Systemisk behandling af brystkræft - I

– hvem skal anbefales adjuverende systemisk behandling?

Version 1.3

GODKENDT
Faglig godkendelse
01.03.2021 (DBCG)
Administrativ godkendelse
7. juli 2022 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 31. marts 2024

INDEKSERING
DBCG, udvælgelse, tidlig brystkræft, behandlingsallokering

Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog) 2
1. Anbefalinger (Quick guide) 2
Lavrisikogruppen 2
Endokrin terapi 2
HER2-rettet terapi 2
Kemoterapi 2
Neoadjuverende og post-neoadjuverende terapi 2
Antiresorptiv terapi 3
Behandlingsallokering 3
2. Introduktion 7
3. Grundlag 8
Lavrisikogruppen 8
Endokrin terapi 9
HER2 rettet terapi 10
Kemoterapi 10
Neoadjuverende og post-neoadjuverende terapi 12
Antiresorptiv terapi 13
4. Referencer 15
5. Metode 21
6. Monitorering 24
7. Bilag 26
8. Om denne kliniske retningslinje 27

Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 1.2

Anbefalinger er pr. 1. juli 2022 fortsat vurderet gældende og revisionsdatoen er udsat til 31. marts 2024.

1. Anbefalinger (Quick guide)

Lavrisikogruppen

1. **Medicinsk behandling anbefales ikke, hvis dødeligheden uden behandling estimeres som alderssvarende og risikoen for recidiv er mindre end 10% efter 10 år (lavrisikogruppen). (A)**

Endokrin terapi

2. **Patienter med ER (≥ 10%) positiv tumor og/eller 1-9% ER positiv tumor med luminal A/B subtype (fx ved PAM50), anbefales endokrin terapi, medmindre patienten tilhører lavrisikogruppen. (A)**

HER2-rettet terapi

3. **Patienter med HER2 positive tumorer bør under hensyn til evt. komorbiditet anbefales kemoterapi og 1 års trastuzumab. (A)**

Kemoterapi

4. **Kemoterapi bør under hensyn til evt. komorbiditet anbefales, når patienter med en udtalt ER (≥ 10 %) positiv tumor ikke med endokrin terapi alene kan forventes at opnå en alderssvarende restlevetid. (B)**

5. **Patienter med en tumor, der er ER negativ (< 1%) eller har en 1-9% ER positiv tumor, bør under hensyn til evt. komorbiditet anbefales kemoterapi. (B)**

Neoadjuverende og post-neoadjuverende terapi

6. **Neoadjuverende kemoterapi (NACT) samt evt. målrettet terapi anbefales til patienter med lokalt fremskreden brystkræft (T0-3, N2, M0), til HER2-positive og**

ER-negativ, HER2 normal brystkræft med tumorer > 20 mm og/eller N1 under hensyn til ko-morbiditet. (A)

7. **Kemoterapi kan gives præoperativt hvis det skønnes at kunne gavne en patient med ER-positiv/HER2-normal brystkræft, men det forudsætter at kendskab til PSI-score eller supplerende patologiske og genomiske faktorer ikke vil kunne ændre anbefalingen af kemoterapi. (C)**

8. **Post-neoadjuverede TDM-1 anbefales under hensyn til evt. komorbiditet til patienter med HER2 positiv tumor med non ytpCR (yT0/Tis N0(i-) efter neoadjuverende kemoterapi med trastuzumab og pertuzumab og post-neoadjuverede capecitabine anbefales under hensyn til evt. komorbiditet til patienter med HER2 normal og ER-negativ (< 1%) tumor eller en ER (1-9%) positiv tumor med non-luminal subtype (fx HER2-E eller Basal-like ved PAM50). (A)**

Antiresorptiv terapi

9. **Bisfosfonat anbefales til præmenopausale patienter, der starter ovariel suppression og postmenopausale patienter, der ikke indgår i lavrisikogruppen**

Behandlingsallokering

Postmenopausal; ER-positiv, ≥ 60 år, Tumor ≤ 10mm, N0, Grad 1 (ILC grad 1 eller 2); T1ab: Ingen systemisk efterbehandling

Tabel 1: Behandlingsallokering for patienter med tidlig ER-positiv og HER2-normal brystkræft

Menopause status	Tumor	N-status	Andet	TNM0	Program
Præ					
< 40	-	-	-		ET + KT x 6
40-49	≤ 10 mm	negativ	IDC I/ILC I-II og ER ≥10%	T1ab, N0	ET
			IDC II-III/ILC III eller ER 1-9% Lum A/B		ET + KT x 6
		positiv	-	T1ab, N1	ET + KT x 6
	>10 mm	-	-	T1c, (N0-1)	ET + KT x 6
≥ 50	≤ 20 mm	negativ	IDC I/ILC I-II og ER ≥10%	T1, N0	ET
			IDC II-III/ILC III eller ER 1-9% Lum A/B	T1, N0	ET + KT x 6
		positiv	-	T1, N1	ET + KT x 6
	> 20 mm ≤ 50 mm	-	-	T2, (N0-1)	ET + KT x 6
	> 50 mm		-	T3, (N0-2)	ET + neoKT x 8
Alle	-	4+		pN2-3	ET + KT x 8

ET: Endokrin terapi: Tamoxifen i 5 år, (N+ 10 år); AI; AI sekventiel /tamoxifen i 5 år. Evt. OFS + tamoxifen

KT: Kemoterapi: 6-8 serier, evt. neo-adjuverende, evt. dose-dense Z: zoledronsyre: Til alle postmenopausale.

Menopause status	Tumor	N-status	Andet	TNM0	Program
Post					
	≤ 50 mm	0-3	PSI 1 el 2/lumA	T1-T2, (N0-1)	ET + Z
			PSI ≥ 3 el 2/non-lumA eller ER 1-9% Lum A/B	T1-T2, (N0-1)	ET + KT x 6 + Z
	>50 mm	0-3	PSI 1 el 2/lumA	T3, N0-1	ET + Z
			PSI ≥ 3 el 2/non-lumA eller ER 1-9% Lum A/B	T3, (N0-1)	ET + KT x 6 + Z
		4+	-	T3, (N1-2)	ET + neoKT x 8 + Z
Alle	-	4+		pN2-3	ET + KT x 8

ET: Endokrin terapi: Tamoxifen i 5 år, (N+ 10 år); AI; AI sekventiel /tamoxifen i 5 år. Evt. OFS + tamoxifen
KT: Kemoterapi: 6-8 serier, evt. neo-adjuverende, evt. dose-dense Z: zoledronsyre: Til alle postmenopausale.

