Kirurgisk behandling af brystkræft

Version 3.1

GODKENDT
Faglig godkendelse
12. september 2024 (DBCG)
Administrativ godkendelse
27. november 2024 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 31. december 2026

INDEKSERING
DBCG, brystkræft, kirurgisk behandling

Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog) 2
1. Anbefalinger (Quick guide) 3
    Primær kirurgisk behandling 3
    Brystrekonstruktion 4
    Kirurgisk behandling efter neoadjuverende behandling 5
2. Introduktion 7
3. Grundlag 9
    Primær kirurgisk behandling 9
    Brystrekonstruktion 30
    Kirurgisk behandling efter neoadjuverende behandling 49
4. Referencer 62
5. Metode 77
6. Monitorering 80
7. Bilag 81
8. Om denne kliniske retningslinje 90

Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 3.0

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
Anbefaling 9	Anbefalingen rettet til, og en underanbefaling er slettet. Evidensgennemgangen er rettet til.

1. Anbefalinger (Quick guide)

Primær kirurgisk behandling

1. **Brystbevarende operation og strålebehandling bør anvendes som standard ved behandling af tidlig brystkræft. Mastektomi bør anvendes ved operabel brystkræft, hvor der foreligger kontraindikation for lumpektomi (A)**

2. **Brystbevarende kirurgi anses ikke for kontraindiceret ved flere synkrone cancere eller in-situ foci i samme bryst, men bør individuelt afvejes med opmærksomhed på focis placering og det forventede æstetiske resultat. Ved flere indbyrdes fjerntliggende foci må mastektomi anbefales (C)**

3. **Ved lumpektomi for invasivt karcinom tilstræbes en makroskopisk fri rand på 5 mm, og indgrebet betragtes som radikalt, hvis der ikke er tumor i den blækmarkerede resektionsrand, dvs. "tumor not on ink" (B)**

    - **For DCIS i forbindelse med invasivt fokus kræves mikroskopisk frie rande på 2 mm (B)**
    - **Såfremt resektionsranden følger den anatomiske brystgrænse (i.e. den subcutane fascie/bundfascien er medtaget) betragtes indgrebet som radikalt, hvis operatøren ikke finder makroskopisk indvækst peroperativt – dvs. "tumor on ink" accepteres (B)**
    - **Er den tilstræbte radikalitet ikke opnået, fortages re-resektion (B)**

4. **Onkoplastiske teknikker bør tages i anvendelse, hvor relativ brystlæsion størrelse, lokalisation eller andre forhold taler for, at man kan opnå et bedre tilfredsstillende æstetisk resultat end ved konventionel lumpektomi (C)**

5. **Onkoplastiske operationer klassificeres som én af tre metoder: volumenomplacering (volume displacement), volumenreduktion eller volumentilførsel (volume replacement) (D)**

6. **Der skal markeres med klips i bundfascien eller profund i kaviteten kl. 3, 6, 9 og 12. af hensyn til evt. boost-behandling efter brystbevarende operation. Der bør ved onkoplastiske teknikker placeres i alt 8 klips, 4 klips i det mest tumornære mammavæv samt 4 i bundfascien kl. 3, 6, 9 og 12 i området under tumor (D)**

7. **Sentinel Node metoden bør anvendes som standard procedure hos patienter med brystkræft uden påvist lymfeknudemetastasering ved ultralydsskanning af aksillen og evt. FNA (B)**

8. **Der bør anvendes tracerteknik med detektionsrate over 95% til at lokalisere sentinel node (B)**

9. **ALND bør anvendes i tilfælde af præoperativ positiv FNA/GNB fra lymfeknude i aksil, samt som standard ved makrometastaser i SN eller ved sampling ved non-detektion af SN. ALND bør undlades i tilfælde af mikrometastaser/ITC (A)**

    - **I tilfælde af makrometastaser i 1-2 SN, eller efter sampling ved non-detektion af SN, kan patienten informeres om muligheden for at fravælge aksilrømning til fordel for udvidet strålebehandling (D)**

10. **Intramammære sentinel nodes håndteres svarende til sentinel node i aksillen. Ved metastatisk intramammær lymfeknude, som ikke er sentinel node, behandles aksillen vejledt af sentinel node i aksillen (B)**

11. **Ved non-detektion af sentinel node bør udføres four node sampling (B)**

    - **Palpationssuspekte lymfeknuder ved sampling betragtes som SN og undersøges histopatologisk som dette**

12. **Ved fund af histologisk verificerede isolerede aksilmetastaser uden fund af tidlig brystkræft bør udføres ALND med efterfølgende bestråling af hele brystet. Diagnosen okkult brystkræft baseres på udredning med MR-scanning af brystet, ud over klinisk mammografi (B)**

Brystrekonstruktion

13. **Ved mastektomi informeres patienten om muligheden for primær brystrekonstruktion (PBR), såfremt der ikke er betydende patientmæssige eller særlige onkologiske kontraindikationer (B)**

14. **PBR er, på grund af øget risiko for komplikationer, relativt kontraindiceret hos patienter som har højt BMI, komorbiditet eller som er ældre. Hvis patienten er ryger, anbefales PBR ikke (B)**

15. **PBR med implantat er, på grund af øget risiko for komplikationer, relativt kontraindiceret hos patienter som tidligere har fået stråleterapi mod brystet (B)**

16. **Ved planlagt strålebehandling anbefales at udskyde rekonstruktion til SBR, medmindre det foregår som led i videnskabeligt studie.**

17. **Mastektomi med primær rekonstruktion kan foretages efter neoadjuverende kemoterapi (B)**

    - **Mastektomi med primær rekonstruktion kan foretages indenfor samme tidsramme som brystbevarende operation eller mastektomi (se anbefaling 30). Dette forudsætter acceptable biokemiske parametre (f.eks hæmoglobin, trombocytter og leukocyttal + differential tælling).**

    - **Aksilstatuering foretages inden endelig beslutning om PBR**

18. **Mastektomi kan udføres som hudbesparende mastektomi med fjernelse af papilareolakomplekset (SSM), som papil-areola bevarende mastektomi (NSM) eller i særlige tilfælde areola-sparende mastektomi, hvor kun papillen fjernes (dette er en variant af NSM); valg af metode afhænger af onko-kirurgiske forhold, patientpræferencer og fysiske forhold hos patienten (C)**

19. **Ved mastektomi hvor der initielt er fundet kontraindikation mod at foretage primær brystrekonstruktion (PBR) eller at patienten har fravalgt dette, kan muligheden for sekundær brystrekonstruktion (SBR) diskuteres med patienten under eller efter det initiale brystkræftforløb (B)**

Kirurgisk behandling efter neoadjuverende behandling

20. **Der udføres ikke sentinel node (SN) procedure før NACT (A). Ved ultrasonisk suspekte lymfeknuder i aksillen foretages nålebiopsi af den mest suspekte, tilgængelige lymfeknude ultralydsvejledt. Ved maligne tumorceller anlægges markør i den biopterede lymfeknude (B)**

21. **For at nedsætte risikoen for 2-step operation hos patienter, der var klinisk node positive før NACT, udføres ultralydsscanning af aksillen efter NACT med FNA/GNB fra suspekte lymfeknuder, og/eller frysemikroskopi på den markerede lymfeknude, og eventuelt også SN, peroperativt (B)**

22. **Der udføres kirurgi i brystet efter samme principper som ved primær operation (A)**

    - **Der anlægges markør i tumor inden NACT**

23. **Ved billedmæssig komplet respons reseceres et vævsstykke med en radius på ca. 1 cm omkring den anlagte markør, forudsat at denne var placeret i centrum af tumor (C)**

24. Områder med suspekte/maligne mikroforkalkninger set på mammografi før NACT skal håndteres kirurgisk efter NACT, uafhængigt af evt. komplet respons på MR og/eller konventionel mammografi (B)

25. Hos patienter, der er klinisk og ultrasonisk node negative før NACT, udføres aksilstatuering med SN procedure efter NACT (A)

- **Ved non-detektion statueres patienten med four-node sampling (D)**
- **Palpationssuspekte lymfeknuder ved sampling betragtes som SN og undersøges histopatologisk som dette**

26. Hos patienter, der var klinisk node positive før NACT, udføres aksilstatuering med SN procedure og fjernelse af markeret lymfeknude efter NACT (B)

27. Såfremt der er maligne tumorceller i FNA fra markeret lymfeknude efter NACT udføres ikke SN procedure men ALND (B)

28. Hvis den markerede lymfeknude ikke kan identificeres efter NACT, foretages aksilrømning (B)

29. Aksilrømning udføres hos alle med maligne tumorceller i lymfeknuderne efter NACT (B)

30. Ved afslutning af neoadjuverende kemoterapi oplyses det fra onkologerne hvornår følgerne af den neoadjuverende behandling tidligst tillader kirurgi. Operation bør derefter tilbydes indenfor 2 uger (D)

2. Introduktion

Brystkræftpopulationen er nøje beskrevet i de årlige kvalitetsindikatorrapporter fra Landsdækkende Klinisk Kvalitetsdatabase for Brystkræft. I den seneste rapport er det oplyst, at der i 2021 var i alt 4793 nyregistrerede patienter (1). Stort set alle patienter med såkaldt tidlig brystkræft, dvs. brystkræft, der ikke er lokalt fremskreden eller dissemineret (omkring 90%), (2) undergår en eller anden form for kirurgisk behandling, dvs. omkring 4000 patienter opereres årligt for brystkræft.

Operation for brystkræft omfatter dels et indgreb på brystet, som enten kan være et brystbevarende indgreb eller mastektomi, hvor hele brystet bortopereres. Ved mastektomi, der udføres på omkring 30% af patientpopulationen, er der mulighed for rekonstruktion, enten som led i det primære indgreb, eller sekundært, når den primære behandling er overstået. Ved brystbevarende operation anvendes hos omkring 25-30% såkaldt onkoplastisk teknik, og i nogle tilfælde sker det med assistance af plastikkirurger (1).

Operation i brystet suppleres med et aksilindgreb, enten som aksilrømning, hvor alle aksillymfeknuder tilstræbes bortopereret (omkring 15%), eller sentinel node (SN) procedure, hvor kun den eller de første lymfeknuder, der ligger i lymfebanerne fra brystet, bortopereres (1).

I udvalgte tilfælde tilbydes neoadjuverende behandling med kemoterapi (NACT) med henblik på dels at optimere mulighederne for brystbevarende operation ved down-sizing af tumor i brystet, dels at øge chancen for et mindre omfattende aksilindgreb ved down-staging af aksillen. Ydermere giver NACT mulighed for monitorering af kemofølsomhed med mulighed for tillæg af adjuverende behandling til patienter med visse subtyper af brystkræft som ikke opnår komplet pCR.

For en mere præcis beskrivelse af populationen af danske brystkræftpatienter henvises til DBCG's kliniske retningslinje " Mistanke om brystkræft - udredning og diagnostik"

Patientinddragelse i valg af kirurgisk behandling undesstøttes af et nationalt beslutningsstøtteværktøj. Beslutningsstøtteværktøjet giver et generelt overblik over behandlingsmuligheder for brystkræft. Værktøjet er målrettet patienterne og giver dem mulighed for at orientere sig om behandlingsmuligheder før beslutning om behandling træffes sammen med kirurgen. Erfaringerne fra implementeringen viser at de patienter der benytter værktøjet, føler sig godt informeret og føler sig bedre i stand til at indgå i fælles beslutningstagning. Ikke alle patienter ønsker eller er i stand til at benytte det før diagnosen er endelig, men kan have glæde af det efterfølgende. Beslutningsstøtteværktøjet kan tilgås fra følgende link: Når du venter på svar på brystundersøgelse

Formål

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

De kirurgiske muligheder for behandling er varierede, og de valg, der skal træffes i det enkelte brystkræftforløb, er komplekse, og har stor betydning for udfaldet af behandlingen, æstetiske forhold og quality of life og ikke mindst for risikoen for senfølger til behandlingen. Der lægges derfor vægt på, at der er evidensbaserede retningslinjer, der sikrer, at den enkelte patient får det optimale behandling og specielt, at der ikke udføres unødigt store og mutilerende indgreb.

Patientgruppe

Denne retningslinje er gældende for alle patientforløb for tidlig brystkræft (DC50), der omfatter brystkirurgiske og plastikkirurgiske indgreb. Kandidater til NACT drøftes ved multidiciplinær (MDT) konference. DCIS, lokalavanceret brystkræft og dissemineret brystkræft er ikke omfattet af denne retningslinje.

Det skal præciseres, at klinisk N0 i retningslinjen er defineret som patienter, der er klinisk og ultrasonisk node negative uden svært malignitetssuspekte lymfeknuder i aksillen eller uden maligne tumorceller fra finnåls aspiration (FNA) eller grovnålsbiopsi (GNB) fra aksillens lymfeknuder.

Klinisk N1 defineres som patienter, der har ikke fikserede (mobile) maligne lymfeknuder på billeddiagnostik svarende til aksillens niveau I/II, verificeret ved maligne tumorceller i FNA eller GNB, uanset antal suspekte lymfeknuder.

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 er primært møntet på brystkræftkirurger og plastikkirurger.

3. Grundlag

Primær kirurgisk behandling

1. Brystbevarende operation og strålebehandling bør anvendes som standard ved behandling af tidlig brystkræft. Mastektomi bør anvendes ved operabel brystkræft, hvor der foreligger kontraindikation for lumpektomi (A)

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen er primært baseret på to nyere metaanalyser, der belyser forskellen i overlevelse mellem brystbevarende operation kombineret med strålebehandling og mastektomi (3, 4) [1a], og en lidt ældre metaanalyse, der sammenligner overlevelsen for brystbevarende operation med og uden strålebehandling(5). På baggrund heraf konkluderes, at der er en forbedret overlevelse efter brystbevarende behandling med strålebehandling i forhold til mastektomi [1a].

Baggrunden for, at der siden 1980-erne gradvist er sket et skift i den kirurgiske behandlingsstrategi ved brystkræft fra mastektomi til nu overvejende brystbevarende operation med adjuverende strålebehandling er, at der i randomiserede studier blev fundet sammenlignelige resultater i overlevelsen mellem de to behandlingsformer(6-8). I det amerikanske studium NSABP B-06 (7) inkluderedes i alt 2.163 patienter med tumorer op til 4 cm, der randomiseredes i 3 grupper: Brystbevarende operation uden radioterapi (RT), brystbevarende operation med RT og mastektomi. Tyve års opfølgning af dette studium har vist, at der ikke var signifikant forskel på mortaliteten mellem de 3 grupper (henholdsvis 46,2, 46,2 og 47,2%), men brystbevarende operation uden strålebehandling medførte en betydelig øget forekomst af lokalt recidiv (39,2 vs. 14,3%). I det italienske studium (8) randomiseredes i alt 701 patienter med tumorer op til 2 cm til enten mastektomi eller brystbevarende operation med RT, og 20 års mortaliteten fandtes helt ens i de to grupper (41,2 vs. 41,7%). I det danske DBCG-82TM studium (6) indgik 1153 patienter, og der var ikke krav om maksimal tumordiameter. I dette studium randomiseredes 905 patienter til lumpektomi og RT eller mastektomi, mens 248 selv valgte behandlingstype. Tyveårs mortalitet i dette studium var henholdsvis 42,3 og 50,9%. At brystbevarende operation ikke fører til en højere mortalitet er også siden blevet bekræftet i flere registerbaserede, ikke randomiserede studier, herunder en opgørelse fra DBCG af mere end 58.000 danske patienter(9). I det studium viste sammenligning efter justering for forskelle i tumorkarakteristika, at den relative risiko for død efter mastektomi var omkring 1,2, men det konkluderedes, at residual confounding kunne forklare den tilsyneladende øgede mortalitet efter mastektomi. Der er således level 1b-2a evidens for, at brystbevarende operation og strålebehandling ikke giver dårligere overlevelse, end hvad der ses efter mastektomi.

Imidlertid er det også fundet, at et tilfredsstillende resultat efter brystbevarende operation forudsætter strålebehandling mod residuale mamma. I NSABP B06 studiet var der, som allerede omtalt, øget forekomst af lokalt recidiv i gruppen, der ikke fik strålebehandling, og dette er senere bekræftet i en metaanalyse baseret på

10.801 patienter(5). Patienter, der ikke havde modtaget strålebehandling, havde en forøget risiko for lokoregionalt recidiv (25% vs. 8%), mens der ikke var signifikant forskel i forekomsten af fjernrecidiv (10% vs. 12%). Analysen viste også en reduceret 15-års mortalitet i gruppen, der havde modtaget strålebehandling på 21,4% mod 25.2%. På baggrund af disse resultater anbefales mastektomi frem for brystbevarende operation hos patienter, hvor strålebehandling ikke er mulig (5)[1a].

I 2022 er der publiceret to metaanalyser, der overvejende har taget afsæt i de populationsbaserede opgørelser, og begge viser en ganske betydelig overlevelsesgevinst hos patienter, der behandles med brystbevarende operation og strålebehandling. I metaanalysen fortaget af en gruppe forskere fra USA og Sydamerika (3) har man inkluderet 30 studier med i alt mere end 1,8 mio. patienter. Man har medtaget 6 randomiserede studier (N=3.933), herunder de 3 tidligere omtalte studier, og 24 kohortestudier (N=1.798.195). De randomiserede studier bidrager derfor kun med 0,2% af det samlede patientmateriale. Deres metaanalyse munder ud i en betydelig bedre overlevelse efter Brystbevarende operation (BCS), med en RR for død på 0,64, hvilket svarer til en mere end 50% forbedret overlevelse [1a*]. Studiet har dog en række begrænsninger, som gør, at man må stille sig lidt tvivlsom over for resultatet. Væsentligst er, at man ikke har alle de store populationsbaserede opgørelser med, herunder det danske, og at man generelt synes at have anvendt ujusterede værdier for overlevelse (OS).

Den anden metaanalyse (4)omfatter alene populationsbaserede studier og har ikke de ældre randomiserede studier med. Der er også i denne metaanalyse inkluderet 30 studier, og der indgik godt 1,3 mio. og godt 490.000 patienter i analyser baseret på henholdsvis total overlevelse (OS) og brystkræftspecifik overlevelse (BCSS). Overordnet fandtes 34% forbedret overlevelse for OS og 38% for BCSS efter brystbevarende operation. I modsætning til De La Cruz-Ku, Karamchandani et al., er studiet udført med baggrund i justerede analyser, hvor tumorkarakteristika, alder og ikke-kirurgisk behandling er taget i betragtning. Der er også rapporteret stratificerede analyser baseret på alder (<50/≥50), strålebehandling efter mastektomi (mastektomi +/- RT), lymfeknudestatus (N0/N+), og trippel negativ brystkræft. De resulterende hazard ratioer (HR) ligger meget tæt på hinanden, og viser i alle tilfælde bedre overlevelse efter BCS [1a].
Der er også kommet en metaanalyse, der alene ser på patienter med triple negativ brystkræft(10). Man har medtaget alle studier, der har kunnet bidrage fra 1990 til 2020, og der indgår 14 studier med i alt godt 19.000 patienter. Det største af studierne er baseret på SEER data og indgår også i den dansk-italienske metaanalyse(4). Man har i dette studium på baggrund af justerede sammenligninger i de enkelte studier fundet en overlevelsesgevinst på 28% efter BCS [1a].
På basis af ovenstående metaanalyser anbefales brystbevarende operation og strålebehandling som standard ved brystkræft pga. den forbedrede overlevelse. Denne anbefaling ligger på linje med de seneste anbefalinger fra ESMO(11).

Hvis kvinder med kosmetiske brystimplantater tilbydes brystbevarende behandling og strålebehandling, bør der informeres om risiko for kapseldannelse efter strålebehandling og et uskønt kosmetisk resultat(12). I litteraturen er der en meget stor variation i rapporteringen af komplikationer, med op til 65 % af patienterne, der oplever behandlingskrævende kapselskrumpning (13)

Patientværdier og – præferencer

Baseret på klinisk erfaring ønsker de fleste patienter med brystkræft at bevare brystet, hvorfor patientpræferencer og anbefaling i de fleste tilfælde er sammenfaldende. Ligeledes ønsker de fleste kvinder med kosmetiske brystimplantater at beholde implantaterne på trods af øget risiko for komplikationer. Risikoen for kapseldannelse bør diskuteres med patienten, og patienten bør gives et så realistisk billede af det forventede resultat, som muligt. En fjernelse af implantatet med eventuelt ledsagende onkoplastisk indgreb bør tilbydes, hvis patienten ønsker det.

Rationale

Der er i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at det primære mål med behandlingen er at give patienten den optimale overlevelse, og at dette formål i nogle situationer, hvor mastektomi anbefales, tilsidesætter et ønske om et mindre mutilerende indgreb.

Bemærkninger og overvejelser

Ved mastektomi bør der altid gøres overvejelser om mulighederne for rekonstruktion (se afsnit herom senere). For at patologen kan vurdere radikalitet skal mastektomipræparatet være éntydigt markerede (retningsorienteret).

Der henledes opmærksomhed på, at indikationen for strålebehandling afhænger af komorbiditet og alder. Se anbefalinger vedr. strålebehandling.

Mastektomi kan udføres med bevarelse af kosmetiske brystimplantater, hvis disse er beliggende submuskulært, og hvis tumor er fri af protesekapslen, således at kapslen kan bevares omkring implantatet. Ved adhærence mod protesekapslen bør der foretages fuld kapsulektomi, idet der i sjældne tilfælde kan forekomme spredning langs kapslen(14). Ved subglandulære implantater kan det være teknisk udfordrende at bevare protesekapslen, og der kan være efterladt brystkirtelvæv profundt for implantatet.

Ved klinisk mistanke om breast implant-associated large cell lymphoma (BIA-ALCL) skal den periprostetiske væske sendes til cytologi og der skal så vidt muligt foretages fuld kapsulectomi, alternativt biopteres fra protesekapslen. Udredning og behandling foretages i et multidisciplinært samarbejde mellem plastikkirurger og hæmatologer (Henvisning til dspr.dk og hæmatologernes retningslinje). (15)

2. Brystbevarende kirurgi anses ikke for kontraindiceret ved flere synkrone cancere eller in-situ foci i samme bryst, men bør individuelt afvejes med opmærksomhed på focis placering og det forventede æstetiske resultat. Ved flere indbyrdes fjerntliggende foci må mastektomi anbefales (C)

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen bygger på et enkelt systematisk review (16) [3b], hvor de underliggende studier alle alene er retrospektive observationelle studier, samt St Gallen konsensus 2013(17).

Ved St Gallen konsensus i 2013 blev multifokal brystkræft ikke betragtet som en kontraindikation for brystbevarende tilgang(17). Man skelnede her ikke mellem tæt og fjerntliggende foci - mellem multifokal og multicentrisk sygdom. Siden er tilkommet enkelte retrospektive opgørelser (18-21) samt et systematisk review(16). Sidstnævnte udfordrer St Gallen konsensus på påstanden om onkologisk sikkerhed for brystbevarende tilgang til brystkræft med flere foci generelt, idet der alene foreligger retrospektive opgørelser med begrænset opfølgning, få patienter og insufficient redegørelse for konsekvensen af brystbevarende tilgang ved indbyrdes fjerntliggende foci. Generelt er der dårlig redegørelse for, hvorvidt foci er erkendt præoperativt, om der er tale om invasive foci eller DCIS og definitionen på multifokalitet og multicentricitet varierer. Tre af de nyere retrospektive opgørelser (18-20, 22) har data, der tillader vurdering af de såkaldt multifokale tumores - flere tumorers med begrænset indbyrdes afstand - og finder, at det ikke er forbundet med hverken større risiko for lokalrecidiv eller forringet prognose, at behandle disse patienter med brystbevarende operation. Naturligt for retrospektive opgørelser stammer data i betydeligt omfang fra en periode, hvor billeddiagnostikken var mindre sensitiv, og den adjuverende behandling mindre effektiv. Definitionen på multifokal sygdom er i de fleste artikler flere foci afskilt af raskt væv, men multicentrisk tumor defineres som enten fjernere liggende foci eller foci i flere kvadranter. Der skelnes i studierne ikke mellem histologisk subtype.

Der foreligger ikke metaanalyser, der sammenligner overlevelsen efter BCS og mastektomi hos patienter med multifokal/multicentrisk brystkræft. Derimod er der en enkelt metaanalyse, hvor man har undersøgt, om der er forskel i forhold til lokal kontrol(23). Der er inkluderet 10 studier fra 1989 til 2015 med godt 19.000 patienter, heraf 1616 med multifokal/multicentrisk brystkræft. Sammenlignet med patienter med unifokal brystkræft var der en større forekomst af lokalt recidiv (OR 2,41 [1,39 – 4,19]). Der var dog ikke signifikant forskel i lokalrecidivraten mellem BCS og mastektomi for multifokal/multicentrisk cancer (OR 1,22 [0,49 - 2,22]). Der var kun tre studier med i alt 755 patienter i den analyse.

Patientværdier og - præferencer

Brystbevarende operation er for de fleste patienter at foretrække, hvor det ikke øger risiko for lokalrecidiv eller forringer prognosen.

Rationale

Da den foreliggende evidens er sparsom, er der i formuleringen lagt op til en betydelig individuel bedømmelse, der tilsigter at vægte prognose over æstetik.

Bemærkninger og overvejelser

Alternativ til en mere omfattende onkoplastisk brystbevarende operation ved flere foci kan være mastektomi med rekonstruktion.

3. Ved lumpektomi for invasivt karcinom tilstræbes en makroskopisk fri rand på 5 mm, og indgrebet betragtes som radikalt, hvis der ikke er tumor i den blækmarkerede resektionsrand, dvs. "tumor not on ink" (B)

- **For DCIS i forbindelse med invasivt fokus kræves mikroskopisk frie rande på 2 mm (B)**
- **Såfremt resektionsranden følger den anatomiske brystgrænse (i.e. den subcutane fascie/bundfascien er medtaget) betragtes indgrebet som radikalt, hvis operatøren ikke finder makroskopisk indvækst peroperativt – dvs. "tumor on ink" accepteres (B)**
- **Er den tilstræbte radikalitet ikke opnået, fortages re-resektion (B)**

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen bygger på 1 metaanalyse (24) [2a], 1 guideline, 2 kohortestudier (25, 26) [2a] og 1 databasestudie (27) [2a].

En amerikansk metaanalyse (24) [2a] fra 2014 gennemgår 33 studier, som har undersøgt OR for ipsilateralt lokalrecidiv i forhold til margin-status og margin-afstand. Data evalueres i to forskellige statistiske modeller. Model 1 bygger på alle 33 studier, i alt 28.162 patienter, og undersøger margin-status i en dikotomisk variabel (positiv/tæt vs. negativ resektionsrand) og margin-afstand i en kategorisk variabel (>0 mm vs. 1 mm vs. 2 mm vs. 5 mm). Justeret for studiernes median follow-up tid finder man, at OR er associeret med margin-status (OR=1.96, P<0.001), men ikke med margin-afstand (P=0.12). Model 2 bygger på 19 af studierne, i alt 13.081 patienter, og undersøger margin-status i 3 grupper (positiv vs. tæt vs. negativ resektionsrand) og margin-afstand i en kategorisk variabel (1 mm vs. 2 mm vs. 3 mm). I denne model får man samme resultat som i model 1 (OR=2.44, P<0.001 for margin-status, P=0.9 for marginafstand). Ydermere er der ingen statistisk evidens for, at OR falder ved større margin og heller ingen statistisk tendens til, at dette skulle være tilfældet. Der er i analyserne ikke taget højde for variable som lymphovasculær invasion og ekstensiv DCIS, og der er derfor heller ikke sondret mellem afstand til invasivt karcinom eller afstand til ledsagende DCIS. Efterfølgende subanalyser på ovenstående materiale beskrevet i SSO-ASTRO Guideline (28) viser fortsat forhøjet OR for ipsilateralt lokalt recidiv ved positiv margin, selvom patienterne havde fået boost (OR=2.45, P<0.001), og selvom der var givet endokrin terapi (OR=2.53, P<0.001). Model 2 blev justeret for alder, inklusionsår, endokrin terapi, boost, re-resektion, ER-status, og første vs. alle ipsilaterale lokale recidiver. De numeriske OR faldt lidt ved større resektionsrand og antyder en sammenhæng, men der er ingen statistisk signifikans.

Et dansk kohortestudie (25) [2a] udgået fra DBCG i 2016 (11.900 kvinder < 75 år opereret med brystbevarende operation for primær, unilateral mammacancer i årene 2000 -2009) viser tilsvarende en øget HR (2.51; 95% CI 1.02 – 6.23) for ipsilateralt lokalrecidiv ved positiv resektionsrand sammenlignet med negativ resektionsrand og ingen forskel, når man sammenligner > 5 mm fri rand med smallere, men negative rande (P=0.13). Der er justeret for alder, histologi grad, lymfeknudestatus, lymphovasculær invasion, DCIS udenfor tumor, re-excision, boost, kemoterapi og ER status/behandling. Kun meget få patienter havde en fri resektionsrand på <1mm, hvorfor man ikke kan vurdere om "no tumour on ink" er sufficient sammenlignet med en smal fri rand. Faktorer med signifikant øget risiko for ipsilateralt lokalt recidiv var ung alder, > 4 positive lymfeknuder og re-excision, medens faktorer for signifikant risikoreduktion var kemoterapi, boost og ER positivitet.

En britisk metaanalyse fra 2022 (29) [2a] har undersøgt marginstatus i forhold til fjernrecidiv og lokalrecidiv. Der blev inkluderet 68 studier omhandlende kurativt behandlede kvinder med st. I - III brystkræft, som har fået foretaget brystbevarende operation med beregning af outcome i forhold til marginstatus og med opfølgning i minimum 60 mdr., i alt 112.140 patienter. I de medtagede studier er der stor variation i definitionen af margin, og flere af studierne benyttede flere definitioner: Man har derfor måttet underinddele studierne i mindre grupper med sammenlignelige definitioner. Generelt har man medtaget justerede data, men i de tilfælde, hvor justerede data ikke fandtes, har man medtaget ujusterede data i beregningerne.

For 'tumor on ink' versus 'tumor not on ink' finder man en signifikant øget HR for fjernmetastaser (2.10; 95% CI 1.65 – 2.69; P<0.001) og for lokalrecidiv (1.98; 95% CI 1.66 – 2.36; P< 0.001) ved positive resektionsrand. Analyserne bygger på henholdsvis 5 af studierne/ 6552 patienter og 12 af studierne/ 21.053 patienter.
Man finder også signifikant øget HR for både fjernmetastaser og lokalrecidiv for margin < 1mm vs. margin > 1 mm samt for margin < 2 mm vs. margin > 2 mm. I disse beregninger indeholder den ene af grupperne også patienter med 'tumor on ink', hvilket må antages at være en væsentlig confounder.

Kun tre af studierne rapporterede om fjernmetastaser i relation til tæt margin uden at medtage 'tumor on ink'. Man fandt en signifikant øget HR, hvis margin var 0.1 - 2 mm vs. > 2 mm, og hvis margin var 1.1 – 2 mm vs. > 2 mm, men en ikke-signifikant øget HR, hvis margin var 0.1 - 1.0 mm vs > 2 mm. Kvaliteten af analyserne blev vurderet som moderat.

Seks af studierne rapporterede om lokalrecidiv i relation til tæt margin uden at medtage 'tumor on ink'. Disse viste en signifikant øget HR ved margin 0.1 – 2.0 mm vs. > 2 mm og ved margin 0.1 – 1.0 mm vs > 2 mm, men en ikke-signifikant øget HR ved margin 1.1 – 2.0 mm vs > 2 mm. Kvaliteten af analyserne blev vurderet som lav.

På denne baggrund anbefaler forfatterne af artiklen en resektionsrand på 1 mm til både invasivt karcinom og DCIS.

Et databasestudie (27) [2a] fra Edingburgh Breast Unit i 2016 har undersøgt risikoen for ipsilateralt lokalrecidiv i forhold til hvilken resektionsrand, der var positiv, på 1411 patienter opereret med brystbevarende operation i perioden 01.01.00 – 31.12.05. Rutinemæssigt fjernede man kirtelvævet fra det subkutane fedtlag til den pectorale fascie, ikke medtagende denne. Den anbefalede mikroskopiske resektionsrand var >1 mm til både invasive karcinom og til ledsagende DCIS, men for den superficielle rand (mod huden) og den profunde rand (mod bundfascien) foretog man ikke reresektion, selvom der var "tumor on ink". Bundfascie/underliggende muskulatur og/eller overliggende hud blev kun excideret, såfremt kirurgen peroperativt havde mistanke om gennemvækst. I stedet for re-resektion fik disse patienter boost. Dog blev der ikke givet boost, hvis det kun var resektionsranden til ledsagende DCIS, som var < 1mm. 218 patienter havde resektionsrand < 1 mm og heraf fik 7 lokalt recidiv indenfor 5 år (2.4%). I gruppen, hvor kun den profunde rand var involveret, fandtes ingen lokale recidiver, og i gruppen, hvor kun den superficielle rand var involveret, fandtes 3 lokalrecidiver ud af 78 patienter (2.7%). 5 års recidivraten for alle 1411 patienter var 2.2%, og forskellen til de nævnte undergrupper var ikke signifikant.

