Systemisk behandling af brystkræft - II

– præoperativ og adjuverende systemisk behandling af tidlig brystkræft

Version 3.0

GODKENDT
Faglig godkendelse
1. september 2024 (DBCG)
Administrativ godkendelse
21. oktober 2024 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 31. marts 2026

INDEKSERING
DBCG, tidlig brystkræft, endokrin terapi, præoperativ, adjuverende, NACT, kemoterapi, immunterapi og HER2-rettet behandling, bisfosfonat

Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 2.0

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
Introduktion	Tilføjet afsnit vedr. pt. der ikke har fået foretaget stadieallokering ifm operation
Anbefalinger	Anbefaling 23 (ændret): Tillæg af målrettet behandling anbefales til udvalgte patienter med ER-positiv, HER2 lav brystkræft eller en medfødt patogen variant i BRCA1 eller BRCA2 og høj risiko for tilbagefald (A) OBS: Abemaciclib og PARP-hæmmer er ikke anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet. Anbefaling 38: Opdateret (Pembrolizomab) Anbefaling 39 (ændret): Dog anbefales patienter med BRCA-mutation og non-pCR – uanset klasse - olaparib (A) eller pembrolizumab (B) som monoterapi eller i kombination (C). OBS adjuverende pembrolizumab er kun anbefalet som monoterapi af Medicinrådet og adjuverende olaparib er ikke anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet.
Referencer	Opdateret ift. anbefaling 38

Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog) 1
1. Anbefalinger (Quick guide) 2
Adjuverende endokrin terapi 2
Kemoterapi og HER2-rettet behandling 3
Adjuverende kemoterapi 4
Præoperativ kemoterapi (NACT) 5
Post - præoperativ kemoterapi 6
Bisfosfonat behandling 7
2. Introduktion 8
3. Grundlag 10
Endokrin terapi 10
Kemoterapi og HER2-rettet behandling 20
Adjuverende kemoterapi 31
Præoperativ kemoterapi (NACT) 35
Post - præoperativ kemoterapi 42
Bisfosfonat behandling 48
4. Referencer 53
5. Metode 70
6. Monitorering 74
7. Bilag 75
8. Om denne kliniske retningslinje 76

1. Anbefalinger (Quick guide)

Adjuverende endokrin terapi[1]

1. **Når endokrin behandling er indiceret, vælges ud fra prognose, menopausal status, subtype, og eventuel komorbiditet enten en aromatasehæmmer eller tamoxifen evt. suppleret med ovariel supression (A)**

2. **Når typen af antihormonbehandling skal anbefales er fastsættelse af menopausalstatus afgørende (D)**

3. **Præ- og perimenopausale patienter, der ikke har en alderssvarende dødelighed og risiko for recidiv anbefales tamoxifen i 5 år (A)**

4. **Præ- og perimenopausale patienter med lymfeknudepositiv brystkræft uden tilbagefald efter 5 års tamoxifen, anbefales forlænget endokrin behandling til i alt 10 år (A)**

5. **Oprindeligt præ- og perimenopausale kvinder med lymfeknudepositiv brystkræft, som er recidivfri og sikkert postmenopausal efter 5 års tamoxifen, bør anbefales forlænget behandling med AI i 5 år (A)**

6. **Præmenopausale kvinder <35 år, opereret for tidlig ER positiv brystkræft, skal efter endt kemoterapi anbefales 5 års adjuverende exemestan og goserelin, suppleret med 3 års zoledronsyre (A)**

7. **Præmenopausale kvinder ≥35 år og <40 år, opereret for tidlig ER positiv brystkræft med en enten tumor >2 cm eller malignitetsgrad 3, alternativt lymfeknudepositiv sygdom, kan efter endt kemoterapi anbefales 5 års adjuverende exemestan og goserelin, suppleret med 3 års zoledronsyre (B)**

8. **Postmenopausale patienter, der ikke har en alderssvarende dødelighed anbefales behandling med en aromatasehæmmer i 5 år (A)**

9. **Mænd med østrogenreceptorpositiv brystkræft anbefales som udgangspunkt 5 års adjuverende endokrin behandling (tamoxifen) (D)**

[1] Endokrin behandling vedr. kun patienter med ER (≥ 10%) positiv tumor og/eller 1-9% ER positiv tumor med luminal A/B subtype (fx ved PAM50) – se udvælgelse.

