. Ved kliniske node positive patienter markeres den mest suspekte, tilgængelige lymfeknude med coil eller jodkorn ultralydsvejledt.**

Sentinel node biopsi udføres efter NACT hos patienter, der før NACT er klinisk lymfeknudenegative'. Denne karakteristik forudsætter, at der ikke er mistanke om metastaser i aksillen ved UL, eller mistanken om metastaser afkræftes ved FNA/grovnålsbiopsi fra den forstørrede lymfeknude.

Patienter, der behandles med NACT, kan med tilfredsstillende sikkerhed få foretaget SN efter NACT.^{15,16}

Patienter, der verificeres med metastatisk spredning til lymfeknuder i aksillen før NACT, skal inden NACT have foretaget markering af afficeret lymfeknude, således at man efter NACT kan sikre sig, at en metastatisk lymfeknude analyseres mhp. respons af behandling.¹⁶

7.3.3 Systemiske behandlingsregimer

- **NACT gives svarende til anbefalingerne for adjuverende behandling. Ved HER2 positiv sygdom gives trastuzumab kombineret med pertuzumab samtidig med opstart af taxanbaseret kemoterapi.**

Såvel i adjuverende som neoadjuverende behandling er en kombination af anthracyclin og taxan etableret som standardbehandling bl.a. med reference til såvel St. Gallen kriterier¹⁷ som EBCTCG's konklusioner.¹⁸ Tillæg af forskellige andre kemoterapeutika eller andre

kombinationer har ikke vist sig overlegne.¹⁹⁻²⁵ For kvinder med HER-2 positiv sygdom er kombinationen trastuzumab-pertuzumab etableret og sanktioneret af Danske Regioner (KRIS 27.10.2015).

På denne baggrund er anbefalingen at anvende samme kemoterapitilbud som i det adjuverende forløb i DBCG. Efter NACT fortsættes postoperativt med adjuverende trastuzumab hos HER2 positive og afhængig af ER receptor status gives adjuverende endokrin behandling.

Patienterne vurderes klinisk efter 2 serier NACT og efter den sidste af de 6 behandlinger (når MR-mammografi er foretaget).

- **Behandlingen justeres i henhold til det kliniske respons efter 2 serier NACT:**
 - **Ved regression: Fortsat NACT efter oprindelig plan.**
 - **Ved no change: Behandlingsskift til taxan overvejes. Ny klinisk vurdering efter 4 serier KT.**
 - **Ved Progression: Skift til taxan overvejes. Alternativt afbrydes NACT, og der udføres operation evt. efterfulgt af 4 serier adjuverende taxan.**

Betydningen af at skifte kemoterapiregime vejledt af manglende respons er sparsomt belyst.²⁶ Opdateringen af det tyske GeparTrio har imidlertid peget på nytteeffekt af behandlingsskift for ikke responderende patienter.²⁷ I studiet blev 622 patienter, som ikke havde opnået respons efter 2 serier docetaxel-doxorubicin-cyclofosamid, randomiseret til yderligere 4 serier af samme kemoterapi over for 4 serier vinorelbine-capecitabine. For gruppen af patienter med østrogen-receptor positiv sygdom observeredes forbedret såvel DFS som OS.

7.3.4 Monitorering under behandling

- **Til monitorering af behandlingseffekten under NACT bør anvendes MR-mammografi, som udføres før NACT, efter 2. serie NACT og evt. efter 4. serie NACT.**

Responsevaluering efter 2 serier NACT:

- Regression ($\geq 25\%$ reduktion i tumorstørrelse vurderet på MR)
- No change ($< 25\%$ reduktion og/eller manglende kinetisk respons*)
- Progression

* Ved manglende kinetisk respons ses ingen affladning af den initiale dynamiske kurve eller reduktion i maksimale intensitet.^{10,28} En høj temporal opløselig på MR-scanneren er nødvendig for at kunne vurdere den dynamiske ændring.