Et sydkoreansk kohortestudie (26) fra 2018 af alle kvinder opereret med brystbevarende operation og registreret i Asan Medical Center database for stadie 1 og 2 mammacancer med efterfølgende strålebehandling, i alt 3403 patienter, sammenligner grupperne 1)"no tumor on ink" (93.9%), 2)"kun positiv superficiel og/eller profund resektionsrand" (3.6%) og 3)"positiv sideresektionsrand med/uden positiv anterior/posterior resektionsrand" (endeligt resultat efter evt. reresektion, 2.6%). Resektions-afstand er ikke vurderet. Der er også i dette studie kun medtaget hud eller pectorale fascie, hvis kirurgen peroperativt mistænkte indvækst – ellers reseceret fra den subkutane fascie til det submammære fedtvæv. Alle patienter har fået boost: 10Gy/5 fraktioner til gruppe 1;12.5-15Gy/5-6 fraktioner til gruppe 2 + 3. Risikoen for ipsilateralt lokalrecidiv med en median follow-up på 88 mdr. i gruppe 1, 2 og 3 var henholdsvis 2.8% (89/3.195), 1.7% (2/121) og 9.2% (8/87). Tilsvarende HR for de tre grupper: 1, 0.66 (CI 0.16-2.72, P=0.566) og 4.78 (CI 2.27-10.09, P<0.001). Således er der ikke fundet signifikant øget HR for lokalt recidiv ved tumor on ink i den superficielle og/eller profunde resektionsrand. Der blev ikke fundet øget risiko for lokalt recidiv ved tumores med extensiv in situ komponent (EIC) i forhold til EIC negative karcinomer, HR 1.26 (CI 0.73-2.17, P=0.410). Et ældre studie har dog vist at EIC øger risikoen for positiv resektionsrand og dermed re-resektionsraten. EIC positive tumorer har en signifikant højere risiko for, at der findes foci af DCIS > 2 cm fra tumor(30), og i reresektater findes oftere ekstra focus af DCIS ved de EIC positive tumorer, tydende på mere udbredt sygdom.

Patientværdier og – præferencer

Anbefalinger vedrørende resektionsrand skønnes ikke følsomt for patientværdier og – præferencer. Patienten kan dog have præferencer i forhold til reresektion vs. boost bestråling. Ved resektionsrande <2 mm skal reresektion v. boost bestråling derfor drøftes med patienten inklusiv strålerelaterede senfølger.

Rationale

Risikoen for ipsilateralt lokalrecidiv fordobles ved positiv resektionsrand defineret som "tumor on ink" (invasiv eller DCIS), og selvom adjuverende behandling reducerer risikoen for lokalrecidiv, påvirker dette ikke den absolutte risiko ved positiv resektionsrand. Anbefalingen er derfor, at der skal foretages reresektion ved "tumor on ink".

Selvom de numeriske OR kunne antyde en tendens til mindre OR ved øget resektionsrand, er det usandsynligt, at den amerikanske metaanalyse grundet det store patientgrundlag og brug af to statiske analyser skulle mangle styrke til at påvise klinisk betydningsfulde forskelle på OR for ipsilateralt lokalrecidiv. En sådan sammenhæng kunne ej heller påvises i det danske studie.

Den britiske metaanalyse står alene i forhold til anbefalingen om 1 mm fri resektionsrand. Angående sammenhængen mellem resektionsrand og fjernmetastaser er beregningerne modstridende og på et væsentligt mindre patientgrundlag. Metaanalysen foranlediger derfor ingen ændringer i retningslinjen, men litteraturen på området følges.

Det er også velkendt, at en klinisk og mammografisk unifokal tumor ofte ledsages af subkliniske foci af tumorceller flere cm fra tumor. En fri resektionsrand på 2 eller 5 mm er derfor ingen garanti for, at der ikke er residualtumor i brystet. Adjuverende behandling (kemoterapi, endokrin terapi eller strålebehandling) har vist at nedsætte OR for lokalrecidiv.

På baggrund af ovenstående findes der ikke holdepunkt for, at resektions-afstanden i et moderne multimodalt behandlingsregime har betydning for OR for ipsilateralt lokalrecidiv, hvorfor anbefalingen om kirurgisk radikalitet er 'tumor not on ink'.

"Tumor on ink" (invasivt karcinom eller ledsagende DCIS) fordobler som ovenfor nævnt risikoen for ipsilateralt lokalrecidiv, men der findes ingen nyere studier, der specifikt har undersøgt margin-afstand ved EIC. Området er derfor fortsat kontroversielt. Pga. risikoen for mere udbredt sygdom anbefales en resektionsrand til ledsagende DCIS på > 2 mm.

Der findes kun få undersøgelser af den superficielle og profunde resektionsrand. De to anførte studier er begge single-centre, retrospektive studier med risiko for selektionsbias. Desuden er de absolutte antal af recidiv små, hvilket reducerer den statistiske styrke. Begge studier inkluderer dog et relativt stort antal patienter med detaljerede, prospektivt opsamlede data. Resultaterne i de to studier understøtter hinanden. I begge studier har patienterne med positiv anterior/posterior resektionsrand fået boost.

Bemærkninger og overvejelser

Ved radikal operation i henhold til ovenstående, men med frie resektionsrande < 2 mm, vil den rekommanderede strålebehandling ofte ændres. Dette gælder også superficielle rand. Der kan derfor være tilfælde, hvor reresektion foretrækkes trods den opnåede rekommanderede radikalitet.
Idet der henvises til retningslinjen 'Postoperativ strålebehandling af brystkræft' kan generelt siges om strålebehandling:

Boost nedsætter risikoen for lokalrecidiv efter 20 år signifikant med 11,6% for de < 40 årige og med 6% for de 41-50 årige. For de > 50 årige fandtes en ikke-signifikant nedsat risiko på 3%.
Boost øger graden af mammafibrose (stigende med dosis). Efter 20 år sås svær fibrose hos 5% og moderat fibrose hos 30% behandlet med boost vs. henholdsvis <2% og 15% behandlet uden boost.
Boost øger dosis givet til lungevæv med større risiko for lungefibrose.

Faktorer, der taler for reresektion, hvis 'tumor not on ink', men fri rand < 2 mm:

- Ung alder. Yngre patienter har generelt højere risiko for lokalrecidiv, hvorfor patienter ≤ 40 år som standard får stort boost (16Gy/8 fraktioner).
- Øget stråledosis. Patienter på 41 – 49 år får som standard lille boost (10GY/5 fraktioner), som øges til et stort boost, hvis resektionsranden er < 2 mm.
- Tilføjelse af boost i forbindelse med strålebehandlingen. Hos patienter ≥ 50 år gives som standard ingen boost, men hvis resektionsranden er < 2 mm tilføjes et stort boost. For nogle af disse patienter kan en resektionsrand ≥ 2 mm også betyde, at de er kandidater til delbrystbestråling.
- Multicentrisk sygdom med flere synkrone lumpektomier. Boost af flere lumpektomiområder kan medføre boost af det meste af brystet med øget risiko for mammafibrose og bestråling af lungevæv.
- EIC
- Flere resektionsrande < 2 mm, idet flere smalle marginer øger risikoen for mere udbredt sygdom end først antaget og dermed også risikoen for lokalrecidiv.

- Diskrepans mellem radiologiske og patologiske fund, hvor tumor +/- DCIS er væsentlig større end forventet billedmæssigt.

Faktorer, der taler for strålebehandling med boost, hvis tumor 'not on ink', men fri rand < 2 mm:

- Patienter < 40 år, som i forvejen skal have stort boost, og hvor der ikke er andre af ovennævnte risikofaktorer. Dvs. det drejer sig kun om en enkelt rand, hvor der kun mangler minimalt.
- Lille mamma, hvor reresektion medfører mastektomi, og hvor der ikke er andre af ovennævnte risikofaktorer.
- Stor onkoplastik, hvor det kirurgisk kan være svært at genfinde pågældende rand og dermed foretage korrekt reresektion, og hvor der ikke er andre af ovennævnte risikofaktorer

For at patologen kan vurdere resektionsrandene skal lumpectomipræparatet være entydligt markeret (retningsorienterede).

4. Onkoplastiske teknikker bør tages i anvendelse, hvor relativ brystlæsion størrelse, lokalisation eller andre forhold taler for, at man kan opnå et bedre tilfredsstillende æstetisk resultat end ved konventionel lumpektomi (C)

Litteratur og evidensgennemgang

Overlevelse og recidiv:

Bedste evidens for onkologiske sikkerhed ved onkoplastisk brystbevarende operation er observationelle studier med kontrolgrupper (31-35) [3b]. Der foreligger ingen prospektive randomiserede studier til belysning af den onkologiske sikkerhed, og grundet den komplekse etiske problemstilling er det heller ikke sandsynligt, at et sådant studie nogensinde vil blive foretaget.

Mansell et al. (35)sammenlignede konsekutive patienter opereret med onkoplastisk brystbevarende operation (104) med patienter opereret med konventionel lumpektomi (558) og patienter, der fik mastektomi og primær rekonstruktion (318) i perioden 2009 - 2012. Den onkoplastiske gruppe var sammenlignelig med gruppen, der fik foretaget mastektomi og primær rekonstruktion på alle klinisk-patologiske parametre, medens den konventionelle lumpektomi gruppe på alle punkter havde mindre aggressive karakteristika. Lokalrecidivraten efter 5 år var ens i de tre grupper (henholdsvis 2%, 3.4% og 2.6%), hvorimod fjernrecidivraten var signifikant højere for både den onkoplastiske gruppe (7.5%) og mastektomigruppe (13.1%) i forhold til gruppen konventionel lumpektomi (3.3%). Dette sidste afspejler sandsynligvis tumorbiologien i grupperne og ikke den anvendte operationsmetode. Kontrolgrupperne i studiet var ikke matchede [3b].

De Lorenzi et al. har lavet to studier med matchede grupper. I det første studie (36) sammenlignedes onkoplastisk brystbevarende operation (454 pt) med konventionel lumpektomi (908 pt). Grupperne var matchet på alder, tumorstørrelse og operationsår med en median follow-up på 7.2 år. I gruppen med onkoplastik var der flere med multifokal sygdom, ellers var grupperne sammenlignelige. OS var stort set ens (henholdsvis 91.4% og 91.3%) medens der var en lidt højere og ikke signifikant forekomst af lokalt recidiv i den onkoplastiske gruppe (3.2% vs 1.8% efter 5 år og 6.7% vs 4.4% efter 10 år). Sidstnævnte fandtes også i et review fra 2022 inkluderende 31 studier, hvor odds ratio for lokalrecidiv var signifikant lavere for patienter, der

havde fået foretaget onkoplastisk brystbevarende operation i forhold til konventionel lumpektomi (OR 0,62, p=0,03) (33)[2a]. I det andet studie (37) sammenlignes onkoplastisk brystbevarende operation (193 pt) med mastektomi (386 pt) hos patienter med T2 tumores. Grupperne var her matchet på alder, tumor subtype og operationsår med en median follow-up på 7.4 år og var i øvrigt afbalancerede. Igen fandtes stort set ens OS (87.3% vs 87.1%) og DFS (60.9% vs 56.3%) efter 10 år, medens der var en ikke signifikant højere incidens af lokalt recidiv i den onkoplastiske gruppe (7.3% vs 3%) efter 10 år [3b].

En metaanalyse (38) over 11 studier, der sammenligner konventionel lumpektomi med onkoplastisk brystbevarende operation finder ligeledes sammenlignelige resultater: Lokal recidiv (RR, 1.14; 95% CI, 0.82–1.59; p=0.442), fjernrecidiv (RR, 1.02; 95% CI, 0.79–1.32; p=0.856), OS (HR, 1.14; 95% CI, 0.76–1.69; p=0.527) og DFS (HR, 1.19; 95% CI, 0.96–1.49; p=0.112) efter 10 år. I analysen indgår i alt 3789 pt, hvoraf 1098 har fået konventionel lumpektomi og 2691 har fået onkoplastisk brystbevarende operation. De to grupper er sammenlignelige på tumorstørrelse, men der er flere yngre og flere N negative i gruppen, der har fået lavet onkoplastik. Der er ikke set på forskelle i cancersubtyper, og der er stor heterogenitet i den anvendte onkoplastik [3b].

En undersøgelse på danske brystkræftpatienter (DBCG udtræk) der sammenlignede hhv. 197 ptt. der fik foretaget onkoplastisk brystbevarende operation med 1399 konventionelle lumpektomier viser tilsvarende resultater, med forskel i hhv. recidivfri og total overlevelse for de forskellige indgrebstyper (median follow up periode var hhv. 4,4 år for onkoplastik kohorten og 5,7 år for konventionel BCS (39) [3b]

Resektionsrande:
Der foreligger to større danske studier, der undersøger forskelle i resektionsrater for hhv. onkoplastiske brystbevarende operationer og konventionelle lumpektomier.Et dansk populationsbaseret studie fra 2020 med 13.185 patienter fra perioden 2012-2018 viser moderat lavere risiko for re-resektion for populationen, der har fået foretaget onkoplastisk brystbevarende operation i forhold til konventionel lumpektomi (14,1 % mod 15,6 %) (40) [2b]
Rose et al´s kohortestudie fra 2019, nævnt i tidligere afsnit fandt, at der var signifikant lavere risiko for non-radikalitet ved onkoplastisk brystbevarende operation end ved konventionelle lumpektomier (justeret odds ratio 0,50, 95 % CI 0,29-0.84) (39)[3b]
De danske studier understøttes af flere andre nyere studier i perioden fra 2019-2022, som også viser enten lavere risiko for re-resektion ved onkoplastiske indgreb eller i hvert tilfælde ingen forskel mellem grupperne(41, 42)) [2a-b].

Komplikationer:
For onkoplastiske indgreb for såvel som al anden kirurgi skal man overveje, om et godt og sikkert resultat kan forventes. Onkoplastiske brystbevarende indgreb indebærer ofte lidt større risiko for komplikationer, da der vil være tale om større vævsomplaceringer og hudlapper. Planlægning af et relativt sikkert kirurgisk indgreb er vigtigt, således at patientens evt. adjuverende behandling ikke forsinkes unødigt.
Reviews fra hhv. 2022 og 2023 omfattende hhv. 31 studier (115011 ptt.) (33)og 14 studier (6941 ptt.) (43)belyser komplikationsrater efter hhv. onkoplastiske brystbevarende indgreb og konventionelle lumpektomier og finder ingen forskelle i komplikationsrater for forekomsten af hæmatom, vævsnekrose,

infektion og seromdannelse. Førstnævnte review fandt forhøjet risiko for forlænget sårheling efter onkoplastiske brystbevarende indgreb, hvilket også er fundet i flere tidligere studier. Risiko for re-operation efter onkoplastiske brystbevarende indgreb synes ikke større end efter lumpektomi eller mastektomi (33) [2a + 2a].

Forsinkelse i forhold til adjuverende behandling:
Selvom der er mulig øget forekomst af helingsproblemer efter onkoplastiske brystbevarende indgreb, er der ikke tegn på, at dette forsinker den adjuverende. Et dansk studie (44) udgået fra DBCG af 1798 patienter, som fik adjuverende kemoterapi efter mastektomi, lumpektomi eller onkoplastisk brystbevarende operation viste ingen forskel i tid fra biopsi til kirurgi eller i tid fra biopsi til påbegyndelse af adjuverende kemoterapi [3b]. Yderligere et dansk studie med 1596 patienter viste det samme (samme population), men også at der ikke var forsinkelse i forhold til strålebehandling (39) [3b].

Sammenfattende konkluderes, at den onkologiske sikkerhed efter onkoplastisk operation kan sidestilles med mastektomi og konventionel brystbevarende operation.

Æstetisk outcome og livskvalitet:
Et systemisk review (45) af 25 studier har evalueret det æstetiske resultat efter onkoplastisk brystbevarende operation på i alt 1962 patienter: Excellent 55.2%, godt 31.0%, rimelig godt 9.4% og ringe 4.4%. Der er dog stor variation i anvendte metoder og tidspunktet for evaluering af det æstetiske resultat i de forskellige studier [3a].

En dansk spørgeskemaundersøgelse fra 2021 sammenlignede patient rapporteret loco-regional morbiditet efter hhv. onkoplastisk brystkirurgi og konventionel lumpektomi. 334 ptt. besvarede BREAST-Q spørgeskemaer præoperativt samt 18 måneder efter operationen. Resultaterne viste, at på trods af større tumorstørrelse hos patienter, der fik foretaget onkoplastik i forhold til konventionel lumpektomi, var der ikke signifikant forskel mellem de to grupper i rapporterede skulder, arm og bryst morbiditet og heller ikke i det endelige æstetiske resultat (46) [3b]. Et hollandsk studie (47) af 128 brystkræft patienter, som fik brystbevarende operation og deltog i en prospektiv randomiseret undersøgelse, viste en høj sammenhæng mellem dårlig æstetisk outcome og lav score af QoL faktorer. Det æstetiske outcome blev vurderet af patienter, ekspertpanel og computer efter 3, 6, 12 og 36 mdr. Til vurdering af livskvalitet benyttedes to skemaer med baseline inden operation, men efter diagnosetidspunkt [3b].

Patientværdier og – præferencer

Alternativet til onkoplastisk brystbevarende operation vil ofte være mastektomi (+/- primær rekonstruktion) eller brystbevarende operation med dårligt æstetisk resultat. Størstedelen af patienterne forventes at ønske det pæneste æstetiske resultat, men nogle patienter har ønske om mindst mulig kirurgi på bekostning af kosmetikken eller ønske om at undgå strålebehandling. Indgrebets omfang og følger bør derfor drøftes med patienten.

Rationale

Det konkluderes på baggrund af ovenstående, at onkoplastisk brystbevarende operation kan udføres med samme onkologiske sikkerhed som konventionel lumpektomi og mastektomi, og at det ikke forsinker den adjuverende behandling. Da der er sammenhæng mellem et godt æstetisk resultat og livskvalitet lægges i anbefalingen vægt på, at man ved anvendelse af onkoplastik opnår høj score i bedømmelse af det æstetiske outcome.

Bemærkninger og overvejelser

Det bemærkes, at der fortsat ikke er konsensus om bedste vurderingsmetode eller tidspunktet for vurdering af det æstetiske outcome.

Kontraindikationer:

Relative kontraindikationer for onkoplastisk kirurgi indbefatter rygning, diabetes, kardiel - og respiratorisk comorbiditet, bindevævssygdomme, forhøjet blodtryk, højt BMI, genetiske dispositioner og tidligere strålebehandling(48). Høj alder behøver ikke nødvendigvis i sig selv være en relativ kontraindikation(49). Der er dog meget få undersøgelser, der belyser dette og forsigtighed bør være den mest korrekte tilgang, især hvis der er yderligere comorbiditet.

Svær hypertrofi:

Store mammae øger risikoen for akutte og kroniske stråleskader, som er kendt for at medføre kroniske smerter, rødme, lymfødem og evt. bevæge-indskrænkning(50-52). Ved et brystbevarende indgreb kan man derfor overveje at tilbyde patienten en samtidig brystreduktion evt. med samtidig kontralateralt symmetriskabende indgreb.

Kosmetiske implantater:

Kvinder med kosmetiske implantater har et mindre reelt brystvolumen i forhold til det apparente brystvolumen, og dette bør tages med i betragtning når der planlægges kirurgisk strategi. Når resektionsvolumen overstiger 20-30% af det reelle brystvolumen (afhængigt af tumorplacering), bør onkoplastiske teknikker overvejes, under hensyntagen til tidligere cicatricer. Alternativt kan subcutan mastektomi med primær rekonstruktion overvejes, jf. anbefaling nr. 13.

5. Onkoplastiske operationer klassificeres som én af tre metoder: volumenomplacering (volume displacement), volumenreduktion eller volumentilførsel (volume replacement) (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Det må vurderes individuelt, om der er indikation for onkoplastik, i forhold til lokalisation af læsionen, læsionsstørrelse, multifokalitet, vævsdensitet og bryststørrelse samt brystets form.
Ved onkoplastisk brystkirurgi forstås en brystbevarende operation, hvor man kombinerer lumpektomi med plastikkirurgiske principper med henblik på at genskabe brystets form og dermed opnå bedre æstetisk resultat.
Der inddeles i tre overordnede metoder:

Volumenomplacering: Omplacering af brystvævet i læsionskaviteten, kan være ledsaget af reposition af papilareolakomplekset. Eksempler er f.eks. donut, round block, benelli mastopexi, ketcherplastik, J-plastik, L-plastik, mastopexi eller crescent.
Volumenreduktion: Lumpektomi, hvor der med udgangspunkt i reduktionsplastik fjernes yderligere brystvæv og hud mhp. at opnå et æstetisk godt resultat.
Volumentilførsel: Udfyldning af tumorkaviteten med væv hentet uden for brystet. F.eks. latissimus dorsi lap/TAP-lap, lokale perforantlapper eller fasciacutane lapper.

Patientværdier og – præferencer

Klassificering af de onkoplastiske teknikker skønnes ikke følsomt for patientværdier og -præferencer.

Rationale

DBCG ønsker en ensartet klassificering, som følger den internationale klassificering, og som muliggør et fremtidigt kohortestudie.

Bemærkninger og overvejelser

De forskellige onkoplastiske teknikker fordrer en forudgående optræning. Flere af teknikkerne indgår i optræningen til certificeret brystkirurg. Volumentilførsel udføres hovedsageligt af plastikkirurger, ligesom de større onkoplastiske operationer udføres og udvikles i tæt samarbejde med plastikkirurger. Alle brystklinikker i Danmark bør derfor have et formaliseret samarbejde med plastikkirurger.

6. Der skal markeres med klips i bundfascien eller profund i kaviteten kl. 3, 6, 9 og 12. af hensyn til evt. boost-behandling efter brystbevarende operation. Der bør ved onkoplastiske teknikker placeres i alt 8 klips, 4 klips i det mest tumornære mammavæv samt 4 i bundfascien kl. 3, 6, 9 og 12 i området under tumor (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Det er ikke muligt at finde litteratur, der belyser emnet. Anbefalingen bygger udelukkende på good clinical practice.

Patientværdier og – præferencer

Denne del af det kirurgiske indgreb skønnes ikke følsomt for patientværdier og -præferencer. Der foreligger ingen dokumentation om patientens oplevelse af problemstillingen.

Rationale

Da cicatricen ofte ikke ligger lige over tumorlejet, og kaviteten efter lumpektomien tilstræbes lukket enten direkte eller vha. diverse onkoplastiske teknikker, kan stråleterapeuten ikke identificere det tumornære mammavæv, som er target for boostbehandlingen. Formålet med klipsene, som kan ses på CT, er derfor at markere det tumornære mammavæv og dermed facilitere boostbehandlingen.

Bemærkninger og overvejelser

Der er ingen bemærkninger.

7. Sentinel Node metoden bør anvendes som standard procedure hos patienter med brystkræft uden påvist lymfeknudemetastasering ved ultralydsskanning af aksillen og evt. FNA (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen bygger primært på meta-analyser (53, 54) [2a], der inkluderer randomiserede studier, men overvejende bygger på individuelle kohortestudier.

Det er vist i en lang række studier, heraf nogle randomiserede, at sentinel node (SN) procedure giver sammenlignelige resultater med aksilrømning (ALND) ved klassifikation af lymfeknudestatus hos patienter med brystkræft uden klinisk mistanke om lymfeknudemetastaser ('klinisk node negative'). Niogtres studier udført i perioden 1970 til 2003 indgik i en metaanalyse publiceret i 2006 med data fra godt 8000 patienter, hvoraf 42% var SN-positive(53). Detektionsraten for SN var totalt 96%. Falsk negativ raten var 7,0%, varierende fra 0% til 29%. Der blev fundet en invers relation mellem falsk negativ raten og antallet af inkluderede patienter i studierne [2a].

SN proceduren kan anvendes hos kvinder, der tidligere har fået foretaget kosmetisk brystkirurgi(12). Brystforstørrelse gennem transaksillær adgang er blevet tiltagende populært pga at arret er skjult i armhulen. Der foreligger kun kasuistiske beretninger om detektion af SN hos kvinder med kosmetiske brystimplantater gennem aksillen(55). I tre prospektive studier fra Brasilien foretog man lymfescintigrafi før og efter transaksillær brystforstørrelse hos hhv 20, 26 og 27 patienter [2b]. Der var ingen signifikant forskel i antallet eller mønstret af visualiserede SN før og efter indgrebet. Man fandt procentvis mindre drænage ved lymfoscintigrafi 21-30 dage postoperativt end før indgrebet, hvilket var normaliseret ved lymfoscintigrafi efter 6 måneder(56-58). Det argumenteres, at lymfedrænagen bevares hvis transaksillær brystforstørrelse udføres korrekt med en teknik, som bevarer integriteten af nedre aksil: I et studie med 10 patienter som fik foretaget transaksillær brystforstørrelse, injicerede man peroperativt patentblå subareolært, og fandt intakte lymfebaner i 17 ud af 20 aksiller(59). På denne baggrund vurderes det at SN proceduren kan udføres hos patienter med tidligere transaxillær indgreb uden at det øger FNR.

Talrige studier har vist, at risikoen for lymfødem og gener knyttet til aksilindgrebet kan begrænses ved anvendelsen af SN proceduren frem for ALND. I en metaanalyse baseret på 72 studier publiceret i 2013 (54) konkluderedes det, at forekomsten af lymfødem var 16,6%. I forhold til typen af aksilindgreb var det 5.6% efter SN procedure og 19,9% efter ALND [2a].

Patientværdier og – præferencer

Det er klinisk erfaring, at risikoen for senfølger giver anledning til stor bekymring blandt patienter med brystkræft, der står overfor behandling. Der lægges derfor vægt på at mindske patientens risiko for senfølger efter operation, samtidig med at patienten aksilstatueres korrekt og uden, at det mindre indgreb forringer prognosen (60) (se nedenfor).

Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på den prognostiske betydning af en præcis aksilstatuering af brystkræftpatienter til vurdering af indikationen for adjuverende behandling.

Bemærkninger og overvejelser

Der er de senere år initieret flere randomiserede studier der undersøger om SN procedure helt kan undlades hos patienter som er klinisk node negative, bl.a. det italienske SOUND studie (ClinicalTrials.gov: NCT02167490), det tyske INSEMA studie (ClinicalTrials.gov: NCT02466737) og det hollandske BOOG 13-08 studie (ClinicalTrials.gov: NCT02271828). Der foreligger endnu ikke resultater fra disse studier og St Gallen Guidelines anbefaler fortsat statuering med SN procedure til alle klinisk node negative brystkræftpatienter(61). Resultaterne at de nævnte studier bør dog følges.

8. Der bør anvendes tracerteknik med detektionsrate over 95% til at lokalisere sentinel node (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen bygger på et kohortestudie med 3.961 patienter(62), et systematisk review med 21 studier (63) samt to meta-analyser med hhv. 11 og 35 studier (64, 65) [1a].
I litteraturen er beskrevet en række forskellige metoder til at lokalisere SN. Der anvendes almindeligvis en radioaktiv tracer og/eller et farvestof. SN defineres som alle lymfeknuder med enten radioaktivitetsophobning, blåfarvning eller tilførende blåfarvet lymfebane eller palpationssuspicio. I tidlige studier injiceredes traceren hovedsagelig peritumoralt (PT), men injektion intratumoralt (IT) og i de senere år subdermalt (SD), dermalt (D), subareolært (SA) eller periareolært (PA) har fundet stigende anvendelse(66-70). To større amerikanske multicenter kohortestudier, som inkluderede henholdsvis 2.206 patienter og 3.961 patienter, har sammenlignet forskellige injektionssteder. Disse viste, at superficiel injektion samt SA og PA injektion var forbundet med højere detektionsrater end PT injektion (62, 68)[2a]. Et systematisk review, som inkluderede 17 studier med i alt 5.296 patienter, heraf to randomiserede studier, har også undersøgt forskellen på superficiel og dyb injektion med radioaktiv tracer eller blåt farvestof(71). 13 af studierne indgik i en meta-analyse. Der fandtes i meta-analysen ingen signifikant forskel i detektionsraten for superficiel vs. dyb injektion (OR=1.59, 95% CI 0,79 – 3,17). Et injektionssted kunne derfor ikke anbefales frem for et andet (71) [1a]. Dog var detektionen af ekstra-aksillære lymfeknuder større ved dyb injektion.

Detektionsraten ved en kombination af blåt farvestof og radioaktiv tracer er undersøgt i det ene amerikanske kohortestudie, som inkluderede 3.961 patienter, samt i en meta-analyse som inkluderede 11 studier med 1.236 patienter med brystkræft. Begge studier fandt signifikant højere detektionsrate ved brug af begge tracere(62, 72). I meta-analysen fandt man en detektionsrate på 85% ved anvendelse af blåt farvestof alene, 94% ved anvendelsen af radioaktiv tracer og 95% ved en kombination af blåt farvestof og radioaktiv tracer. Der fandtes ingen forskel i falsk negativ raten ved de forskellige procedurer (62) [1a]. Det anbefales derfor, at man anvender en kombination af blåt farvestof og radioaktiv tracer for at opnå den højest mulige detektionsrate.

Der er de senere år introduceret flere nye tracere på markedet, som ikke anvender radioaktivitet. Disse er beskrevet i et systematisk review fra 2014 (63) og sammenlignes i et systematisk review og meta-analyse fra 2019 (65) med radioaktiv tracer og farvestof [1a]. Anvendelse af Indocyanine Green (ICG) fluorescense giver en detektionsrate på 97,9%. Dog viser nogen studier et gennemsnitligt højere antal fjernede sentinel nodes end ved anvendelse af technetium og Patent Blue, grundet diffusion af ICG til andre lymfeknuder, hvis tiden er for lang mellem injektion og fjernelse af lymfeknuderne(63). Superparamagnetisk jernoxid kan også anvendes med en detektionsrate på 97,4% [1a]. Denne tracer forbliver i SN i en længere periode og kan anvendes ved fjernelse af sentinel node ved en ny operation f.eks ved DCIS med invasion. Her kan der dog ikke anvendes metalinstrumenter ved SN proceduren, og traceren kan give artefakt ved en efterfølgende MR scanning. Under hensyntagen til de nævnte begrænsninger kan disse tracere anvendes.

Patientværdier og – præferencer

Denne del af det kirurgiske indgreb skønnes ikke følsomt for patientværdier og -præferencer. Patent Blue kan dog i sjældne tilfælde give anafylaktiske reaktioner(73). Risikoen for alvorlige reaktioner ser ud til at være mindre end 1%. Brugen af blå farvestoffer er udbredt i industrien, og patienter skal udspørges om allergi overfor farvestoffer præoperativt. Allerede ved tegn på urticaria eller ødemer bør der institueres behandling med antihistamin og steroid.

Rationale

Der er i anbefalingen lagt vægt på at opnå højest mulig detektionsrate, for at undgå four node-sampling ved non-detektion af SN, samt lavest mulig falsk negativ rate af SN.

Bemærkninger og overvejelser

I Danmark anvendes kolloider mærket med technetium (99mTc) som radioaktiv tracer. Den radioaktivt mærkede kolloidopløsning skal fremstilles umiddelbart før brug i de nuklearmedicinske afdelinger, idet bindingen mellem markør og kolloid er relativt svag, og stofferne derfor dissocieres i løbet af relativt kort tid.

9. ALND bør anvendes i tilfælde af præoperativ positiv FNA/GNB fra lymfeknude i aksil, samt som standard ved makrometastaser i SN eller ved sampling ved non-detektion af SN. ALND bør undlades i tilfælde af mikrometastaser/ITC (A)

- **I tilfælde af makrometastaser i 1-2 SN, eller ved sampling ved non-detektion af SN kan patienten informeres om muligheden for at fravælge aksilrømning til fordel for udvidet strålebehandling (D)**

Litteratur og evidensgennemgang

Der eksisterer to større amerikanske kohortestudier fra SEER databasen (heraf 6.838 patienter med mikrometastaser) (74)og fra National Cancer Database (NCDB) (heraf 2.203 patienter med mikrometastaser)(75), der sammenligner prognosen hos patienter med mikrometastaser i SN med og uden ALND [2a]. Der blev i disse studier ikke fundet nogen signifikant forskel på total overlevelse og aksilrecidivraten mellem patienter med og uden ALND. Disse studier er dog begrænsede af databasernes mangelfulde information om recidiv, antal fjernede SN og adjuverende behandling. Et dansk kohortestudie

baseret på oplysninger fra 2.074 patienter med mikrometastaser eller isolerede tumor celler (ITC) i SN fra DBCGs database, hvor der blev justeret for både komorbiditet og adjuverende behandling, fandt dog heller ingen forskel i hverken aksilrecidiv eller overlevelse mellem patienter med og uden ALND (76) [2a]. Aksilrecidivraten er i alle tre kohortestudier meget lav på 1-2%.

I kontrast til disse resultater viste et Hollandsk kohortestudie, som inkluderede 795 patienter med ITC og 1028 patienter med mikrometastaser i SN, at patienter med mikrometastaser havde signifikant flere aksilrecidiver, hvis ALND blev undladt (HR= 4.4 (95% CI=1.46 – 13.24)) (77)[2a]. Den samme, men ikke signifikante trend fandt man for patienter med ITC. Modsat patienterne i det danske kohortestudie fik kun ca. halvdelen af patienterne dog adjuverende systemisk behandling. Det er muligt, at den adjuverende behandling udligner en eventuel forringet prognose, når ALND undlades. Samtidig viste resultater fra to randomiserede europæiske studier over patienter med mikrometastaser eller ITC i SN, nemlig European IBSCSG 23-01 study med 934 patienter (78) [1b] og det spanske AATRN 048/13/2000 trial med 233 patienter (79) [1b], der randomiseredes til ALND eller ingen yderligere behandling af aksillen, ingen forskel i aksilrecidivraten eller overlevelsen mellem de to grupper. Aksilrecidivraten var også i disse to studier meget lav.