Tabel 2: Behandlingsallokering for patienter med tidlig HER2-positiv brystkræft

Menopause status	**Tumor**	**N-status**	**Andet**	**TNM0**	**Program**
Præ					
	≤ 10 mm	negativ	ER-positiv	T1ab, N0	KT x 4 + T + ET
			ER-negativ	T1ab, N0	KT x 8 + T
		positive	-	T1ab, N1	neoKT x 8 + T+ P + evt. ET
	>10 mm ≤ 20 mm	negativ	-	T1c, (N0)	KT x 8 + T + evt. ET
		positiv	-	T1c, (N1)	neoKT x 8 + T+ P + evt. ET
	> 20 mm	-	-	T2-3 (N0-2)	neoKT x 8 + T+ P + evt ET
Post					
	≤ 20 mm	negativ	ER-positiv	T1, N0	KT x 4 + T + ET + Z
			ER-negativ	T1, N0	KT x 8 + T + Z
		positiv		T1, N1	neoKT x 8 + T+ P + evt. ET + Z
	> 20 mm	-	-	T2-3, (N0-2)	neoKT x 8 + T+ P + evt. ET + Z
	>50 mm			T3, (N0-2)	neoKT x 8 + T+ P + evt ET +Z

ET: Endokrin terapi: Tamoxifen i 5 år, (N+ 10 år); AI; AI sekventiel /tamoxifen i 5 år. Evt. OFS + tamoxifen
KT: Kemoterapi: 4-8 serier, evt. neo-adjuverende, evt. dose-dense
Z: zoledronsyre: Til alle postmenopausale
ER-positiv: ER ≥10% eller ER 1-9% Luminal A/B, ER-negativ: ER 0% og ER 1-9% non-luminal.

Tabel 3: Behandlingsallokering for patienter med tidlig ER-negativ og HER2-normal brystkræft

Tumorstørrelse	N-status	TNM0	Program
≤ 20 mm	negativ	T1, N0	KT x 8
	positiv	T1, N1	neoKT x 8 evt. carbo
> 20 mm	-	T2-3, (N0-2)	neoKT x 8 evt. carbo

KT: Kemoterapi: 8 serier, evt. neo-adjuverende (evt. carboplatin), dose-dense
Z: zoledronsyre: Til alle postmenopausale

2. Introduktion

Den aktuelle population udgøres af kvinder med operabel brystkræft - hvor der er indikation for (neo)adjuverende systemisk antineoplastisk terapi såsom kemoterapi, endokrin terapi samt evt. HER2-rettet-behandling og evt. bisfosfonat-behandling – eller hvor der ikke er indikation for yderligere systemisk terapi.

Formål

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

Patientgruppe

Denne retningslinje gælder kvinder med brystkræft, som har en alderssvarende dødelighed efter operation for en brystkræfttumor OG en risiko for recidiv på mindre end 10% efter 10 år, samt kvinder som skal/eller er opereret for en brystkræfttumor OG som i henhold til DBCG`s kriterier defineres til ikke at have en alderssvarende dødelighed og risiko for recidiv på mere end 10 % efter 10 år.
Der er årligt ca. 3800 kvinder, som diagnosticeres med tidlig brystkræft og opfylder sidstnævnte kriterier.

Til denne gruppe patienter anbefales monoterapi eller forskellige kombinationer af systemisk antineoplastisk behandling såsom kemoterapi, endokrinbehandling samt evt. HER2-rettet-behandling og evt. bisfosfonat-behandling, der forventes at kunne reducere risikoen for tilbagefald og evt. død af brystkræft.

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.
Beslutningen om at anbefale medicinsk behandling til patienter med tidlig brystkræft bør ske ved en multidisciplinær konference på baggrund af en sufficient klinisk, billeddiagnostisk og histopatologisk vurdering.

3. Grundlag

Lavrisikogruppen

1. Medicinsk behandling anbefales ikke, hvis dødeligheden uden behandling estimeres som alderssvarende og risikoen for recidiv er mindre end 10% efter 10 år (lavrisikogruppen). (A)

Litteratur og evidensgennemgang

I de metaanalyser, der er udført af EBCTCG, har alle patienter med primær brystkræft haft en relativ effekt af kemoterapi uanset tumors størrelse, lymfeknudestatus, malignitetsgrad, hormonreceptorstatus og patientens alder (EBCTCG 2012) [1a](1). Den absolutte gevinst af systemisk behandling vil dog afhænge af patientens prognose og skal afvejes overfor den samlede belastning behandlingen medfører. Allerede i februar 1998 blev der på den 6th International Conference on Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer i St. Gallen opnået konsensus om, at medicinsk behandling ikke skulle anbefales til patienter med 10 års risiko for recidiv, der var mindre end 10%. Patienterne i denne lavrisikogruppe blev afgrænset vha. en række risikofaktorer [2a] (2). I 2005 blev der dog tilføjet nye risiko-kriterier, men deres betydning for den samlede recidivrisiko i lav-risiko gruppen blev ikke vurderet (3). På den 11th St. Gallen konsensus konference i 2009 blev lavrisikogruppen dog indskrænket betydeligt, idet der var konsensus om at anbefale endokrin terapi til alle patienter med østrogen receptor positive tumorer, medmindre patienten også uden medicinsk behandling havde en overordentlig god prognose [2a] (4).

I Danmark har vi pga. DBCG og CPR-registeret helt unikke muligheder til at vurdere den nationale diagnose- og behandlingsspecifikke prognose for danske patienter. Via DBCG's register er der identificeret mere end 3.000 kvinder, som ikke modtog systemisk behandling efter operation for brystkræft [2b] (5,6). Patienterne var uden lymfeknudemetastaser og havde østrogen og/eller progesteron receptor positive (≥ 10 %) tumorer. Patienter med medullære karcinomer indgik dog i kohorten uanset receptor status. Efter en median opfølgning på 15 år var dødeligheden højere end baggrundbefolkningens, hvis tumoren var større end 10 mm eller hvis patienten var yngre end 60 år uanset andre gunstige karakteristika. En alderssvarende dødelighed blev dog vist hos de patienter, der var 60 år eller ældre, og som havde små (≤10 mm) tumorer samt gunstig histologi og malignitetsgrad (duktal grad 1 eller lobulær grad 1-2). I et tidligere arbejde fra DBCG er det vist, at fravær af lymfovaskulær invasion ikke alene kan identificere patienter, der uden systemisk behandling har en god prognose [2b] (7). Studierne har adskillige styrker, og herunder at patienterne er prospektivt identificeret via en landsdækkende database, en prædefineret og ensartet lokoregional behandling, en forud fastlagt opfølgning og brug af CPR-registeret til indhentning af oplysninger om mortalitet i såvel studiepopulationen som i baggrundsbefolkningen. Der er dog også begrænsninger, og her specielt at hverken HER2 eller Ki67 er kendt hos patienterne i studiepopulationerne, ligesom de heller ikke har fået bestemt en genomisk profil.