7.3.5 Præoperativ MR-vurdering

- **MR-mammografi udføres inden for 2 uger før operation.**

MR- mammografi har i adskillige studier vist sig at være bedre end klinisk undersøgelse, mammografi og ultralydsscanning til at vurdere residualtumor, men MR kan såvel under-som overestimere residualtumor. MR er mest præcis ved ER/ HER2 negative og HER2-positive tumores og er mindst sikker ved vurdering af den residuale tumorstørrelse ved højt differentierede, ved ER-positive og ved tumores med diffus "ikke-masse" kontrastopladning på den initiale MR mammografi.²⁹ Selv en beskeden kontrastopladning lokaliseret sv.t. initiale tumorlokalisering skal betragtes som tegn på residual sygdom.²⁹

7.3.6 Kirurgisk behandling efter NACT

- **Der udføres kirurgi efter samme principper som ved primær operation. 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').**

Det er vanskeligt ud fra den eksisterende litteratur at fastslå præcist i hvilket omfang NACT kan øge andelen af patienter, der kan behandles med brystbevarende operation (BCS) frem for mastektomi. Det hænger for det første sammen med, at formålet med at anvende NACT i de fleste publicerede studier ikke har været at øge denne andel, og for det andet, at mange studier ikke skelner mellem patienter med tidlig og lokal fremskreden brystkræft. I en metaanalyse af randomiserede studier fra 2007 fandt man i undersøgelser, hvor der specifikt havde været fokus på at vurdere effekten på den lokale behandling, at forekomsten af BCS var forøget med 29% efter NACT i forhold til standard adjuverende behandling.³⁰ Imidlertid synes der at have været en vis konservatisme og tøven i forhold til at udnytte effekten af down-sizing af tumor efter NACT. I nyere undersøgelser, hvor respons på NACT har været betydeligt bedre end i de tidligere studier, har det fortsat kun været ca. en fjerdedel af de patienter, der inden NACT vurderedes at være kandidater til mastektomi, der efterfølgende har fået brystbevarende behandling.³¹ Der har ikke været muligt at finde opgørelser af, i hvor høj grad NACT fører til mindre omfattende indgreb ved BCS.

Der har været bekymring for en øget risiko for lokalt recidiv efter NACT, men der er ikke fundet belæg for det i de foreliggende undersøgelser. I metaanalysen fra 2007 fandt man ikke forskel i lokalrecidivforekomsten.³⁰ I en opgørelse af et større materiale på 340 patienter behandlet med BCS efter NACT fra M.D. Anderson publiceret i 2004,³² var forekomsten af lokalt recidiv (in breast tumor recurrence – IBTR) 5% over 5 år, hvilket af forfatterne tages som udtryk for, at der ikke er en forøget risiko forbundet med denne behandlingsstrategi. Tallene skal ses i relation til, at patienterne er behandlet i perioden 1987-2000, hvor der i serier på patienter behandlet med konventionel adjuverende behandling, var en sammenlignelig forekomst af lokalt recidiv på 5% over 5 år.⁵

En begrænsende faktor for at udføre brystbevarende operation efter NACT er, at i op mod 23% de tilfælde, hvor der ses respons, er det med såkaldt 'Swiss cheese pattern', hvor tumorreduktionen ikke er koncentrisk, men resulterer i et mønster, hvor der i det oprindelige tumorområde fortsat er pletvis forekomst af tumorceller.³² I disse tilfælde anbefales, at hele det oprindelige tumorområde excideres,³³ hvilket oftest fordrer mastektomi.

Anvendelsen af NACT synes ikke at medføre en øget forekomst af komplikationer.³³

På baggrund af den foreliggende litteratur må det konkluderes, at der ikke er belæg for at udføre mere omfattende kirurgisk excision, når man bare sikrer, at der er frie marginer ('no tumor on ink'). Ved pletvis forekomst af tumor i præparatet er det ekstra vigtigt, at der sikres en fri margin. Ved DCIS er afstanden dog stadig 2mm.