På baggrund af disse studier anbefales ikke ALND til patienter med mikrometastaser eller ITC i SN.
Der findes desuden resultater fra flere randomiserede studier, der har inkluderet patienter med makrometastaser i SN. I det amerikanske ACSOG Z0011 studie inkluderede man patienter med brystbevarende operation og op til 2 positive aksillære lymfeknuder. Kun 60% af patienterne i studiet havde makrometastaser i SN. Patienterne randomiseredes til enten ALND eller ingen yderligere behandling af aksillen(80, 81). Undersøgelsen kunne ikke påvise nogen forskel på lokal og regional recidivraten, OS og DFS efter 10 års follow-up. Ti-års OS var henholdsvis 83,6% og 86,3% i gruppen med SN procedure og ALND og i gruppen med SN proceduren alene [1b]. Tilsvarende finder man i det italienske SINODAR-ONE studie, der inkluderer 889 patienter med makrometastaser i SN, ingen forskel i 3 års overlevelse eller risiko for recidiv mellem patienter med og uden ALND(82). Ca 75% af patienterne i dette studie fik brystbevarende operation og 25% fik mastektomi.

I det europæiske AMAROS studie (83) [1b], som inkluderede 1.425 sentinel node positive patienter, og det ungarske OTOASOR studie (84) [1b], som inkluderede 526 sentinel node positive patienter, randomiseredes patienterne til enten ALND eller aksilbestråling. Ingen af de to studier kunne vise nogen forskel i hverken aksilrecidiv eller overlevelse efter hhv. 10 og 8 års follow-up. Disse studier inkluderede både patienter behandlet med mastektomi og brystbevarende operation. Der var dog i disse to studier også kun ca. 60% af de inkluderede patienter, der havde makrometastaser i SN.

Samlet set indikerer disse studier, at det kan være sikkert at undlade ALND selv ved patienter med makrometastaser i SN. Dette bekræftes i to meta-analyser (baseret på hhv. 130.575 patienter og 3.919 patienter)(85, 86), som inkluderede de nævnte studier. Studierne har dog flere svagheder og yderligere prospektive studier er foreslået af begge meta-analyser. Danmark har deltaget i det svenske randomiserede SENOMAC studie, hvor patienter med makrometastaser i 1 – 2 SN blev randomiseret til enten ALND og efterfølgende strålebehandling eller ingen yderligere aksilkirurgi, men i stedet udvidet strålebehandling(87) (88). I studiet blev 36% af patienterne behandlet med mastektomi. Resultaterne viser at der ikke er signifikant

forskel i Recurrence Free Survival mellem grupperne efter 47 måneders follow-up og aksilrecidivraten er på 0,4 – 0,5%. Samtidig har studiet vist at risikoen for patient rapporteret gener fra armen er væsentlig større efter ALND end i gruppen uden ALND (89). Der er dog fortsat ikke resultater for overall survival som det primære endepunkt.

Der eksisterer 3 kohortestudier som inkluderede hhv. 332 patienter, 708 patienter og 11.820 patienter og en meta-analyse, som bygger på 6 studier over i alt 4.271 patienter(90), som har sammenlignet tumorbyrden i aksillen hos brystkræft patienter som diagnosticeredes node positiv ved præoperativ ultralydsscanning og FNA fra suspekte lymfeknuder, med patienter der diagnosticeredes node positive ved SN proceduren (91-93) [1a]. Alle tre studier og meta-analysen viste, at patienter diagnosticeret node positive ved ultralydsscanning og FNA havde signifikant større tumorbyrde i aksillen med en OR på 4,1 (95% CI 2,75 – 5,84) for at have >= 3 positive lymfeknuder eller OR = 5,59 (95% CI 5,80 – 6,11) for at have mere end 2 positive lymfeknuder(90). Disse patienter anbefales derfor fortsat ALND. Det randomiserede TAXIS trial undersøger aktuelt om ALND kan erstattes af aksilbestråling hos patienter som er N+ ved ultralydsskanning og FNA. I dette studie markeres den lymfeknude der indeholder maligne tumorceller ved FNA og fjernes ved operationen sammen med SN. Patienterne randomereres herefter til enten ALND eller aksilbestråling. Resultaterne af dette studie bør følges (ClinicalTrials.gov: NCT03513614).

Patientværdier og – præferencer

Det er klinisk erfaring, at risikoen for senfølger giver anledning til stor bekymring blandt patienter med brystkræft, der står overfor behandling. Der lægges derfor vægt på at mindske patientens risiko for senfølger efter operation, uden at det forringer prognosen (60, 94) (se nedenfor). Patientrepræsentanter har været inddraget i udformningen af retningslinjen. Disse understreger, at patientens livskvalitet i relation til armmorbiditet kan være afhængig af erhverv, alder og dominante arm, hvilket bør inddrages i samtalen om beslutningstagning ved valg af udvidet strålebehandling i stedet for ALND.

Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på den prognostiske betydning af en præcis aksilstatuering af brystkræftpatienter til vurdering af indikationen for adjuverende behandling.
Den foreliggende litteratur peger desuden på, at risikoen for loko-regionalt recidiv ikke forøges ved at undlade ALND ved 1-2 positive SN, men evidensen vurderes ikke til at være tilstrækkelig til at give en entydig anbefaling. Resultaterne for overall survival SENOMAC studiet forventes at give et klart svar, men disse vil først foreligge om 2-3 år. Under de forløbne 4 år, hvor forsøget har været aktivt i Danmark, har der ikke været gjort observationer, der peger i modsat retning af resultaterne af de tidligere studier. Der er desuden blandt patienterne generelt stor opmærksomhed omkring senfølger til operation i armhulen, og et udtalt ønske om, at man kan undlade et potentielt mutilerende indgreb. Med baggrund i disse forhold anses det for etisk forsvarligt at tilbyde patienter, som opfylder inklusionskriterierne til det afsluttede SENOMAC studie (Klinisk node negativ invasiv brystkræft (T1 – 3) med makrometastasr i op til 2 SN) mulighed for, efter en udførligt mundtlig og skriftlig information, at vælge yderligere aksilkirurgi fra. Det drejer sig om patienter med primær brystkræft, der er klinisk node negative, som kan modtage den efterfølgende anbefalede strålebehandling og adjuverende systemiske behandling, samt er i stand til at forstå informationen om frit valg af aksilbehandling. Patienter med bilateral brystkræft og patienter med kontralateral ny primær brystkræft kan også tilbydes muligheden for at

fravælge ALND til fordel for udvidet strålebehandling, forudsat de opfylder øvrige SENOMAC kriterier. Patienter der har modtaget neoadjuverende behandling er ikke omfattet af denne anbefaling.

Bemærkninger og overvejelser

En andel af patienter med metastaser i aksillen vil blive tilbudt neoadjuverende behandling, med mulighed for down-staging af aksillen
For at lette patientens valg af behandling anbefales ikke frysemikroskopi på SN. Patientens valg registreres i DBCG med henblik på monitorering.

10. Intramammære sentinel nodes håndteres svarende til sentinel node i aksillen. Ved metastatisk intramammær lymfeknude, som ikke er sentinel node, behandles aksillen vejledt af sentinel node i aksillen (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen bygger på en meta-analyse som dækker 70.342 patienter, hvoraf 1.175 patienter har intramammære lymfeknuder, samt et større retrospektivt studie med 7140 patienter, hvoraf 151 patienter har intramammære lymfeknuder (95) [2a].

Et systematisk review og meta-analyse fra 2012 inkluderede 18 studier med samlet 70.342 patienter, hvoraf 1.175 havde intramammære lymfeknuder. 12 af disse studier samt poolede resultater fra 13 kasuistikker (i alt 1.028 patienter) havde undersøgt sammenhængen mellem intramammære lymfeknudemetastaser og aksilmetastaser (95) [2a]. Man fandt høj korrelation med en OR=2,1 (95% CI 1,13 – 1,83) for at have metastaser i aksillen ved samtidig metastaser i intramamære lymfeknuder. Sammenhængen mellem positiv intramammær sentinel node og aksilmetastaser blev dog ikke undersøgt i meta-analysen. Det største enkeltcenterstudie inkluderet i meta-analysen var fra Memorial Sloan Kettering Cancer Center og inkluderede 151 patienter med intramammære lymfeknuder, hvoraf 36 af disse var med metastaser(96).14 patienter havde ikke samtidig metastaser i SN i aksillen. Kun 7 af patienterne fik efterfølgende ALND, men uden fund af metastaser. 15 intramammære lymfeknuder i studiet blev fjernet som SN, 5 af disse var med metastaser, hvor 1 patient samtidig havde positiv SN. Ud af de 4 patienter med negativ SN i aksillen fik de to ALND uden fund af metastaser.

Patientværdier og – præferencer

Det er klinisk erfaring, at risikoen for senfølger giver anledning til stor bekymring blandt patienter med brystkræft, der står overfor behandling. Der lægges derfor vægt på at mindske patientens risiko for senfølger efter operation, uden at det forringer prognosen (94, 97) (se rationale).

Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på den prognostiske betydning af en præcis aksilstatuering af brystkræftpatienter til vurdering af indikationen for adjuverende behandling.

Bemærkninger og overvejelser

Behandlingsstrategien ved samtidig fund af negativ SN i aksillen og intrammamær makrometastase har været drøftet med Radioterapiudvalget. Der er pt. ingen specifik RT-retningslinje, der dækker spørgsmålet, og som udgangspunkt vil der derfor blive anbefalet fuld aksilbestråling (level 1-3). Radioterapiudvalget arbejder dog også på en retningslinjerevision, og vil i forbindelse hermed adressere spørgsmålet.

11. Ved non-detektion af sentinel node foretages four node sampling (B).

- **Palpationssuspekte lymfeknuder ved sampling betragtes som SN og undersøges histopatologisk som dette**

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen bygger på fire cohorte studier, som inkluderer 200 – 400 patienter (98-100)[2a].

Håndtering af patienter med non-detektion af SN er ikke-eksisterende i de fleste internationale retningslinjer, inklusive St Gallen Guidelines. Der findes kun sparsom evidens for andelen af patienter med metastaser i aksillen ved non-detektion af SN. Mindre studier har vist modstridende resultater for sammenhængen mellem manglende visualisering af sentinel node på lymfeskintigrafi og risikoen for metastaser. Brenot-Rossi et al.(101) viste en øget risiko for aksilinvolvering i 30 patienter uden visualisering af sentinel node på scintigrafi, mens Chakera et al. (102)i et dansk studie ikke fandt nogen øget risiko for metastaser i 59 patienter med non-visulaisering af sentinel node ved lymfescintigrafi. Hos en del af de patienter, der havde non-visualisering af sentinel node på lymfeskintigrafi, fandt man alligevel en sentinel node under operationen. Brenot-Rossi et al. fandt metastaser i aksillen hos 14 ud af 25 (56%) patienter med non-detektion af sentinel node under operationen, hvilket var signifikant højere end hos patienter med detektion af sentinel node (35%)(101). Et hollandsk kohortestudie inkluderede 76.472 patienter, hvoraf 1.924 havde non-detektion af SN. Ud af de 1.552 patienter der efterfølgende fik foretaget ALND, havde 22% metastaser og halvdelen af disse havde spredning til 3 eller flere lymfeknuder. I en multivariate analyse (103) var non-detektion signifikant associeret med risiko for spredning til 3 eller flere lymfeknuder (OR = 2,86) [2a]. I et dansk kohortestudie som inkluderede 20.498 patienter (104) [2a], havde 242 af patienterne non-detektion af SN under operationen. 92 af patienterne (38%) havde metastaser ved den efterfølgende ALND. Denne andel er sammenlignelig med andelen af patienter med positive non-sentinel nodes ved makrometastaser i SN. Da patienter med 1 – 2 makrometastaser i SN nu kan fravælge ALND, ville det dog være rimeligt at kunne undlade ALND hos patienter med non-detektion af SN, forudsat at man kan foretage en sikker aksilstatuering til brug ved efterfølgende vurdering af behov for adjuverende behandling.

Før introduktionen af SN proceduren til aksilstatuering af brystkræft, blev proceduren “Low axillary sampling” eller ”four node sampling” undersøgt til statuering af aksillen(98, 105).

Parmar et al viste I 2013, i 478 patienter, at sampling af niveau I i aksillen var lige så præcis som SN proceduren til statuering af aksillen hos klinisk node negative patienter ved primær kirurgi (98) MacMillan et al undersøgte i 2001 i 200 patienter hvor ofte lymfeknuder fjernet ved four node sampling indeholdt SN, hvilket svarede til 80% af de node positive patienter. Han fandt desuden at four node sampling ikke indeholdt den metastatisk lymfeknude i kun 1 ud af 60 node positive patienter(99). Tanaka et al sammenlignede i 2006 four

node sampling med ALND til statuering af aksillen i 237 patienter og fandt sampling lige så akkurat som ALND med en FNR for sampling på 7,1%(105). Ligeledes fandt Ahlgren et al i 2002 at five node sampling er lige så akkurat som ALND i 415 patienter med screeningsdetekteret cancer med en FNR på 6,7% (100) [2b].

Det kan ikke udelukkes, at der er publikations bias for studier, hvor four node sampling giver høj FNR. Samtidig er proceduren ikke veldefineret i de nævnte studier og i nogle studier fjernes aksillens niveau I, i andre fjernes lymfeknuder i området, hvor man forventer at finde SN, mens andre fjerner et bestemt antal lymfeknuder, oftest 4, fra niveau I.

Der er derfor opstartet et studie på baggrund af DBCGs data til undersøgelse af four node sampling ved non-detektion af SN til at underbygge af anbefalingen.

Patientværdier og – præferencer

Det er klinisk erfaring, at risikoen for senfølger giver anledning til stor bekymring blandt patienter med brystkræft, der står overfor behandling. Der lægges derfor vægt på at mindske patientens risiko for senfølger efter operation, uden at det forringer prognosen (94, 97) (se rationale).

Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på den prognostiske betydning af en præcis aksilstatuering af brystkræftpatienter til vurdering af indikationen for adjuverende behandling. Der blev desuden lagt vægt på, at ALND er forbundet med betydelige senfølger(97). Denne operation skal således kun tilbydes patienter, der har en prognostisk gevinst heraf.

Bemærkninger og overvejelser

Four node sampling defineres som fjernelse af (mindst) fire lymfeknuder fra aksillen (oftest niveau I) og inklusiv palpationssuspekte lymfeknuder). Hvis der ikke kan identificeres fire lymfeknuder, bør der foretages aksilrømning

12. Ved fund af histologisk verificerede isolerede aksilmetastaser uden fund af tidlig brystkræft bør udføres ALND med efterfølgende bestråling af hele brystet. Diagnosen okkult brystkræft baseres på udredning med MR-scanning af brystet, ud over klinisk mammografi (B)

Litteratur og evidensgennemgang

På grund af den lave incidens af okkult brystkræft eksisterer der kun sparsom evidens på området. Anbefalingen baseres på en metaanalyse (106) og to større registerstudie med hhv. 750 patienter og 1231 patienter fra den amerikanske SEER database og National Cancer Database (107, 108) [2a].

Okkult brystkræft er en sjælden tilstand, som optræder hos mellem 0,3 – 1% af alle brystkræfttilfælde. Radikal mastektomi var tidligere den foretrukne behandling til disse patienter. En metaanalyse fra 2016 som inkluderer 7 studier med i alt 241 patienter samt et større registerstudie med 750 patienter fra SEER databasen og et registerstudie med 1231 patienter fra National Cancer Database har dog vist, at overlevelsen efter

strålebehandling af brystet samt ALND er ligeså god som efter radikal mastektomi(106-108). De to registerstudier har dog flere registreringsmæssige mangler, hvor bl.a. recidiv ikke registreres systematisk [2a].

Et nyt dansk registerstudie baseret på DBCG data inkluderer i alt 56 patienter med okkult brystkræft opereret mellem 2001 og 2015. 37 patienter blev behandlet med ALND og strålebehandling af brystet, mens 16 patienter blev behandlet med ALND og mastektomi. Studiet fandt ingen forskel i overlevelsen efter 12 års opfølgning (109) [2b].

Patientværdier og – præferencer

Arbejdsgruppen vurderer, baseret på klinisk erfaring, at flertallet af patienter vil foretrække strålebehandling af brystet frem for mastektomi, idet et flertal af brystkræftpatienter generelt ønsker brystbevarende operation og strålebehandling fremfor mastektomi, og idet alle patienter med okkult brystkræft, pga. spredning til aksillen, under alle omstændigheder vil blive tilbudt strålebehandling.

Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at valget mellem mastektomi og strålebehandling af brystet hænger tæt sammen med patientens præferencer, som antages at være strålebehandling.

Bemærkninger og overvejelser

Rationalet for anvendelse af MR-scanning ved occult brystkræft er beskrevet i retningslinjen ” Mistanke om brystkræft - udredning og diagnostik”.

Brystrekonstruktion

Der findes adskillige rekonstruktionstyper. Brystet kan rekonstrueres ved hjælp af implantat/ekspander (som 1-stadie eller 2-stadieprocedure), patientens eget væv eller kombinationer heraf.

Der findes ingen evidens for at en rekonstruktionstype er mere anbefalelsesværdig end en anden. Patienten kan, rådgivet af plastikkirurgen, vælge rekonstruktionstype efter information om fordele og ulemper ved de forskellige typer af rekonstruktioner. Patienten skal informeres om, at en brystrekonstruktion er en kompleks, større og flertrins kirurgisk procedure, og at der kan tilstøde komplikationer, uanset valg af procedure/teknik. Ved rekonstruktion med eget væv kan der opstå følgende komplikationer: blodansamling, nekrose af hudlapper, serom, infektion, ar med tilhørende nedsat følesans, manglende heling eller kroniske smerter svarende til donorstedet, helt eller devist laptab, og på kort sigt nedsat muskelkraft i donorområdet, og eventuelt bugvægssvaghed eller frembuling af bugvæggen eller meget sjældent hernie.

Rekonstruktion med implantat kan foregå som 1- eller 2-stadie procedure (defineret som ilægning af det permanente implantat ved første operation eller ilægning af vævsekspander og senere udskiftning til permanent implantat). Ved implantatrekonstruktion er der risiko for blodansamling, nekrose af hudlapper, infektion (som kan resultere i at implantatet må fjernes), manglende heling, serom, og på længere sigt potentielt (forværring af) kroniske smerter, implantatruptur/displacering og kapselkontraktur, rotation ved

anatomiske implantater samt en meget sjælden form for lymfekræft ved brug af teksturerede implantater (Breast Implant Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma; BIA-ALCL) (110)[2a].(111) (109) Denne form for lymfekræft er ikke konstateret hos patienter med glatte implantater, hvorfor patienten kan vælge disse. Disse findes dog kun som runde implantater. 2-stadie-proceduren anbefales anvendt, hvis patienten ønsker større bryst, eller hvis huden på brystet er dårligt perfunderet efter mastektomien(112, 113).

Komplikationer optræder med større hyppighed hos patienter der ryger, er ældre end 55 år, har et BMI>30 kg/m2, undergår en bilateral procedure, har diabetes mellitus, kronisk obstruktiv lungesygdom samt hypertension og komplikationer giver øget risiko for yderligere kirurgi. Desuden optræder de medicinske komplikationer ligeledes med øget hyppighed(113).

Patientens forventninger bør adresseres. De rekonstruktive procedurer vil skulle følges op af et eller flere korrektive indgreb, og dertil kommer ambulant rekonstruktion af papil og senere tatovering af papil-areolaområdet, hvis dette er fjernet.

Brystrekonstruktion efter mastektomi er et betydningsfuldt rehabiliteringsområde, og de psykosociale følger af at mangle et bryst kan være svære at tackle. Det er dog langtfra alle kvinder som efterspørger brystrekonstruktion efter mastektomi; det er tydeligt, at der er en højere andel af yngre kvinder, som ønsker brystrekonstruktion, men også en del ældre kvinder kan efterspørge dette, så fokus alene på alder tillader ikke vurdering af behovet.

Der er evidens for at brystrekonstruktion efter mastektomi giver bedre livskvalitet, body-image og psykosocialt velvære i internationale studier (114, 115) [3b], men også hos danske patienter (116) [4]. Nogle undersøgelser viser, at kvinder, som gennemgår primær rekonstruktion; dvs, brystrekonstruktion i samme operation som mastektomien, oplever færre negative påvirkninger og psykosocial morbiditet i mindre grad end kvinder, som må gennemgå en periode uden rekonstruktion (sekundær rekonstruktion).

Studier har vist at såvel de primært rekonstruerede patienter og de sekundært rekonstruerede patienter oplever en høj tilfredshed med rekonstruktionen(116, 117). Et større prospektivt multicenterstudie har ikke kunnet vise forskel i patienttilfredshed på lidt længere sigt efter primær eller sekundær brystrekonstruktion (26) [2b].

Således bør en brystrekonstruktion, det være sig enten primær eller sekundær, diskuteres allerede i det indledende forløb, og det er særligt vigtigt at have fokus på evt. genetisk høj-risiko profil, når behandlingen planlægges. I det brystrekonstruktive forløb skal alle aspekter af cancerbehandling og -rehabilitering overvejes og vurderes i denne kontekst. Derfor er det nødvendigt på et meget tidligt stadie at inddrage patienten i alle disse overvejelser, ligesom ovennævnte aspekter altid bør diskuteres i det multidisciplinære team.

13. Ved mastektomi informeres patienten om muligheden for primær brystrekonstruktion (PBR), såfremt der ikke er betydende patientmæssige eller særlige onkologiske kontraindikationer (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Gennemgangen baserer sig på ét systematisk review(118), fem systematiske reviews med metaanalyse (119-123)ét prospektivt kohorte studie(124), samt nationale guidelines fra Holland, England, Australien, USA, Canada, Sverige og Norge(113, 125-133). samt relevante enkeltstudier. De nationale guidelines er udarbejdet efter systematisk litteratursøgning og evidensgradering; f.eks. Agree II/Grade vurdering af studier. De adskiller sig indbyrdes ved hvilke metoder, der er anvendt til dette, men opnår generelt samme konklusioner. Der er suppleret med enkelte mindre studier. Evidensniveauet er generelt 2-3.

I Danmark er implantatbaseret primær brystrekonstruktion i stigning, en vis grad af stigning i de autolog baserede primære rekonstruktioner er også set de senere år.

Det er stadig et mindretal af mastektomerede kvinder, som får foretaget rekonstruktion i forbindelse med operation for brystkræft. En upubliceret opgørelse baseret på data fra Landspatientregistret har vist, at 18,6 % af mastektomerede brystkræftpatienter i perioden 2007-2016 blev brystrekonstrueret; 5,4% med PBR og 13,2% med SBR. For in situ cancer var tallene for PBR 36% og for SBR 9%, i alt 45 %. Siden 2015 har andelen af PRB overhalet SBR for både invasiv og in situ cancer.

Der er konsensus blandt de refererede nationale guidelines om at anbefale primær rekonstruktion, såfremt det skønnes onkologisk forsvarligt. Man anbefaler at PBR diskuteres med patienter, som får foretaget risikoreducerende mastektomi, som har duktal in situ cancer og invasiv cancer, hvor der ikke efterfølgende skal gives stråleterapi(113, 125-133). Den engelske NICE guideline og det Norske handlingsprogram går endnu videre og anbefaler, at man tilbyder rekonstruktion også til kvinder, som skal have postoperativ strålebehandling, da man opfatter litteraturen så modstridende, at det afgøres sammen med patienten(129, 130). Der henvises til anbefaling 15 og 16.

Et større systematisk review og metaanalyse fra 2021, der samlet inkluderer 8 randomiserede studier, 813 non-randomiserede komparative studier og 69 enkelt-gruppe kohortestuder, har set på forskellige aspekter af brystrekonstruktion(120). Generelt konkluderer analysen at den tilgængelige litteratur er af moderat til lav kvalitet. Man har undersøgt forskelle i outcomes efter implantatbaseret rekonstruktion og autolog rekonstruktion. Man finder at autolog rekonstruktion giver en højere patienttilfredshed hvad angår det rekonstruerede bryst og seksualfunktion, dog lader den samlede livskvalitet hos patienterne samt deres psykosociale velbefindende at være sammenlignelig mellem de to grupper. Samtidig er rekonstruktion med eget væv forbundet med en let øget risiko for dyb venetrombose og lungeemboli.

Et nyere review og metaanalyse fra 2023 inkluderende 55.455 kvinder fra 32 studier har undersøgt forskelle i forskellige outcomes af autolog brystrekonstruktion når den enten udføres primært eller sekundært(121). Man finder her at primær rekonstruktion er associeret med et bedre æstetisk outcome og en højere patienttilfredshed, men at der i forhold til kirurgiske komplikationer ikke er forskel på PBR og SBR. Disse fund understøttes af en tilsvarende publikation af et systematisk review med metaanalyse fra 2022 der inkluderer 5.784 kvinder, som er rekonstrueret med DIEP lap, enten primært eller sekundært(122). Fraset helingsproblemer som havde lavere forekomst for PBR var der ikke nogen signifikante forskelle i forekomsten af komplikationer mellem de to grupper.

Onkologiske kontraindikationer for PBR
PBR er kontraindiceret hos kvinder med lokal avanceret brystkræft, herunder inflammatorisk brystkræft. Dette er der generelt enighed om i de internationale guidelines.

Brystrekonstruktion i sig selv påvirker ikke den onkologiske sikkerhed
Et review og metaanalyse fra 2015 analyserede risiko for recidiv og død af brystkræft hos brystkræftpatienter med mastektomi og primær brystrekonstruktion versus brystkræftpatienter med mastektomi alene med inddragelse af 31 studier med næsten 140.000 patienter(118). De fleste inkluderede studier havde moderat kvalitet, og der var bl.a. selektionsbias, idet kvinder, som fik foretaget primær brystrekonstruktion efter mastektomi var yngre end dem, som kun fik foretaget mastektomi; de var mindre tilbøjelig til at have lymfeknudemetastaser, men der var ingen forskel mellem grupperne for så vidt angik tumorstørrelse. Poolede data viste, at kvinder med primær rekonstruktion efter mastektomi for brystkræft havde større forekomst af post-operativ infektion end dem, som kun fik foretaget mastektomi (Risk Ratio 1,51, 95% CI: 1,22-1,87; p = 0.0001). Der var ingen signifikant forskel på totaloverlevelse (Hazard Ratio 0,92, 95% CI: 0,80-1,06; p = 0,25) og sygdomsfri overlevelse (Hazard Ratio 0,96, 95% CI: 0,84-1,10; p= 0,54) mellem kvinder som fik foretaget primær brystrekonstruktion efter mastektomi sammenlignet med gruppen, som kun fik foretaget mastektomi. Der blev heller ikke fundet nogen signifikant forskel i forekomst af lokalrecidiv mellem de 2 grupper: Risk Ratio 0,92, 95% CI: 0,75-1,13; p= 0,41). Studiet vurderes som værende evidens mellem Level 2a og 3a, idet lidt under halvdelen af studierne var kohortestudier, mens flertallet var case-control studier.

Et nyere review og metanalyse fra 2022 understøtter dette. Undersøgelsen samler evidensen fra 55 studier omkring forekomsten af recidiv hos kvinder med brystkræft, der enten rekonstrueres primært eller sekundært med autologt væv (Bargon et al, cancer, 2022, 128). Analysen inkluderer 14.217 patienter og finder ingen forskel i forekomsten af recidiv blandt de to grupper af kvinder, hvilket taler for, at PBR synes at være en onkologisk sikker metode. Evidensen i de 2 nyere metaanalyser er imidlertid ikke højere end det tidligere refererede studie.

Risiko for forsinkelse af kemoterapi
Forsinket adjuverende terapi påvirker prognosen (134) [2c] og har særlig negativ effekt hos yngre kvinder, og hos kvinder med trippel-negativ brystkræft (135) [2b]. Dette er en reel risiko, hvis der kommer komplikationer til proceduren, og er også velkendt hos brystkræftopererede, som ikke får rekonstruktion. Et systematisk review har undersøgt timing af adjuverende terapi efter primær brystrekonstruktion(119). Man inkluderede 14 studier, som baserede sig på 5270 kvinder, hvoraf 1942 havde fået foretaget PBR og 3328 kun mastektomi. Alle studier var retrospektive single center studier, undtagen et multicenterstudie. Ingen randomiserede studier indgik, og manglende data og stor heterogenitet gjorde, at man ikke kunne foretage en metaanalyse. Ét studie fandt en signifikant kortere tid til kemoterapi (TTK), fire studier fandt ingen forskel og 2 studier foretog ikke statistisk analyse. I de studier som målte TTK fandt man gennemsnitlig TTK fra 29-61 dage for PBR gruppen og 21-60 dage for mastektomigruppen. Studiet konkluderer, at PBR ikke nødvendigvis giver klinisk meningsfuld forsinkelse i tid til kemoterapi, og indgrebet bør være et validt tilbud til kvinder med brystkræft uden fjernmetastaser [3a].

Et multicenter prospektivt kohorte studie (124) [1b] har samlet data fra 2540 konsekutive patienter, som blev behandlet med mastektomi +/- PBR i løbet af sidste halvdel af 2016 på et af 76 deltagende centre, hvoraf flertallet var britiske. 1008 (39,7%) fik foretaget PBR, (implantatbaseret [n = 675, sv.t. 26.6%]; stilkede lapper [n = 105, svt. 4.1%] og frie lapper [n = 228, sv.t. 8.9%]). Der var signifikant flere komplikationer blandt kvinder, som gennemgik PBR end blandt patienter, som kun fik foretaget mastektomi. Blandt alle patienterne skulle 48,6% have adjuverende kemo- og/eller stråleterapi. Der var ingen klinisk signifikant forskel på tid til kemoterapi i de 2 grupper. Dem med major komplikationer – i begge grupper – fik signifikant senere adjuverende behandling. Det konkluderes, at PBR ikke i sig selv giver klinisk signifikant forsinkelse af den adjuverende terapi, men post-operative komplikationer er associeret med forsinkelse, så man skal implementere strategier for at mindske risiko for postoperative komplikationer, herunder omhyggelig patientselektion.

Dette studie understreger, at det er vigtigt at minimere forekomst af komplikationer i sammenhæng med PBR, så forsinkelse af adjuverende terapi undgås.

Alvorlige komplikationer til brystrekonstruktion kan måske påvirke den onkologiske sikkerhed
Et svensk registerbaseret kohortestudie af over 57.000 brystkræftpatienter har fundet, at der var ringere overlevelse efter operation for brystkræft hos patienter, som oplevede alvorlige postoperative komplikationer, end hos dem, som ikke var registreret med tilsvarende komplikationer (136) [2b]. Det gjaldt både for ptt. som blev opereret med BCT, mastektomi og mastektomi med rekonstruktion, og risikoen var størst ved sidstnævnte. Risikoen for alvorlige komplikationer steg som forventet også med stigende kirurgisk kompleksitet; 2,3% ved BCT, 4,3 % ved mastektomi og 7,3 % ved primær rekonstruktion. Efter omfattende justering for demografiske, socio-økonomiske og cancerrelevante variabler var overdødelighed kun at finde blandt pt. med mastektomi (136) [2b]. Et parallelarbejde fra den sammen gruppe fandt, at der var større effekt af disse mekanismer blandt de ældre end hos yngre patienter, og man anbefaler om muligt at anvende BCT hos ældre patienter (137) [2b].

Der foreligger nogle få studier, som tyder på, at forekomst af komplikationer, måske særligt infektion og vævsnekrose, kan påvirke det onkologiske outcome efter mastektomi (138) [2c], og efter PBR(139, 140). Begge studier om PBR undersøgte en retrospektiv kohorte af PBR-patienter rekonstrueret med forskellige teknikker (n = henholdsvis 229 og 438 PBR patienter), og fandt flere lokale recidiver og fjernmetastaser, og dårligere sygdomsfri overlevelse hos patienter med komplikationer sammenlignet med dem uden [2c]. Der er tiltagende evidens for, at der er en generel sammenhæng mellem komplikationer og risiko for tilbagefald både lokalt og i form af fjernmetastaser ved cancerkirurgi, om end mekanismerne langt fra er kortlagt. De diskuterede mekanismer omfatter bl.a. øget inflammatorisk respons bl.a. med syntese af vækstfaktorer, som vides at kunne have gunstig effekt på tumorvækst, nedsat immunforsvar og forsinket adjuverende terapi (141-144) [2c].

Ovenstående litteraturgennemgang tillader konklusion om, at hudbesparende mastektomi og PBR kan udføres med samme onkologiske sikkerhed som konventionel mastektomi, men at omhyggelig patientselektion er vigtig for at mindske risiko for komplikationer. Det kan også konkluderes, at PBR

bør være et tilbud til danske kvinder som skal mastektomeres, såfremt der ikke er patientmæssige eller særlige onkologiske kontraindikationer (se anbefaling 15 og 16).

Patientværdier og – præferencer

PBR giver hos egnede patienter en større tilfredshed og livskvalitet og især NSM medfører oftest et æstetisk overlegent resultat i forhold til konventionel mastektomi og sekundær brystrekonstruktion(26, 114-116, 145, 146). Dette synes at være gældende uafhængigt af rekonstruktionsmetode; implantat eller autologt væv. Patienten skal dog gøres opmærksom på, at det æstetiske resultat varierer fra patient til patient, og at en rekonstruktion ikke giver patienten brystet tilbage. Set i lyset af den kliniske erfaring i Danmark samt de ovenfor omtalte upublicerede data, ønsker flere patienter brystrekonstruktion; herunder også SBR. Derfor bør patienternes ønsker, såfremt de skønnes forsvarlige, imødekommes. Desuden skal patienten informeres om, at implantater ikke holder livslangt, hvorfor behov for evt. reoperation bør medtænkes.