Endokrin terapi

2. Patienter med ER (≥ 10%) positiv tumor og/eller 1-9% ER positiv tumor med luminal A/B subtype (fx ved PAM50) anbefales behandlet med endokrin terapi, medmindre patienten tilhører lavrisikogruppen. (A)

Litteratur og evidensgennemgang

På trods af at en prognostisk og prædiktiv værdi af tilstedeværelsen af østrogenreceptorer blev vist for mere end 30 år siden (8,9), blev der først med EBCTCG metaanalysen publiceret i 2011 opnået niveau 1 evidens for, at effekten af tamoxifen og ovariektomi er koblet til tilstedeværelsen af østrogenreceptorer i tumorcellerne [1a] (8,10). Dette blev primært vist vha. biokemiske assays, som senere er erstattet af IHC (11). Ved introduktion af IHC blev tærsklen for ER positivitet sat til ER farvning af mindst 10% af tumorcellerne (11).

I 2005 retningslinjerne fra St Gallen blev det dog foreslået at overveje endokrin terapi hos patienter med 1-9% ER positive tumorer på baggrund af et retrospektivt studie fra IBCSG [1c] (12), og ASCO/CAP har efterfølgende anbefalet at anvende en tærskel på 1% ER positive celler [2a] (13).

Nyere kohortestudier fra MD Anderson (N=9639) og Canada (N=2221) har dog vist, at de kliniske og patologiske karakteristika hos patienter med svagt ER positive tumorer svarer til de karakteristika, man finder hos patienter med 0% ER positive tumorceller [2b] (14,15), ligesom EBCTCG metaanalysen heller ikke finder tegn på effekt af endokrin terapi hos patienter med svagt ER positive tumorer [1a] (16). En langtidsopfølgning af 873 patienter med HER2 negativ og ER<10% positiv brystkræft viste en signifikant højere risiko for sene recidiver hos patienter med 1-9% sammenlignet med 0% ER positive celler [2b] (17).

Baseret på en mRNA ekspression analyse af ER-associerede gener hos patienter med 1-9% ER positive tumorer ved IHC havde 20 ud 25 (75%) en HER2-enriched eller basal-like profil i et studie fra MD Anderson [2b] (18). I NCIC MA.12 forsøget var subtype bestemt ved PAM50 signifikant associeret med sygdomsfri og samlet overlevelse, men der ikke var en signifikant association med en IHC baseret profil (19). Patienter randomiseret til tamoxifen opnående sammenlignet med placebogruppen en signifikant længere sygdomsfri overlevelse men ikke en længere OS. Patienter med en PAM50 bestemt luminal subtype havde en signifikant længere sygdomsfri overlevelse (HR=0.52), medens dette ikke var tilfældet for patienter med en non-luminal subtype (HR=0.80). Der var dog ikke en signifikant interaktion mellem behandlingseffekt og luminal versus non-luminal subtype hos patienter, der havde en luminal subtype bestemt ved PAM50 (19).

Hos patienter, der ved IHC har 1-9% ER positive tumorceller, vil hovedparten af patienterne ikke få gavn af adjuverende endokrin terapi og en PAM50 analyse kan anvendes vejledende. Patienter med en basal-like eller HER2-enriched subtype vil kun have en meget lille eller ingen chance for effekt, medens patienter med en luminal tumor kan have effekt af endokrin terapi. Andre multigen assays kan formentlig anvendes, men PAM50 er bedst dokumenteret (20). Hvis der ikke er tilgængeligt væv, behandles patienten som værende hormonreceptor positiv.

Baggrunden samt patientværdier og - præferencer gennemgås detaljeret i afsnittet – Endokrin terapi.

HER2 rettet terapi

3. Patienter med HER2 positive tumorer bør under hensyn til evt. komorbiditet tilbydes kemoterapi og 1 års trastuzumab. (A)

Litteratur og evidensgennemgang

Allerede ved St. Gallen mødet i 2011 var der konsensus om, at patienter med tidlig, HER2 positiv brystkræft bør tilbydes 1 års behandling med trastuzumab [2a] (4,21–23). Baggrunden gennemgås detaljeret i afsnittet – Kemoterapi og HER2-rettet behandling.

Kemoterapi

4. Kemoterapi bør under hensyn til evt. komorbiditet anbefales, når patienter med en udtalt ER (≥ 10 %) positiv tumor ikke med endokrin terapi alene kan forventes at opnå en alderssvarende restlevetid. (B)

5. Patienter med en tumor, der er ER negativ (< 1%) eller har en 1-9% ER positiv tumor og non-luminal subtype, bør under hensyn til evt. komorbiditet anbefales kemoterapi. (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Kemoterapi er hjørnestenen i den adjuverende medicinske behandling til patienter med tumorer, der ikke er tilgængelige for individualiseret og målrette behandling eller som ikke har tilstrækkelig effekt af målrettet behandling. Hos den enkelte patient kan effekten af de forskellige systemiske behandlinger hverken forudses eller evalueres. Prædiktive faktorer, dvs. faktorer, som kan indikere, om en patient vil have gavn af behandlingen, har været genstand for en betydelig forskningsindsats. Hverken enkeltmarkører eller profiler er dog klar til klinisk brug.

EBCTCG meta-analysen publiceret i 2012 viste, at kemoterapi forhindrer ca. en tredjedel af de dødsfald, som brystkræft forårsager (24). Effekten er i store træk uafhængig af alder, lymfeknudestatus, tumors størrelse og malignitetsgrad. Hos patienter med ER negativ brystkræft, var 10-års brystkræftmortalitetsraten nedsat med 7.1% (RR 0.80 (95% CI: 0.69-0.93) vs. ingen behandling. EBCTCG meta-analysen publiceret i 2019 (25) vedr. effekten af dose-dense kemoterapi viste - opsummeret for ER-negative patienter – at dose-dense anthracylinholdig kemoterapi medførte en relativ recidiv-reduktion (RR) på 0,85 (95% CI: 0,8-0,92) samt en absolut RR på 3,7% (95% CI: 1,7-5,8) og en relativ mortalitets-reduktion på 0,86 (95% CI: 0,79-0,93) samt en absolut RR på 3,1% (95% CI: 1,3-5,0) (25). Baggrunden gennemgås detaljeret i afsnittet – Kemoterapi og HER2-rettet behandling.

Det er uafklaret om ung alder i sig selv indebærer en ringere prognose, dvs. er en uafhængig prognostisk faktor, når de kendte faktorer inklusiv molekylær subtype tages i betragtning **(26–28)**. Kroman og kollegaer viste dog i et kohortestudie udgået fra DBCG, at alder under 40 på diagnosetidspunktet er associeret med en større risiko for recidiv og død af brystkræft og at adjuverende kemoterapi reducerer risikoen væsentligt [2c] (5).