- **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.**

Der opnås patologisk komplet respons (pCR) hos op mod 15-45% af patienter, der gennemgår NACT afhængig af tumortype.³³ De højeste responsrater ses ved triple negativ og HER2 positiv sygdom. Dette vil ofte, men ikke altid, være forudgået af et billedmæssigt

komplet respons.¹³ I de tilfælde, hvor der billedmæssigt efter NACT ikke længere er synlig tilbageværende tegn på tumor, er formålet med operationen at sikre, at der også er et komplet patologisk respons. Imidlertid er det ikke muligt ud fra den foreliggende litteratur at definere en mindste størrelse på bryst-resektatet. DBCG har i den situation valgt at definere kravet til lumpektomien som minimum en kugle med en radius af 1 cm med centrum i den anlagte coil, forudsat, at denne var placeret i centrum af tumor. Operationsplanlægning drøftes ved multidisciplinær teamkonference (MDT).

- **SN udføres ved operation efter NACT hos patienter, der er klinisk lymfeknudenegative på operationstidspunktet.**
- **Aksilrømning (ALND) udføres hos alle med lymfeknudemetastaser efter NACT uanset størrelse.**

SN statuering efter NACT er valid.^{15,16} Forudsætningen er, at man hos kvinder med verificeret spredning til lymfeknuder anvender dobbelt tracer teknik (radioaktiv tracer plus farvestof) samt sikrer, at en præ-NACT afficeret lymfeknude undersøges efter den kirurgiske behandling. På baggrund heraf udføres SN ved operation efter NACT hos patienter, der er klinisk lymfeknudepositive før NACT, men klinisk lymfeknudenegative efter NACT under forudsætning af UL-vejledt markering af den eller de suspekter lymfeknuder med coil eller jodkorn. Det forudsættes, at patienten er egnet til efterfølgende adjuverende loko-regional strålebehandling.

Hvis der findes residual sygdom i SN efter NACT udføres ALND. Dette gælder også ved fund af isolerede tumorceller (ITC) og mikrometastase, da patienterne har gennemgået systemisk behandling.

Mulige senarier ved SN efter NACT:

Klinisk lymfeknudenegative

- Positiv SN (ITC, mikrometastase eller makrometastase): Uanset typen udføres aksilrømning (ALND)
- Negativ SN, men med patologisk påvist tegn på tidligere metastase: Der udføres ikke yderligere aksilkirurgi
- Negativ SN (ej heller ITC eller mikrometastase): Der udføres ikke ALND

Klinisk lymfeknudepositive

Det drejer sig om patienter, hvor der ved præ-NACT UL er fundet suspekter lymfeknuder, og hvor mistanken er verificeret ved FNA/grovnålsbiopsi (maligne tumorceller i en lymfeknude).

Der foretages UL-vejledt markering af én eller flere suspekter lymfeknude med coil eller jodkorn (under forudsætning af godkendelse hertil fra SST/Statens Institut for Strålehygiejne). Når der foretages SN-biopsi på denne patientgruppe, skal den/de markerede lymfeknude(r) excideres.

- Positiv aksillær sygdom (ITC, mikrometastase eller makrometastase): Uanset typen udføres aksilrømning (ALND).

- Negativ aksillær sygdom (+/- tegn på tidlige metastase ved mikroskopi): Der udføres ikke ALND.

7.3.7 Patologiprocedurer

- **Makrovurdering under operationen af lumpektomipræparater kan ikke altid udføres.**

Det vurderes i forbindelse med MDT-konference på baggrund af MR-billederne, om det er relevant at foretage en sådan vurdering.

Undersøgelser af SN og lymfeknuder efter aksilrømning er de samme som ved ikke-neoadjuverende behandling.

Frysemikroskopi udføres ikke peroperativt, da diskrimination mellem de forskellige typer af forandringer ikke kan udføres på frysesnit.³⁴

Hvad enten der er tale om lumpektomi- eller mastektomipræparat, er udskæringsproceduren af tumorområdet den samme.