Rationale

Der kan være mange gode grunde til at foretrække PBR fremfor SBR. Herunder er for patienten særlig ønsket om at undgå periode med vansir i form af flad brystvæg det primære. Men vigtigt er også ønske om kun at skulle igennem én i stedet for to perioder med hospitalsindlæggelse, rekonvalescens, genoptræning og fravær fra arbejde. Imødekommelse af disse ønsker er både i patientens og samfundets interesse. PBR stiller større krav til logistik og bemanding i den aktuelle situation end mastektomi og SBR, men næppe i det langsigtede perspektiv. Ønske om PBR (herunder særligt med autolog rekonstruktion med fri lap) kan være vanskeligt at overkomme under overholdelse af terminer i kræftpakkerne, men er et strukturelt organisatorisk problem, som ikke bør have indflydelse på afgørelse i den enkelte situation.

Bemærkninger og overvejelser

Egnede patienter skal orienteres om muligheden for PBR som alternativ til konventionel mastektomi og eventuel sekundær rekonstruktion.
PBR hos kvinder med invasiv brystkræft må i den enkelte sag vurderes under inddragelse af alle relevante specialer, således at indgrebet kan ske med lige så stor onkologisk sikkerhed, som vanlig mastektomi og med så lille risiko for postoperative komplikationer som muligt, og dermed så vidt muligt uden at den adjuverende behandling forsinkes.

Da PBR må betragtes som et indgreb, som ikke har behandlingsmæssig gunstig effekt på cancersygdommen, men skønnes at have gunstig effekt på livskvalitet og rehabilitering, påhviler der det onko-kirurgiske team en særlig informationspligt på grund af indgrebets omfang og risiko for komplikationer, multiple kirurgiske indgreb og langtidsgener. Såfremt komplikationer ikke håndteres, kan perioden til start på adjuverende terapi forlænges, og derved får rekonstruktionen potentielt indflydelse på den onkologiske sikkerhed. Disse aspekter af primær rekonstruktion skal naturligvis derfor diskuteres grundigt med patienten. På Sundhed.dk kan patienten læse om beslutningsstøtte: Hvis du skal have bortopereret brystet

Da primær brystrekonstruktion fordrer et nært samarbejde mellem brystkirurger og plastikkirurger, har kirurgisk udvalg under DBCG fundet det relevant at inddrage organisatoriske spørgsmål i anbefalingerne. Primær brystrekonstruktion skal tilbydes i et formaliseret samarbejde mellem brystkirurgiske og plastikkirurgiske

afdelinger i mindst ét center pr. region, afhængig af patientvolumen. Rekonstruktionsdata bør registreres i DBCG´s database og brystrekonstruktioner bør kun foretages på lokalisationer, hvor et multidisciplinært kirurgisk, plastikkirurgisk og onkologisk dedikeret team er til umiddelbar rådighed.

14. PBR er, på grund af øget risiko for komplikationer, relativt kontraindiceret hos patienter som har højt BMI, komorbiditet eller som er ældre. Hvis patienten er ryger, anbefales PBR ikke (B).

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen er baseret på en gennemgang af de engelske, hollandske, australske, amerikanske, canadiske, svenske og norske guidelines og referencer heri (113, 125-133) 8 systematiske reviews og metanalyser samt suppleret med nyere/mere specifikke artikler efter fokuseret litteratursøgning. Generelt er evidensniveau 2-3.

De typiske komplikationer til konventionel mastektomi er sårrelaterede og drejer sig om hæmatom, serom, sårinfektion og hudnekrose. Ved rekonstruktive indgreb med et større relativt hudoverskud på brystet og placering af et implantat eller en lap er risikoen for komplikationer større. Ved tilstedeværelse af en eller flere risikofaktorer, vil risikoen for komplikationer øges. De nationale guidelines fra UK, Holland, Sverige, Australien, USA og Canada er overordnet samstemmende omkring de nedenstående risikofaktorer, og dertil er tilføjet enkeltstudier, som specifikt har evalueret de enkelte risikofaktorer(113, 125-133). Evidensen er generelt baseret på observationelle studier, de fleste retrospektive opgørelser, og er derfor af moderat grad (evidensniveau 2-4), men styrken er mange samstemmende fund. De hollandske guidelines er mest eksplicitte og anbefaler, at man afstår fra 1-stadie PBR hos kvinder med 2 eller flere af nedenstående risikofaktorer(113). De fleste guidelines er enige i anbefaling om at undlade primær implantatrekonstruktion, hvis der er stor sandsynlighed for postoperativ strålebehandling. I så fald foretrækkes autolog rekonstruktion eller i reglen sekundær rekonstruktion.
Der er konsensus i DBCGs kirurgiske udvalg om, at patienter med kendte risikofaktorer jf. nedenstående med fordel kan drøftes på MDT.

Studier, som belyser risikofaktorer, er noget heterogene, for eksempel i forhold til cut-off værdier, hvorfor det er vanskeligt at sætte helt faste grænser, og man må betragte risikofaktorer som relative kontraindikationer. Gennemgangen af risikofaktorer nedenfor afsluttes med en generel rekommandation, som således ikke nødvendigvis hviler på solid evidens, men hvor hensynet til at mindske risiko for komplikationer, specielt i tilfælde af cancer eller in situ cancer, er vægtet højt.

Risikoscoring for den enkelte patient kan foretages ved hjælp af breast reconstruction risk assessment score http://www.brascore.org, som giver en oversigt over risikoprofilen ved primær rekonstruktion med eget væv eller 2-stadie-implantatbaseret rekonstruktion. Denne score opdateres ved hjælp af databaser i regi af The American Society of Plastic Surgeons og The American College of Surgeons(147), men er ikke valideret i danske patienter.

Rygning: Flere studier har samstemmende fundet ca. fordoblet risiko for komplikationer hos rygere (148-150) (2c). Der er også studier, der indikerer, at tidligere tobaksrygning giver øget risiko for hudnekrose (148, 151-153) (2a). Aktuel rygning og tidligere rygning over 20 pakkeår er i øvrigt i en stor metaanalyse fundet associeret med væsentlig øget risiko for recidiv og død, både sygdomsspecifik og generel (154) [2b].

Det anbefales, at man ikke foretager PBR hos rygere.
Såfremt kvinden kan nå at ophøre rygning totalt i en 6 ugers præoperativ periode, er der formentlig mindre risiko, men vævs- og karskade efter mange års rygning er ikke fuldt reversibelt på kort sigt, hvorfor man også må medtage vurdering af pakkeår. I sådanne tilfælde kan 2-stadie PBR evt. overvejes.

BMI: Risiko for komplikationer i form af hudnekrose og tab af implantat stiger hos overvægtige og er fundet ca. fordoblet i forhold til normalvægtige (113, 148, 153) [2b]. Overvægtige har ofte store og brede mammae, og dette giver store sårflader ved mastektomi og kan kræve større vævslapper/implantater; alt sammen formentlig medvirkende til den øgede komplikationsrisiko.
I litteraturen anbefales generelt at undlade PBR hos kvinder med BMI over 30 kg/m2, om end stigende BMI i populationen flytter disse grænser(113, 126, 129, 131-133).
Et nyere review og metaanalyse ser på forekomsten af komplikationer hos overvægtige kvinder med BMI over 30 kg/m2, der rekonstrueres primært, enten med implantat eller med eget væv (155) Analysen inkluderer 12 studier, og finder at autolog rekonstruktion er associeret med lavere forekomst af infektion, hæmatom og serom, men samtidig forbundet med en øget risiko for DVT (OR=2.22 95% CI: .09-4.49) og lungeemboli (OR=2.49 95% CI:1.13-5.48). En anden metaanalyse fra 2018, der sammenligner forekomsten af komplikationer hos autologt rekonstruerede kvinder med BMI hhv. over og under 30 kg/m2 inkluderende 71.368 patienter, og fandt tilsvarende at BMI over 30 kg/m2 var associeret med signifikant forøget risiko for kirurgiske komplikationer (OR=2.29 95% CI:2.19-2.39), medicinske komplikationer (OR=2.89 95% CI: 2.50-3.35) og reoperation (OR=1.91 95% CI:1.75-2.07)(156). Begge undersøgelser påpeger øget risiko for medicinske komplikationer hos overvægtige, især DVT og lungeembolier og der bør derfor være fokus på at håndtere dette i forbindelse med evt. operationsplanlægning, således at der gives sufficient thromboembolisk profylakse.

Der anbefales BMI ≤ 30 ved PBR og SBR uanset metode.

Goldielock kan evt. være en mulighed ved højt BMI (Richardson et al, Int J surg, 2012,10; Busto et al, Plast Reconstr surg, 2021,148; Arian Ghanouni, Plasr Reconstr surg, 2023 mar 3). Den originale Goldilocks teknik blev beskrevet af Richardson og Ma i 2012 som en metode hvorpå man kan opnå mulighed for en sikker rekonstruktion for patienter med højt BMI uden de kendte komplikationer associeret til rekonstruktion med implantater og/eller autologt væv(157).

Teknikken fordrer en relativ stor bryststørrelse og med en vis tykkelse af det subkutane fedtvæv, som man jo ofte ser ved højt BMI. Teknikken implicerer hudbesparende mastektomi efter Wise optegning uden papilbevarelse, og hvor vævet under optegning og ned til inframammærfuren shaves og deles sv.t. reduktionsoptegningen. Man får herved god adgang til at udføre mastektomien og samtidig en lap bestående af dermis og underliggende fedtvæv, som hæfter og får blodforsyning fra inframammær området. Denne lap

syes til pectoralismusklen opadtil, således at der genereres volumen under hudlapperne, der efterfølgende indsyes henover til inframammærfuren som ved almindelig brystreduktion. Der er ikke så store muligheder for kontrol over størrelsen endsige formen ved denne type rekonstruktion, men da alternativet jo er en helt flad brystkasse, kan dette være en god løsning for disse høj-risiko patienter for blot at få lidt fylde i BH´en, og mange patienter er da også tilfredse med løsningen og har ikke ønske om yderligere rekonstruktion.

En snarlig publiceret retrospektiv undersøgelse på 58 patienter (83 bryster), hvor 53 % får foretaget unilateralt indgreb og 47 % for foretaget bilateralt indgreb, viser resultater med en samlet infektionsrate på 18 % (15/83). Af disse kunne 9 af de 15 ptt. behandles konservativt, og 6 af 15 måtte re-opereres. Det gennemsnitlige BMI var 36.8 (range: 25.9-55), og 82 % havde BMI over 30. Man fandt ikke nogen sammenhæng mellem komorbiditeter og risiko for komplikationer(158).

Forhold ved brystet: Der ser ud til at være større risiko for tab af implantat hos kvinder med stigende bryststørrelse; måske er dette relateret til BMI jf. ovenstående, men det er ikke undersøgt tilstrækkeligt (153) (2b). Tidligere brystkirurgi i form af brystreduktion eller augmentation er ikke udpeget som selvstændig risikofaktor (159) [3].

Det anbefales at afstå fra 1-stadium PBR med implantat hos kvinder med ønske/behov for rekonstruktion > 500 - 600 ml ≈ gram. Der er ikke samme forbehold ved 2-stadie PBR eller i tilfælde af ren autolog rekonstruktion.

Bilaterale indgreb: Der er større risiko for komplikationer ved bilateral operation. Måske relateret til det større kirurgiske-anæstesiologiske traume jf. ovenstående. I 2022 blev det formentlig første review med metaanalyse foretaget vedr. dette emne(160). Analysen inkluderer 14 retrospektive studier samt 1 prospektivt studie. Overordnet fandt man, at risikoen for komplikationer var størst for det syge bryst sammenlignet med det kontralaterale profylaktisk fjernede bryst (RR 1,24, p = 0.03).
Den største forskel fandtes ved rekonstruktion af enhver type inkl. kontralaterale bryst versus unilateral mastektomi uden rekonstruktion (relativ risk 2.03; p = 0.0003), idet bilaterale indgreb med brystrekonstruktion havde dobbelt så stor risiko for komplikationer end endsidige mastektomi uden rekonstruktion.

Ved implantat baseret og autolog rekonstruktion med samtidig kontralateral rekonstruktion vs. ensidig mastektomi var den relative risiko hhv. 1.42, p = 0.003 og 1.32, p = 0.005. Undersøgelsen konkluderer, at der er større risiko ved bilaterale indgreb end unilaterale, men det er ikke muligt at konkludere på effekten af dette i forhold til evt. onkologiske konsekvenser.

Litteraturen er fortsat ikke helt entydig. Ved bilaterale indgreb tilrådes ekstra overvejelser vedr. metodevalg og timing; særligt hos pt. med brystkræft og in situ forandringer.

Komorbiditet: Alle retningslinjer nævner, at komorbiditet skal medtænkes og kan være en relativ kontraindikation.

Hypertension: Der er flere studier, som har fundet at hypertension er en selvstændig risikofaktor for postoperative komplikationer [2b]. Der kan spekuleres over sygdomsmekanismen, og man må formode, at mikroperfusionen perifert i vævet er påvirket af hypertension og/eller behandling herfor. Der savnes dog undersøgelser, som kan belyse dette.

Diabetes: Velreguleret diabetes lader ifølge den amerikanske retningslinje ikke til at være en selvstændig kontraindikation(126). Der foreligger et nyere systematisk review og metaanalyse fra 2022 inkluderende 151.585 patienter af hvilke 9.299 havde diabetes (6.1%). Der var tale om både implantatbaseret og autolog primær brystrekonstruktion. Den samlede komplikationsrate for kvinder uden diabetes var 5,6 %, for ptt. med diabetes var der dobbelt så stor risiko for komplikationer 11,6 % (OR 2,04 (95 % CI: 1.86-2.25, p < 0.0001). Undersøgelsen tog ikke højde for hvorledes patienternes diabetes sygdom var reguleret, og det kunne derfor ikke konkluderes, at diabetes i sig selv er en kontraindikation, men nærmere at en præoperativ optimeret nutritiv og velreguleret diabetes formentlig kan reducere komplikationsraterne(161).

Immunsuppression: Immunsupprimerede patienter er ikke egnede til implantat-rekonstruktion, ligesom større lap-rekonstruktion også vil være kontraindiceret.

Tamoxifen: Det har tidligere været diskuteret om Tamoxifenbehandling medførte en øget risiko for mikrovaskulære trombedannelse i forbindelse med autolog rekonstruktion, men et review og metaanalyse fra 2022 inkluderende 2.759 kvinder, har afkræftet dette, både hvad angår risikoen for trombose i lappen, generelt laptab og risikoen for systemisk trombedannelse(162).

Alder: Flere undersøgelser tyder på, at jo ældre patienterne er, jo større er risikoen for infektion og hudnekrose. Dette formentlig pga. nedsat gennemblødning af væv og øget forekomst af komorbiditet med alderen (148, 150, 163) [2c]. Der er dog generelt enighed om, at man ikke kan sætte en absolut aldersgrænse. Den aldersrelatere komplikationsrisiko sætter formentlig ret tidligt ind; således skelner man i de hollandske guidelines allerede ved 55 år, men må formodes, som det er kendt fra andre studier, at stige med stigende alder(113). Det er også en kendt klinisk erfaring, at det ved 1-stadie PBR er vanskeligere at opnå acceptabelt æstetisk resultat hos kvinder med tynd dermis og alderspræget hud. Slutteligt skal det bemærkes, at der ikke per se bør findes en aldersmæssig øvre grænse for PBR. Et studie af Angarita et al. (164)peger på, at PBR er en sikker procedure også til patienter > 70 år, men at disse bør udvælges nøje [2c].

PBR (med implantat og/eller autologt væv) anbefales generelt ikke til kvinder over 65 år, men individuel vurdering er nødvendig.

Såfremt en patient har 2 eller flere relative kontraindikationer anbefales at afstå fra 1-stadie PBR med implantat. 2- stadie PBR kan gennemføres efter individuel vurdering, og SBR kan være et sikrere alternativ, og i tvivlstilfælde anbefales drøftelse på MDT.

Patientværdier og – præferencer

PBR giver hos egnede patienter en større tilfredshed og livskvalitet og især NSM medfører oftest et æstetisk overlegent resultat i forhold til konventionel mastektomi og sekundær brystrekonstruktion. Dette synes at være

gældende uafhængigt af rekonstruktionsmetode; implantat eller autologt væv. Derfor bør patienternes ønsker, såfremt de skønnes forsvarlige, imødekommes. Imidlertid vil forekomst af en eller flere af ovenstående risikofaktorer i reglen gøre, at man ikke kan anbefale PBR. Det er selvfølgelig i patientens interesse at opnå sygdomsfrihed og nå frem til effektfuld og sikker efterbehandling uden forsinkelse. Et samtidigt ønske om PBR kan være kontraproduktivt ud fra et onkologisk perspektiv.

Rationale

Alle nationale guidelines, som ligger til grund for herværende anbefalinger, gør rede for, at omhyggelig patientselektion er nødvendig som forudsætning for, at man kan konkludere, at PBR er onkologisk sikker sammenlignet med simpel mastektomi. Forekomst af komplikationer skal holdes nede, og patienterne derfor selekteres omhyggeligt. Såfremt infektion eller vævsnekrose kan have betydning for tilbagefald af sygdommen, er denne selektion særlig vigtig hos kvinder med som opereres for cancer/in situ forandringer.

Bemærkninger og overvejelser

En tiltagende andel af kvinder, som mastektomeres, må formodes at være interesseret i PBR, og fra den kliniske dagligdag er det kendt, at patienter som for eksempel er overvægtige og/eller ryger, ikke oplever disse faktorer som egentlig helbredsskadelige, og kvinden har i reglen ikke forestillet sig, at det kan få indflydelse på hendes muligheder i forbindelse med for eksempel kræftbehandling. Rygeophør ved diagnosen giver formentlig lidt bedre muligheder for at gennemgå et kompliceret indgreb nogle uger senere, men ændrer nok ikke fundamentalt på risikoen, og vægttab i en sådan situation er naturligvis ikke muligt. Med stigende vægt også blandt brystkræftpatienter kan dette blive et stigende problem. Det foreligger derfor en udfordring for de ansvarlige kirurger i forhold til at kommunikere overvejelser omkring risici for komplikationer og sammen med patienten træffe balancerede beslutninger.

15. Implantatbaseret brystrekonstruktion hos tidligere strålebehandlede kan ikke anbefales pga. øget risiko for alvorlige komplikationer (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen er baseret på en gennemgang af de engelske, hollandske, australske, amerikanske, canadiske svenske og norske guidelines og referencer heri (113, 125-133) samt suppleret med en meta-analyse og en retrospektiv opgørelse efter fokuseret litteratursøgning(165, 166). Generelt er evidensniveauet 2-3.

Generelt er der stor enighed om, at man ikke bør foretage implantat-baseret rekonstruktion til patienter, som har fået stråleterapi mod brystet/brystfeltet. Der er stor risiko for komplikationer og utilfredsstillende æstetisk resultat (167, 168) [3a]. Dette gælder især, når patienten præsenterer sig med en flad brystvæg og efterspørger SBR. Her er konsensus om, at patienten bør tilbydes autolog rekonstruktion, evt. en lap i kombination med et implantat. Der er skrevet mindre om outcome efter PBR hos kvinder, som tidligere har gennemgået BCT med lumpektomi og stråleterapi. Et netop afsluttet studie, endnu upubliceret, baseret på 154 kvinder rekonstrueret med 1-stadie PRB med implantat på afdeling for plastikkirurgi på Herlev og Gentofte hospital inkluderede 8 patienter med tidligere stråleterapi mod brystet og fandt en meget stor risiko for tab af

implantat sammenlignet med ikke-bestrålede kvinder; OR 13,1, svarende til at 4 patienter mistede rekonstruktionen pga. komplikationer (99) [4].
I en kinesisk metaanalyse fra 2021 sammenlignede man implantatbaseret brystrekonstruktion med og uden strålebehandling (der er både inkluderet studier hvor strålebehandling finder sted før og efter brystrekonstruktion). Her fandt man at strålebehandling + implantatbaseret brystrekonstruktion resulterede i signifikant højere forekomst af tab af brystrekonstruktion, kapselkontraktur, komplikationer samt en lavere patienttilfredshed og et dårligere æstetisk resultat (165) [2a]. Et af studierne der indgår i ovenstående, er en dansk retrospektiv opgørelse publiceret i 2019 (166) [4] hvor man finder at strålebehandling før sekundær implantatbaseret brystrekonstruktion er en signifikant prediktor for tab af rekonstruktion.
Den hollandske guideline anbefaler brug af lapplastik/autolog rekonstruktion, evt. i kombination med et implantat i denne situation(113), den canadiske guideline fra Alberta regionen(125), ligesom den amerikanske (126) er enige heri.

Patientværdier og – præferencer

Patienter har generelt ønske om den enkleste og pæneste rekonstruktion, men når der tidligere har været givet strålebehandling, er der ingen enkel løsning. Præoperativ stråleterapi er ikke forenelig med lav risiko for komplikationer efter PBR med implantat jf. ovenstående, hvorfor patienten må foreslås anden rekonstruktion. En del patienter ønsker ikke ekstra operation med autologt væv, som også giver ekstra ar sv.t. donorsted mv. Særligt patienter, som efterspørger bilateral rekonstruktion, er utilbøjelig til at acceptere forskellig rekonstruktionsmetode til de to bryster, og kommunikationen om denne problemstilling kan være krævende. Det er selvfølgelig i patientens interesse at opnå sygdomsfrihed og nå frem til effektfuld og sikker efterbehandling uden forsinkelse. Et samtidigt ønske om PBR kan være kontraproduktivt ud fra et onkologisk perspektiv. Patienter som opereres med salvage mastektomi (pga. recidiv af tidligere behandlet cancer) bør udsættes for så lille risiko for komplikationer som muligt. Dette bør kommunikeres til patienten og bør også være dennes præference, hvorfor sekundær rekonstruktion i reglen vil være at foretrække, alternativt autolog primær rekonstruktion.

Rationale

Alle nationale guidelines, som ligger til grund for herværende anbefalinger, gør omhyggeligt rede for, at omhyggelig patientselektion er nødvendig som forudsætning for, at man kan konkludere, at PBR er onkologisk sikker sammenlignet med simpel mastektomi, og i den helt overvejende del af litteraturen er tidligere strålebehandling en kontraindikation for PBR med implantat.

16. Ved planlagt strålebehandling anbefales at udskyde rekonstruktion til SBR, medmindre det foregår som led i videnskabeligt studie

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen er baseret på en gennemgang af de engelske, hollandske, australske, amerikanske, canadiske, svenske og norske guidelines og referencer heri (113, 125-133) 9 systematiske reviews og metaanalyser (169-178) samt suppleret med nyere/mere specifikke artikler efter fokuseret litteratursøgning. Generelt er evidensniveauet 2-3.

Den engelske NICE guideline har evalueret litteraturen om outcome hos brystrekonstruerede, som også behandles med stråleterapi(124). Man har ikke kunnet påvise sikker forskel på outcome (patienttilfredshed og komplikationer) i forhold til timing af rekonstruktion i forhold til stråleterapi, og man anbefaler diskussion af PBR også med kvinder, som skal have postoperative stråleterapi(130). Den norske retningslinje er på linje med den engelske(129). Hverken Canadiske eller Amerikanske guidelines har samme anbefalinger. I de Canadiske guidelines tilrådes, at man udsætter rekonstruktion til efter afsluttet stråleterapi(131, 133), og den amerikanske guideline omtaler øget risiko for komplikationer ved stråleterapi efter PBR med implantat, og tilråder diskussion med patienten(126).

Der er generel enighed i litteraturen om, at post-mastektomi stråleterapi (PMRT) giver flere komplikationer og højere forekomst af utilfredsstillende aestetisk resultat hos patienter med implantatbaseret rekonstruktion, end hvis der ikke gives stråleterapi. Dette underbygges af et review med metaanalyse fra 2014, som inkluderede 37 studier fra 2000-2012 (169) [2a]. Analysen undersøgte forekomsten af komplikationer og æstetisk outcome efter rekonstruktion og strålebehandling. Man opdelte kvinderne i 4 grupper: autolog rekonstruktion efter strålebehandling, implantatrekonstruktion efter strålebehandling, autolog rekonstruktion før strålebehandling og implantat rekonstruktion før strålebehandling. Der var stor variation for både komplikationer (8.7–70.0%) og acceptabelt æstetisk outcome (41.4–93.3%). Der var flere komplikationer og højere forekomst af revision, hvis implantatrekonstruktion foregik efter strålebehandling, og der var mere fibrose i autolog rekonstruktion, hvis den foregik før stråleterapi. Tab af implantat sås sjældnere, hvis operationen foregik før stråleterapi og for autolog rekonstruktion sås mindre fibrose, hvis den foregik efter stråleterapi, men timing havde ikke betydning for den samlede komplikationsforekomst, og man kunne ikke finde forskel på hverken kirurg - eller patienttilfredshed.
Et andet review og metaanalyse, inkluderende 20 studier og 2.348 kvinder, som fik PBR med ekspander og senere implantat undersøgte forekomst af komplikationer (170) [2b]. Samlede resultater viste tab af rekonstruktion hos 17,6% og Baker grad III/IV kapseldannelse hos 37,5%. Der var flere tab af rekonstruktion hos den gruppe som fik stråleterapi mod ekspanderen end mod det blivende implantat (20% vs 13.4%, RR 2.33; p=0.0083), men non-signifikant lavere forekomst af kapseldannelse (24,5% vs. 49,4%, RR = 0,53, p= 0,083). Artiklen råder til autolog rekonstruktion hos kvinder, som skal have foretaget postmastektomi stråleterapi. Der foreligger anekdotiske rapporter om mindre sequelae efter strålebehandling for bryster rekonstrueret med ADM end uden; der er ikke solid evidens for dette.
Et nyere review med metaanalyse fra 2021 har undersøgt udfaldet af primær rekonstruktion hos bestrålede kvinder og inkluderer 4.182 patienter fra 16 studier(172). Opgørelsen finder at autolog rekonstruktion i kombination med strålebehandling generelt er associeret med færre komplikationer og mindre risiko for tab af rekonstruktionen end ved protesebaseret rekonstruktion. For de protesebaserede rekonstruktioner er anlæggelse af vævekspander og efterfølgende skift til et permanent resultat, den teknik der resulterer i de laveste komplikationsrater, men er dog stadig associeret med en høj forekomst af kapseldannelse og -kontraktur.
Der er de seneste år publiceret en del studier der mere specifikt undersøger resultaterne af autolog brystrekonstruktion hos kvinder, der gennemgår PMRT. Et review og metaanalyse fra 2021, der inkluderende 21 studier med 3.817 kvinder, fandt en øget risiko for fedtnekrose og volumentab af lappen samt et øget behov for revision hos kvinder der gennemgik strålebehandling efter primær autolog brystrekonstruktion, når

disse sammenlignes med kvinder der ikke blev bestrålede(176). Der var dog ingen signifikant forskel i den rapporterede tilfredshed med det æstetiske resultat blandt de to grupper.
Tilsvarende har en anden metaanalyse fra 2021, som inkluderende 3.473 patienter sammenholdt forekomsten af komplikationer hos bestrålede kvinder der enten er rekonstrueret primært eller sekundært med autolog væv(174). Studiet finder ingen signifikant forskel i forekomsten af komplikationer eller tab af rekonstruktionen hos kvinder der gennemgår primær autolog rekonstruktion og efterfølgende bestråling. Disse fund understøttes af resultaterne fra flere andre reviews, der generelt finder et lavt evidensniveau(175-178).
Det er generelt velkendt at væv bliver fastere, og at særligt fedtfyldt væv skrumper efter strålebehandling, hvorfor man i reglen bør overveje at reservere autolog rekonstruktion til efter endt stråleterapi, så man har mulighed for at udskifte med upåvirket væv.

Et systematisk review af observationelle studier fra 2013 (171) [2b] har dog dokumenteret, at patienter, der gennemgår autolog rekonstruktion som SBR har en lavere forekomst af komplikationer (især fedtnekrose) end patienter, som gennemgår operationen som en PBR. Overordnet fandt man dog heller ikke tydelig forskel på PBR fulgt af strålebehandling og SBR forudgået af strålebehandling.

Hvis postoperativ stråleterapi er indiceret, kan man foretage såkaldt forsinket primær rekonstruktion. Herved bevarer man brysthuden ved at indlægge et silikoneimplantat, evt. sammen med en mesh, og holder derved vævet ekspanderet. Efter endt stråleterapi kan implantatet erstattes af en lap. Endelig kan en regelret sekundær rekonstruktion med eget væv efter overstået adjuverende terapi være et godt alternativ. Dette koncept afprøves nu i DBCGs RT Recon Trial, hvor der randomiseres mellem ovenstående muligheder. (https://www.dbcg.dk/vaerktoejer/protokoller/aktuelle-adjuverende/)

Patientværdier og – præferencer

Dette er fortsat ikke velbelyst. Et nyt mindre studie har sammenlignet patienttilfredshed hos 2-stadie PBR-patienter. Der var ikke forskel i patienternes tilfredshed i forhold til, om man fik stråleterapi mod ekspanderen eller mod det blivende implantat (179) [2b]. Der er individuel balancering af onkologiske og rekonstruktive behov og ønsker, og den professionelle rådgivning er af afgørende betydning for patienternes valg.

Rationale

Emnet er ikke velbelyst i den videnskabelige litteratur, hvorfor vi ud fra forsigtighedshensyn har valgt at afvente resultater fra DBCG RT-RECON-studiet eller andre studier, som kan belyse problemstillingen.

Bemærkninger og overvejelser

Man kan i enkelte tilfælde få ekstra viden om patientens cancersygdom post-operativt, som gør at man vil anbefale stråleterapi, hvor dette ikke oprindeligt var indiceret. Sufficient cancerbehandling er altid vigtigere end det æstetiske outcome, og patienten bør derfor tilrådes at følge anbefalingen. Evt. svære æstetiske følger må vurderes med henblik på mulighed for korrektiv kirurgi/ny brystrekonstruktion med eget væv.

17. Mastektomi med primær rekonstruktion kan foretages efter neoadjuverende kemoterapi (B)

- **Mastektomi med primær rekonstruktion kan foretages indenfor samme tidsramme som brystbevarende operation eller mastektomi (se anbefaling 30). Dette forudsætter acceptable biokemiske parametre (f.eks hæmoglobin, trombocytter og leukocyttal + differential tælling)**
- **Aksilstatuering foretages inden endelig beslutning om PBR**

Beslutning om at tilbyde primær rekonstruktion bør træffes efter individuel vurdering af patienten på multidisciplinær konference idet tidligere nævnte overvejelser om (relative) kontraindikationer naturligvis er gældende.

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen er baseret på et systematisk review og meta-analyse [2a](180), et systematisk review [2a] (181)samt en gennemgang af de hollandske, engelske australske, amerikanske, canadiske, svenske og norske guidelines og referencerne heri(113, 125-133). Desuden er litteraturgennemgangen suppleret med nyere artikler efter fokuseret litteratursøgning. Det kan derfor konkluderes ud fra den foreliggende litteratur, at der ikke er påvist øget risiko for kirurgiske komplikationer ved primær brystrekonstruktion efter neoadjuverende kemoterapi (NACT), ligesom PBR efter NACT, ikke giver betydende forsinkelse af yderligere adjuverende terapi.

Det systematiske review og meta-analyse behandler data på mere end 51.000 brystkræftpatienter og hele det rekonstruktive spektrum og finder at tab af rekonstruktion, andre re-operationskrævende komplikationer og mindre komplikationer ikke var overrepræsenterede hos patienterne, der fik neoadjuverende kemoterapi og kunne konkludere at PBR efter NACT er en fuldt forsvarlig procedure(180). Det systematiske review fra 2018 dokumenter også at NACT og PBR er gennemførbare med tilladelige komplikationer(181). Ved en nylig gennemgang af litteraturen med studier fra 2013-2023 vistes det, at NACT med efterfølgende PBR med eget væv eller implantat kan tilbydes patienter, som skønnes egnet hertil. De øvrige studier (alle med evidensniveau 2b) belyser hele spektret af rekonstruktive metoder (implantat, eget væv og kombinationer heraf). Et af studierne, hvor knapt 100 patienter undergår primær rekonstruktion med latissimus dorsi med eller uden implantat, konkluderer at PBR kan gennemføres med fuldt acceptable komplikationsfrekvenser (107), Yderligere 3 studier (182-184) omfattende i alt mere end 1.000 patienter, som samlet viste acceptable postoperative komplikationsrater, uden betydende forsinkelse af yderligere adjuverende terapi og et godt outcome af rekonstruktionen. Et studie omhandlede specifikt rekonstruktion med eget væv fra abdomen (DIEP-lap) (185)fandt tilsvarende ingen betydende forskel i hverken tid til heling eller komplikationer i øvrigt. To nyligt publicerede retrospektive kohortestudier (115, 186) [2b], konkluderede at papil-areolabesparende mastektomi med primær rekonstruktion, ikke gav øget risiko for postoperative komplikationer hos kvinder, som modtog NACT.

Patientværdier og – præferencer

PBR giver hos egnede patienter en større tilfredshed og livskvalitet og især NSM medfører oftest et æstetisk overlegent resultat i forhold til konventionel mastektomi og sekundær brystrekonstruktion. Dette synes at være gældende uafhængigt af rekonstruktionsmetode; implantat eller autologt væv. Dette adskiller sig ikke kvinder,

som får kemoterapien før operationen. Derfor bør patienternes ønsker, hvis de skønnes forsvarlige, imødekommes.

Rationale

Det fornemste mål med en PBR i terapeutisk øjemed er at foretage radikal kirurgi, samtidig med at undgå den mulige negative påvirkning på patientens selvbillede og livskvalitet, som en konventionel mastektomi kan have. Desuden skal yderligere adjuverende terapi kunne iværksættes i rette tid. Det er fordelagtigt, at patienten har modtaget al den planlagte kemoterapi før operation med PBR, idet man således undgår risiko for forsinkelse i kemoterapien på grund af komplikationer til indgrebet.