Hos postmenopausale patienter har kliniske variable som tumorstørrelse, lymfeknudestatus, histologisk type, malignitetsgrad, lymfovaskulær invasion, og ER status vist sig at have prognostisk betydning. De prognostiske faktorer kan støtte udvælgelsen til systemisk behandling både individuelt og kombineret i prognostiske indices fx Nottingham Prognostic Index, Adjuvant Online og Predict Plus **(29–31)**. Man kan opnå en bedre prognostisk information, når man anvender modeller, der ikke forudsætter lineær proportionalitet og Sauerbrei og kollegaer har i et datasæt fra den tyske brystkræftgruppe GBSG anvendt transformation vha. fraktionelle polynomier (FP) (32). FP transformation er brugt i et kohortestudie udgået fra DBCG og har vist sig bedre at kunne identificere patienter, der opnår en alderssvarende dødelighed end modeller baseret på kategorisering af variable (33). DBCG-modellen er baseret på følgende faktorer: alder, tumorstørrelse, lymfeknudestatus, histologisk type, malignitetsgrad, lymfovaskulær invasion, og ER status. Overdødeligheden grupperes i kvartiler og angives som lav risiko (Q1), intermediær lav (Q2), intermediær høj (Q3) og høj (Q4). For patienter med en udtalt receptor positiv tumor er beregningen foretaget på restrisikoen efter optimal endokrin terapi, og patienter, der klassificeres som Q2-Q4, anbefales kemoterapi under hensyn til evt. komorbiditet [2c] (33).

MINDACT og TAILOR-X forsøgene har vist, at genomiske risikovurderinger indeholder en prognostisk information, som er uafhængig af den kliniske information [1b] (34,35). Lænkholm og kollegaer har hos 2.722 postmenopausale patienter, der i 2000 til 2004 blev allokeret til adjuverende endokrin terapi og som ikke modtog kemoterapi, udført en genomisk undersøgelse vha. PAM50 (Prosigna). Undersøgelsen er den hidtil eneste landsdækkende undersøgelse med et formelt prospektivt-retrospektivt design, der er gennemført på verdensplan [1c] (36). Patienter med en Luminal A subtype havde en signifikant bedre prognose end andre molekylære subtyper. Supplerende undersøgelser har vist, at når subtypeklassifikationen foretages vha. PAM50, kan overdødeligheden hos patienter med en Luminal A tumor angives som lav risiko (Q1-Q2), intermediær høj (Q3) og høj (Q4) og kun patienter, der klassificeres som Q3-Q4 anbefales kemoterapi under hensyn til evt. komorbiditet, når tumoren er af Luminal A subtype (36)

Hos patienter der er 40 – 49 år foreligger der ikke danske undersøgelser, der kan være vejledende for tillæg af kemoterapi hos patienter med ER-positiv og HER2-normal brystkræft. DBCG`s retningslinjer for denne gruppe er derfor baseret på St. Gallen konsensus kriterier publiceret i 2013 (37), hvorfor kemoterapi anbefales ved tilstedeværelse af en eller flere af følgende risikofaktorer: lymfeknude positiv; tumor større end 10 mm; eller malignitetsgrad 2 – 3.

Baggrunden samt patientværdier og - præferencer gennemgås detaljeret i afsnittet – Kemoterapi og HER2-rettet behandling.

Neoadjuverende og post-neoadjuverende terapi

6. **Neoadjuverende kemoterapi (NACT) samt evt. målrettet terapi anbefales til patienter med lokalt fremskreden brystkræft (T0-3, N2, M0), til HER2-positiv og ER-negativ, HER2 normal brystkræft med tumorer > 20 mm og/eller N1 under hensyn til ko-morbiditet. (A)**

7. **Kemoterapi kan gives præoperativt hvis det skønnes at kunne gavne en patient med ER-positiv/HER2-normal brystkræft, men det forudsætter at kendskab til PSI-score eller supplerende patologiske og genomiske faktorer ikke vil kunne ændre anbefalingen af kemoterapi (C)**

8. **Post-neoadjuverede TDM-1 anbefales under hensyn til evt. komorbiditet til patienter med HER2 positiv tumor med non ytpCR (yT0/Tis N0(i-) efter neoadjuverende kemoterapi med trastuzumab og pertuzumab og post-neoadjuverede capecitabine anbefales under hensyn til evt. komorbiditet til patienter med HER2 normal og ER-negativ (< 1%) tumor eller en ER (1-9%) positiv tumor med non-luminal subtype (fx HER2-E eller Basal-like ved PAM50). (A)**

Litteratur og evidensgennemgang

Neoadjuverende kemoterapi (NACT) var oprindeligt en modalitet, der blev udtænkt til patienter med lokalt avanceret eller inoperabel sygdom for at opnå tumorskrumpning og derved øge chancerne for kirurgisk resektion. Ved NACT er der mulighed for at opnå pCR, som er en prædiktor for en god prognose (Ib,A) **(38–41)** (42,43). NACT tillader desuden respons-guidede behandlinger (44). Anvendelsen af NACT er øget i de senere år på grund af dets potentielle fordele, herunder vurdering af tumorrespons og øgede muligheder for mere konservative kirurgiske procedurer (Ib/A).

NACT bør foretrækkes, hvis kirurgen vurderer, at der er mulighed for et bedre operationsresultat (45,46) (et mindre aksilindgreb, og/eller større mulighed for BCS og/eller et bedre kosmetisk resultat) (47). Evidens for at neoadjuverende behandling kan reducere omfanget af lokal operation kommer fra flere randomiserede forsøg, der sammenlignede neoadjuverende og adjuverende kemoterapi hos patienter med tidlig brystkræft. The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP B-18) [1b] (48,49) European Cooperative Trial in Operable breast cancer trial (50) og European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10902 (51) rapporterede alle øgede forekomst af BCS med neoadjuverende vs. adjuverende kemoterapi. Tre neoadjuverende fase III studier (CALGB 40601, CALGB 40603 og BrighTNess) [1b]**(52–54)** havde som præspecificeret endepunkt hvor mange patienter, der ikke var kandidater til BCS, der kunne konverteres til BCS og fandt en konverteringsrate på mellem 43% til 53%. Der er ikke mange undersøgelser, der belyser om brugen af neoadjuverende kemoterapi kan reducere den aksillære kirurgi. Begrænsede data indikerer, at downstaging hos patienter med lymfeknudemetastaser kan muliggøre mindre omfattende kirurgi for aksillen og

derved reducere kirurgiske komplikationer såsom lymfødem og dysæstesier [3a] **(55–57)**. Men randomiserede undersøgelser mangler.