Kemoterapi og HER2-rettet behandling

10. **Når kemoterapi er indiceret, vælges ud fra prognose, subtype og eventuel komorbiditet enten et anthracyklin og taxanbaseret eller et taxanbaseret regime (A)**

11. **Når kemoterapi er indiceret, kan dose-dense kemoterapi anvendes under hensyntagen til komorbiditet (A)**

12. **Hvis dose-dense kemoterapi anvendes (hvor risikoen for febril neutropeni er > 20%), skal man anvende profylaktisk G-CSF (A)**

13. **Kemoterapi, der anvendes i den adjuverende behandling, kan anvendes præoperativt (A)**

14. **Præoperativ systemisk behandling bør altid anbefales til patienter med HER2-positive brystkræft og ER-negativ, HER2-normal brystkræft med tumorer > 20 mm og/eller N1 da evt. residual sygdom vil have betydning for den forsatte behandling (A)**

15. **HER2-rettet behandling anbefales til patienter med HER2-positive tumorer sammen med kemoterapi (A)**

16. **Ved HER2 positiv brystkræft anbefales et års trastuzumab hver 3. uge konkomitant til taxanbaseret og sekventielt til anthracyklinbaseret kemoterapi (hvis indiceret) til patienter med operabel HER2 positiv brystkræft (A).**

17. **Til patienter med HER2 positiv sygdom og lymfeknude-positiv sygdom, der ikke har modtaget NACT anbefales et års behandling med dobbeltblokade (trastuzumab og pertuzumab) (B)**

    OBS: Ikke anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet.

18. **Til patienter med HER2 positiv og ER positiv sygdom og lymfeknude-positiv sygdom, der ikke har modtaget NACT anbefales et års behandling med neratinib (B)**

    OBS: Ikke anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet.

19. **Trastuzumab og pertuzumab kan administreres som i.v. infusion eller som subkutan injektion (B)**

20. Trastuzumab bør ikke gives i kombination med anthracycliner grundet risiko for kardiotoksictet (B)

21. Adjuverende kemoterapi anbefales iværksat, så snart operationssåret er helet (B)

22. Til patienter, hvor præoperativ kemoterapi er indiceret – eller til patienter, der alligevel anbefales kemoterapi og hvor det samtidig skønnes, at præoperativ behandling kan resultere i et mindre kirurgisk indgreb, anbefales 8 serier kemoterapi (D)

23. Tillæg af målrettet behandling anbefales til udvalgte patienter med ER-positiv, HER2 lav brystkræft eller en medfødt patogen variant i BRCA1 eller BRCA2 og høj risiko for tilbagefald (A)

Adjuverende kemoterapi

ER-positiv/luminal brystkræft

24. Til patienter med ER-positiv, HER2-normal brystkræft, hvor der er indikation for kemoterapi og som har T1-2, N0-1, M0 sygdom anbefales 6 serier kemoterapi. De anbefalede regimer er taxan og anthracyklin givet sekventielt eller 6 serier docetaxel og cyklofosfamid (A)

HER2-positiv brystkræft

25. Til lymfeknude-negative, postmenopausale, ER-positive og HER2-positive patienter, T ≤ 20 mm, pN0, samt lymfeknude-negative, præmenopausale, ER-positive og HER2-positive patienter med T≤10 mm, pN0 anbefales 4 serier paclitaxel konkomitant med trastuzumab 17 serier (C)

ER-negativ, HER2-normal (samt basal-like og HER2-E/HER2 normal) brystkræft

26. Patienter, med lymfeknude-negative, ER-negativ, HER2-normal (samt basal-like og HER2-E/HER2 normal) og tumorstørrelse ≤ 20 mm, anbefales anthracyclin og taxan baseret kemoterapi – 8 serier, evt. som dose-dense under hensyn til komorbiditet (A)

Præoperativ kemoterapi (NACT)