Tumorlejet vil oftest være et uregelmæssigt område med hvidligt fibrøst fast/ elastisk konsistens, og der skal lokaliseres coil/ jodkorn assisteret af rtg billeder af præparatet. Antal tumorfoci beskrives samt størrelse af tumorlejet og det største tumorfocus. Ifald der ikke kan identificeres resttumor makroskopisk, indstøbes det oprindelige tumorområde (markeret med coil) i sin helhed.

I de tilfælde hvor tumor kan identificeres makroskopisk, udtages der minimum 5 – 10 snit fra tumorområdet afhængig af størrelse. Hvis der findes flere tumorfoci angives diameteren i mm af det største samlede tumorområde samt antallet af øvrige påviste tumorfoci.

Hvis der makroskopisk er tydelig forekomst af nekrose, beskrives dette, og ligeledes anføres afstande til sideresektionsrande samt eventuel forekomst af indvækst i brystvæg og hud. Afstand til siderand er tilstrækkelig i tilfælde af, at den er over 0 mm, dvs. 'not on ink', men tumor må ikke se ud til at være skåret igennem, i så fald er afstanden for kort, og der foretages reresektat. Ved DCIS skal resektionsrande være 2 mm

- **Responsevaluering udføres i henhold til modificeret Miller-Payne og yPTNM.**

Patologisk komplet respons (pCR) indebærer komplet tumorsvind vurderet på operationspræparatet, dog kan der være DCIS tilstede. Der må ikke være restmetastase i aksil eller sentinel node. Hvad enten der er tale om lumpektomi- eller mastektomipræparat, er mikroskopi med vurdering af receptorer og Ki67 den samme.

Miller-Payne er anderkendt som en uafhængig prognostisk variabel korreleret til DFS og OS. Dog er der ikke taget højde for lymfeknude status og de forandringer, der kan ses efter NACT.³⁵ Hertil kan anvendes yPTNM.

Der foretages ikke malignitetsgradering, denne er foretaget på nålebiopsi før behandling. For behandlingsresponsgradering henvises til guidelines for patologi afsnit om neoadjuverende behandling. Respons i lymfeknuderne er ligeledes beskrevet der.

- **Der udføres histopatologisk responsvurdering i lymfeknuder**

Effekten af kemoterapi kan vurderes i lymfeknuderne, idet der i mange tilfælde kan ses reaktiv fibrose, ansamlinger af histiocytære celler og/eller områder med nekrose, evt.

hæmosiderofager med muligvis kun få spredtliggende tilbageværende grupper af tumorceller. I nogle tilfælde ses atrofi af lymfeknude og indtryk af lymfocytdepletion. De ovenfor nævnte forandringer angives som behandlingseffekt.

Små fibrøse ar i lymfeknuder kan også ses hos patienter uden behandling, og lymfeknuder, der har fået påvist metastase, kan se helt normale ud efter behandling.³⁶

Den største lymfeknudemetastase måles og evt. perinodal vækst noteres.¹⁴

Det forventes, at ca. 25% af disse patienter har lymfeknudemetastaser inden NACT.

7.3.8 Lokoregional strålebehandling efter NACT og kirurgi

- **Efter lumpektomi for brystkræft efter NACT (uanset patologisk responsgrad efter NACT) anbefales postoperativ strålebehandling til alle patienter uanset alder.**

Brystbevarende behandling er i dag en veletableret standardbehandling. Evidensen for denne behandling er hovedsagelig baseret på resultater fra 6 randomiserede undersøgelser, hvor mastektomi sammenlignes med brystbevarende operation + strålebehandling, kategori I (se DBCG retningslinier afsnit 5). Der forligger ikke data fra randomiserede studier vedrørende effekten af postlumpektomi strålebehandling hos patienter, der har modtaget NACT.