– se i øvrigt baggrund og anbefalinger for de forskellige subtyper i afsnittet kemoterapi og HER2-rettet behandling samt det tværfaglige afsnit for NACT og LABC.

Patienter, der ved neoadjuverende kemoterapi ikke opnår komplet patologisk respons (pCR) i tumor og evt. metastatiske lymfeknuder, har en signikant øget risiko for recidiv og død af brystkræft [1a] (27). I CREATE-X forsøget reducerede adjuverende capecitabin givet efter non-pCR nedsatte signifikant risikoen for recidiv og død af brystkræft (58) [1b].
En metaanalyse af 7 kliniske studier [1a] (59) bekræftede, at tillæg af capecitabin til standard kemoterapi resulterede i signifikant øget såvel DFS (HR 0.77, 95% CI 0.66-0.90) som OS (HR 0.69, 95% CI 0.56-0.85) hos patienter med TNBC. Effekten på DFS og OS blev kun påvist i studier, hvor capecitabin blev adderet til standard kemoterapi – i studier hvor capecitabin erstattede anden kemoterapi blev der ikke påvist effekt. Effekten på OS blev alene påvist hos patienter med TNBC – og bør derfor anbefales til patienter med TNBC med restsygdom efter NACT.
Op til 2/3 del af HER2-positive patienter, der behandles med neoadjuverende kemoterapi plus dobbelt HER2-blokade (pertuzumab og trastuzumab) forventes at opnå pCR og disse patienter forsætter den planlagte HER2-rettede behandling efter operation med trastuzumab. Patienter, der ikke opnår pCR har en betydeligt dårligere prognose. KATHERINE [1b] (60) et fase III, open-label studie, viste at behandling med trastuzumab emtansin (T-DM1) til patienter, der ikke opnåede pCR vs. trastuzumab alene nedsatte recidivfrekvensen med 50% (60,61). Post-neoadjuverende TDM1 bør derfor anbefales til HER2-positive patienter med restsygdom efter NACT.
Baggrunden samt patientværdier og - præferencer gennemgås detaljeret i afsnittet – Kemoterapi og HER2-rettet behandling.

Antiresorptiv terapi

9. Bisfosfonat anbefales til præmenopausale patienter, der starter ovariel suppression og postmenopausale patienter, der ikke indgår i lavrisikogruppen. (A)

Litteratur og evidensgennemgang

EBCTCG har i 2015, på basis af individuelle patient data, publiceret en metaanalyse omfattende 18.776 kvinder der har deltaget i 26 randomiserede forsøg med adjuverende bisfosfonat [1a] (62). Overordnet reducerede behandling med bisfosfonat risikoen for første recidiv i knogler (17% proportional reduktion; 2p=0,004), men havde kun minimal indflydelse på recidivraten (6% proportional reduktion; 2p=0,08) og risikoen for død af brystkræft (9% proportional reduktion; 2p=0,04). Hos postmenopausale kvinder var effekten betydelig mere udtalt ikke kun på risikoen for 1. recidiv i knogler (28% proportional reduktion; 2p<0,001), men også på recidivraten (14% proportional reduktion; 2p=0,002) og risikoen for død af brystkræft (18% proportional reduktion; 2p=0,002). Hos postmenopausale kvinder var effekten af bisfosfonat ikke væsentlig forskellig som følge af østrogen receptor status, lymfeknudestatus, tumorens malignitetsgrad eller om

patienten modtog kemoterapi. Med undtagelse af kvinder, der som led i behandlingen fik ovariel suppression, kunne der ikke blandt præmenopausale kvinder udpeges subgrupper, der havde en mere udtalt effekt af bisfosfonat.

4. Referencer

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, m.fl. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. Lancet. 4. februar 2012;379(9814):432–44.

2. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Senn HJ. Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. J Natl Cancer Inst. 4. november 1998;90(21):1601–8.

3. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn H-J, m.fl. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. Ann Oncol. oktober 2005;16(10):1569–83.

4. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn H-J, m.fl. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. Ann Oncol. august 2009;20(8):1319–29.

5. Kroman N, Jensen MB, Wohlfahrt J, Mouridsen HT, Andersen PK, Melbye M. Factors influencing the effect of age on prognosis in breast cancer: population based study. BMJ. 19. februar 2000;320(7233):474–8.

6. Christiansen P, Bjerre K, Ejlertsen B, Jensen M-B, Rasmussen BB, Lænkholm A-V, m.fl. Mortality rates among early-stage hormone receptor-positive breast cancer patients: a population-based cohort study in Denmark. J Natl Cancer Inst. 21. september 2011;103(18):1363–72.

7. Ejlertsen B, Jensen M-B, Rank F, Rasmussen BB, Christiansen P, Kroman N, m.fl. Population-based study of peritumoral lymphovascular invasion and outcome among patients with operable breast cancer. J Natl Cancer Inst. 20. maj 2009;101(10):729–35.

8. Rose C, Thorpe SM, Andersen KW, Pedersen BV, Mouridsen HT, Blichert-Toft M, m.fl. Beneficial effect of adjuvant tamoxifen therapy in primary breast cancer patients with high oestrogen receptor values. Lancet. 5. januar 1985;1(8419):16–9.

9. Rutqvist LE, Cedermark B, Fornander T, Glas U, Johansson H, Nordenskjöld B, m.fl. The relationship between hormone receptor content and the effect of adjuvant tamoxifen in operable breast cancer. J Clin Oncol. oktober 1989;7(10):1474–84.

10. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, m.fl. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. Lancet. 27 2011;378(9793):771–84.

11. DeSombre ER, Thorpe SM, Rose C, Blough RR, Andersen KW, Rasmussen BB, m.fl. Prognostic usefulness of estrogen receptor immunocytochemical assays for human breast cancer. Cancer Res. august 1986;46(8 Suppl):4256s–64s.

12. Regan MM, Viale G, Mastropasqua MG, Maiorano E, Golouh R, Carbone A, m.fl. Re-evaluating adjuvant breast cancer trials: assessing hormone receptor status by immunohistochemical versus extraction assays. J Natl Cancer Inst. 1. november 2006;98(21):1571–81.

13. Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, m.fl. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. J Clin Oncol. 1. juni 2010;28(16):2784–95.

14. Yi M, Huo L, Koenig KB, Mittendorf EA, Meric-Bernstam F, Kuerer HM, m.fl. Which threshold for ER positivity? a retrospective study based on 9639 patients. Ann Oncol. maj 2014;25(5):1004–11.

15. Bouchard-Fortier A, Provencher L, Blanchette C, Diorio C. Prognostic and predictive value of low estrogen receptor expression in breast cancer. Curr Oncol. april 2017;24(2):e106–14.