NACT til ER-positiv/luminal brystkræft

27. **Præoperativ kemoterapi (NACT) med 8 serier anthracyklin og taxanbaseret kemoterapi, evt. som dose-dense anbefales til patienter med ER-positiv, lokalt fremskreden sygdom (T0-3, N2, M0) (A)**

28. **NACT kan anvendes i stedet for adjuverende kemoterapi til patienter med ER-positiv/HER2-normal brystkræft hvis anbefaling om kemoterapi, kan foretages uden at kende til patologiske og genomiske faktorer (fraset ER og HER2-status) ex. PSI-score, hvis det skønnes at præoperativ behandling, er gunstig (e.g. konverterer mastektomi til en brystbevarende operation) for patienten (C)**

NACT til HER2-positiv brystkræft

29. **Til patienter, med HER2-positiv brystkræft og en tumor > 20 mm og/eller N1, eller lokalt fremskreden sygdom, anbefales NACT med 8 serier anthracyklin og taxanbaseret kemoterapi samt trastuzumab/pertuzumab A - evt. som dose-dense afhængig af evt. komorbiditet (D)**

30. **Det anbefales at starte med taxanholdig kemoterapi i kombination med pertuzumab og trastuzumab (A)**

31. **NACT (plus målrettet terapi) kan tilbydes postmenopausale patienter, med lymfeknude negativ, HER2-positiv brystkræft og tumorstørrelse ≤ 20 mm og præmenopausale patienter med lymfeknude negativ, HER2-positiv brystkræft og tumorstørrelse >10 mm ≤ 20 mm, hvis det skønnes at præoperativ behandling er gunstig for patienten, afhængig af evt. komorbiditet (C)**

NACT til ER-negativ, HER2-normal (samt basal-like og Her2-E/HER2 normal) brystkræft

32. **NACT anbefales til patienter med ER-negativ, HER2-normal brystkræft med tumorer > 20 mm og/eller N1 eller lokalt fremskreden brystkræft, afhængig af evt. komorbiditet (A)**

33. **NACT kan anvendes i stedet for adjuverende kemoterapi til patienter, med lymfeknude negativ, ER-negativ/HER2-normal brystkræft og tumorstørrelse >10 mm ≤ 20 mm hvis det skønnes at præoperativ behandling, er gunstig (e.g. konverterer mastektomi til en brystbevarende operation) for patienten (C)**

34. **Pembrolizomab anbefales sammen med et præoperativt platinholdigt regime i kombination med et anthracyclin og et taxan til patienter med ER-negativ, HER2-normal brystkæft (uanset BRCA1/2 mutationsstatus) afhængig af evt. komorbiditet. (A)**

35. **Et dose-dense platinholdigt regime i kombination med et anthracyclin og et taxan anbefales til patienter med ER-negativ, HER2-normal brystkræft (uanset BRCA1/2 mutationsstatus) afhængig af evt. komorbiditet. Der anbefales 4 serier EC (dose-dense) efterfulgt af fire serier paclitaxel og carboplatin eller evt. omvendt rækkefølge (A)**

36. **Carboplatin kan dog undlades, hvis det sammen med patienten skønnes at være for bivirkningstungt (D)**

Post - præoperativ kemoterapi

HER2-positiv

37. **Post- præoperativ T-DM1 - i behandlingsvarighed samlet 17 serier HER2 targeteret behandling - anbefales til patienter med non-ytpCR (yT0/Tis N0(i-) efter præoperativ kemoterapi med trastuzumab og pertuzumab under hensyn til evt. komorbiditet. T-DM1 erstatter således adjuverende trastuzumab. Trastuzumab i samlet 1 år anbefales til HER2-positive patienter, der har opnået ytpCR efter præoperativ kemoterapi med trastuzumab og pertuzumab (A)**

ER-negativ, HER2-normal (samt basal-like og Her2-E/HER2 normal)

38. **Post- præoperativ capecitabin (A) eller pembrolizumab (B) eller en kombination (D) anbefales til patienter med non-ytpCR (yT0/Tis N0(i-)– uanset RCB-klasse - efter præoperativ kemoterapi givet grundet ER-negativ, HER2-normal brystkræft afhængig af evt. komorbiditet**

    OBS adjuverende pembrolizumab til patienter med pCR er ikke anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet.