Vedrørende prædiktive faktorer for loko-regionalt recidiv (LRR) efter NACT og efterfølgende lumpektomi og postlumpektomi strålebehandling foreligger der data fra et retrospektivt studie fra MD Andersson.³² Her fandt man, at patologisk tumorstørrelse over 2 cm, klinisk stadium N2 eller N3 sygdom, multifokal residual sygdom efter NACT og lymfovaskulær invasion var risikofaktorer for efterfølgende LRR. Med hensyn til lumpektomi forudgået af NACT forligger desuden separate analyser fra NSABP B-18 og B-27 studierne, hvor både klinisk T og N stadie forud for NACT samt patologisk respons i såvel T som N site efter NACT havde betydning for udvikling af LRR.⁴ Patienter med pCR (patologisk komplet respons) i brystet havde uanset alder lavest risiko for recidiv i brystet, men også lav risiko for regionalt recidiv ved pCR i lymfeknuder. Højeste risiko for regionalt recidiv fandtes hos klinisk lymfeknudepositive patienter vurderet før NACT, hvor der ikke var pCR i lymfeknuder.

- **Den anbefalede dosis og antal behandlinger er den samme som ved primær lumpektomi.**

Der forligger ingen evidens for, at dosis og antal fraktioner skal ændres på baggrund af patologisk respons i brystet efter NACT. Dosis ved lymfeknudenegativ sygdom er således 40 Gy/15 fraktioner plus evt. boost afhængig af alder og resektionsmargin. Ved lymfeknudepositiv sygdom er dosis 50 Gy/25 fraktioner plus evt. boost 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 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%).¹ Man kan dog ikke ud fra disse data udlede, at boost volumen skal øges til præ-NACT volumen af tumor.

- **Der gives strålebehandling mod såvel bryst som lymfeknuder i tilfælde af metastase i aksillen inkl. mikrometastase og ITC samt ved negativ SN, men med tegn på tidligere metastase.**

Effekten af adjuverende loko-regionaal RT er veldokumenteret. I MA20 studiet blev kvinder efter brystbevarende operation fra 2000-2007 (85% N1) randomiseret til postlumpektomi RT med eller uden inklusion af regionære lymfeknude stationer.³⁷ 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.

- **Efter mastektomi forudgået af NACT anbefales postoperativ strålebehandling til alle patienter med metastase i aksillen inkl. mikrometastase og ITC samt ved negativ SN, men med tegn på tidligere makrometastase.**

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.³⁸ Hos mastektomerede patienter med klinisk stadium I eller II og som havde pCR var der ingen LRR efter 10 år uanset strålebehandling eller ej. 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 lymfeknudepositive og negative), som fik pCR i både bryst og lymfeknuder, var der kun 1 med brystvægsrecidiv og 3 med regionalt recidiv efter 10 år.⁴ 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.

- **Den anbefalede dosis og antal behandlinger efter mastektomi og tidligere NACT er den samme som ved primær mastektomi og ikke afhængig af patologisk responsgrad.**

Der foreligger ingen evidens for, at dosis skal ændres på baggrund af patologisk respons i brystet efter NACT. Der anbefales 50 Gy/25 fraktioner.

- **Udstrækningen af target tilpasses sygdomsstadie (N-stadie) og omfanget af det kirurgiske indgreb (SN, +/- aksildissektion) samt patologisk responsevaluering i lymfeknuder (ved negativ SN og ingen aksildissektion, men med patologisk påvist tegn på tidligere metastase gives regional strålebehandling inkl. aksillens level 1).**

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.³⁹ Der er ingen data, der belyser gevinsten ved loko-regionær 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. Indtil data fra dette og evt. andre studier foreligger, anbefales at følgende retningslinierne for strålebehandling som beskrevet i kap. 5.

Herudover er et andet studium aktivt siden 2013, Alliance 011202 studiet, hvor der som i B-51 studiet inkluderes patienter med tumorstadium T1-3,N1, men de randomiseres efter pos SN til regional RT versus ALND.