Bemærkninger og overvejelser

Det er vigtigt, at operationen udføres rettidigt, jf. ovenfor nævnte retningslinjer for tidsforløb, da den onkologiske sikkerhed ellers kan kompromitteres. Man bør sikre sig rimeligt helingspotentiale ved at evaluere knoglemarvsfunktionen (hbg, trombocytter og leukocyttal (incl differentialtælling). Signifikant påvirkning af patientens immunstatus kan fordre, at man afstår fra et udvidet indgreb, som PBR må siges at være, og i stedet må tilbyde SBR.
Da PBR efter neoadjuverende kemoterapi er en procedure, som først de senere år er blevet tilbudt til danske patienter, er det helt afgørende at denne patientkategori følges prospektivt med kort- og langtidsresultater på primært overlevelse og tumorkontrol, men også komplikationer og æstetisk outcome(132).
Rekonstruktionsdata registreres i DBCG´s database og brystrekonstruktioner bør foretages på lokationer, hvor et multidisciplinært kirurgisk, plastikkirurgisk og onkologisk dedikeret team er til umiddelbar rådighed.

18. Mastektomi kan udføres som hudbesparende mastektomi med fjernelse af papilareolakomplekset (SSM), som papil-areola bevarende mastektomi (NSM) eller i særlige tilfælde areola-sparende mastektomi, hvor kun papillen fjernes (dette er en variant af NSM); valg af metode afhænger af onko-kirurgiske forhold, patientpræferencer og fysiske forhold hos patienten (C)

Litteratur og evidensgennemgang

Der henvises til gennemgangen i anbefaling 13 samt tre systematiske reviews(187-189). Et Cochrane-review af Mota et al. (188)(2a), gennemgik systematisk 11 kohortestudier, hvori 6502 patienter indgik. De 2.592 af patienterne fik papil-areola bevarende mastektomi (NSM) og 818 hudbesparende mastektomi (SSM) og 3.671 konventionel mastektomi. Den samlede overlevelses hazard ratio for NSM sammenlignet med SSM var 0,72 (95% konfidensinterval (CI) 0,28-1,73) og for NSM sammenlignet med konventionel mastektomi 0,70 (95 &%, CI 0,46-1,13); altså ingen statistiske forskelle. Risiko for lokalrecidiv var væsentlig og signifikant lavere for NSM versus konventionel mastektomi (HR 0,28 (95%CI 0,12-0,68). Den samlede risiko for komplikationer var mindre for NSM versus SSM og konventionel mastektomi (relativ risiko 0,1 (95% CI 0,01-0,82, p=0,03), mens der ikke fandtes forskel på forekomsten af hudnekrose og lokal infektion. Reviewets forfattere konkluderer dog, at kvaliteten af evidensen er lav for alle outcome-parametre, med brede konfidensintervaller, og høj risiko for selektionsbias. Det frarådes at give sundhedsråd/anbefalinger på baggrund af studiet. Studiet fra 2019 af Agha et al. (189)[2a] er et systematisk review af 14 artikler (3.015 mastektomier). Man fandt ingen statistisk signifikant forskel på 5-års overlevelsen og dødeligheden for patienter som undergik SSM versus NSM.

Ligeledes fandtes lokal-recidiv-raten sammenlignelig for de to grupper (3,9% mod 3,6%, p=0,45). Hvad angår komplikationsraten var NSM forbundet med en statistisk signifikant højere risiko for komplikationer– primært pga risiko for papilnekrose (15%). Det skal tilføjes at de studier, som indgik i reviewet, ikke anvendte peroperativ perfusionsvurdering, som i nogle studier er vist at nedsætte risikoen for nekrose ved subkutan og papil-areola-bevarende(190, 191). Studiet konkluderer at NSM er tilladelig også for patienter med brystkræft, men opfordrer til yderligere studier. Lokal recidivraten blev undersøgt blandt 7107 kvinder med cancer (85%) eller DCIS (15%) i et helt nyt systematic review af Zaborowski (187). Alle kvinderne havde fået lavet NSM. Gennemsnit follow-up tid var 48 mdr. Man fandt overall lokalt recidiv hos 5,4 % mens kun 1,3 % opstod i papil-areola komplekset. Det inkluderede studie som havde højest frekvens af lokal recidiv i papillen rapporterede rate på 4,1%. Denne frekvens var 5,8% hvis tumor-papil afstand var <= 1 cm og 3,1% hvis den var > 1 cm. De få internationale retningslinjer, som forholder sig til NSM angiver, at det kan gøres til udvalgte patienter, under hensyntagen til både onkologiske og æstetiske forhold(113, 126, 129, 131, 133). Tilstrækkelig afstand til tumor (nogle anbefaler et par cm), og tumorstørrelse skal medovervejes, ligesom patienten informeres om en potentielt lidt højere risiko for recidiv, hvor denne risiko dog ikke kan kvantiteres, og generelt anbefales, at disse forhold drøftes på MDT. Den canadiske retningslinje fra Alberta fraråder, som den eneste, specifikt NSM hos patienter med invasiv brystkræft(125). Internationalt går tendensen i retning af hyppigere brug af NSM, hvorfor vi også i Danmark har valgt at inddrage denne teknik, men anbefaler, at det drøftes på MDT konference, hvor man præoperativt vurderer, om der vil kunne opnås et radikalt indgreb. Endelig stillingtagen hertil, afhænger af, om der er opnået tilstrækkelig margin mod de centrale ducti, efter samme kriterier, som gælder ved brystbevarende operation. Papil-areolaområdet betrages som de øvrige resektionsrande. MR-mammografi kan eventuelt anvendes til vurdering af maligne forandringer og afstand til papilbasis og kan bidrage til at afgøre om SSM skal udføres frem for NSM(192). Selvom der mangler randomiserede studier, skønnes der at være tilstrækkelig evidens for, at metoden kan inddrages, når herværende retningslinjer følges. Når mastektomi efterfølges af primær brystrekonstruktion, kan mastektomien foretages som: Hudbesparende mastektomi (SSM), hvor papil-areola komplekset (NAC) samt en større eller mindre del af huden fjernes, og NSM, hvor alt huden inklusive NAC bevares. Man afgør om NAC kan bevares dels ud fra onkologiske overvejelser jf. ovenstående, og dels ud fra kosmetiske overvejelser, og endelig ud fra peroperative overvejelser om hudperfusionen.
Formålet med operationen er:

- At alt kirtelvæv inklusive malignt væv tilsigtes fjernet
- At bevare alt fedtvæv over den subkutane fascie.
- At sikre optimal blodforsyning af hudlapperne.
- At reducere risikoen for vævsdød og infektion.
- At kvinden rekonstrueres med et æstetisk optimalt resultat.

Det er relativt kontraindiceret at foretage NSM, såfremt der er:

- Risiko for okkult malign infiltration af papillen. I disse tilfælde kan frysemikroskopi afklare behovet for umiddelbar fjernelse af papillen.
- Udbredt DCIS
- Tumor tæt på papilbasis
- Andre situationer, hvor man mistænker særlig risiko for multifokal tumor nær papillen.
-

Æstetisk kan det være ufordelagtigt at bevare NAC, såfremt patienten har et ptotisk bryst, eller hvis der er udtalt asymmetri. I så fald kan man, hvis den øvrige behandling tillader det, foretage tumorectomi som onkoplastisk procedure med løft af NAC, og efter endt adjuverende medicinsk behandling foretage NSM og PBR. Alternativt kan man foretage SSM og anvende NAC som frit transplantat, idet man sikrer en mere optimal placering(193, 194).

Patientværdier og – præferencer

Patientens præferencer kan variere: nogle prioriterer den onkologiske sikkerhed højst, og ønsker dermed papil-areola-området fjernet, mens andre prioriterer det æstetiske outcome højst og ønsker papil-areolaområdet bevaret. Det er vigtigt at patienten informeres om, at følesansen i brystvorteområdet (og en større del af brystet) ikke bevares, når kirtelvævet fjernes.

Rationale

Kirtelvævet i mamma er omskedet af en fascie og ophængt til huden i de cooperske ligamenter. Superficielt for dette eksisterer der således blot hud og fedt. Bevarelse af denne vævsbræmme i en relevant afstand til en eventuel patologisk forandring øger ikke risiko for lokalrecidiv, hvorfor brystets hud og underhud kan bevares, ved omhyggelig fridissektion. Den kan dermed danne basis for en primær rekonstruktion.

Bemærkninger og overvejelser

Bevarelse af papil-areola-området afgøres både af onkologiske, og æstetisk/tekniske forhold samt patientpræference og afgøres i fælleskab ml. brystkirurg, plastikkirurg og patient. Man bør overveje om mastektomi og PBR hos pt. med høj risiko for brystkræft eller ikke-frie margen for DCIS kan anvendes som alternativ til strålebehandling efter lumpektomi og endt adjuverende systemisk terapi.
For at patologen kan vurdere resektionsrand mod papil, skal mastektomipræparatet være éntydigt markerede (retningsorienterede) samt at papilbasis markeres med orienterende sutur/klips ved papilsparende mastektomi.

19. Ved mastektomi hvor der initielt er fundet kontraindikation mod at foretage primær brystrekonstruktion (PBR) eller at patienten har fravalgt dette, kan muligheden for sekundær brystrekonstruktion (SBR) diskuteres med patienten under eller efter det initiale brystkræftforløb (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen er baseret på 4 systematiske reviews hvoraf 3 er med meta-analyse. Desuden 1 RCT og 5 studier af retrospektiv/prospektiv karakter (case-series, kohorte studier og et tværsnitsstudie). Generelt er evidensniveauet 2-3.

Brystkræftramte kvinder vælger at undergå brystrekonstruktion bl.a. for at føle sig normal og se normal ud, for at forbedre selvbilledet og for at undgå begrænsninger forbundet med at anvende en udvendig protese(115, 195). Studier viser at brystrekonstruktion efter mastektomi resulterer i højere tilfredshed med udseende og at patienterne klarer sig bedre fysisk, psykosocialt og seksuelt og oplever færre smerter og begrænsninger end

kvinder med der behandles med mastektomi alene. Desuden oplever patienterne en følelse af at overkomme kræften(115, 196, 197).
Det er i studier vist at brystkræftpatienter har forskellige udgangspunkter før brystrekonstruktion. Patienter der stiler mod PBR rapporterer højere tilfredshed med brystet, et bedre kropsbillede, bedre psykosocialt og seksuelt velbefindende i forhold til patienter der ønsker SBR(198, 199). Dog fandt Metcalfe et al. Ingen forskel mellem PBR og SBR grupperne med hensyn til livskvalitet, opfattelse af kropsbillede og psykologisk lidelse et år efter brystrekonstruktion.
Sundhedsrelateret livskvalitet påvirkes også positivt på lang sigt af SBR. I et randomiseret kontrolleret studie fra Sverige (200) [1b] konkluderes det at der ikke er nogen forskel i sundhedsrelateret livskvalitet hos patienter der rekonstrueres med autologt væv + implantat, to-stadie implantatbaseret brystrekonstruktion eller autologt væv alene og som tidligere enten har fået stråleterapi eller ikke har fået stråleterapi. Alle patienter oplevede en klar forbedring i sundhedsrelateret livskvalitet 7-8 år efter brystrekonstruktionen.
På baggrund af ovenstående konkluderes således at SBR også har en vigtig plads i det samlede brystrekonstruktive tilbud.
Et systematisk review og meta-analyse af Matar et al. publiceret i 2022 konkluderer overordnet at PBR øger risikoen for komplikationer i sammenligning med SBR og anbefaler derfor at man overvejer SBR hos patienter der har en høj risiko for komplikationer (201) [3a]. Formålet med studiet var at analysere og opsummere litteraturen vedr. risiko for komplikationer efter kirurgi (både autolog og implantatbaseret) ved hhv. PBR og SBR efter mastektomi. Man inkluderede 30 studier med i alt 14.034 patienter og fandt at kvinder der fik foretaget PBR overordnet havde en større risiko for komplikationer relateret til det kirurgiske indgreb (OR 1.30, 95% CI 1.02 - 1.65; p= 0.03). Man kunne dog ikke påvise en forskel i antal re-operationer eller indlæggelsestid mellem de to grupper.

Patientværdier og -præferencer

Ikke alle brystkræftramte kvinder ønsker at undergå primær brystrekonstruktion. Det kan være overvældende at skulle tage stilling til et omfattende rekonstruktivt indgreb når man har fået en cancerdiagnose, og patienten kan være i tvivl om, om hun ønsker brystrekonstruktion. Patienten kan have et ønske om at gennemgå den kirurgiske samt adjuverende behandling for cancersygdommen før stillingtagen til om brystrekonstruktion ønskes.
Desuden kan der ved nogle patienter være et behandlingsmæssigt rationale i at afvente endelig vurdering af cancersygdommens omfang før der tages stilling til om brystrekonstruktion kan tilbydes patienten.

Rationale

Hos patienter med en a priori højere risiko for udvikling af komplikationer (fx højt BMI, dysreguleret DM etc.) bør man grundigt overveje at tilbyde SBR i stedet for PBR idet det giver patienten mulighed for at reducere risikofaktorer. Ved SBR reduceres også den potentielle risiko for at udskyde adjuverende terapi pga. komplikationer.

Bemærkninger

Ingen

Kirurgisk behandling efter neoadjuverende behandling

20. Der udføres ikke sentinel node (SN) procedure før NACT (A). Ved ultrasonisk suspekte lymfeknuder i aksillen foretages nålebiopsi af den mest suspekte, tilgængelige lymfeknude ultralydsvejledt. Ved maligne tumorceller anlægges markør i den biopterede lymfeknude (B)

21. For at nedsætte risikoen for 2-step operation hos patienter, der var klinisk node positive før NACT, udføres ultralydsscanning af aksillen efter NACT med FNA/GNB fra suspekte lymfeknuder, og/eller frysemikroskopi på den markerede lymfeknude, og eventuelt også SN, peroperativt (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Anvendelsen af præoperativ UL og FNA fra suspekte lymfeknuder varierer i de eksisterende studier over aksilstatuering med SN procedure og eventuelt fjernelse af markeret lymfeknude efter NACT hos patienter, der var node positive før NACT. I det tyske SENTINA studie anvendes UL og FNA til re-statuering af aksillen efter NACT (202) mens re-statuering af aksillen ikke er beskrevet i ACOSOG Z1071 studiet(203), GANEA2 studiet (204) og SN-FNAC studiet(205). Der er i 2021 publiceret et systematisk review og metananlyse der undersøger billeddiagnostik til at vurdere respons i aksillen efter NACT hos patienter der er klinisk N+ før NACT. Analysen inkluderer 13 studier med 2380 patienter, hvoraf de 1322 statueres med ultralyd af aksillen, mens resten statueres med enten PET-CT eller MR skanning. Der bliver ikke foretaget FNA. Sensitiviteten for ultralydsscanning er 65% og specificiteten 69%. Sensitiviteten var lav for både PET-CT og MR skanning(206). Der eksisterer kun et prospektivt registerstudie, der har undersøgt nøjagtigheden af præoperativ UL med FNA fra suspekte lymfeknuder hos denne gruppe patienter(207). Studiet inkluderer i alt 50 patienter og finder at præoperativ UL med FNA fra suspekte lymfeknuder har en sensitivitet på 42,4% og en specificitet på 100% til at diagnosticere patienter, der fortsat er node positive efter NACT [2c].

Patientværdier og præferencer

Ved præoperativ re-statuering af aksillen med UL og FNA fra suspekte lymfeknuder efter NACT kan patienten undgå en to-stadieoperation i de tilfælde, hvor lymfeknudemetastaser i aksillen diagnosticeres præoperativt ved FNA med maligne tumorceller. Selvom kun 42% af de node positive bliver diagnosticeret præoperativt er specificiteten 100% og anbefalingen giver derfor ikke anledning til unødige ALND.

Rationale

Hvis der er mistanke om metastaser i aksillen ved ultralyd (UL), og dette bekræftes ved FNA/grovnålsbiopsi fra den suspekte lymfeknude før NACT (maligne tumorceller), skal der foretages UL-vejledt markering af den afficerede lymfeknude, således at man efter NACT kan sikre sig, at en metastatisk lymfeknude analyseres med henblik på respons af behandling.
Til trods for den lave sensitivitet for præoperativ ultralys af aksillen med FNA/GNB fra suspekte lymdfeknuder efter NACT, kan man hvis der påvises metastaser ved denne procedure foretage ALND, og dermed undgå en to-step operation. To-step operation kan dog også undgås, ved frysemikroskopi på SN og den markerede lymfeknude peroperativt. Se i øvrigt patientværdier og præferencer.

Bemærkninger og overvejelser

Ingen

22. PBR Der udføres kirurgi i brystet efter samme principper som ved primær operation (A)

- **Der anlægges markør i tumor inden NACT**

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen baseres på 1 metaanalyse og 8 retrospektive databasestudier. Vedrørende makrovurdering og receptorbestemmelse henvises til retningslinjer for Patologiprocedurer og molekylærpatologiske analyser ved brystkræft.

Heterogenitet i tumor medfører heterogen respons på kemoterapi og giver en pletvis tumorreduktion ('swiss cheese pattern'), der kan resultere i multifokale læsioner(208, 209). Dette ses i op mod 39% af tilfældene med respons på neoadjuverende kemoterapi(210), og har givet overvejelser om øget risiko for lokalt recidiv og anbefalinger om fjernelse af hele det oprindelige tumorområde i disse tilfælde(211).

En metaanalyse fra 2018 (212)[1a] af individuelle patientdata fra 10 studier inkluderende 4756 patienter fra 1983-2002 med seneste follow-up i 2013 sammenligner risikoen for lokalt recidiv hos patienter, som har fået samme kemoterapi enten før eller efter operation. Risikoen for lokalt recidiv efter 10 år for de 8 studier, hvor alle patienter blev opereret efter den neoadjuverende behandling, var 15.1% ved neoadjuverende kemoterapi vs. 11.9% ved adjuverende kemoterapi, svarende til RR 1.28 (95% CI 1.06 – 1.5, p=0.01). Derimod fandtes ingen øget risiko for fjernmetastaser, død af brystkræft eller død uanset årsag.
Sandsynlige årsager til den øgede risiko for lokalt recidiv ved neoadjuverende behandling angives i analysen at være en større andel af brystbevarende operationer i den neoadjuverede gruppe sammenholdt med kirurgiske vanskeligheder ved at lokalisere tumor efter behandling, "swiss cheese pattern"-tumorreduktion og forskelle i adjuverende strålebehandling. Faktorer, der ikke er undersøgt for i analysen. Det anføres, at for de fleste patienter, som fik brystbevarende operation, var der planlagt strålebehandling, men der er ingen tal for om, denne strålebehandling faktisk blev gennemført. Derudover blev nogle ikke opereret i tilfælde af komplet klinisk/radiologisk respons på NACT.

Fitzal et al. (213)foretog en retrospektiv analyse af prospektivt indsamlede data over alle kvinder, som gennemførte neoadjuverende kemoterapi i 1995 – 2007 på Medical University Vienna, hvor der var taget stilling til operative muligheder inden neoadjuverende kemoterapi, og som ikke havde progression under behandlingen, i alt 308 patienter. Man fandt ingen forskel i 'Local Recurrence Free Survival' (LRFS) mellem mastektomi og brystbevarende operation (5 år: 91% vs. 89%; p = 0.92).
I gruppen, hvor man inden behandling havde fundet indikation for mastektomi (110 ptt.), fandt man ingen forskel i LRFS mellem dem, som endte ud med brystbevarende operation, og dem, som fik mastektomi, hvis der kunne påvises patologisk respons (i større eller mindre grad). Hvis der derimod ikke kunne påvises

patologisk respons, faldt LRFS, når man havde udført brystbevarende operation (kun 6 ptt.) fremfor mastektomi.
Gwark et al sammenligner i deres studie BCS og mastektomi efter neoadjuverende behandling. Studiet er retrospektivt med 1641 patienter (839 BCS, 802 mast) inkluderet fra 2008-2014, median follow-up 67.5 md, fulgt til 2021. Man fandt, på ujusterede data, at BCS var signifikant associeret med forbedret DFS, HR: 0.44, (p<0.0001), distant metastasis-free survival (DMFS) HR: 0.39 (p<0.0001) og OS, HR: 0.39 (p<0.0001) ift. mastektomi.
Konklusionen er således at BCS efter neoadjuverende behandling resulterer i bedre DFS, DMFS og OS ift mastektomi (214) [2b].

Simons et al sammenlignede DFS og OS mellem BCS og mastektomi efter neoadjuverende kemoterapi i et retrospektivt studie (2008-2017), median follow-up 6.8 år. Studiet inkluderede 561 patienter (362 BCS, 199 mast). Ujusteret var 5 års DFS 90,9% for BCS og 82,9% for mastektomi (p=0.004) og OS var hhv 95,3% og 85,9% (p<0,001). Justerede data demonstrerede ikke en signifikant forskel. Studiet konkluderer at BCS ikke forringer DFS og OS (215) [2b].

I forhold til resektionsmargin undersøgte Wimmer et al. (216)størrelsen af resektionsmargin i forhold til LRFS på 406 patienter med invasive duktale karcinomer, der alle fik foretaget brystbevarende operation efter neoadjuverende kemoterapi i årene 1994 – 2014. Median follow-up var på 84.3 mdr. 11.8% måtte re-reseceres, inden man havde opnået frie resektionsrande defineret som 'tumor not on ink'. Alle præparater blev evalueret af en patolog og klassificeret i tre grupper: R ≤ 1mm, R > 1 mm og RX (= pCR i mamma, ingen rest tumor). Man fandt ingen forskel i 5 års LRFS, DFS eller OS, men en ikke signifikant trend imod bedre DFS og OS for patienter med pCR i mamma.

Choi et al. (217)[2b] har foretaget et lignende retrospektivt studie på 382 patienter behandlet med neoadjuverende kemoterapi og brystbevarende operation i perioden 2002 – 2014. Man fandt ingen forskel i LRFS, DFS og OS hverken for resektionsrande ≤ 2 mm vs. > 2 mm eller resektionsrande ≤ 1 mm vs. > 2 mm. I begge studier har patienterne fået strålebehandling, men indikationen for boost fremgår ikke.

Et tilsvarende retrospektivt studie blev udført af Cheun et al(218). I studiet indgår 2803 patienter inkluderet i perioden 2008-2016 med median follow-up på 62.3 md. Patienterne modtog alle helbrystbestråling.
Pateinterne blev inddelt ift. non-pCR/pCR og med/uden DCIS samt margin (on-ink, ≤2mm, > 2mm).
Local recurrence-free survival (LFRS), distant metastasis free-survival (DMFS) og relapse free-survival (RFS) var signifikant højere i gruppen med cPR end dem med non-pCR.
Til gengæld fandt man ingen signifikant forskel i LFRS uanset margin hos patienter med non-pCR og ingen forskel i DMFS og RFS uanset margin ved non-pCR.
I gruppen med pCR observerede man 286 patienter, hvor der kun var restfokus med DCIS. I forhold til margin fandt man ingen signifikant forskel ift. LRFS over 5 år uanset margin (on-ink, ≤2mm, > 2mm) (HR:2.49).
I studiet konkluderes det, at ved pCR, hvor der kun resterer DCIS, opnår man ingen effekt ift. survival ved fri margin.

Lignende resultater fandt Lin et al (219) [2b].

De rapporterede at margin ≥ 1 mm ikke havde nogen effekt sammenlignet med margin < 1mm ift. LRFS (HR:0.44).

Patientværdier og – præferencer

I et studie fra 2021 beskrives kirurgisk tilfredshed hos 162 patienter ift primær BCS/NACT efterfulgt af BCS. Patienterne blev set efter 12 mdr. Der beskrives større tilfredshed blandt gruppen der fik NACT og derefter BCS (p=0.01). Studiet giver ingen oplysning om hvordan data er opnået(220).

Rationale

I anbefalingen lægges vægt på, at DFS og OS er den samme for neoadjuverende som for adjuverende kemoterapi uanset operationstype.
Studier med længst follow-up benytter andre behandlingsregimer end dem, der benyttes i dag. De nyere regimer har generelt nedsat risikoen for lokalt recidiv. Således viser et dansk studie (25) udgået fra DBCG med over 11900 patienter opereret med brystbevarende operation "up front" i årene 2000 – 2009, at 5.9% udvikler lokalt recidiv indenfor 9 år. Dette er en halvering af risikoen rapporteret for den adjuverede gruppe i ovennævnte metaanalyse. Man må antage et lignende fald for den neoadjuverede gruppe.
Der er ikke konsensus om, hvilke kriterier, der skal ligge til grund for at kunne foretage brystbevarende operation efter NACT hos patienter med tidlig operabel brystkræft, og denne problematik er ej heller beskrevet i de enkelte studier. Variation i selektionen til brystbevarende kirurgi kan forklare, hvorfor nogle studier finder øget risiko for lokalt recidiv ved NACT og andre ikke. I nogle af de tidlige studier undlod man helt at foretage operation efter NACT, hvis der klinisk og billedmæssigt var komplet respons, og i de studier var risikoen for lokalt recidiv størst(212). Studier med længst follow-up benytter desuden andre behandlingsregimer end dem, der benyttes i dag. I studiet af Simons et al (215) beskrives det, at guidelines ændres over tid, hvilket medfører at behandlingsregimerne ændres over tid.

Når det besluttes, at patienten er egnet til brystbevarende operation, er der, i de foreliggende studier, ikke evidens for, at en øget resektionsrmargin, nedsætter risikoen for lokalt recidiv når tumor not on ink er respekteret.

Bemærkninger og overvejelser

Ved radikal operation i henhold til ovenstående, men med frie resektionsrande < 2 mm, vil den rekommanderede strålebehandling ofte ændres. Der kan derfor være tilfælde, hvor reresektion foretrækkes trods den opnåede rekommanderede radikalitet.
Der henvises til retningslinje for Postoperativ strålebehandling af brystkræft angående indikationer for postoperativ strålebehandling, specielt anvendelse og dosis af boost.
Receptorstatus gentages efter behandling, hvis der er resttumorvæv.
Der henvises til retningslinjer for Patologiprocedurer og molekylærpatologiske analyser ved brystkræft.
For markering af tumor før NACT henvises i øvrigt til retningslinjer for udredning og diagnostik.

23. Ved billedmæssig komplet respons reseceres et vævsstykke med en radius på ca. 1 cm omkring den anlagte markør, forudsat at denne var placeret i centrum af tumor (C)

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen bygger på en metaanalyse (212) [1a] samt 1 prospektivt studie (221) [1b] I to af de studier, som indgik i metaanalysen fra 2018 (212) [1a], fik mange kvinder med billedmæssig komplet respons kun strålebehandling af mamma og ingen kirurgi. For disse to studier fandt man i metaanalysen en risiko for lokalt recidiv efter 10 år på 33.7% ved neoadjuverende kemoterapi vs. 20.4% ved adjuverende kemoterapi, svarende til RR 1.62 (95% CI 1.20 – 2.19, p = 0.002). Den tilsvarende RR for de studier, hvor alle patienter var blevet opereret var 1.28 (se ovenfor). Der er således evidens for, at det er forbundet med en øget risiko for lokalt recidiv, hvis der ikke foretages operation hos patienter, der har komplet respons.

I forhold til responsvurdering og evt mulighed for at afstå for operation har van Loevezijn et al (221) undersøgt værdien af UL vejledt biopsi forud for operation hos 167 patienter hvoraf 136 havde Radiologisk complete response (rCR) og 31 havde radiologisk partial response (rCR) ud fra MR. Resultaterne viste at 60% havde pCR. Studiet konkluderer at UL vejledt biopsi ikke er akkurat nok ift at identificere pCR i brystet på trods af godt respons på MR.

Patientværdier og – præferencer

Der findes ingen studier over patientpræferencer. Det vurderes, at hensynet til det samlede udfald og risikoen for tilbagefald at sygdommen skal vægtes højere end hensynet til, at enkelte patienter vil foretrække at undgå operation.

Rationale

Der opnås pCR hos op mod 15-4560 af patienter, der gennemgår NACT afhængig af tumortype(211, 221). De højeste responsrater ses ved triple negativ og HER2 positiv sygdom. Dette vil ofte, men ikke altid, være forudgået af billedmæssigt komplet respons. I de tilfælde, hvor der billedmæssigt efter neoadjuverende kemoterapi ikke længere er synlige tilbageværende tegn på tumor, er formålet med operationen at sikre, at der også er et komplet patologisk respons, idet efterladt tumorvæv er forbundet med høj risiko for lokalt recidiv. 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 markør, forudsat, at denne var placeret i centrum af tumor. Operationsplanlægning drøftes ved multidiciplinær teamkonference (MDT).

Bemærkninger og overvejelser

Globalt pågår diverse studier med henblik på at finde andre metoder til at sikre pCR end kirurgi.
I et studie af Pfob A et al har man undersøgt hvorvidt vacuum assisteret biopsi (VAB) i kombination med multivariate algortimer kunne identificere patienter med pCR i brystet. Materiale fra 457 patienter blev anvendt og alle modeller viste en relativt lav falsk negativ rate (mellem 0 og 4.6%) ift billedundersøgelse (26%) og VAB alene (17%). Specificiteten (52-67%) var dog inferiør ift. VAB alene (89%). Håndtering af axil er ikke inkluderet i studiet (222) [3].Der er dog endnu ingen studier, hvor metoden har været efterprøvet

Der findes flere anvendelige markeringsmetoder til markering af tumor før NACT, så som coil-markering med efterfølgende markering af den coil-markerede tumor efter NACT med radioaktivt jodkorn eller Franks Nål eller markering med radioaktivt jod-korn før NACT (kræver tilladelse fra Statens Institut for Strålebeskyttelse (SIS)). Der foreligger ikke tilstrækkelig evidens for at anbefale en af disse metoder frem for en anden. For markering af tumor før NACT henvises i øvrigt til retningslinjer for udredning og diagnostik.

24. Områder med suspekte/maligne mikroforkalkninger set på mammografi før NACT skal håndteres kirurgisk efter NACT, uafhængigt af evt. komplet respons på MR og/eller konventionel mammografi (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Et retrospektivt studie af Feliciano et al. inkluderede brystkræftpatienter, der fik påvist forkalkninger svt. tumorlejet, ved MR og mammografi, enten præ-NACT og/eller efter behandling. Alle fik foretaget MR og mammografi før og efter NACT behandling. I alt 90 patienter blev inkluderet i studiet. Komplet respons ved MR blev observeret hos 44% og pCR blev opnået hos 32%. Der var ingen signifikant sammenhæng mellem ændringer i mikroforkalkninger og pCR (p=0.06) [2b].
Konklusionen på studiet var, at selvom mikroforkalkninger, set på mammografi post NACT, kan være associeret med benigne forandringer, forudsiger manglende opladning på MR, post-NACT, ikke fravær af residual tumor med tilstrækkelig sikkerhed. Man kan således ikke undlade excision af suspekte/maligne mikroforkalkninger set på mammografi præ/post NACT(223).

Patientværdier og – præferencer

Der findes ingen studier over patientpræferencer. Det vurderes, at hensynet til det samlede udfald og risikoen for tilbagefald at sygdommen skal vægtes højere end hensynet til, at enkelte patienter vil foretrække mindst mulig operation.

Rationale

Selvom mikroforkalkninger, set på mammografi post NACT, kan være associeret med benigne forandringer, forudsiger manglende opladning på MR, post-NACT, ikke fravær af residual tumor med tilstrækkelig sikkerhed. Man kan således ikke undlade excision af suspekte/maligne mikroforkalkninger set på mammografi præ/post NACT.

Bemærkninger og overvejelser

Ingen

25. Hos patienter, der er klinisk og ultrasonisk node negative før NACT, udføres aksilstatuering med SN procedure efter NACT (A)

- **Ved non-detektion statueres patienten med four-node sampling (D)**

- **Palpationssuspekte lymfeknuder ved sampling betragtes som SN og undersøges histopatologisk som dette**

Litteratur og evidensgennemgang

Seks metaanalyser har undersøgt detektionsraten for SN efter NACT. Disse inkluderer hhv. 27 studier med 2198 patienter (224) [1a], 21 studier med 1273 patienter (225) [1a], 24 studier med 1799 patienter (226) [1a], 10 studier med 449 patienter (227) [1a],16 studier med 1456 patienter (228) og 79 studier med 10.680 patienter (229) [1a] i analyserne. Der findes i alle seks metaanalyser en høj detektionsrate på hhv. 90,9%, 90%, 89,6%, 94,4%, 96% og 90,6 %. SN proceduren må derfor anses for gennemførlig efter NACT. Fire af metaanalyserne inkluderer både cN0 og cN1 patienter, og finder en falsk negativ rate (FNR) på 8 - 12% hvis SN proceduren udføres efter NACT(224-229). Dette er væsentligt højere end hvad der accepteres for SN proceduren ved primær operativ behandling af brystkræft. FNR varierer dog mellem patienter med cN0 og cN1 sygdom før NACT. Metaanalysen af Tan et al fra 2011, som udelukkende inkluderer patienter med cN0 sygdom efter NACT(227), finder en FNR på 7,4%. En metaanalyse fra 2016 af Geng et al (228) [1a] inkluderer udelukkende patienter, der var cN0 før NACT og finder en FNR på 6%. Det største enkeltcenter studie i denne metaanalyse er et retrospektivt studie, der inkluderer 575 patienter og sammenligner FNR for SN proceduren efter NACT hos patienter, der er cN0 før NACT, med FNR for SN proceduren ved primær kirurgi. Studiet finder en FNR på 5,9% for SN efter NACT, hvilket ikke er signifikant forskelligt fra FNR for patienter i studiet med SN proceduren ved primær kirurgi, hvor FNR er 4,1% (230) [2b]. I det prospektive franske multicenter studie, GANEA2, blev 419 klinisk node negative patienter udelukkende aksilstatueret med SN proceduren efter NACT. Der blev kun observeret et aksilrecidiv efter 3 års follow-up(204). FNR for SN proceduren udført efter NACT hos patienter der er cN0 før NACT er således ikke højere end for SN proceduren ved primær kirurgi. Det anses derfor for sikkert at udføre aksilstatuering med SN procedure efter NACT hos patienter der er cN0 før NACT. Det anbefales derfor at udføre SN proceduren efter NACT hos patienter der er cN0 før NACT.