16. Davies C, for the Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter (ATLAS) Collaborative Group* et. al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. Lancet 2013; 381: 805–16 [Internet]. Tilgængelig hos: http://dx.doi.org/10.1016/ S0140-6736(12)61963-1

17. Reddy SM, Barcenas CH, Sinha AK, Hsu L, Moulder SL, Tripathy D, m.fl. Long-term survival outcomes of triple-receptor negative breast cancer survivors who are disease free at 5 years and relationship with low hormone receptor positivity. Br J Cancer. 2018;118(1):17–23.

18. Iwamoto T, Booser D, Valero V, Murray JL, Koenig K, Esteva FJ, m.fl. Estrogen receptor (ER) mRNA and ER-related gene expression in breast cancers that are 1% to 10% ER-positive by immunohistochemistry. J Clin Oncol. 1. marts 2012;30(7):729–34.

19. Chia SK, Bramwell VH, Tu D, Shepherd LE, Jiang S, Vickery T, m.fl. A 50-gene intrinsic subtype classifier for prognosis and prediction of benefit from adjuvant tamoxifen. Clin Cancer Res. 15. august 2012;18(16):4465–72.

20. Prat A, Parker JS, Fan C, Cheang MCU, Miller LD, Bergh J, m.fl. Concordance among gene expression-based predictors for ER-positive breast cancer treated with adjuvant tamoxifen. Ann Oncol. november 2012;23(11):2866–73.

21. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn H-J, m.fl. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. Ann Oncol. august 2011;22(8):1736–47.

22. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, de Azambuja E, m.fl. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. Lancet. 25 2017;389(10075):1195–205.

23. Chen L, Zhou W, Hu X, Yi M, Ye C, Yao G. Short-duration versus 1-year adjuvant trastuzumab in early HER2 positive breast cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. Cancer Treatment Reviews. maj 2019;75:12–9.

24. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, m.fl. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. Lancet. 4. februar 2012;379(9814):432–44.

25. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. Lancet. 6. april 2019;393(10179):1440–52.

26. Cancello G, Maisonneuve P, Rotmensz N, Viale G, Mastropasqua MG, Pruneri G, m.fl. Prognosis and adjuvant treatment effects in selected breast cancer subtypes of very young women (<35 years) with operable breast cancer. Ann Oncol. oktober 2010;21(10):1974–81.

27. Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, Acharya CR, Foekens JA, Zhang Y, m.fl. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. J Clin Oncol. 10. juli 2008;26(20):3324–30.

28. Azim HA, Michiels S, Bedard PL, Singhal SK, Criscitiello C, Ignatiadis M, m.fl. Elucidating prognosis and biology of breast cancer arising in young women using gene expression profiling. Clin Cancer Res. 1. marts 2012;18(5):1341–51.

29. Haybittle JL, Blamey RW, Elston CW, Johnson J, Doyle PJ, Campbell FC, m.fl. A prognostic index in primary breast cancer. Br J Cancer. marts 1982;45(3):361–6.

30. Ravdin PM, Siminoff LA, Davis GJ, Mercer MB, Hewlett J, Gerson N, m.fl. Computer program to assist in making decisions about adjuvant therapy for women with early breast cancer. J Clin Oncol. 15. februar 2001;19(4):980–91.

31. Wishart GC, Azzato EM, Greenberg DC, Rashbass J, Kearins O, Lawrence G, m.fl. PREDICT: a new UK prognostic model that predicts survival following surgery for invasive breast cancer. Breast Cancer Res. 2010;12(1):R1.

32. Sauerbrei W, Royston P, Bojar H, Schmoor C, Schumacher M. Modelling the effects of standard prognostic factors in node-positive breast cancer. German Breast Cancer Study Group (GBSG). Br J Cancer. april 1999;79(11–12):1752–60.

33. Ejlertsen B, Jensen M-B, Mouridsen HT, Danish Breast Cancer Cooperative Group. Excess mortality in postmenopausal high-risk women who only receive adjuvant endocrine therapy for estrogen receptor positive breast cancer. Acta Oncol. februar 2014;53(2):174–85.

34. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloge S, m.fl. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. N Engl J Med. 25. august 2016;375(8):717–29.

35. Sparano JA, Gray RJ, Ravdin PM, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, m.fl. Clinical and Genomic Risk to Guide the Use of Adjuvant Therapy for Breast Cancer. N Engl J Med. 20 2019;380(25):2395–405.

36. Lænkholm A-V, Jensen M-B, Eriksen JO, Rasmussen BB, Knoop AS, Buckingham W, m.fl. PAM50 Risk of Recurrence Score Predicts 10-Year Distant Recurrence in a Comprehensive Danish Cohort of Postmenopausal Women Allocated to 5 Years of Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Early Breast Cancer. J Clin Oncol. 10. marts 2018;36(8):735–40.

37. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, m.fl. 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. Ann Oncol. september 2013;24(9):2206–23.

38. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer J-U, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, m.fl. Definition and Impact of Pathologic Complete Response on Prognosis After Neoadjuvant Chemotherapy in Various Intrinsic Breast Cancer Subtypes. JCO. 20. maj 2012;30(15):1796–804.

39. Huober J, von Minckwitz G, Denkert C, Tesch H, Weiss E, Zahm DM, m.fl. Effect of neoadjuvant anthracycline–taxane-based chemotherapy in different biological breast cancer phenotypes: overall results from the GeparTrio study. Breast Cancer Res Treat. november 2010;124(1):133–40.

40. van Mackelenbergh MT, Denkert C, Nekljudova V, Karn T, Schem C, Marmé F, m.fl. Outcome after neoadjuvant chemotherapy in estrogen receptor-positive and progesterone receptor-negative breast cancer patients: a pooled analysis of individual patient data from ten prospectively randomized controlled neoadjuvant trials. Breast Cancer Res Treat. januar 2018;167(1):59–71.

41. Spring LM, Fell G, Arfe A, Sharma C, Greenup R, Reynolds KL, m.fl. Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy and Impact on Breast Cancer Recurrence and Survival: A Comprehensive Meta-analysis. Clin Cancer Res. 15. juni 2020;26(12):2838–48.

42. Berruti A, Amoroso V, Gallo F, Bertaglia V, Simoncini E, Pedersini R, m.fl. Pathologic complete response as a potential surrogate for the clinical outcome in patients with breast cancer after neoadjuvant therapy: a meta-regression of 29 randomized prospective studies. J Clin Oncol. 1. december 2014;32(34):3883–91.

43. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, m.fl. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet. 12. juli 2014;384(9938):164–72.

44. von Minckwitz G, Blohmer JU, Costa SD, Denkert C, Eidtmann H, Eiermann W, m.fl. Response-guided neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. J Clin Oncol. 10. oktober 2013;31(29):3623–30.