39. **Dog anbefales patienter med BRCA-mutation og non-pCR – uanset klasse - olaparib (A) eller pembrolizumab (B) som monoterapi eller i kombination (C)**

OBS adjuverende pembrolizumab er kun anbefalet som monoterapi af Medicinrådet og olaparib er ikke anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet.

Skrøbelige eller sårbare patienter

40. Til skrøbelige og/eller comorbide patienter, som ifølge retningslinjerne anbefales dose-dense kemoterapi, anbefales 6 cykler med et taxan (ex. docetaxel) og cyclofosfamid (TC); evt svarende til dosisniveau -1, alternativt 3 serier paclitaxel efterfulgt af 3 serier E90C600; evt. i reduceret dosis – under hensyntagen til aktuelle og forventede livskvalitet (C)

Bisfosfonat behandling

41. Adjuverende behandling med bisfosfonat anbefales til alle postmenopausale patienter – uanset receptorstatus (A)

42. Der anbefales zoledronsyre 4 mg hver 6 måned i 3 år, altså 24 mg totalt eller peroral behandling med ibrandronate 50 mg dagligt i 3 år (C)

43. Bisfosfonat behandling anbefales til brystkræft patienter, der på diagnosetidspunktet er præmenopausale, men umiddelbart efter starter ovariel suppression eller får foretaget ooferektomi (A)

44. Der bør samtidig med iværksættelse af bisfosfonat behandling påbegyndes behandling med kalk og D-vitamin (D)

45. Patienter, der skal påbegynde behandling med adjuverende bisfosfonat, skal anbefales at blive set af og fulgt af egen tandlæge. Udvikles på trods af dette (kæbe)osteonekrose (ONJ) bør behandlingen med bisfosfonat seponeres (C)

2. Introduktion

Denne retningslinje omhandler behandling af patienter med tidlig brystkræft, der ikke har en alderssvarende dødelighed og risiko for recidiv på mere end 10 % efter 10 år, efter operation alene.

Retningslinjen er opdelt i 3 dele, omhandlende endokrin terapi, kemoterapi og evt. immun eller HER2-rettet terapi samt bisfosfonat behandling.

Formål

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

Patientgruppe

Patientgruppen omfatter alle kvinder, der første gang diagnosticeres med tidlig brystkræft.
Retningslinjen for endokrin terapi gælder for de ca. 3200 patienter, der årligt opereres for en brystkræfttumor med ER-positivet ≥ 10% og/eller 1-9% ER-positiv tumor med luminal A/B subtype (fx ved PAM50).
Retningslinjen for kemoterapi og evt. HER2-rettet behandling gælder for de ca. 2200 patienter der årligt diagnosticeres med operabel brystkræft, hvor der er indikation for præoperativ eller adjuverende systemisk kemoterapi + evt. HER2-rettet-behandling + evt. endokrinbehandling.
Og retningslinjen for bisfosfonat-behandling gælder for de ca. 2500 patienter, der er postmenopausale på diagnosetidspunktet eller som efterfølgende bliver ooferektomeret eller behandlet med goserelin.

Patienterne er, baseret på deres alderssvarende dødelighed og risiko for recidiv, opdelt i 4 grupper:

1. Patienter med en alderssvarende dødelighed uden medicinsk behandling
2. Patienter med alderssvarende dødelighed med endokrin terapi alene
3. Patienter med en øget dødelighed trods endokrin terapi eller HER2-positiv eller ER-negativ sygdom
4. Patienter med lokalt fremskreden sygdom (T0-3, N2, M0)

I denne retningslinje, er der i afsnittet om endokrin terapi således tale om ER-positive patienter, der med endokrin terapi alene har en aldersvarende dødelighed (gruppe 1), samt - hvis der blandt de ER-positive patienter er indikation for kemoterapi - gruppe 3 og 4.

I denne retningslinje, er der i afsnittet om kemoterapi og immunbehandling eller HER2-rettet behandling udelukkende tale om patienter i de to sidste grupper.