Patientværdier og – præferencer

Der blev lagt vægt på, at en aksilstatuering efter NACT vil kunne spare patienten for et operativt indgreb før NACT.

Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at aksilrømning er forbundet med betydelige senfølger(97). Da SN proceduren efter NACT, hos patienter der er cN0 før NACT har tilstrækkelig lav FNR, kan det gøres uden at det forringer prognosen.
Der foreligger ikke evidens for sikkerheden ved four node sampling hos klinisk node negative patienter efter NACT. Studier over denne procedure ved non-detektion af SN ved primær kirurgi viser dog en lav FNR, og det antages derfor, efter ekspertvurdering, at proceduren også kan anvendes efter NACT

Bemærkninger og overvejelser

Ingen.

26. Hos patienter, der var klinisk node positive før NACT, udføres aksilstatuering med SN procedure og fjernelse af markeret lymfeknude efter NACT (B)

27. Såfremt der er maligne tumorceller i FNA fra markeret lymfeknude efter NACT udføres ikke SN procedure men ALND (B)

28. Hvis den markerede lymfeknude ikke kan identificeres efter NACT, foretages aksilrømning (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Der er publiceret fire prospektive studier, der undersøger sikkerheden af SN proceduren efter neoadjuverende behandling (NACT) hos patienter, der er cN1- N2 med biopsi-verificeret spredning til aksillens lymfeknuder før NACT. I det amerikanske ACOSOC Z1071 studie havde 687 brystkræft patienter med biopsi-verificerede metastaser til aksillen før NACT efterfølgende cN0 sygdom og fik foretaget SN procedure og ALND. Detektionsraten var 92,9% og FNR 12,6(202). I det tyske SENTINA studie havde en gruppe på 360 patienter biopsiverificerede metastaser til aksillen før NACT og efterfølgende cN0 sygdom. I denne gruppe fandt man en detektionsrate på 80% og en FNR på 14% ved den efterfølgende SN procedure og ALND(202). Det Canadiske SN-FNAC studie inkluderede 153 patienter og fandt en SN detektionsrate på 87,6% og en FNR på 13,3%(205). FNR kunne dog sænkes til 9,6%, hvis patienter med isolerede tumorceller i SN betragtes som node positive. I det franske GANEA2 studie blev der inkluderet 351 patienter som var klinisk node positive før NACT, som blev statueret med SN procedure og ALND efter NACT. Detektionsraten var 79,5% og FNR var 11,9%(204). Der er i alle fire studier en tendens til en lavere FNR, hvis der fjernes flere SN, samt ved brug af to tracere. Det er dog ofte ikke teknisk muligt at fjerne mere end 1 – 2 SN under operationen, hvorved FNR ikke bliver tilstrækkelig lav. Endelig viser en metaanalyse over 19 studier med i alt 3398 patienter med node-positiv aksil før NACT, en detektionsrate for SN proceduren efter NACT på 91% samt en FNR på 13% (231)[1a]. Senest er der i 2019 publiceret yderligere en metaanalyse over 17 studier og samlet 2154 patienter, som undersøger detektionsraten og FNR for SN proceduren hos patienter der er cN+ før NACT. Metaanalysen inkluderer bl.a. de ovennævnte studier. Detektionsraten var 89% og FNR var 17% (232) [1a]. FNR ligger i både metaanalyser og i de fire prospektive studier væsentlig højere, end hvad der accepteres for SN proceduren ved primær operativ behandling [1a]. Studier tyder på, at markering og fjernelse af den lymfeknude, der er positiv før NACT, sammen med SN efter NACT (kaldet targeted axillary dissection (TAD)) kan sænke FNR for aksilstatuering efter NACT til samme niveau eller lavere som for SN proceduren ved primær kirurgi. Et systematisk review og metaanalyse fra 2022 inkluderer i alt 30 studier, hvor cN+ patienter som tilbydes NACT statueres med TAD. Reviewet inkluderer i alt 1920 patienter, hvoraf 849 for foretaget ALND. Der findes en samlet FNR for studierne på 5,5%(233). Et andet systematisk review fra 2021 inkluderer 16 studier og finder en FNR for TAD på mellem 0 og 20%(234). De højeste FNR i dette review findes hos patienter med N2 eller N3 sygdom før NACT, hvilket er en meget lille gruppe af de inkluderede patienter. De fleste inkluderede studier er i øvrigt små og inkluderer mellem 1 og 118 patienter
Siden er det hollandske prospektive RISAS studie blevet publiceret, hvilket er det største studie til dato som undersøger FNR ved TAD. Studiet inkluderer en subgruppe på 174 patienter som bliver aksilstatueret med TAD og efterfølgende ALND. Her finder man en FNR på 2,5%(235).

Der findes endnu kun begrænset evidens over risikoen for aksilrecidiv efter statuering med TAD uden efterfølgende ALND. Et abstract fra SABCS 2022 (GS4-02) over EUBREAST-06 studiet viste at kun 0,5% af 478 cN+ patienter statueret med TAD efter NACT uden efterfølgende ALND udviklede aksilrecidiv efter 3 års opfølgning. Recidivraten efter TAD undersøges desuden i det igangværende prospektive hollandske MINIMAX studie (clinicaltrials.gov ID NCT04486495) samt I det europæiske prospektive multicenterstudie AXSANA (clinicaltrials.gov ID NCT04373655).
På baggrund af den lave FNR og den lave risiko for aksilrecidiv, når man undlader ALND hos patienter, der ikke længere har metastaser i lymfeknuder fjernet ved TAD konkluderes det, at det er sikkert at udføre aksilstatuering med TAD efter NACT hos patienter der er cN+ før NACT. På grund af den høje FNR for SN proceduren alene hos denne patientgruppe bør ALND udføres ved non-detektion af den markerede lymfeknude. FNR for aksilstatuering med fjernelse af den markerede lymfeknude uden SN procedure er undersøgt i både det hollandske studie (Donker M et al. Ann Surg. 2015;261(2):378-82) samt i studiet af Caudle et al(236). Her var FNR kun hhv. 7% og 4,2%. Dette tyder på, at FNR fortsat er acceptabel lav ved non-detektion af SN, under forudsætning af at den markerede lymfeknude er fjernet og ALND er således ikke indiceret i denne situation.

Patientværdier og præferencer

ALND er forbundet med en betydelig risiko for senfølger(60, 94). Aksilstatuering med TAD efter NACT vil reducere antallet af ALND. Patienterne vil fortsat få tilbudt lymfeknude bestråling, men det er vist at denne behandling er forbundet med lavere risiko for senfølger(237), hvilket må være at foretrække. Der blev desuden lagt vægt på, at aksilstatuering efter NACT vil kunne spare patienten for et operativt indgreb før NACT. Risikoen for senfølger efter TAD er ukendt, men forventes at være tilsvarende senfølger efter SLND. Senfølger efter TAD bliver aktuelt undersøgt i det Hollandske MINIMAX studie (clinicaltrials.gov ID NCT04486495)

Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at ALND er forbundet med betydelige senfølger(60, 94). Patienter, der konverterer fra cN+ før NACT til node negative efter NACT, kan spares en ALND. Da TAD efter NACT hos patienter der er cN+ før NACT har tilstrækkelig lav FNR, kan det gøres uden at det forringer prognosen.

Bemærkninger og overvejelser

Der findes flere anvendelige markeringsmetoder af suspekt lymfeknude, enten som to-steps procedure med coil-markering af den metastatiske lymfeknude før NACT og remarkering efter NACT med radioaktivt jodkorn, Franks Nål eller blækmarkering på huden, eller som et-step markering med radioaktivt jod-korn eller SAVI Scout® før NACT. Der foreligger ikke tilstrækkelig evidens for at anbefale en af disse metoder frem for en anden(238). Studier har dog vist meget varierende detektionsrate for den markerede lymfeknude ved remarkering før operation (to-steps procedure)(239, 240). Danske upublicerede data peger på en højere detektionsrate ved en-steps markering og en signifikant lavere detektionsrate ved blækmarkering på huden sammenlignet med andre to-steps markeringer, hvilket bør være vejledende for valg af markeringsmetode

29. Aksilrømning udføres hos alle med maligne tumorceller i lymfeknuderne efter NACT (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingerne er baseret på et stort randomiseret studium og et stort retrospektivt kohortestudium. Tilbageværende tumorvæv i lymfeknuder efter NACT anses for at repræsentere kemoterapi-resistent sygdom, og patienter, hvor noget sådant kan påvises, har en dårligere overlevelse. Det er således vist i det amerikanske NSABP B18 studium, hvor der randomiseredes mellem adjuverende og neoadjuverende kemoterapi, at patienter med såvel makro- som mikrometastaser (< 2 mm) og såkaldte mini-mikrometastaser (< 1 mm) efter NACT havde en sammenlignelig dårligere overlevelse, som var signifikant dårligere end overlevelsen hos patienter, der efter NACT var node negative (241) [1b]. Det er også påvist, at patienter med mikrometastaser og isolerede tumorceller (ITC) efter NACT også har en høj forekomst af non-SN metastaser(242). I det retrospektive kohortestudium på 702 patienter fra MSKCC, fandt man således non-SN-metastaser hos 64% af de patienter, der havde mikrometastaser i SN og hos 17% i gruppen med alene ITC i SN [2b]. Det skal dog nævnes, at resultatet i ITC-gruppen var baseret på små tal (1 af 6 patienter). Der er ikke evidens for, at man kan tillade sig at undlade at foretage aksilrømning hos patienter, der efter NACT har påviselig tumorvækst i lymfeknuder (ITC eller mikrometastaser). Der er i Italien et ikke-randomiseret studium (NEONOD 2), hvor man udfører aksilrømning ved makrometastaser i SN, men ikke yderligere operation eller anden regional behandling hos patienter med ITC eller mikrometastaser(243). Flere studier har fokus mod at erstatte aksilrømning med strålebehandling, som i AMAROS studiet (Bartels et al, JCO, 2022, nov 16), ved begrænset tilstedeværelse af tumor i SN. 10 års follow-up på i AMAROS studiet viser, at 0,93 % fik axil recidiv efter axilrømning og 1,82% fik axil recidiv efter udelukkende bestråling af axillen. Der var ingen forskel i overall survival eller diseasefree survival. I det amerikanske ALLIANCE A011 202 studium (ClinicalTrials.gov identifier: NCT01901094), randomiseres patienter med mikro- eller makrometastaser til ikke yderligere operation med level I aksilbestråling eller aksilrømning. Patienter med ITC behandles som node negative. Der er planlagt indgang af 2900 patienter i studiet, som har recidivfri overlevelse som endemål. TAXIS trial er et sammenligneligt studium, der er aktivt i Schweiz, Østrig, Ungarn og Italien (ClinicalTrials.gov identifier: NCT03513614). Heri indgår ITC dog også i randomiseringen. Med baggrund i bl.a. SENOMAC studiet er der planlagt yderligere et studium, hvor der randomiseres mellem aksilrømning og aksillær bestråling af level I ved metastaser i SN (ITC, mikro- og makrometastaser) efter NACT. Dette studium er ikke aktivt endnu. Spørgsmålet om håndtering af aksillen ved node positivitet efter NACT er ikke specifikt inddraget i ret mange internationale guidelines. Det er således ikke omtalt i hverken de tyske AGO-guidelines (244) [5] eller de engelske NICE-guidelines (National Guidelines, NICE 2018) [5]. Derimod er der taget specifik stilling til spørgsmålet i en helt ny engelsk retningslinje om NACT udgivet af the Association of Breast Surgery, Faculty of Clinical Oncology, og the Royal College of Radiologists(245). Heri anbefales aksilrømning ved tilstedeværelse af tumor i SN efter NACT. Man vurderer, at der på nuværende tidspunkt ikke er evidens for at handle anderledes, og således er aksilbestråling ikke et gyldigt alternativ.

Patientværdier og – præferencer

Med den foreliggende evidens vurderes at den forøgede risiko for tilbagefald og død taler klart imod at undlade aksilrømning ved fund at metastasering i SN, og derfor vægtes patientpræferencer lavt i denne anbefaling.

Rationale

Det er vurderingen, at fund af tumorvæv i en lymfeknude efter NACT må opfattes som udtryk for, at tumortypen har været mindre modtagelig for den givne kemoterapi, og det vægtes derfor højt, at der udføres så radikal lokoregional behandling som muligt.

Bemærkninger og overvejelser

Anbefalingen ligger helt i tråd med hidtidig praksis på området. Opmærksomheden vil være rettet mod udfaldet af de foreliggende randomiserede studier samt resultater af danske opgørelser af DBCGs materiale om fund af yderligere metastaser ved ALND Enhver form for spredning til lymfeknude efter NACT skal af patologerne kodes: Metastase, karcinom

30. Ved afslutning af neoadjuverende kemoterapi oplyses det fra onkologerne hvornår følgerne af den neoadjuverende behandling tidligst tillader kirurgi. Operation bør derefter tilbydes indenfor 2 uger (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen bygger på 9 publikationer – heraf et systematisk review og metaanalyse og 8 retrospektive kohortestudier.

Der foreligger relativt sparsom evidens for det optimale tidsinterval mellem NACT og operation. Den tungeste evidens findes et systematisk review og metaanalyse publiceret i 2021 (246) [2a]. Analysen inkluderer 8794 patienter, der alle har modtaget neoadjuverende kemoterapi for brystkræft stadium I-III. Man sammenholder overall survival (OS), disease free survival (DFS) og raten for komplet patologisk respons hos patienter, der enten er opereret før eller efter 8. uge efter endt NACT. Opgørelsen finder at operation før 8. uge er associeret med bedre OS og DFS, men at der ikke synes at være en overlevelsesgevinst ved at tilbyde operation tidligere end 4 uger efter endt behandling. Evidensen er samlet fra 5 studier publiceret frem til oktober 2020. Desværre er der relativt stor heterogenicitet blandt de inkluderede studier, og selvom alle patienter har modtaget et kemoterapiregime baseret på anthracyklin og taxan, foreligger der hverken oplysninger om sekventeringen af behandlingen eller om taxan-behandlingen er giver ugentligt eller hver 3. uge.

Udover studierne i ovenstående metaanalyse, findes der et mindre antal publikationer, der undersøger effekten af tid mellem kirurgi og prognose. 4 retrospektive studier, der samlet inkluderer 1344 patienter, som alle har gennemgået neoadjuverende kemoterapi finder alle, at kirurgi indenfor 6 uger efter endt NACT synes at have en gunstig effekt på overlevelsen, både hvad angår OS og DFS/RFS (247-250) [2b]. Fælles for disse studier er, at dataindsamlingen er for en længere årrække, og der foreligger insufficiente oplysninger om de anvendte kemoterapiregimer, herunder især oplysninger om hvorvidt taxanbehandling er givet ugentligt.

Der eksisterer yderligere et retrospektivt studie som har undersøgt den prognostiske betydning af længden af tidsinterval mellem NACT og operation (251) [2b]. Studiet inkluderede 1101 patienter, som blev inddelt i tre grupper efter længden af tidsinterval: under 4 uger, 4 – 6 uger og > 6 uger efter afsluttet NACT. Der blev ikke fundet signifikant forskel på recidiv-fri overlevelse eller overall survival. Dog var der en tendens til ringere overlevelse, hvis patienterne blev opereret > 8 uger efter afsluttet NACT. Det skal bemærkes, at patienterne

blev behandlet mellem 1995 – 2007, og behandlingen svarer derfor ikke til de moderne behandlingsregimer. Der var desuden ikke anført, hvad der var årsag til eventuel forsinkelse af operation.

4 studier har undersøgt sammenhængen mellem tid fra NACT til kirurgi og komplikationsrater – der er tale om retropsektive opgørelser der samlet inkluderer 2075 patienter (249, 250, 252, 253) [2b]. Der er generelt divergens mellem resultaterne af disse opgørelser. De to største materialer finder, at der ikke er signifikant forskel i forekomsten af komplikationer ved kirurgi før eller efter 4. uge(252, 253). Et andet studie fra 2020 med 392 patienter viser derimod, at kirurgi tidligere end 4. uger efter endt NACT synes at være forbundet med en øget risiko for postoperative komplikationer, dog er 58% af de registrerede komplikationer seromdannelse(250). Et sidste studie fra 2021 som inkluderer 422 patienter finder at risikoen for komplikationer synes at være lavere 3 uger efter NACT(249). Samlet er der således ingen af studierne der påviser en signifikant forøget risiko for alvorlige komplikationer ved et kort interval mellem NACT og kirurgisk behandling, hvorfor det synes sikkert at tilbyde operation i intervallet 3-4 uger efter endt behandling. For disse publikationer gælder også, at der ikke foreligger tilstrækkelige oplysninger om det anvendte regime for kemoterapi.

Patientværdier og præferencer

Det antages at patienter foretrækker et forløb planlagt, så det giver færrest mulige komplikationer, uden at det går ud over prognosen.

Rationale

På baggrund af den foreliggende evidens for den prognostiske betydning af tidsintervallet mellem NACT og operation, synes det hensigtsmæssigt, at patienter tilbydes kirurgi senest 4-6 uger efter endt kemoterapi. Der er imidlertid ikke tilstrækkelige oplysninger i de publicerede studier til at afgøre, om dette tidsinterval også er optimalt, hvis den sidste del af den neoadjuverende behandling gives ugentligt. For at imødekomme denne usikkerhed baseres anbefaling 29 på nuværende klinisk praksis, hvor onkologerne oplyser hvornår effekten af den givne kemoterapi forventes at være aftaget så meget, at kirurgi skønnes tilladeligt. Ved kirurgi indenfor 2 uger fra dette tidspunkt, vil patienterne som udgangspunkt blive opereret indenfor intervallet 4-6 uger efter endt NACT. Samtidig synes denne praksis at være sikker i forhold til komplikationsrisici baseret på den tilgængelige evidens.

Operation efter NACT bør times således, at man opnår mindst mulig komplikationsrate, men samtidig ikke forsinkes så meget, at det forringer prognosen.

Bemærkninger og overvejelser

Ingen.

4. Referencer

1. Brystkræft DKf. National årsrapport 2021. RKKP's Videnscenter; 2021.
2. Jensen MB, Ejlertsen B, Mouridsen HT, Christiansen P, Danish Breast Cancer Cooperative G. Improvements in breast cancer survival between 1995 and 2012 in Denmark: The importance of earlier diagnosis and adjuvant treatment. Acta Oncol. 2016;55 Suppl 2:24-35.
3. De la Cruz Ku G, Karamchandani M, Chambergo-Michilot D, Narvaez-Rojas AR, Jonczyk M, Principe-Meneses FS, et al. Does Breast-Conserving Surgery with Radiotherapy have a Better Survival than Mastectomy? A Meta-Analysis of More than 1,500,000 Patients. Ann Surg Oncol. 2022;29(10):6163-88.
4. Christiansen P, Mele M, Bodilsen A, Rocco N, Zachariae R. Breast-Conserving Surgery or Mastectomy?: Impact on Survival. Ann Surg Open. 2022;3(4):e205.
5. Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. Lancet. 2011;378(9804):1707-16.
6. Blichert-Toft M, Nielsen M, DÃ¼ring M, MÃ¸ller S, Rank F, Overgaard M, et al. Long-term results of breast conserving surgery vs. mastectomy for early stage invasive breast cancer: 20-year follow-up of the Danish randomized DBCG-82TM protocol. Acta Oncologica. 2008;47(4):672-81.
7. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. The New England journal of medicine. 2002;347(16):1233-41.
8. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. The New England journal of medicine. 2002;347(16):1227-32.
9. Christiansen P, Carstensen SL, Ejlertsen B, Kroman N, Offersen B, Bodilsen A, et al. Breast conserving surgery versus mastectomy: overall and relative survivalâ€"a population based study by the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). Acta Oncologica. 2018;57(1):19-25.
10. Fancellu A, Houssami N, Sanna V, Porcu A, Ninniri C, Marinovich ML. Outcomes after breast-conserving surgery or mastectomy in patients with triple-negative breast cancer: meta-analysis. Br J Surg. 2021;108(7):760-8.
11. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-updagger. Ann Oncol. 2019;30(8):1194-220.
12. Veronesi P, De Lorenzi F, Loschi P, Rietjens M, Veronesi U. Current Trends in the Oncologic and Surgical Managements of Breast Cancer in Women with Implants: Incidence, Diagnosis, and Treatment. Aesthetic Plast Surg. 2016;40(2):256-65.
13. Serritzlev MS, Lorentzen AK, Matthiessen LW, Holmich LR. Capsular contracture in patients with prior breast augmentation undergoing breast conserving therapy and irradiation. J Plast Surg Hand Surg. 2020;54(4):225-32.
14. Tokin CA, Wallace AM. Breast cancer presenting within or adjacent to the breast implant capsule: a case series and clinical recommendations. Clin Breast Cancer. 2012;12(4):296-9.
15. Rekonstruktionskirurgi DSfP-o. DSPR.dk 2023 [Available from: https://dspr.dk/.
16. Winters ZE, Horsnell J, Elvers KT, Maxwell AJ, Jones LJ, Shaaban AM, et al. Systematic review of the impact of breast-conserving surgery on cancer outcomes of multiple ipsilateral breast cancers. 2018:162-74.
17. Goldhirsch a, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, ThÃ¼rlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International

Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. Annals of Oncology : Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2013;24(9):2206-23.
18. KadioÄŸlu Hs, YÃ¼cel S, Yildiz Å, Bozkurt S, Ersoy YE, SaÄŸlam E, et al. Feasibility of breast conserving surgery in multifocal breast cancers. The American Journal of Surgery. 2014;208(3):457-64.
19. Lynch SP, Lei X, Hsu L, Meric-Bernstam F, Buchholz TA, Zhang H, et al. Breast Cancer Multifocality and Multicentricity and Locoregional Recurrence. The oncologist. 2013;18(11):1167-73.
20. Neri A, Marrelli D, Megha T, Bettarini F, Tacchini D, De Franco L, et al. â€œClinical significance of multifocal and multicentric breast cancers and choice of surgical treatment: a retrospective study on a series of 1158 casesâ€. BMC Surgery. 2015;15(1):1.
21. Wolters R, WÃ¶ckel A, Janni W, Novopashenny I, Ebner F, Kreienberg R, et al. Comparing the outcome between multicentric and multifocal breast cancer: What is the impact on survival, and is there a role for guideline-adherent adjuvant therapy? A retrospective multicenter cohort study of 8,935 patients. Breast cancer research and treatment. 2013;142(3):579-90.
22. Savioli F, Seth S, Morrow E, Doughty J, Stallard S, Malyon A, et al. Extreme Oncoplasty: Breast Conservation in Patients with Large, Multifocal, and Multicentric Breast Cancer. Breast Cancer (Dove Med Press). 2021;13:353-9.
23. Fang M, Zhang X, Zhang H, Wu K, Yu Y, Sheng Y. Local Control of Breast Conservation Therapy versus Mastectomy in Multifocal or Multicentric Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Breast Care (Basel). 2019;14(4):188-93.
24. Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML, Morrow M. The association of surgical margins and local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy: a meta-analysis. Ann Surg Oncol. 2014;21(3):717-30.
25. Bodilsen A, Bjerre K, Offersen VB, Vahl P, Amby N, Dixon JM, et al. Importance of margin width in breast-conserving treatment of early breast cancer. Journal of surgical oncology. 2016;113(6):609-15.
26. Yoon AP, Qi J, Brown DL, Kim HM, Hamill JB, Erdmann-Sager J, et al. Outcomes of immediate versus delayed breast reconstruction: Results of a multicenter prospective study. Breast. 2018;37:72-9.
27. Dixon JM, Thomas J, Kerr GR, Williams LJ, Dodds C, Kunkler IH, et al. A study of margin width and local recurrence in breast conserving therapy for invasive breast cancer. Eur J Surg Oncol. 2016;42(5):657-64.
28. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, Harris JR, Khan Sa, Horton J, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2014;32(14):1507-15.
29. Bundred JR, Michael S, Stuart B, Cutress RI, Beckmann K, Holleczek B, et al. Margin status and survival outcomes after breast cancer conservation surgery: prospectively registered systematic review and meta-analysis. BMJ. 2022;378:e070346.
30. Holland R, Connolly JL, Gelman R, Mravunac M, Hendriks JH, Verbeek AL, et al. The presence of an extensive intraductal component following a limited excision correlates with prominent residual disease in the remainder of the breast. J Clin Oncol. 1990;8(1):113-8.
31. Chen JY, Huang YJ, Zhang LL, Yang CQ, Wang K. Comparison of Oncoplastic Breast-Conserving Surgery and Breast-Conserving Surgery Alone: A Meta-Analysis. J Breast Cancer. 2018;21(3):321-9.
32. De Lorenzi F, Loschi P, Bagnardi V, Rotmensz N, Hubner G, Mazzarol G, et al. Oncoplastic Breast-Conserving Surgery for Tumors Larger than 2 Centimeters: Is it Oncologically Safe? A Matched-Cohort Analysis. Annals of surgical oncology. 2016;23(6):1852-9.
33. Mohamedahmed AYY, Zaman S, Zafar S, Laroiya I, Iqbal J, Tan MLH, et al. Comparison of surgical and oncological outcomes between oncoplastic breast-conserving surgery versus conventional breast-conserving surgery for treatment of breast cancer: A systematic review and meta-analysis of 31 studies. Surg Oncol. 2022;42:101779.

34. De Lorenzi F, Hubner G, Rotmensz N, Bagnardi V, Loschi P, Maisonneuve P, et al. Oncological results of oncoplastic breast-conserving surgery: Long term follow-up of a large series at a single institution: A matched-cohort analysis. Eur J Surg Oncol. 2016;42(1):71-7.
35. Mansell J, Weiler-Mithoff E, Stallard S, Doughty JC, Mallon E, Romics L. Oncoplastic breast conservation surgery is oncologically safe when compared to wide local excision and mastectomy. Breast. 2017;32:179-85.
36. De Lorenzi F, Hubner G, Rotmensz N, Bagnardi V, Loschi P, Maisonneuve P, et al. Oncological results of oncoplastic breast-conserving surgery: Long term follow-up of a large series at a single institution. European Journal of Surgical Oncology (EJSO). 2016;42(1):71-7.
37. De Lorenzi F, Loschi P, Bagnardi V, Rotmensz N, Hubner G, Mazzarol G, et al. Oncoplastic Breast-Conserving Surgery for Tumors Larger than 2 Centimeters: Is it Oncologically Safe? A Matched-Cohort Analysis. Annals of Surgical Oncology. 2016;23(6):1852-9.
38. Chen J-Y, Huang Y-J, Zhang L-L, Yang C-Q, Wang K. Comparison of Oncoplastic Breast-Conserving Surgery and Breast-Conserving Surgery Alone: A Meta-Analysis. Journal of Breast Cancer. 2018;21(3):321.
39. Rose M, Svensson H, Handler J, Hoyer U, Ringberg A, Manjer J. Oncoplastic Breast Surgery Compared to Conventional Breast-Conserving Surgery With Regard to Oncologic Outcome. Clin Breast Cancer. 2019;19(6):423-32 e5.
40. Heeg E, Jensen MB, Holmich LR, Bodilsen A, Tollenaar R, Laenkholm AV, et al. Rates of re-excision and conversion to mastectomy after breast-conserving surgery with or without oncoplastic surgery: a nationwide population-based study. Br J Surg. 2020;107(13):1762-72.
41. Kosasih S, Tayeh S, Mokbel K, Kasem A. Is oncoplastic breast conserving surgery oncologically safe? A meta-analysis of 18,103 patients. Am J Surg. 2020;220(2):385-92.
42. Benjamin MA, Sinnott C, Bawa S, Kaufman DI, Guarino K, Addona T. Re-excision Rate after Partial Mastectomy in Oncoplastic Breast-Conserving Surgery: A Single-Institutional Experience and Review of the Literature. Ann Plast Surg. 2019;82(4S Suppl 3):S170-S2.
43. Hasan MT, Hamouda M, Khashab MKE, Elsnhory AB, Elghamry AM, Hassan OA, et al. Oncoplastic versus conventional breast-conserving surgery in breast cancer: a pooled analysis of 6941 female patients. Breast Cancer. 2023;30(2):200-14.
44. Klit A, Tvedskov TF, Kroman N, Elberg JJ, Ejlertsen B, Henriksen TF. Oncoplastic breast surgery does not delay the onset of adjuvant chemotherapy: a population-based study. Acta Oncol. 2017;56(5):719-23.
45. Cruz DL, Blankenship SA, Chatterjee A, Geha R, Nocera N, Czerniecki BJ, et al. Outcomes After Oncoplastic Breast-Conserving Surgery in Breast Cancer Patients: A Systematic Literature Review. Annals of Surgical Oncology. 2016;23(10):3247-58.
46. Hauerslev KR, Overgaard J, Damsgaard TE, Hvid HM, Balling E, Fischer L, et al. Oncoplastic breast surgery versus conventional breast conserving surgery - a prospective follow-up study of subjective loco-regional late morbidity. Acta Oncol. 2021;60(6):750-9.
47. Volders JH, Negenborn VL, Haloua MH, Krekel NMA, JÃ³Åºwiak K, Meijer S, et al. Cosmetic outcome and quality of life are inextricably linked in breast-conserving therapy. Journal of surgical oncology. 2017;115(8):941-8.
48. Gilmour A, Cutress R, Gandhi A, Harcourt D, Little K, Mansell J, et al. Oncoplastic breast surgery: A guide to good practice. Eur J Surg Oncol. 2021;47(9):2272-85.
49. James R, McCulley SJ, Macmillan RD. Oncoplastic and reconstructive breast surgery in the elderly. Br J Surg. 2015;102(5):480-8.
50. Moody AM, Mayles WP, Bliss JM, A'Hern RP, Owen JR, Regan J, et al. The influence of breast size on late radiation effects and association with radiotherapy dose inhomogeneity. Radiother Oncol. 1994;33(2):106-12.

51. Ettinger RE, Agarwal S, Izenberg PH, Beil RJ, Sherick DG. Bilateral Reduction Mammaplasty as an Oncoplastic Technique for the Management of Early-Stage Breast Cancer in Women with Macromastia. Eplasty. 2016;16:e5.
52. Kole AJ, Kole L, Moran MS. Acute radiation dermatitis in breast cancer patients: challenges and solutions. Breast Cancer (Dove Med Press). 2017;9:313-23.
53. Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis. Cancer. 2006;106(1):4-16.
54. DiSipio T, Rye S, Newman B, Hayes S. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol. 2013;14(6):500-15.
55. Mottura AA, Del Castillo R. Transaxillary breast augmentation: two breast cancer patients with successful sentinel lymph node diagnosis. Aesthetic Plast Surg. 2007;31(5):544-9; discussion 50-2.
56. Weck Roxo AC, Aboudib JH, De Castro CC, De Abreu ML, Camoes Orlando MM. Evaluation of the effects of transaxillary breast augmentation on sentinel lymph node integrity. Aesthet Surg J. 2011;31(4):392-400.
57. Sado HN, Graf RM, Canan LW, Romano GG, Timi JR, Matias JE, et al. Sentinel lymph node detection and evidence of axillary lymphatic integrity after transaxillary breast augmentation: a prospective study using lymphoscintography. Aesthetic Plast Surg. 2008;32(6):879-88.
58. Munhoz AM, Aldrighi C, Ono C, Buchpiguel C, Montag E, Fells K, et al. The influence of subfascial transaxillary breast augmentation in axillary lymphatic drainage patterns and sentinel lymph node detection. Ann Plast Surg. 2007;58(2):141-9.
59. Graf RM, Canan LW, Jr., Romano GG, Tolazzi AR, Cruz GA. Re: implications of transaxillary breast augmentation: lifetime probability for the development of breast cancer and sentinel node mapping interference. Aesthetic Plast Surg. 2007;31(4):322-4.
60. Gartner R, Jensen MB, Nielsen J, Ewertz M, Kroman N, Kehlet H. Prevalence of and factors associated with persistent pain following breast cancer surgery. JAMA. 2009;302(18):1985-92.
61. Burstein HJ, Curigliano G, Thurlimann B, Weber WP, Poortmans P, Regan MM, et al. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. Ann Oncol. 2021;32(10):1216-35.
62. Chagpar A, Martin RC, Chao C, Wong SL, Edwards MJ, Tuttle T, et al. Validation of subareolar and periareolar injection techniques for breast sentinel lymph node biopsy. Archives of Surgery. 2004;139(6):614-20.
63. Ahmed M, Purushotham AD, Douek M. Novel techniques for sentinel lymph node biopsy in breast cancer: a systematic review. Lancet Oncol. 2014;15(8):e351-62.
64. Niebling MG, Pleijhuis RG, Bastiaannet E, Brouwers AH, van Dam GM, Hoekstra HJ. A systematic review and meta-analyses of sentinel lymph node identification in breast cancer and melanoma, a plea for tracer mapping. Eur J Surg Oncol. 2016;42(4):466-73.
65. Mok CW, Tan SM, Zheng Q, Shi L. Network meta-analysis of novel and conventional sentinel lymph node biopsy techniques in breast cancer. BJS Open. 2019;3(4):445-52.
66. Ahmed M, Purushotham AD, Horgan K, Klaase JM, Douek M. Meta-analysis of superficial versus deep injection of radioactive tracer and blue dye for lymphatic mapping and detection of sentinel lymph nodes in breast cancer. The British journal of surgery. 2015;102(3):169-81.
67. Bauer TW, Spitz FR, Callans LS, Alavi A, Mick R, Weinstein SP, et al. Subareolar and peritumoral injection identify similar sentinel nodes for breast cancer. Annals of surgical oncology. 2002;9(2):169-76.
68. McMasters KM, Wong SL, Martin RCG, Chao C, Tuttle TM, Noyes RD, et al. Dermal injection of radioactive colloid is superior to peritumoral injection for breast cancer sentinel lymph node biopsy: results of a multiinstitutional study. Division of Surgical Oncology, J. Graham Brown Cancer Center, Department of Surgery, Minneapolis, Minnesota, USA2001. p. 676-87.