7.3.9 Opfølgning efter NACT

- **Opfølgningsprogrammet efter et behandlingsforløb med NACT er det samme som ved primær kirurgi efterfulgt af adjuverende behandling og starter ved afslutningen af den initiale behandling.**
- **12 mdr. efter operationen udføres klinisk mammografi med UL af aksillen.**

Efter NACT, operation og strålebehandling gennemføres et opfølgningsprogram som starter på tidspunktet for afslutning af initial behandling, på lignende vis som når der er foretaget primær kirurgi, givet adjuverende kemoterapi og strålebehandling. Dette opfølgningsprogram følger således den respektive afdelingens retningslinier for opfølgning (der henvises til kapitel 9). Den ændrede strategi overfor aksilindgreb hos patienter, der har fået NACT er baggrunden for, at der hos alle patienter udføres klinisk mammografi (med UL af aksillen) efter 12 mdr.

Referencer

1. Wolmark, N., Wang, J., Mamounas, E., Bryant, J. & Fisher, B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* **15212**, 96–102 (2001).
2. Bear, H. D. *et al.* Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National surgical adjuvant breast and bowel project protocol B-27. *J. Clin. Oncol.* **24**, 2019–2027 (2006).
3. Rastogi, P. *et al.* Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J. Clin. Oncol.* **26**, 778–85 (2008).
4. Mamounas, E. P. *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.* **30**, 3960–3966 (2012).
5. Ewertz, M. *et al.* Breast conserving treatment in Denmark, 1989-1998. A nationwide

population-based study of the Danish Breast Cancer Co-operative Group. *Acta Oncol.* **47**, 682–690 (2008).

6. Nagao, T. *et al.* The differences in the histological types of breast cancer and the response to neoadjuvant chemotherapy: The relationship between the outcome and the clinicopathological characteristics. *Breast* **21**, 289–295 (2012).
7. Loibl, S. *et al.* Response and prognosis after neoadjuvant chemotherapy in 1,051 patients with infiltrating lobular breast carcinoma. *Breast Cancer Res. Treat.* **144**, 153–162 (2014).
8. Heywang-Köbrunner, S. H., Hacker, A. & Sedlacek, S. Magnetic resonance imaging: the evolution of breast imaging. *Breast* **22 Suppl 2**, S77-82 (2013).
9. Hylton, N. M. *et al.* Locally Advanced Breast Cancer: MR Imaging for Prediction of Response to Neoadjuvant Chemotherapy--Results from ACRIN 6657/I-SPY TRIAL. *Radiology* **263**, 663–672 (2012).
10. Le-Petross, H. C. & Hylton, N. Role of Breast MR Imaging in Neoadjuvant Chemotherapy. *Magn. Reson. Imaging Clin. N. Am.* **18**, 249–258 (2010).
11. Chen, J.-H. & Su, M.-Y. Clinical Application of Magnetic Resonance Imaging in Management of Breast Cancer Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy. *Biomed Res. Int.* **2013**, 1–14 (2013).
12. Dialani, V., Chadashvili, T. & Slanetz, P. J. Role of imaging in neoadjuvant therapy for breast cancer. *Ann Surg Oncol* **22**, 1416–1424 (2015).
13. Sardanelli, F. *et al.* Magnetic resonance imaging of the breast: Recommendations from the EUSOMA working group. *Eur. J. Cancer* **46**, 1296–1316 (2010).
14. Provenzano, E. *et al.* Standardization of pathologic evaluation and reporting of postneoadjuvant specimens in clinical trials of breast cancer: recommendations from an international working group. *Mod. Pathol.* 1–17 (2015). doi:10.1038/modpathol.2015.74
15. Rubio, I. T. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: Still work in progress. *Eur. J. Surg. Oncol.* **42**, 326–332 (2015).
16. Caudle, A. S. *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.* **34**, 1072–8 (2016).
17. Coates, a. S. *et al.* Tailoring therapies - improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann. Oncol.* 1533–1546 (2015). doi:10.1093/annonc/mdv221
18. Peto, R. *et al.* Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* **379**, 432–44 (2012).
19. Robidoux, A. *et al.* Lapatinib as a component of neoadjuvant therapy for HER2-positive operable breast cancer (NSABP protocol B-41): An open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* **14**, 1183–1192 (2013).
20. Abraham, J. *et al.* Phase II randomized clinical trial evaluating neoadjuvant chemotherapy regimens with weekly paclitaxel or eribulin followed by doxorubicin and