45. Kaufmann M, von Minckwitz G, Mamounas EP, Cameron D, Carey LA, Cristofanilli M, m.fl. Recommendations from an International Consensus Conference on the Current Status and Future of Neoadjuvant Systemic Therapy in Primary Breast Cancer. Ann Surg Oncol. maj 2012;19(5):1508–16.

46. Makhoul I, Kiwan E. Neoadjuvant systemic treatment of breast cancer. J Surg Oncol. 15. marts 2011;103(4):348–57.

47. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JPA. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2. februar 2005;97(3):188–94.

48. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher ER, m.fl. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. J Clin Oncol. august 1998;16(8):2672–85.

49. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. J Natl Cancer Inst Monogr. 2001;(30):96–102.

50. Gianni L, Baselga J, Eiermann W, Guillem Porta V, Semiglazov V, Lluch A, m.fl. Feasibility and tolerability of sequential doxorubicin/paclitaxel followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and its effects on tumor response as preoperative therapy. Clin Cancer Res. 15. december 2005;11(24 Pt 1):8715–21.

51. van der Hage JA, van de Velde CJH, Julien J-P, Tubiana-Hulin M, Vandervelden C, Duchateau L, m.fl. Preoperative Chemotherapy in Primary Operable Breast Cancer: Results From the European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10902. JCO. 15. november 2001;19(22):4224–37.

52. Golshan M, Cirrincione CT, Sikov WM, Carey LA, Berry DA, Overmoyer B, m.fl. Impact of neoadjuvant therapy on eligibility for and frequency of breast conservation in stage II-III HER2-positive breast cancer: surgical results of CALGB 40601 (Alliance). Breast Cancer Res Treat. november 2016;160(2):297–304.

53. Golshan M, Cirrincione CT, Sikov WM, Berry DA, Jasinski S, Weisberg TF, m.fl. Impact of neoadjuvant chemotherapy in stage II-III triple negative breast cancer on eligibility for breast-conserving surgery and breast conservation rates: surgical results from CALGB 40603 (Alliance). Ann Surg. september 2015;262(3):434–9; discussion 438-439.

54. Golshan M, Loibl S, Wong SM, Houber JB, O'Shaughnessy J, Rugo HS, m.fl. Breast Conservation After Neoadjuvant Chemotherapy for Triple-Negative Breast Cancer: Surgical Results From the BrighTNess Randomized Clinical Trial. JAMA Surg. 1. marts 2020;155(3):e195410.

55. Mamtani A, Barrio AV, King TA, Van Zee KJ, Plitas G, Pilewskie M, m.fl. How Often Does Neoadjuvant Chemotherapy Avoid Axillary Dissection in Patients With Histologically Confirmed Nodal Metastases? Results of a Prospective Study. Ann Surg Oncol. oktober 2016;23(11):3467–74.

56. Kim JY, Kim MK, Lee JE, Jung Y, Bae SY, Lee SK, m.fl. Sentinel lymph node biopsy alone after neoadjuvant chemotherapy in patients with initial cytology-proven axillary node metastasis. J Breast Cancer. marts 2015;18(1):22–8.

57. Morrow M, Khan AJ. Locoregional Management After Neoadjuvant Chemotherapy. JCO. 10. juli 2020;38(20):2281–9.

58. Masuda N, Lee S-J, Ohtani S, Im Y-H, Lee E-S, Yokota I, m.fl. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. N Engl J Med. 01 2017;376(22):2147–59.

59. Li Y, Zhou Y, Mao F, Lin Y, Zhang X, Shen S, m.fl. Adjuvant addition of capecitabine to early-stage triple-negative breast cancer patients receiving standard chemotherapy: a meta-analysis. Breast Cancer Res Treat. februar 2020;179(3):533–42.

60. von Minckwitz G, Huang C-S, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, m.fl. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med. 14 2019;380(7):617–28.

61. Caparica R, Lambertini M, Pondé N, Fumagalli D, de Azambuja E, Piccart M. Post-neoadjuvant treatment and the management of residual disease in breast cancer: state of the art and perspectives. Ther Adv Med Oncol. januar 2019;11:175883591982771.

62. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. Lancet. 3. oktober 2015;386(10001):1353–61.

5. Metode

Litteratursøgning

Litteraturen er fremsøgt ad hoc, hvorfor der ikke foreligger en samlet søgestrategi.

Litteraturgennemgang

Der har været taget udgangspunkt i de eksisterende afsnit i DBCG's retningslinjer om udvælgelse, systemiskbehandling af tidlig og metastaserende brystkræft - samt i udenlandske retningslinjer. Desuden – gældende for alle afsnit – en litteratursøgning – der blev udført i juni 2020 via MEDLINE CancerLit og Cochrane Library. Litteraturen er siden kontinuerligt blevet opdateret men kun peer-reviewed publikationer på engelsk eller dansk er medtaget systematisk. Data publiceret i tidskrifter der ikke registreres i PubMed, data publiceret efter ovennævnte dato og ikke publicerede data er dog alene medtaget på baggrund af ekspertisen hos de enkelte medlemmer i medicinsk udvalg og kan derfor være selekteret. De centrale arbejder har været meta-analyser publiceret af Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) (62,24,63,64,25,61,65) og St. Gallen konsensus (2,3,4,21,66,67,68) (se bilag 1).

Evidensgradueringen bygger på Oxford-skalaen (Oxford Centre for Evidence Meidicne – Levels of Evidende (March 2009).

Formulering af anbefalinger

Oplæg til anbefalingerne er formuleret af medlemmer af arbejdsgrupperne og efterfølgende er der opnået konsensus først på møder i arbejdsgruppen, så blandt alle arbejdsgrupperne og til sidst i medicinsk udvalg DBCG. Der har været en formel gentaget gennemgang af anbefalingerne, med mulighed for tilbagemelding, ændring i forhold til indkommende kommentarer over måneder, indtil der blandt de kliniske eksperter var opnået konsensus. Afvejningen af positiv effekt og skadevirkning er baseret på anbefalingernes styrke og viden fra den kliniske hverdag.

Patientværdier og – præferencer, rationale, bemærkninger og overvejelser

Vil blive behandlet under den detaljerede gennemgang af de forskellige anbefalinger – se: Systemisk behandling af brystkræft II og III.

Interessentinvolvering

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

Høring og godkendelse

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

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Der vurderes ikke at være anbefalinger i den aktuelle retningslinje, der udløser betydelige merudgifter.

Behov for yderligere forskning

Først og fremmest mulighed for systematisk, nationalt og for DBCG udgiftsneutralt at indsamle alle data der vedr. systemisk behandling til tidlig og metastaserende brystkræft – med henblik på, efterfølgende at kunne analysere og publicerer behandlingseffekt og bivirkninger i forskellige undergrupper af patienter. Dette med henblik på hurtigst og bedst muligt at kunne korrigere anbefalede regimer, men også for på bedst muligt grundlag, at kunne informere kommende patienter om forventet virkning og bivirkning. Aktuelt foregår indsamling af data nationalt uorganiseret, delvist på frivillig basis og afhængigt at den enkelte afdelings forhåndenværende mulighed. Der er ikke aktuelt mulighed for valide elektroniske dataoverførsler fra de forskellige journalsystemer i Danmark til DBCG.