69. Shimazu K, Tamaki Y, Taguchi T, Takamura Y, Noguchi S. Comparison between periareolar and peritumoral injection of radiotracer for sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer. Surgery. 2002;131(3):277-86.
70. Tuttle TM, Colbert M, Christensen R, Ose KJ, Jones T, Wetherille R, et al. Subareolar injection of 99mTc facilitates sentinel lymph node identification. Ann Surg Oncol. 2002;9(1):77-81.
71. Ahmed M, Purushotham AD, Horgan K, Klaase JM, Douek M. Meta-analysis of superficial versus deep injection of radioactive tracer and blue dye for lymphatic mapping and detection of sentinel lymph nodes in breast cancer. British Journal of Surgery. 2015;102(3).
72. Niebling MG, Pleijhuis RG, Bastiaannet E, Brouwers AH, van Dam GM, Hoekstra HJ. A systematic review and meta-analyses of sentinel lymph node identification in breast cancer and melanoma, a plea for tracer mapping. European Journal of Surgical Oncology (EJSO). 2016;42(4):466-73.
73. Galatius H, Holtveg HM, Folsgard SL. Anaphylactic reaction to patent blue in sentinel node biopsy. UgeskrLaeger. 2003;165:3242-3.
74. Yi M, Giordano SH, Meric-Bernstam F, Mittendorf EA, Kuerer HM, Hwang RF, et al. Trends in and outcomes from sentinel lymph node biopsy (SLNB) alone vs. SLNB with axillary lymph node dissection for node-positive breast cancer patients: experience from the SEER database. Ann Surg Oncol. 2010;17 Suppl 3(0 3):343-51.
75. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Hansen NM, Bethke KP, Rademaker AW, Ko CY, et al. Comparison of sentinel lymph node biopsy alone and completion axillary lymph node dissection for node-positive breast cancer. J Clin Oncol. 2009;27(18):2946-53.
76. Tvedskov TF, Jensen MB, Ejlertsen B, Christiansen P, Balslev E, Kroman N. Prognostic significance of axillary dissection in breast cancer patients with micrometastases or isolated tumor cells in sentinel nodes: a nationwide study. Breast Cancer Res Treat. 2015;153(3):599-606.
77. Pepels MJ, de Boer M, Bult P, van Dijck JA, van Deurzen CH, Menke-Pluymers MB, et al. Regional recurrence in breast cancer patients with sentinel node micrometastases and isolated tumor cells. Ann Surg. 2012;255(1):116-21.
78. Galimberti V, Cole BF, Zurrida S, Viale G, Luini A, Veronesi P, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2013;14(4):297-305.
79. Sola M, Alberro JA, Fraile M, Santesteban P, Ramos M, Fabregas R, et al. Complete axillary lymph node dissection versus clinical follow-up in breast cancer patients with sentinel node micrometastasis: final results from the multicenter clinical trial AATRM 048/13/2000. Ann Surg Oncol. 2013;20(1):120-7.
80. Giuliano AE, Ballman K, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, et al. Locoregional Recurrence After Sentinel Lymph Node Dissection With or Without Axillary Dissection in Patients With Sentinel Lymph Node Metastases: Long-term Follow-up From the American College of Surgeons Oncology Group (Alliance) ACOSOG Z0011 Randomized Trial. Ann Surg. 2016;264(3):413-20.
81. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. JAMA. 2011;305(6):569-75.
82. Tinterri C, Gentile D, Gatzemeier W, Sagona A, Barbieri E, Testori A, et al. Preservation of Axillary Lymph Nodes Compared with Complete Dissection in T1-2 Breast Cancer Patients Presenting One or Two Metastatic Sentinel Lymph Nodes: The SINODAR-ONE Multicenter Randomized Clinical Trial. Ann Surg Oncol. 2022;29(9):5732-44.
83. Bartels SAL, Donker M, Poncet C, Sauve N, Straver ME, van de Velde CJH, et al. Radiotherapy or Surgery of the Axilla After a Positive Sentinel Node in Breast Cancer: 10-Year Results of the Randomized Controlled EORTC 10981-22023 AMAROS Trial. J Clin Oncol. 2023;41(12):2159-65.
84. Savolt A, Peley G, Polgar C, Udvarhelyi N, Rubovszky G, Kovacs E, et al. Eight-year follow up result of the OTOASOR trial: The Optimal Treatment Of the Axilla - Surgery Or Radiotherapy after positive

sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: A randomized, single centre, phase III, non-inferiority trial. Eur J Surg Oncol. 2017;43(4):672-9.
85. Li CZ, Zhang P, Li RW, Wu CT, Zhang XP, Zhu HC. Axillary lymph node dissection versus sentinel lymph node biopsy alone for early breast cancer with sentinel node metastasis: A meta-analysis. Eur J Surg Oncol. 2015;41(8):958-66.
86. Schmidt-Hansen M, Bromham N, Hasler E, Reed MW. Axillary surgery in women with sentinel node-positive operable breast cancer: a systematic review with meta-analyses. Springerplus. 2016;5:85.
87. de Boniface J, Frisell J, Andersson Y, Bergkvist L, Ahlgren J, Ryden L, et al. Survival and axillary recurrence following sentinel node-positive breast cancer without completion axillary lymph node dissection: the randomized controlled SENOMAC trial. BMC Cancer. 2017;17(1):379.
88. de Boniface J, Filtenborg Tvedskov T, Rydén L, Szulkin R, Reimer T, Kühn T, et al. Omitting Axillary Dissection in Breast Cancer with Sentinel-Node Metastases. N Engl J Med. 2024;390(13):1163-75.
89. Appelgren M, Sackey H, Wengström Y, Johansson K, Ahlgren J, Andersson Y, et al. Patient-reported outcomes one year after positive sentinel lymph node biopsy with or without axillary lymph node dissection in the randomized SENOMAC trial. Breast. 2022;63:16-23.
90. Ahmed M, Jozsa F, Baker R, Rubio IT, Benson J, Douek M. Meta-analysis of tumour burden in pre-operative axillary ultrasound positive and negative breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat. 2017;166(2):329-36.
91. Caudle AS, Kuerer HM, Le-Petross HT, Yang W, Yi M, Bedrosian I, et al. Predicting the extent of nodal disease in early-stage breast cancer. Ann Surg Oncol. 2014;21(11):3440-7.
92. Lloyd P, Theophilidou E, Newcombe RG, Pugh L, Goyal A. Axillary tumour burden in women with a fine-needle aspiration/core biopsy-proven positive node on ultrasonography compared to women with a positive sentinel node. Br J Surg. 2017;104(13):1811-5.
93. Verheuvel NC, Voogd AC, Tjan-Heijnen VCG, Siesling S, Roumen RMH. Different outcome in node-positive breast cancer patients found by axillary ultrasound or sentinel node procedure. Breast Cancer Res Treat. 2017;165(3):555-63.
94. Mejdahl MK, Andersen KG, Gartner R, Kroman N, Kehlet H. Persistent pain and sensory disturbances after treatment for breast cancer: six year nationwide follow-up study. BMJ. 2013;346:f1865.
95. Abdullgaffar B, Gopal P, Abdulrahim M, Ghazi E, Mohamed E. The significance of intramammary lymph nodes in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. IntJSurgPathol. 2012;20(6):555-63.
96. Pugliese MS, Stempel MM, Cody Iii HS, Morrow M, Gemignani ML. Surgical management of the axilla: do intramammary nodes matter? AmJSurg. 2009;198(4):532-7.
97. Gartner R, Jensen M-BB, Nielsen J, Ewertz M, Kroman N, Kehlet H. Prevalence of and factors associated with persistent pain following breast cancer surgery. JAMA. 2009;302(18):1985-92.
98. Parmar V, Hawaldar R, Nair NS, Shet T, Vanmali V, Desai S, et al. Sentinel node biopsy versus low axillary sampling in women with clinically node negative operable breast cancer. Breast. 2013;22(6):1081-6.
99. Macmillan RD, Barbera D, Hadjiminas DJ, Rampaul RS, Lee AH, Pinder SE, et al. Sentinel node biopsy for breast cancer may have little to offer four-node-samplers. results of a prospective comparison study. Eur J Cancer. 2001;37(9):1076-80.
100. Ahlgren J, Holmberg L, Bergh J, Liljegren G. Five-node biopsy of the axilla: an alternative to axillary dissection of levels I-II in operable breast cancer. Eur J Surg Oncol. 2002;28(2):97-102.
101. Brenot-Rossi I, Houvenaeghel G, Jacquemier J, Bardou Vr-JJ, Martino M, Hassan-Sebbag N, et al. Nonvisualization of axillary sentinel node during lymphoscintigraphy: is there a pathologic significance in breast cancer? J NuclMed. 0806;44:1232-7.
102. Chakera AH, Friis E, Hesse U, Al-Suliman N, Zerahn B, Hesse B. Factors of importance for scintigraphic non-visualisation of sentinel nodes in breast cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2005;32(3):286-93.

103. Verheuvel NC, Voogd AC, Tjan-Heijnen VCG, Siesling S, Roumen RMH. Non-visualized sentinel nodes in breast cancer patients; prevalence, risk factors, and prognosis. Breast Cancer Res Treat. 2018;167(1):147-56.
104. Hamran K, Langhans L, Vejborg I, Tvedskov TF, Kroman N. The accuracy of preoperative staging of the axilla in primary breast cancer: a national register based study on behalf of Danish Breast Cancer Group (DBCG). Acta Oncol. 2017:1-4.
105. Tanaka K, Yamamoto D, Kanematsu S, Okugawa H, Kamiyama Y. A four node axillary sampling trial on breast cancer patients. Breast. 2006;15(2):203-9.
106. Macedo FI, Eid JJ, Flynn J, Jacobs MJ, Mittal VK. Optimal Surgical Management for Occult Breast Carcinoma: A Meta-analysis. Ann Surg Oncol. 2016;23(6):1838-44.
107. Hessler LK, Molitoris JK, Rosenblatt PY, Bellavance EC, Nichols EM, Tkaczuk KHR, et al. Factors Influencing Management and Outcome in Patients with Occult Breast Cancer with Axillary Lymph Node Involvement: Analysis of the National Cancer Database. Ann Surg Oncol. 2017;24(10):2907-14.
108. Ge LP, Liu XY, Xiao Y, Gou ZC, Zhao S, Jiang YZ, et al. Clinicopathological characteristics and treatment outcomes of occult breast cancer: a SEER population-based study. Cancer Manag Res. 2018;10:4381-91.
109. CANCER EJO. 13th European Breast Cancer Conference (EBCC-13) 2022 [Available from: https://event.eortc.org/ebcc13/wp-content/uploads/sites/22/2022/11/EJC-175S1-EBCC_13.pdf.
110. Marra A, Viale G, Pileri SA, Pravettoni G, Viale G, De Lorenzi F, et al. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: A comprehensive review. Cancer Treat Rev. 2020;84:101963.
111. Clemens MW, Jacobsen ED, Horwitz SM. 2019 NCCN Consensus Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL). Aesthet Surg J. 2019;39(Suppl_1):S3-S13.
112. Lauritzen E, Damsgaard TE. Use of Indocyanine Green Angiography decreases the risk of complications in autologous- and implant-based breast reconstruction: A systematic review and meta-analysis. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2021;74(8):1703-17.
113. Mureau MAM, Breast Reconstruction Guideline Working G. Dutch breast reconstruction guideline. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2018;71(3):290-304.
114. Howes BH, Watson DI, Xu C, Fosh B, Canepa M, Dean NR. Quality of life following total mastectomy with and without reconstruction versus breast-conserving surgery for breast cancer: A case-controlled cohort study. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2016;69(9):1184-91.
115. Ng SK, Hare RM, Kuang RJ, Smith KM, Brown BJ, Hunter-Smith DJ. Breast Reconstruction Post Mastectomy: Patient Satisfaction and Decision Making. Ann Plast Surg. 2016;76(6):640-4.
116. Juhl AA, Christensen S, Zachariae R, Damsgaard TE. Unilateral breast reconstruction after mastectomy - patient satisfaction, aesthetic outcome and quality of life. Acta Oncol. 2017;56(2):225-31.
117. Ochoa O, Garza R, 3rd, Pisano S, Chrysopoulo M, Ledoux P, Arishita G, et al. Prospective Longitudinal Patient-Reported Satisfaction and Health-Related Quality of Life following DIEP Flap Breast Reconstruction: Effects of Reconstruction Timing. Plast Reconstr Surg. 2022;149(5):848e-57e.
118. Xavier Harmeling J, Kouwenberg CA, Bijlard E, Burger KN, Jager A, Mureau MA. The effect of immediate breast reconstruction on the timing of adjuvant chemotherapy: a systematic review. Breast Cancer Res Treat. 2015;153(2):241-51.
119. Zhang P, Li CZ, Wu CT, Jiao GM, Yan F, Zhu HC, et al. Comparison of immediate breast reconstruction after mastectomy and mastectomy alone for breast cancer: A meta-analysis. Eur J Surg Oncol. 2017;43(2):285-93.
120. Saldanha IJ, Cao W, Broyles JM, Adam GP, Bhuma MR, Mehta S, et al. Breast Reconstruction After Mastectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Rockville (MD)2021.

121. Stefura T, Rusinek J, Wator J, Zagorski A, Zajac M, Libondi G, et al. Implant vs. autologous tissue-based breast reconstruction: A systematic review and meta-analysis of the studies comparing surgical approaches in 55,455 patients. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2023;77:346-58.
122. Alves AS, Tan V, Scampa M, Kalbermatten DF, Oranges CM. Complications of Immediate versus Delayed DIEP Reconstruction: A Meta-Analysis of Comparative Studies. Cancers (Basel). 2022;14(17).
123. Bargon CA, Young-Afat DA, Ikinci M, Braakenburg A, Rakhorst HA, Mureau MAM, et al. Breast cancer recurrence after immediate and delayed postmastectomy breast reconstruction-A systematic review and meta-analysis. Cancer. 2022;128(19):3449-69.
124. O'Connell RL, Rattay T, Dave RV, Trickey A, Skillman J, Barnes NLP, et al. The impact of immediate breast reconstruction on the time to delivery of adjuvant therapy: the iBRA-2 study. Br J Cancer. 2019;120(9):883-95.
125. Alberta Health Services. Breast Reconstruction Following Prophylactic or Therapeutic Mastectomy for Breast Cancer. 2017.
126. American Society of Plastic Surgeons. Evidence-Based Clinical Practice Guideline: Breast Reconstruction with Expanders and Implants. 2013.
127. BAPRAS, ABS. Oncoplastic Breast Reconstruction: Guidelines for Best Practice. 2012.
128. Lee BT, Agarwal JP, Ascherman JA, Caterson SA, Gray DD, Hollenbeck ST, et al. Evidence-Based Clinical Practice Guideline: Autologous Breast Reconstruction with DIEP or Pedicled TRAM Abdominal Flaps. Plast Reconstr Surg. 2017;140(5):651e-64e.
129. NASJONAL FAGLIG RETNINGSLINJE. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft. 2021.
130. National Institute for Health and Care Excellence. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management 2019.
131. Nationellt vårdprogram. Bröstcancer. 2020.
132. Quensland Health, Department of Health. Breast Reconstruction Surgery. 2019.
133. Zhong T SK, Kellett S, Boyd K, Brackstone M, Hanrahan R, Whelan T, and the Breast Reconstruction Expert Panel. Breast Cancer Reconstruction Surgery (Immediate and Delayed) Across Ontario: Patient Indications and Appropriate Surgical Options. 2016.
134. de Melo Gagliato D, Lei X, Giordano SH, Valero V, Barcenas CH, Hortobagyi GN, et al. Impact of Delayed Neoadjuvant Systemic Chemotherapy on Overall Survival Among Patients with Breast Cancer. Oncologist. 2020;25(9):749-57.
135. Colleoni M, Bonetti M, Coates AS, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Price K, et al. Early start of adjuvant chemotherapy may improve treatment outcome for premenopausal breast cancer patients with tumors not expressing estrogen receptors. The International Breast Cancer Study Group. J Clin Oncol. 2000;18(3):584-90.
136. de Boniface J, Szulkin R, Johansson ALV. Major surgical postoperative complications and survival in breast cancer: Swedish population-based register study in 57 152 women. The British journal of surgery. 2022;109(10):977-83.
137. de Boniface J, Szulkin R, Johansson ALV. Medical and surgical postoperative complications after breast conservation versus mastectomy in older women with breast cancer: Swedish population-based register study of 34 139 women. Br J Surg. 2023;110(3):344-52.
138. Murthy BL, Thomson CS, Dodwell D, Shenoy H, Mikeljevic JS, Forman D, et al. Postoperative wound complications and systemic recurrence in breast cancer. Br J Cancer. 2007;97(9):1211-7.
139. Beecher SM, O'Leary DP, McLaughlin R, Sweeney KJ, Kerin MJ. Influence of complications following immediate breast reconstruction on breast cancer recurrence rates. Br J Surg. 2016;103(4):391-8.
140. Lee KT, Jung JH, Mun GH, Pyon JK, Bang SI, Lee JE, et al. Influence of complications following total mastectomy and immediate reconstruction on breast cancer recurrence. Br J Surg. 2020;107(9):1154-62.

141. Beecher SM, O'Leary DP, McLaughlin R, Kerin MJ. The Impact of Surgical Complications on Cancer Recurrence Rates: A Literature Review. Oncol Res Treat. 2018;41(7-8):478-82.
142. Krarup PM, Nordholm-Carstensen A, Jorgensen LN, Harling H. Anastomotic leak increases distant recurrence and long-term mortality after curative resection for colonic cancer: a nationwide cohort study. Ann Surg. 2014;259(5):930-8.
143. Mirnezami A, Mirnezami R, Chandrakumaran K, Sasapu K, Sagar P, Finan P. Increased local recurrence and reduced survival from colorectal cancer following anastomotic leak: systematic review and meta-analysis. Ann Surg. 2011;253(5):890-9.
144. Nojiri T, Hamasaki T, Inoue M, Shintani Y, Takeuchi Y, Maeda H, et al. Long-Term Impact of Postoperative Complications on Cancer Recurrence Following Lung Cancer Surgery. Ann Surg Oncol. 2017;24(4):1135-42.
145. D'Souza N, Darmanin G, Fedorowicz Z. Immediate versus delayed reconstruction following surgery for breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2011(7):CD008674.
146. The NHS Information Centre for health and social care. National Mastectomy and Breast Reconstruction Audit 2011. 2011.
147. Blough JT, Vu MM, Qiu CS, Mlodinow AS, Khavanin N, Fine NA, et al. Beyond 30 Days: A Risk Calculator for Longer Term Outcomes of Prosthetic Breast Reconstruction. Plast Reconstr Surg Glob Open. 2018;6(12):e2065.
148. McCarthy CM, Mehrara BJ, Riedel E, Davidge K, Hinson A, Disa JJ, et al. Predicting complications following expander/implant breast reconstruction: an outcomes analysis based on preoperative clinical risk. Plast Reconstr Surg. 2008;121(6):1886-92.
149. Mlodinow AS, Fine NA, Khavanin N, Kim JY. Risk factors for mastectomy flap necrosis following immediate tissue expander breast reconstruction. J Plast Surg Hand Surg. 2014;48(5):322-6.
150. Tang R, Coopey SB, Colwell AS, Specht MC, Gadd MA, Kansal K, et al. Nipple-Sparing Mastectomy in Irradiated Breasts: Selecting Patients to Minimize Complications. Ann Surg Oncol. 2015;22(10):3331-7.
151. Goodwin SJ, McCarthy CM, Pusic AL, Bui D, Howard M, Disa JJ, et al. Complications in smokers after postmastectomy tissue expander/implant breast reconstruction. Ann Plast Surg. 2005;55(1):16-9; discussion 9-20.
152. Sorensen LT. Wound healing and infection in surgery. The clinical impact of smoking and smoking cessation: a systematic review and meta-analysis. Arch Surg. 2012;147(4):373-83.
153. Woerdeman LA, Hage JJ, Hofland MM, Rutgers EJ. A prospective assessment of surgical risk factors in 400 cases of skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction with implants to establish selection criteria. Plast Reconstr Surg. 2007;119(2):455-63.
154. Pierce JP, Patterson RE, Senger CM, Flatt SW, Caan BJ, Natarajan L, et al. Lifetime cigarette smoking and breast cancer prognosis in the After Breast Cancer Pooling Project. J Natl Cancer Inst. 2014;106(1):djt359.
155. ElAbd R, Prabhu N, Alibrahim A, Burke E, Williams J, Samargandi O. Autologous Versus Alloplastic Reconstruction for Patients with Obesity: A Systematic Review and Meta-analysis. Aesthetic Plast Surg. 2022;46(2):597-609.
156. Panayi AC, Agha RA, Sieber BA, Orgill DP. Impact of Obesity on Outcomes in Breast Reconstruction: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Reconstr Microsurg. 2018;34(5):363-75.
157. Richardson H, Ma G. The Goldilocks mastectomy. Int J Surg. 2012;10(9):522-6.
158. Ghanouni A, Thompson P, Losken A. Outcomes of the Goldilocks Technique in High-Risk Breast Reconstruction Patients. Plast Reconstr Surg. 2023;152(4S):35S-40S.
159. Frederick MJ, Lin AM, Neuman R, Smith BL, Austen WG, Jr., Colwell AS. Nipple-sparing mastectomy in patients with previous breast surgery: comparative analysis of 775 immediate breast reconstructions. Plast Reconstr Surg. 2015;135(6):954e-62e.

160. Murphy AI, Asadourian PA, Mellia JA, Rohde CH. Complications Associated with Contralateral Prophylactic Mastectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Plast Reconstr Surg. 2022;150:61S-72S.
161. Liu H, Akhavan A, Ibelli T, Alerte E, Etigunta S, Kuruvilla A, et al. Using the Modified Frailty Index to Predict Complications in Breast Reduction: A National Surgical Quality Improvement Program Study of 14,160 Cases. Aesthet Surg J. 2022;42(8):890-9.
162. Webster TK, Baltodano PA, Lu X, Zhao H, Elmer N, Massada KE, et al. Nationally Validated Scoring System to Predict Unplanned Reoperation and Readmission after Breast Reduction. Aesthetic Plast Surg. 2022;46(5):2140-51.
163. Petersen A, Eftekhari AL, Damsgaard TE. Immediate breast reconstruction: a retrospective study with emphasis on complications and risk factors. J Plast Surg Hand Surg. 2012;46(5):344-8.
164. Angarita FA, Dossa F, Zuckerman J, McCready DR, Cil TD. Is immediate breast reconstruction safe in women over 70? An analysis of the National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP) database. Breast Cancer Res Treat. 2019;177(1):215-24.
165. Hong WJ, Zhang GY, Chen CL, Li FW, Wang HB. The Effect of Previous Irradiation for Patients With Prosthetic Breast Reconstruction: A Meta-Analysis. Aesthet Surg J. 2021;41(7):NP748-NP57.
166. Hoejvig JH, Pedersen NJ, Gramkow CS, Bredgaard R, Kroman N, Bonde CT. Delayed two-stage breast reconstruction: The impact of radiotherapy. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2019;72(11):1763-8.
167. Christensen BO, Overgaard J, Kettner LO, Damsgaard TE. Long-term evaluation of postmastectomy breast reconstruction. Acta Oncol. 2011;50(7):1053-61.
168. Tsoi B, Ziolkowski NI, Thoma A, Campbell K, O'Reilly D, Goeree R. Safety of tissue expander/implant versus autologous abdominal tissue breast reconstruction in postmastectomy breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. Plast Reconstr Surg. 2014;133(2):234-49.
169. Berbers J, van Baardwijk A, Houben R, Heuts E, Smidt M, Keymeulen K, et al. 'Reconstruction: before or after postmastectomy radiotherapy?' A systematic review of the literature. Eur J Cancer. 2014;50(16):2752-62.
170. Ricci JA, Epstein S, Momoh AO, Lin SJ, Singhal D, Lee BT. A meta-analysis of implant-based breast reconstruction and timing of adjuvant radiation therapy. J Surg Res. 2017;218:108-16.
171. Schaverien MV, Macmillan RD, McCulley SJ. Is immediate autologous breast reconstruction with postoperative radiotherapy good practice?: a systematic review of the literature. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2013;66(12):1637-51.
172. O'Donnell JPM, Murphy D, Ryan EJ, Gasior SA, Sugrue R, O'Neill BL, et al. Optimal reconstructive strategies in the setting of post-mastectomy radiotherapy - A systematic review and network meta-analysis. Eur J Surg Oncol. 2021;47(11):2797-806.
173. Liew B, Southall C, Kanapathy M, Nikkhah D. Does post-mastectomy radiation therapy worsen outcomes in immediate autologous breast flap reconstruction? A systematic review and meta-analysis. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2021;74(12):3260-80.
174. Hershenhouse KS, Bick K, Shauly O, Kondra K, Ye J, Gould DJ, et al. "Systematic review and meta-analysis of immediate versus delayed autologous breast reconstruction in the setting of post-mastectomy adjuvant radiation therapy". J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2021;74(5):931-44.
175. Heiman AJ, Gabbireddy SR, Kotamarti VS, Ricci JA. A Meta-Analysis of Autologous Microsurgical Breast Reconstruction and Timing of Adjuvant Radiation Therapy. J Reconstr Microsurg. 2021;37(4):336-45.
176. Khajuria A, Charles WN, Prokopenko M, Beswick A, Pusic AL, Mosahebi A, et al. Immediate and delayed autologous abdominal microvascular flap breast reconstruction in patients receiving adjuvant, neoadjuvant or no radiotherapy: a meta-analysis of clinical and quality-of-life outcomes. BJS Open. 2020;4(2):182-96.

177. Singh P, Hoffman K, Schaverien MV, Krause KJ, Butler C, Smith BD, et al. Neoadjuvant Radiotherapy to Facilitate Immediate Breast Reconstruction: A Systematic Review and Current Clinical Trials. Ann Surg Oncol. 2019;26(10):3312-20.
178. Zugasti A, Hontanilla B. The Impact of Adjuvant Radiotherapy on Immediate Implant-based Breast Reconstruction Surgical and Satisfaction Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. Plast Reconstr Surg Glob Open. 2021;9(11):e3910.
179. Yoon AP, Qi J, Kim HM, Hamill JB, Jagsi R, Pusic AL, et al. Patient-Reported Outcomes after Irradiation of Tissue Expander versus Permanent Implant in Breast Reconstruction: A Multicenter Prospective Study. Plast Reconstr Surg. 2020;145(5):917e-26e.
180. Sabitovic A, Trostrup H, Damsgaard TE. The impact of neoadjuvant chemotherapy on surgical outcomes following autologous and implant-based immediate breast reconstruction: A systematic review and meta-analysis. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2023;87:17-23.
181. Riba J, de Romani SE, Masia J. Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer Treatment and the Evidence-Based Interaction with Immediate Autologous and Implant-Based Breast Reconstruction. Clin Plast Surg. 2018;45(1):25-31.
182. Schaverien MV, Stallard S, Dodwell D, Doughty JC. Use of boost radiotherapy in oncoplastic breast-conserving surgery - a systematic review. Eur J Surg Oncol. 2013;39(11):1179-85.
183. Abt NB, Flores JM, Baltodano PA, Sarhane KA, Abreu FM, Cooney CM, et al. Neoadjuvant chemotherapy and short-term morbidity in patients undergoing mastectomy with and without breast reconstruction. JAMA Surg. 2014;149(10):1068-76.
184. Teotia SS, Venutolo C, Haddock NT. Outcomes in Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy Undergoing Immediate Breast Reconstruction: Effect of Timing, Postoperative Complications, and Delay to Radiation Therapy. Plast Reconstr Surg. 2019;144(5):732e-42e.
185. Beugels J, Meijvogel JLW, Tuinder SMH, Tjan-Heijnen VCG, Heuts EM, Piatkowski A, et al. The influence of neoadjuvant chemotherapy on complications of immediate DIEP flap breast reconstructions. Breast Cancer Res Treat. 2019;176(2):367-75.
186. Santoro S, Loreti A, Cavaliere F, Costarelli L, La Pinta M, Manna E, et al. Neoadjuvant chemotherapy is not a contraindication for nipple sparing mastectomy. Breast. 2015;24(5):661-6.
187. Zaborowski AM, Roe S, Rothwell J, Evoy D, Geraghty J, McCartan D, et al. A systematic review of oncological outcomes after nipple-sparing mastectomy for breast cancer. J Surg Oncol. 2023;127(3):361-8.
188. Mota BS, Riera R, Ricci MD, Barrett J, de Castria TB, Atallah AN, et al. Nipple- and areola-sparing mastectomy for the treatment of breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2016;11:CD008932.
189. Agha RA, Al Omran Y, Wellstead G, Sagoo H, Barai I, Rajmohan S, et al. Systematic review of therapeutic nipple-sparing versus skin-sparing mastectomy. BJS Open. 2019;3(2):135-45.
190. Alstrup T, Christensen BO, Damsgaard TE. ICG angiography in immediate and delayed autologous breast reconstructions: peroperative evaluation and postoperative outcomes. J Plast Surg Hand Surg. 2018;52(5):307-11.
191. Harless CA, Jacobson SR. Tailoring through Technology: A Retrospective Review of a Single Surgeon's Experience with Implant-Based Breast Reconstruction before and after Implementation of Laser-Assisted Indocyanine Green Angiography. Breast J. 2016;22(3):274-81.
192. Neeter L, Robbe MMQ, van Nijnatten TJA, Jochelson MS, Raat HPJ, Wildberger JE, et al. Comparing the Diagnostic Performance of Contrast-Enhanced Mammography and Breast MRI: a Systematic Review and Meta-Analysis. J Cancer. 2023;14(1):174-82.
193. Chidester JR, Ray AO, Lum SS, Miles DC. Revisiting the free nipple graft: an opportunity for nipple sparing mastectomy in women with breast ptosis. Ann Surg Oncol. 2013;20(10):3350.
194. Doren EL, Van Eldik Kuykendall L, Lopez JJ, Laronga C, Smith PD. Free nipple grafting: an alternative for patients ineligible for nipple-sparing mastectomy? Ann Plast Surg. 2014;72(6):S112-5.

195. Flitcroft K, Brennan M, Spillane A. Making decisions about breast reconstruction: A systematic review of patient-reported factors influencing choice. Qual Life Res. 2017;26(9):2287-319.
196. Eltahir Y, Werners L, Dreise MM, van Emmichoven IAZ, Jansen L, Werker PMN, et al. Quality-of-life outcomes between mastectomy alone and breast reconstruction: comparison of patient-reported BREAST-Q and other health-related quality-of-life measures. Plast Reconstr Surg. 2013;132(2):201e-9e.
197. Jagsi R, Li Y, Morrow M, Janz N, Alderman A, Graff J, et al. Patient-reported Quality of Life and Satisfaction With Cosmetic Outcomes After Breast Conservation and Mastectomy With and Without Reconstruction: Results of a Survey of Breast Cancer Survivors. Ann Surg. 2015;261(6):1198-206.
198. Rosson GD, Shridharani SM, Magarakis M, Manahan MA, Basdag B, Gilson MM, et al. Quality of life before reconstructive breast surgery: A preoperative comparison of patients with immediate, delayed, and major revision reconstruction. Microsurgery. 2013;33(4):253-8.
199. Metcalfe KA, Semple J, Quan ML, Vadaparampil ST, Holloway C, Brown M, et al. Changes in psychosocial functioning 1 year after mastectomy alone, delayed breast reconstruction, or immediate breast reconstruction. Ann Surg Oncol. 2012;19(1):233-41.
200. Brorson F, Elander A, Thorarinsson A, Hansson E. Patient Reported Outcome and Quality of Life After Delayed Breast Reconstruction - An RCT Comparing Different Reconstructive Methods in Radiated and Non-radiated Patients. Clin Breast Cancer. 2022;22(8):753-61.
201. Matar DY, Wu M, Haug V, Orgill DP, Panayi AC. Surgical complications in immediate and delayed breast reconstruction: A systematic review and meta-analysis. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2022;75(11):4085-95.
202. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. Lancet Oncol. 2013;14(7):609-18.
203. Boughey JC, McCall LM, Ballman KV, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, et al. Tumor biology correlates with rates of breast-conserving surgery and pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: findings from the ACOSOG Z1071 (Alliance) Prospective Multicenter Clinical Trial. Ann Surg. 2014;260(4):608-14; discussion 14-6.
204. Classe JM, Loaec C, Gimbergues P, Alran S, de Lara CT, Dupre PF, et al. Sentinel lymph node biopsy without axillary lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy is accurate and safe for selected patients: the GANEA 2 study. Breast Cancer Res Treat. 2019;173(2):343-52.
205. Boileau JF, Poirier B, Basik M, Holloway CM, Gaboury L, Sideris L, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study. J Clin Oncol. 2015;33(3):258-64.
206. Samiei S, de Mooij CM, Lobbes MBI, Keymeulen K, van Nijnatten TJA, Smidt ML. Diagnostic Performance of Noninvasive Imaging for Assessment of Axillary Response After Neoadjuvant Systemic Therapy in Clinically Node-positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Surg. 2021;273(4):694-700.
207. Caudle AS, Kuerer HM, Krishnamurthy S, Shin K, Hobbs BP, Ma J, et al. Feasibility of fine-needle aspiration for assessing responses to chemotherapy in metastatic nodes marked with clips in breast cancer: A prospective registry study. Cancer. 2019;125(3):365-73.
208. Rye IH, Trinh A, Saetersdal AB, Nebdal D, Lingjaerde OC, Almendro V, et al. Intratumor heterogeneity defines treatment-resistant HER2+ breast tumors. Mol Oncol. 2018;12(11):1838-55.
209. Hou Y, Nitta H, Wei L, Banks PM, Portier B, Parwani AV, et al. HER2 intratumoral heterogeneity is independently associated with incomplete response to anti-HER2 neoadjuvant chemotherapy in HER2-positive breast carcinoma. Breast Cancer Res Treat. 2017;166(2):447-57.
210. Wang S, Zhang Y, Yang X, Fan L, Qi X, Chen Q, et al. Shrink pattern of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy and its correlation with clinical pathological factors. World J Surg Oncol. 2013;11(1):166.