cyclophosphamide in women with locally advanced HER2-negative breast cancer: NSABP Foundation Study FB-9. *Breast Cancer Res. Treat.* **152**, 399–405 (2015).

21. Tan, a R. *et al.* Weekly paclitaxel and concurrent pazopanib following doxorubicin and cyclophosphamide as neoadjuvant therapy for HER-negative locally advanced breast cancer: NSABP Foundation FB-6, a phase II study. *Breast Cancer Res. Treat.* **149**, 163–169 (2014).
22. Hamm, J. T. *et al.* Gemcitabine/epirubicin/paclitaxel as neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer: a phase II trial of the NSABP Foundation Research Group. *Clin. Breast Cancer* **8**, 257–263 (2008).
23. Bear, H. D. *et al.* Neoadjuvant plus adjuvant bevacizumab in early breast cancer (NSABP B-40 [NRG Oncology]): Secondary outcomes of a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* **16**, 1037–1048 (2015).
24. von Minckwitz, G. *et al.* Survival after neoadjuvant chemotherapy with or without bevacizumab or everolimus for HER2-negative primary breast cancer (GBG 44-GeparQuinto)†. *Ann. Oncol.* **25**, 2363–2372 (2014).
25. Piccart-Gebhart, M. *et al.* Adjuvant Lapatinib and Trastuzumab for Early Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III Adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimization Trial. *J. Clin. Oncol.* **34**, JCO.2015.62.1797- (2015).
26. Fontanella, C., Loibl, S. & von Minckwitz, G. Clinical usefulness and relevance of intermediate endpoints for cytotoxic neoadjuvant therapy. *Breast* **24**, S84–S87 (2015).
27. von Minckwitz, G. *et al.* Response-Guided Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *J. Clin. Oncol.* **31**, 3623–3630 (2013).
28. Fisher, U. *Practical MR Mammography*. (Thieme, 2010).
29. Lobbes, M. B. I. *et al.* The role of magnetic resonance imaging in assessing residual disease and pathologic complete response in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy: A systematic review. *Insights Imaging* **4**, 163–175 (2013).
30. Mieog, J. S. D., van der Hage, J. a & van de Velde, C. J. H. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. *Br. J. Surg.* **94**, 1189–200 (2007).
31. Schneeweiss, A. *et al.* Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: A randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann. Oncol.* **24**, 2278–2284 (2013).
32. Chen, A. M. *et al.* Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: The M.D. Anderson cancer center experience. *J. Clin. Oncol.* **22**, 2303–2312 (2004).
33. King, T. A. & Morrow, M. Surgical issues in patients with breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **12**, 335–343 (2015).
34. *AJCC Cancer Staging Manual*. (Springer-Verlag New York, 2010).
35. Ogston, K. N. *et al.* A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *The Breast* **12**, 320–327 (2003).
36. Mamtani, A. *et al.* How Often Does Neoadjuvant Chemotherapy Avoid Axillary

Dissection in Patients With Histologically Confirmed Nodal Metastases? Results of a Prospective Study. *Ann. Surg. Oncol.* (2016). doi:10.1245/s10434-016-5246-8

37. Whelan, T. J. *et al.* Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* **373**, 307–16 (2015).
38. McGuire, S. E. *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.* **68**, 1004–1009 (2007).
39. Donker, M. *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.* **15**, 1303–1310 (2014).