DBCG's medicinske udvalg vil løbende deltage i forskningsprojekter, der skal skabe evidens for justering af retningslinjerne.

Se i øvrigt kapitlerne:
Systemisk behandling af brystkræft II og III.
(Neo)adjuverende systemisk behandling af tidlig brystkræft
Palliativ og systemisk behandling af metastatisk brystkræft (MBC)

Forfattere og habilitet

Der er ingen formel førsteforfatter – alle nedenstående har bidraget – og har godkendt i konsensus. Oplægget til udarbejdelsen af retningslinjen kommer fra de nedenfor anførte grupper.
Vedr. potentiel interessekonflikt:
Hovedparten af forfatterne til denne retningslinje har haft samarbejde med medicinalfirmaer inden for de senere år, eller har fungeret som ekspertgruppe i Medicinrådet. Samarbejdet omfatter forsøgsprotokoller, undervisning, rejser og deltagelse i ekspertmøder i forskellige sammenhænge og med forskellige medicinalfirmaer eller i regionernes nedsatte Medicinråd. Formanden for DBCG Birgitte Offersen har vurderet habiliteten for forfattergruppen. Det er formandens opfattelse og vurdering, 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/

Hvem skal have anbefalet adjuverende systemisk behandling?

- Bent Ejlertsen, Klinisk Onkologi, professor, overlæge, ph.d, dr.med. Onkologisk Klinik/DBCG Rigshospitalet
  Ingen interessekonflikt.
- Ann Knop, Klinisk Onkologi, overlæge, ph.d. Onkologisk Klinik, Rigshospitalet
  - *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/

(Neo)adjuverende systemisk behandling af tidlig brystkræft

- Signe Borgquist, professor, overlæge, ph.d. Kræftafdelingen, Aarhus Universitetshospital
  Ingen interessekonflikt
- Annette Kodahl, afdelingslæge, ph.d. Onkologisk Afdeling, Odense Universitetshospital

Ingen interessekonflikt

- Eva Soelberg Vadstrup, Klinisk Onkologi, overlæge, ph.d. Onkologisk Klinik, Rigshospitalet
  Ingen interessekonflikt
- Dorte Nielsen, Klinisk Onkologi, professor, overlæge, dr.med., Afdeling for Kræftbehandling, Herlev Hospital
  Ingen interessekonflikt
- Bent Ejlertsen, Klinisk Onkologi, professor, overlæge, ph.d, dr.med. Onkologisk Klinik/DBCG Rigshospitalet
  Ingen interessekonflikt.
- Ann Knop, Klinisk Onkologi, overlæge, ph.d. Onkologisk Klinik, Rigshospitalet
  - *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/*
- Christina Annette Bjerre, Klinisk Onkologi, afdelingslæge, ph.d. Onkologisk Klinik, Rigshospitalet
  - *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/*
- Jeanette D Jensen, Klinisk Onkologi, overlæge, ph.d. Onkologisk Afdeling, Odense Universitetshospital
- Ingen interessekonflikt
- Michael Andersson, Klinisk Onkologi, overlæge, dr.med. Onkologisk Klinik Rigshospitalet
  - *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/*
- Erik Hugger Jacobsen, Klinisk Onkologi, overlæge, Onkologisk Afdeling, Vejle Sygehus
  - *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/*
- Sophie Dufraise Yammeni, Klinisk Onkologi, afdelingslæge, Onkologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital
  - *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/*
- Anders Krog Vistisen, Klinisk Onkologi, afdelingslæge, Onkologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital
  - *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/*
- Anders B Jensen, professor, overlæge, ph.d. Kræftafdelingen, Aarhus Universitetshospital

- *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/*

Palliativ og systemisk behandling af metastatisk brystkræft (MBC)

- Anders B Jensen, professor, overlæge, ph.d. Kræftafdelingen, Aarhus Universitetshospital
  - *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/*
- Erik Hugger Jacobsen, Klinisk Onkologi, overlæge, Onkologisk Afdeling, Vejle Sygehus
  - *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/*
- Malgorzata Tuxen, Klinisk Onkologi, overlæge, ph.d., Afdeling for Kræftbehandling, Herlev Hospital
  - *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/*
- Eva Harder Brix, Klinisk Onkologi, overlæge, Afdeling for Kræftbehandling, Herlev Hospital
  - *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/*

6. Monitorering

Standarder og indikatorer

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

Plan for audit og feedback

DBCG MU udvalget forventer, at RKKP kontinuert sikrer komplette data i databasen. Den foreliggende retningslinje erstatter de eksisterende afsnit i DBCG-retningslinjerne: Kap. 6 og 18. Retningslinjerne bliver løbende drøftet i DBCG's medicinske udvalg. Næste revision forventes gennemført i 2023.

7. Bilag

Bilag 1 - Evidenstabel

Forfatter	*År*	*Tidsskrift*	*Studiedesign*	*Undersøgelsens kvalitet jf. Oxford*
Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) (62)	2015	Lancet	Meta-analyse af RCT	1b
Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, m.fl (24)	2012	Lancet	Meta-analyse	2b
Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Clarke M, Coates AS, Darby SC, Davies C, Gelber RD, m.fl. (63)	2008	Lancet	Meta-analyse af RCT	3a
Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) (64)	2018	Lancet Oncol	Meta-analyse af 10 RCT	3a
Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) (25)	2019	Lancet	Meta-analyse af 26 RCT	2b
Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) (61)	2015	Lancet	Meta-analyse	1b
Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) (65)	2005	Lancet	Overblik over RCT	3a
Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Senn HJ. (2)	1998	J Natl Cancer	International Konsensus panel	1a
Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ, m.fl. (3)	2005	J Natl Cancer	International Ekspert konsensus	-
Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ, m.fl. (4)	2009	Ann Oncol	International Ekspert konsensus	-
Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ, m.fl. (21)	2011	Ann Oncol	International Ekspert konsensus	-
Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, m.fl. (66)	2013	Ann Oncol	International Ekspert konsensus	1a
Curigliano G, Burstein HJ, P Winer E, Gnant M, Dubsky P, Loibl S, m.fl. (67)	2017	Ann Oncol	International Ekspert konsensus	1b
Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, Dubsky P, Gnant M, Poortmans P, m.fl. (68)	2019	Annals of Oncology	International Ekspert konsensus	-

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, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, Anbefalinger mærket D er svagest. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf
Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

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

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