211. King TA, Morrow M. Surgical issues in patients with breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy. Nat Rev Clin Oncol. 2015;12(6):335-43.
212. Asselain B, Barlow W, Bartlett J, Bergh J, Bergsten-Nordström E, Bliss J, et al. Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: Meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. The Lancet Oncology. 2017;19.
213. Fitzal F, Riedl O, Mittlbock M, Dubsky P, Bartsch R, Steger G, et al. Oncologic safety of breast conserving surgery after tumour downsizing by neoadjuvant therapy: a retrospective single centre cohort study. Breast Cancer Res Treat. 2011;127(1):121-8.
214. Gwark S, Kim HJ, Kim J, Chung IY, Kim HJ, Ko BS, et al. Survival After Breast-Conserving Surgery Compared with that After Mastectomy in Breast Cancer Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy. Ann Surg Oncol. 2023;30(5):2845-53.
215. Simons JM, Jacobs JG, Roijers JP, Beek MA, Boonman-de Winter LJM, Rijken AM, et al. Disease-free and overall survival after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: breast-conserving surgery compared to mastectomy in a large single-centre cohort study. Breast Cancer Res Treat. 2021;185(2):441-51.
216. Wimmer K, Bolliger M, Bago-Horvath Z, Steger G, Kauer-Dorner D, Helfgott R, et al. Impact of Surgical Margins in Breast Cancer After Preoperative Systemic Chemotherapy on Local Recurrence and Survival. Ann Surg Oncol. 2020;27(5):1700-7.
217. Choi J, Laws A, Hu J, Barry W, Golshan M, King T. Margins in Breast-Conserving Surgery After Neoadjuvant Therapy. Ann Surg Oncol. 2018;25(12):3541-7.
218. Cheun JH, Lee YJ, Lee JH, Shin Y, Chun JW, Baek SY, et al. Surgical margin status and survival outcomes of breast cancer patients treated with breast-conserving surgery and whole-breast irradiation after neoadjuvant chemotherapy. Breast Cancer Res Treat. 2022;194(3):683-92.
219. Lin J, Lin KJ, Wang YF, Huang LH, Chen SL, Chen DR. Association of surgical margins with local recurrence in patients undergoing breast-conserving surgery after neoadjuvant chemotherapy. BMC Cancer. 2020;20(1):451.
220. Woeste MR, Bhutiani N, Donaldson M, McMasters KM, Ajkay N. Evaluating the effect of neoadjuvant chemotherapy on surgical outcomes after breast conserving surgery. J Surg Oncol. 2021;123(2):439-45.
221. van Loevezijn AA, van der Noordaa MEM, van Werkhoven ED, Loo CE, Winter-Warnars GAO, Wiersma T, et al. Minimally Invasive Complete Response Assessment of the Breast After Neoadjuvant Systemic Therapy for Early Breast Cancer (MICRA trial): Interim Analysis of a Multicenter Observational Cohort Study. Ann Surg Oncol. 2021;28(6):3243-53.
222. Pfob A, Sidey-Gibbons C, Lee HB, Tasoulis MK, Koelbel V, Golatta M, et al. Identification of breast cancer patients with pathologic complete response in the breast after neoadjuvant systemic treatment by an intelligent vacuum-assisted biopsy. Eur J Cancer. 2021;143:134-46.
223. Feliciano Y, Mamtani A, Morrow M, Stempel MM, Patil S, Jochelson MS. Do Calcifications Seen on Mammography After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer Always Need to Be Excised? Annals of surgical oncology. 2017;24(6):1492-8.
224. van Deurzen CH, Vriens BE, Tjan-Heijnen VC, van der Wall E, Albregts M, van Hilligersberg R, et al. Accuracy of sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: a systematic review. Eur J Cancer. 2009;45(18):3124-30.
225. Xing Y, Foy M, Cox DD, Kuerer HM, Hunt KK, Cormier JN. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer. Br J Surg. 2006;93(5):539-46.
226. Kelly AM, Dwamena B, Cronin P, Carlos RC. Breast cancer sentinel node identification and classification after neoadjuvant chemotherapy-systematic review and meta analysis. Acad Radiol. 2009;16(5):551-63.

227. Tan VK, Goh BK, Fook-Chong S, Khin LW, Wong WK, Yong WS. The feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy in clinically node-negative patients after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer--a systematic review and meta-analysis. J Surg Oncol. 2011;104(1):97-103.
228. Geng C, Chen X, Pan X, Li J. The Feasibility and Accuracy of Sentinel Lymph Node Biopsy in Initially Clinically Node-Negative Breast Cancer after Neoadjuvant Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2016;11(9):e0162605.
229. Lin SQ, Vo NP, Yen YC, Tam KW. Outcomes of Sentinel Node Biopsy for Women with Breast Cancer After Neoadjuvant Therapy: Systematic Review and Meta-Analysis of Real-World Data. Ann Surg Oncol. 2022;29(5):3038-49.
230. Hunt KK, Yi M, Mittendorf EA, Guerrero C, Babiera GV, Bedrosian I, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy is accurate and reduces the need for axillary dissection in breast cancer patients. Ann Surg. 2009;250(4):558-66.
231. El Hage Chehade H, Headon H, Wazir U, Abtar H, Kasem A, Mokbel K. Is sentinel lymph node biopsy indicated in patients with a diagnosis of ductal carcinoma in situ? A systematic literature review and meta-analysis. Am J Surg. 2017;213(1):171-80.
232. Simons JM, van Nijnatten TJA, van der Pol CC, Luiten EJT, Koppert LB, Smidt ML. Diagnostic Accuracy of Different Surgical Procedures for Axillary Staging After Neoadjuvant Systemic Therapy in Node-positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Surg. 2019;269(3):432-42.
233. Song YX, Xu Z, Liang MX, Liu Z, Hou JC, Chen X, et al. Diagnostic accuracy of de-escalated surgical procedure in axilla for node-positive breast cancer patients treated with neoadjuvant systemic therapy: A systematic review and meta-analysis. Cancer Med. 2022;11(22):4085-103.
234. Kirkilesis G, Constantinidou A, Kontos M. False Negativity of Targeted Axillary Dissection in Breast Cancer. Breast Care (Basel). 2021;16(5):532-8.
235. Simons JM, van Nijnatten TJA, van der Pol CC, van Diest PJ, Jager A, van Klaveren D, et al. Diagnostic Accuracy of Radioactive Iodine Seed Placement in the Axilla With Sentinel Lymph Node Biopsy After Neoadjuvant Chemotherapy in Node-Positive Breast Cancer. JAMA Surg. 2022;157(11):991-9.
236. 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.
237. Donker M, van Tienhoven G, 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.
238. Man V, Kwong A. Different strategies in marking axillary lymph nodes in breast cancer patients undergoing neoadjuvant medical treatment: a systematic review. Breast Cancer Res Treat. 2021;186(3):607-15.
239. Hartmann S, Reimer T, Gerber B, Stubert J, Stengel B, Stachs A. Wire localization of clip-marked axillary lymph nodes in breast cancer patients treated with primary systemic therapy. Eur J Surg Oncol. 2018;44(9):1307-11.
240. Nguyen TT, Hieken TJ, Glazebrook KN, Boughey JC. Localizing the Clipped Node in Patients with Node-Positive Breast Cancer Treated with Neoadjuvant Chemotherapy: Early Learning Experience and Challenges. Ann Surg Oncol. 2017;24(10):3011-6.
241. Fisher ER, Wang J, Bryant J, Fisher B, Mamounas E, Wolmark N. Pathobiology of preoperative chemotherapy: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel (NSABP) protocol B-18. Cancer. 2002;95(4):681-95.
242. Moo TA, Edelweiss M, Hajiyeva S, Stempel M, Raiss M, Zabor EC, et al. Is Low-Volume Disease in the Sentinel Node After Neoadjuvant Chemotherapy an Indication for Axillary Dissection? Ann Surg Oncol. 2018;25(6):1488-94.

243. Tinterri C, Canavese G, Bruzzi P, Dozin B. NEONOD 2: Rationale and design of a multicenter non-inferiority trial to assess the effect of axillary surgery omission on the outcome of breast cancer patients presenting only micrometastasis in the sentinel lymph node after neoadjuvant chemotherapy. Contemp Clin Trials Commun. 2020;17:100496.
244. Liedtke C, Jackisch C, Thill M, Thomssen C, Muller V, Janni W, et al. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2018. Breast Care (Basel). 2018;13(3):196-208.
245. Gandhi A, Coles C, Makris A, Provenzano E, Goyal A, Maxwell AJ, et al. Axillary Surgery Following Neoadjuvant Chemotherapy - Multidisciplinary Guidance From the Association of Breast Surgery, Faculty of Clinical Oncology of the Royal College of Radiologists, UK Breast Cancer Group, National Coordinating Committee for Breast Pathology and British Society of Breast Radiology. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2019;31(9):664-8.
246. Cullinane C, Shrestha A, Al Maksoud A, Rothwell J, Evoy D, Geraghty J, et al. Optimal timing of surgery following breast cancer neoadjuvant chemotherapy: A systematic review and meta-analysis. Eur J Surg Oncol. 2021;47(7):1507-13.
247. Grubstein A, Rapson Y, Stemmer SM, Allweis T, Wolff-Bar M, Borshtein S, et al. Timing to imaging and surgery after neoadjuvant therapy for breast cancer. Clin Imaging. 2021;71:24-8.
248. Arciero C, Buhariwalla K, Liu Y, Torres MA, Subhedar P. Time from Completion of Neo-adjuvant Chemotherapy to Surgery: Effects on Outcomes in Breast Cancer Patients. Breast J. 2020;26(2):155-61.
249. Ma T, Mao Y, Wang H. How Long is It Safe to Wait for Breast Surgery After Completion of Neoadjuvant Chemotherapy? Cancer Manag Res. 2021;13:989-98.
250. Sutton TL, Schlitt A, Gardiner SK, Johnson N, Garreau JR. Time to surgery following neoadjuvant chemotherapy for breast cancer impacts residual cancer burden, recurrence, and survival. J Surg Oncol. 2020;122(8):1761-9.
251. Al-Hilli Z, Boughey JC. The timing of breast and axillary surgery after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. Chin Clin Oncol. 2016;5(3):37.
252. Bartholomew AJ, Dervishaj OA, Sosin M, Kerivan LT, Tung SS, Caragacianu DL, et al. Neoadjuvant Chemotherapy and Nipple-Sparing Mastectomy: Timing and Postoperative Complications. Ann Surg Oncol. 2019;26(9):2768-72.
253. Adamson K, Chavez-MacGregor M, Caudle A, Smith B, Baumann D, Liu J, et al. Neoadjuvant Chemotherapy does not Increase Complications in Oncoplastic Breast-Conserving Surgery. Ann Surg Oncol. 2019;26(9):2730-7.
254. EAU. Prostate Cancer Guidelines. 2021.

5. Metode

Litteratursøgning

Der er foretaget systematisk litteratursøgning mhp opdatering af evidens publiceret efter seneste version af denne retningslinje. Søgestrategier for en række af anbefalingerne er beskrevet i kapitel 7.

Litteraturgennemgang

Denne version af retningslinjer for kirurgisk behandling af brystkræft bygger på den tidligere version af DBCG's anbefalinger på området, med opdatering af litteratur og evidens ved gennemgang af andre landes nationale guidelines, samt PubMed med hovedvægt på systematiske reviews og metaanalyser, i henhold til søgestrenge beskrevet i bilag i kapitel 7

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

Oplæg til anbefalingerne er formuleret af medlemmer af arbejdsgrupper og efterfølgende er der opnået konsensus på møder i kirurgisk udvalg.

Interessentinvolvering

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

Høring

Ej anført

Godkendelse

Faglig godkendelse:
Retningslinjen har været til høring i DBCG's Retningslineudvalg og er herefter tiltrådt af DBCG's bestyrelse.

Administrativ godkendelse:
27. november 2024.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Ingen af anbefalingerne vurderes at udløse betydelige merudgifter.

Behov for yderligere forskning

Resultaterne af SENOMAC studiet vil blive opgjort i løbet af de næste år, hvilket har resulteret i ændring af anbefaling 9.

Der er i Kirurgisk udvalg taget initiativ til at opstarte en undersøgelse af outcome efter BCS og strålebehandling hos patienter med meget store mammae.
Opgørelse af gevinsten ved aksilrømning ved aksilmetastaser efter neoadjuverende behandling pågår aktuelt.

Forfattere og habilitet

- Tove Tvedskov, overlæge, Ph.d., dr.med., Brystkirurgisk Afdeling, Gentofte Hospital. Forfatteren har modtaget honorar fra MSD og Pfizer for udarbejdelse af patientinformation samt advisory boards.
- Katrine Søe, overlæge, Brystkirurgisk Center, Plastikkirurgisk afdeling Z, Odense Universitetshospital. Ingen interessekonflikter.
- Christina Kjær, overlæge, Brystkirurgisk Afd., Vejle Sygehus. Ingen interessekonflikter.
- Lisbet Rosenkrantz Hölmich, professor, overlæge, dr.med., Afdeling for Plastikkirurgi, Herlev og Gentofte Hospital. Ingen interessekonflikter.
- Tine Damsgaard, professor, overlæge, Ph.d., MRBS, Afdeling for Plastikkirurgi og Brandsårsbehandling, Rigshospitalet. Ingen interessekonflikter.
- Camilla Bille, overlæge, Ph.d., Plastikkirurgisk Afdeling, Odense Universitetshospital. Ingen interessekonflikter
- Lene Birk-Sørensen, Cheflæge, Plastik- og Mamma-kirurgisk afdeling Aalborg Universitetshospital. Ingen interessekonflikter
- Peer Christiansen, professor, overlæge, dr.med., Plastik- og Brystkirurgi, Aarhus Universitetshospital. Ingen interessekonflikter.

Ud over ovenstående har følgende forfattere bidraget til opdatering af denne version:

- Shideh Pour Sahed, Ledende Overlæge, Plast/brystkirurgisk afdeling, Sjællands Universitetshospital Roskilde. Ingen interessekonflikter
- Lone Bak Hansen, Specialeansvarlig overlæge brystkirurgi, overlæge, klinisk lektor, phD, Plastikkirurgisk og Brystkirurgisk afdeling, Sjællands Universitetshospital, Roskilde. Ingen interessekonflikter
- Inge Scheel Andersen, overlæge, Ph.d., Brystkirurgisk afdeling, Viborg Sygehus. Ingen interessekonflikter
- Eva Balling, overlæge, Brystkirurgisk afdeling, Viborg Sygehus. Ingen interessekonflikter
- Marianne Djernes Korsgård, Overlæge, Ph.d., Plastik- og Brystkirurgi, Aarhus Universitetshospital. Ingen interessekonflikter.
- Mikkel Børsen Rindom, Afdelingslæge, Ph.D., Postgraduat Klinisk Lektor, Plastik- og Brystkirurgi - Aarhus Universitetshospital. Ingen interessekonflikter
- Lena Felicia Carstensen, Overlæge, Brystkirurgisk afdeling, Esbjerg Sygehus. Ingen interessekonflikter
- Mette Eline Brunbjerg, Afdelingslæge, Plastik- og Mamma-kirurgisk afdeling Aalborg Universitetshospital. Ingen interessekonflikter

Samlet vurdering af habilitet for forfattergruppen: Hovedparten af forfatterne til denne retningslinje har ikke haft samarbejde med medicinalfirmaer i 2022. I tilfælde af samarbejde omfatter dette undervisning, rejser og deltagelse i ekspertmøder i forskellige sammenhænge og med forskellige medicinalfirmaer. Da retningslinjen omhandler kirurgisk behandling, vurderes det af formanden for kirurgisk udvalg, Tove Filtenborg Tvedskov, at ovenstående samarbejdsrelationer ikke har indflydelse på retningslinjearbejdet.

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

Plan for opdatering

Retningslinjen er revideret efter drøftelse i Kirurgisk Udvalg. Næste revision forventes gennemført i 2026.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.3 af skabelonen.

6. Monitorering

Udvikling af kvaliteten på dette område understøttes af viden fra DBCG i regi af Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP), idet indikatorerne i databasen skal belyse relevante kliniske retningslinjer.

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

Standarder og indikatorer

Ændringen af anbefaling 11 fra aksil dissektion til four node sampling ved non-detektion af sentinel node ved primær kirurgi vil blive fulgt op af en registrering af four node sampling i DBCGs database, således at der er mulighed for monitorering.

Det er desuden siden sidste opdatering blevet muligt at registrere rekonstruktioner i DBCGs database, således at aktiviteten kan monitoreres, og på sigt ønskes også inddragelse af indikatorer på dette område.
Valg af aksilbehandling i henhold til anbefaling 9 registreres ligeledes i DBCGs database, med mulighed for senere evaluering.

7. Bilag

Bilag 1 – Søgestrategi

Søgestrategi anbefaling 3 (resektionsrande ved lumpektomi)

Query	Items found
Metaanalyse og systematisk reviews for:**((invasive breast cancer) AND ((((recurrence) OR neoplasm recurrence) OR local recurrence) OR relapse)) AND (margins)** Filters: **in the last 5 years**	10

Query	Items found
Metaanalyse og systematisk reviews for: **(((invasive breast cancer) AND ((((recurrence) OR neoplasm recurrence) OR local recurrence) OR relapse))) AND ((((superior margin) OR (anterior margin)) OR (posterior margin)) OR (profund margin))** Filters: **in the last 5 years**	0

Søgestrategi anbefaling 4, 5 og 6

#	Query	Results from 9 Mar 2023
1	systematic review.ti. or meta-analysis.pt. or meta-analysis.ti. or systematic literature review.ti. or this systematic review.tw,kf,hw. or pooling project.tw,kf,hw. or (systematic review.ti,ab. and review.pt.) or meta synthesis.ti. or meta-analy*.ti. or integrative review.tw,kf,hw. or integrative research review.tw,kf,hw. or rapid review.tw,kf,hw. or umbrella review.tw,kf,hw. or consensus development conference.pt. or practice guideline.pt. or drug class reviews.ti. or (1469-493X or 1361-6137).is. or (1539-8560 or 1056-8751).is. or (2046-4924 or 1366-5278).is. or 1530-440X.is. or 2202-4433.is.	436,702
2	(clinical guideline and management).tw,kf,hw. or ((evidence based.ti. or exp evidence-based medicine/ or best practice*.ti. or evidence synthesis.ti,ab.) and (review.pt. or exp diseases non	83,127

	mesh/ or exp "behavior and behavior mechanisms"/ or exp therapeutics/ or evaluation studies.pt. or validation studies.pt. or guideline.pt. or pmcbook.af.))	
3	(systematic or systematically).tw,kf,hw. or critical.ti,ab. or study selection.tw,kf,hw. or ((predetermined or inclusion) and criteri*).tw,kf,hw. or exclusion criteri*.tw,kf,hw. or main outcome measures.tw,kf,hw. or standard of care.tw,kf,hw. or standards of care.tw,kf,hw.	1,787,110
4	(survey or surveys).ti,ab. or overview*.tw,kf,hw. or review.ti,ab. or reviews.ti,ab. or search*.tw,kf,hw. or handsearch.tw,kf,hw. or analysis.ti. or critique.ti,ab. or appraisal.tw,kf,hw. or (reduction.tw,kf,hw. and (exp risk/ or risk.tw,kf,hw.) and (exp "death"/ or "death".af. or (exp "recurrence"/ or "recurrence".af.)))	4,272,610
5	(literature or articles or publications or publication or bibliography or bibliographies or published).ti,ab. or pooled data.tw,kf,hw. or unpublished.tw,kf,hw. or citation.tw,kf,hw. or citations.tw,kf,hw. or database.ti,ab. or internet.ti,ab. or textbooks.ti,ab. or references.tw,kf,hw. or scales.tw,kf,hw. or papers.tw,kf,hw. or datasets.tw,kf,hw. or trials.ti,ab. or meta-analy*.tw,kf,hw. or (clinical and studies).ti,ab. or exp treatment outcome/ or treatment outcome.tw,kf,hw. or pmcbook.af.	4,493,505
6	(letter or newspaper article).pt.	1,227,815
7	1 or 2	505,900
8	3 and 4 and 5	451,047
9	7 or 8	653,505
10	9 not 6	641,116
11	oncoplast*.ab,kf,ti.	1,244
12	breast neoplasms/ or breast carcinoma in situ/ or carcinoma, ductal, breast/ or carcinoma, lobular/ or triple negative breast neoplasms/ or unilateral breast neoplasms/	335,369
13	Mastectomy, Segmental/	10,020
14	Mammaplasty/	15,057
15	((breast or mammary) adj3 (neoplasm* or tumour* or tumor* or cancer or carcinoma*)).ab,kf,ti.	400,047
16	12 or 15	467,799
17	(mammaplast* or segmental mastectomy).ab,kf,ti.	2,842
18	13 or 14 or 17	25,360
19	16 and 18	16,233

20	11 or 19	16,698
21	10 and 20	816
22	randomized controlled trial.pt.	588,278
23	controlled clinical trial.pt.	95,211
24	randomized.ab.	595,171
25	placebo.ab.	236,348
26	dt.fs.	2,570,519
27	randomly.ab.	403,515
28	trial.ab.	638,619
29	groups.ab.	2,486,217
30	22 or 23 or 24 or 25 or 27 or 28	1,570,109
31	exp animals/ not humans.sh.	5,100,299
32	30 not 31	1,429,973
33	oncoplast*.ab,kf,ti.	1,244
34	breast neoplasms/ or breast carcinoma in situ/ or carcinoma, ductal, breast/ or carcinoma, lobular/ or triple negative breast neoplasms/ or unilateral breast neoplasms/	335,369
35	Mastectomy, Segmental/	10,020
36	Mammaplasty/	15,057
37	((breast or mammary) adj3 (neoplasm* or tumour* or tumor* or cancer or carcinoma*)).ab,kf,ti.	400,047
38	34 or 37	467,799
39	(mammaplast* or segmental mastectomy).ab,kf,ti.	2,842
40	35 or 36 or 39	25,360
41	38 and 40	16,233
42	33 or 41	16,698

43	32 and 42	1,630
44	limit 43 to yr="2017 -Current"	557

Søgestrategi anbefaling 7 – 12

Der er søgt i PubMed indenfor perioden 2018 – 2022 for at finde eventuel nytilkommet primærlitteratur som supplement til den oprindelige søgning foretaget ved udarbejdelse af retningslinjen. Fremsøgte publikationer, samt publikationers referencer efterfølgende gennemgået for relevans. Evidensen er suppleret med ekspertviden om publiserede danske data samt publiserede studier som abstracts på konferencer

Søgestrategi anbefaling 7

Query	Items found
Systematiske reviews for: invasive breast cancer AND surgery AND sentinel node AND axilla NOT neoadjuvant	4

Søgestrategi anbefaling 8

Query	Items found
Systematiske reviews for: breast cancer AND sentinel lymph node AND technique AND detection rate	12

Søgestrategi anbefaling 9

Query	Items found
RCT for: breast cancer AND sentinel node AND metastases	28

Søgestrategi anbefaling 10

Query	Items found
breast cancer AND sentinel node AND intramammary	3

Søgestrategi anbefaling 11

Query (Uden tidsbegrænsning på årstal)	Items found
breast cancer AND four node sampling AND false negative rate	12

Søgestrategi anbefaling 12

Query	Items found
breast cancer AND occult AND lymph node metastases	73

Søgestrategi for anbefaling 15 og 19

Search	Query Pubmed	Results
#12	Search: **(((((("Mammaplasty"[Mesh]) AND (secondary[Text Word] OR delayed[Text Word])) OR (secondary breast reconstruc*[Text Word])) OR (delayed breast reconstruc*[Text Word])) OR ((secondary reconstruct*[Text Word] AND breast*[Text Word]) OR (delayed reconstruct*[Text Word] AND breast*[Text Word]))) OR ((secondary[Text Word] AND breast reconstruct*[Text Word]) OR (delayed[Text Word] AND breast reconstruct*[Text Word]))) AND ("Systematic Review"[Publication Type] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR systematic[sb] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR metaanalys*[Title/Abstract] OR meta-analys*[Title/Abstract] OR (((((("Controlled Clinical Trial"[Publication Type] OR "Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh])) OR (((random*[Text Word] OR controlled[Text Word] OR crossover[Text Word] OR cross-over[Text Word] OR blind*[Text Word] OR mask*[Text Word])) AND (trial[Text Word] OR trials[Text Word] OR study[Text Word] OR studies[Text Word] OR analys*[Text Word] OR analyz*[Text Word]))) OR rct[Text Word]) OR (((singl*[Text Word] OR doubl*[Text Word] OR tripl*[Text Word])) AND (blind[Text Word] OR mask[Text Word])))) OR placebo[Text Word])) AND (("2018/01/01"[Date - Publication] : "2023/12/31"[Date - Publication])) Sort by: **Publication Date**	123
#11	Search: **((((((("Mammaplasty"[Mesh]) AND (secondary[Text Word] OR delayed[Text Word])) OR (secondary breast reconstruc*[Text Word])) OR (delayed breast reconstruc*[Text Word])) OR ((secondary reconstruct*[Text Word] AND breast*[Text Word]) OR (delayed**	264

	reconstruct*[Text Word] AND breast*[Text Word])))) OR ((secondary[Text Word] AND breast reconstruct*[Text Word]) OR (delayed[Text Word] AND breast reconstruct*[Text Word]))) AND ("Systematic Review"[Publication Type] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR systematic[sb] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR metaanalys*[Title/Abstract] OR meta-analys*[Title/Abstract] OR (((((("Controlled Clinical Trial"[Publication Type] OR "Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh])) OR (((random*[Text Word] OR controlled[Text Word] OR crossover[Text Word] OR cross-over[Text Word] OR blind*[Text Word] OR mask*[Text Word])) AND (trial[Text Word] OR trials[Text Word] OR study[Text Word] OR studies[Text Word] OR analys*[Text Word] OR analyz*[Text Word])))) OR rct[Text Word]) OR (((singl*[Text Word] OR doubl*[Text Word] OR tripl*[Text Word])) AND (blind[Text Word] OR mask[Text Word])))) OR placebo[Text Word]) Sort by: **Publication Date**	
#10	Search: **"Systematic Review"[Publication Type] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR systematic[sb] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR metaanalys*[Title/Abstract] OR meta-analys*[Title/Abstract] OR (((((("Controlled Clinical Trial"[Publication Type] OR "Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh])) OR (((random*[Text Word] OR controlled[Text Word] OR crossover[Text Word] OR cross-over[Text Word] OR blind*[Text Word] OR mask*[Text Word])) AND (trial[Text Word] OR trials[Text Word] OR study[Text Word] OR studies[Text Word] OR analys*[Text Word] OR analyz*[Text Word])))) OR rct[Text Word]) OR (((singl*[Text Word] OR doubl*[Text Word] OR tripl*[Text Word])) AND (blind[Text Word] OR mask[Text Word])))) OR placebo[Text Word]** Sort by: **Publication Date**	2,363,052
#9	Search: **(((((("Mammaplasty"[Mesh]) AND (secondary[Text Word] OR delayed[Text Word])) OR (secondary breast reconstruc*[Text Word])) OR (delayed breast reconstruc*[Text Word])) OR ((secondary reconstruct*[Text Word] AND breast*[Text Word]) OR (delayed reconstruct*[Text Word] AND breast*[Text Word])))) OR ((secondary[Text Word] AND breast reconstruct*[Text Word]) OR (delayed[Text Word] AND breast reconstruct*[Text Word]))** Sort by: **Publication Date**	2,494
#8	Search: **(secondary[Text Word] AND breast reconstruct*[Text Word]) OR (delayed[Text Word] AND breast reconstruct*[Text Word])** Sort by: **Publication Date**	1,897
#7	Search: **(secondary reconstruct*[Text Word] AND breast*[Text Word]) OR (delayed reconstruct*[Text Word] AND breast*[Text Word])** Sort by: **Publication Date**	465
#6	Search: **delayed breast reconstruc*[Text Word]** Sort by: **Publication Date**	309
#5	Search: **secondary breast reconstruc*[Text Word]** Sort by: **Publication Date**	82
#4	Search: **("Mammaplasty"[Mesh]) AND (secondary[Text Word] OR delayed[Text Word])** Sort by: **Publication Date**	1,977
#3	Search: **secondary[Text Word] OR delayed[Text Word]** Sort by: **Publication Date**	1,468,379
#2	Search: **"Mammaplasty"[Mesh]** Sort by: **Most Recent**	16,901

No.	Query Embase	Results
#17	#16 AND ('Article'/it OR 'Article in Press'/it OR 'Review'/it)	387
#16	#6 AND #14 AND [2018-2023]/py	562
#15	#6 AND #14	1082
#14	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	11364108
#13	(((single OR double OR triple) NEAR/2 (blind* OR mask*)):ti,ab,de) OR placebo:ti,ab,de	672954
#12	(((random* OR controlled* OR crossover OR 'cross over' OR blind* OR mask*) NEAR/3 (trial* OR study OR studies OR analy*)):ti,ab,de) OR rct:ti,ab,de	10105171
#11	'randomized controlled trial'/exp	753371
#10	'controlled clinical trial'/exp	931756
#9	((systematic OR method*) NEAR/3 (review* OR overview* OR study OR studies OR search* OR approach*)):ti,ab,de	1694973
#8	'meta analy*':ti,ab,de OR 'meta-analy*':ti,ab,de OR metaanaly*:ti,ab,de	418220
#7	'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/exp	515020
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	3129
#5	((secondary OR delayed) NEAR/3 'breast reconstruct*'):ti,ab,kw	703
#4	(('delayed reconstruct*' OR 'secondary reconstruct*') NEAR/3 breast*):ti,ab,kw	519
#3	'delayed breast reconstruct*':ti,ab,kw	397
#2	'secondary breast reconstruct*':ti,ab,kw	90
#1	'breast reconstruction'/exp AND (secondary:ti,ab,kw OR delayed:ti,ab,kw)	3105

ID	Search Cochrane Library	Hits
#1	MeSH descriptor: [Mammaplasty] explode all trees	458
#2	(secondary OR delayed):ti,ab,kw	371488
#3	#1 AND #2	88
#4	("secondary breast reconstruction"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6
#5	("delayed breast reconstruction"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	33

#6	(("delayed reconstruction" OR "secondary reconstruction") NEAR/5 breast*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3
#7	((delayed OR secondary) NEAR/5 breast reconstruction):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	97
#8	(immediate reconstruction NEAR/5 breast*):ti,ab,kw	271
#9	(254-#8)with Publication Year from 2018 to 2023, in Trials	166
#10	(254-#8)with Cochrane Library publication date Between Jan 2018 and Dec 2023, in Cochrane Reviews	3

Søgestrategi anbefaling 20 og 21

Query	Items found
breast cancer AND neoadjuvant treatment AND preoperative AND ultrasound AND axilla AND staging	35

Søgestrategi 25

Query	Items found
RCT and Systematiske reviews for: invasive breast cancer AND sentinel node biopsy AND neoadjuvant	4

Søgestrategi anbefaling 26, 27 og 28

Query	Items found
Systematiske reviews eller meta-analyser for: breast cancer AND lymph node metastases AND neoadjuvant AND targeted axillary dissection	4

Søgestrategi 29

Query	Items found
RCT and Systematiske reviews for: invasive breast cancer AND sentinel node biopsy AND neoadjuvant AND radiotherapy AND axillary surgery	4

Søgestrategi anbefaling 30

Der er søgt i PubMed og Embase for perioden 2018 – 2023 for at finde nytilkommet primærlitteratur som supplement/erstatning til den oprindelige søgning foretaget ved udarbejdelse af retningslinjen. Fremsøgte publikationer, samt publikationers referencer er efterfølgende gennemgået for relevans.

Query	Items found
((breast cancer[MeSH Terms]) OR (breast carcinoma) OR (breast tumor)) AND ((neoadjuvant therapy[MeSH Terms]) OR (neoadjuvant chemotherapy) OR (neoadjuvant treatment)) AND ((surgery[MeSH Terms]) OR (surgical)) AND ((time[MeSH Terms]) OR (timing))	5

Query	Items found
('breast cancer'/exp OR 'breast tumor'/exp OR 'breast carcinoma'/exp) AND ('neoadjuvant chemotherapy':ti,ab,kw OR 'neoadjuvant therapy':ti,ab,kw) AND ('surgery'/exp) AND ('postoperative complication'/exp)	1

8. 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, ud over de centrale anbefalinger (kapitel 1 – quick guide), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3), referencer (kapitel 4) og anvendte metoder (kapitel 5).
Anbefalinger mærket A baserer sig på stærkeste evidens og anbefalinger mærket D baserer sig på svageste evidens. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her:

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

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

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

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