Retningslinjen omhandler patienter hvor sygdomsstadie kendes. Når aksilrømning udelades hos patienter med 1 eller 2 positive sentinel nodes (SN), så kan disse patienter ikke med sikkerhed stadieinddeles.

Fra SENOMAC-studiet (1) ved vi at 30 % af patienter med 1 positiv SN (makrometastase) og 50% af patienter med 2 positive SN (makrometastase) har flere lymfeknudemetastaser, og vi ved at 10 % af patienter med 1 positiv SN og 34% af patienter med 2 positive SN har 4 eller flere lymfeknudemetastaser (pN2 - pN3).

Påvisning af pN2-3 medfører udredning for fjernmetastaser, fx PET-CT, og har betydning for hvilken adjuverende systemisk behandling der anbefales.

Ad udredning for fjernmetastaser
Udredning med PET-CT, eller tilsvarende, tilbydes derfor alle patienter med lymfeknude metastaser og ukendt pN stadie.

Ad allokering til systemisk behandling
Anbefaling af adjuverende systemisk behandling afhænger af menopausestatus:

1. Præmenopausale patienter med lymfeknudespredning men ukendt pN stadie anbefales 8 serier kemoterapi (ved ER positiv og HER2 lav sygdom ddEC efterfulgt af paclitaxel) (eller omvendt rækkefølge).
2. Postmenopausale patienter ER positiv og HER2 lav IHC profil og 1-2 positive SN, men ukendt pN stadie, behandles i henhold til PSI idet ukendt pN stadie som minimum klassificeres som PSI 2. For patienter med PSI 2 kan PAM50 bruges vejledende for tilvalg af kemoterapi. Patienter med PSI 3-4 anbefales 8 serier kemoterapi (ddEC efterfulgt af paclitaxel – eller omvendt rækkefølge). Til patienter med PSI 2 og non-luminal A subtype, anbefales 6 serier kemoterapi (DC el. EC/pac).

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.

3. Grundlag

Endokrin terapi

1. **Når endokrin behandling er indiceret, vælges ud fra prognose, menopausal status, subtype, og eventuel ko-morbiditet enten en aromatasehæmmer eller tamoxifen evt. suppleret med ovariel supression (A)**

2. **Når typen af antihormonbehandling skal anbefales er fastsættelse af menopausalstatus afgørende (D)**

3. **Præ- og perimenopausale patienter, der ikke har en alderssvarende dødelighed og risiko for recidiv anbefales tamoxifen i 5 år (A)**

4. **Præ- og perimenopausale patienter med lymfeknudepositiv brystkræft uden tilbagefald efter 5 års tamoxifen, anbefales forlænget endokrin behandling til i alt 10 år (A)**

5. **Oprindeligt præ- og perimenopausale kvinder med lymfeknudepositiv brystkræft, som er recidivfri og sikkert postmenopausale efter 5 års tamoxifen anbefales forlænget behandling med AI i 5 år (A)**

6. **Præmenopausale kvinder <35 år, opereret for tidlig ER positiv brystkræft, skal efter endt kemoterapi anbefales 5 års adjuverende exemestan og goserelin, suppleret med 3 års zoledronsyre (A)**

7. **Præmenopausale kvinder ≥35 år og <40 år, opereret for tidlig ER positiv brystkræft med en enten tumor >2 cm eller malignitetsgrad 3, alternativt lymfeknudepositiv sygdom, kan efter endt kemoterapi anbefales 5 års adjuverende exemestan og goserelin, suppleret med 3 års zoledronsyre (B)**

8. **Postmenopausale patienter, der ikke har en alderssvarende dødelighed anbefales behandling med en aromatasehæmmer i 5 år (A)**

9. **Mænd med østrogenreceptorpositiv brystkræft anbefales som udgangspunkt 5 års adjuverende endokrin behandling (tamoxifen) (D)**

Litteratur og evidensgennemgang

Ad anbefaling 1

Anbefalingen bygger på 4 metaanalyser og 8 nationale randomiserede forsøg.

Gennem de sidste 40 år har den danske brystkræftgruppe (DBCG) ydet et betydelig bidrag til forbedring af prognosen for patienter med tidlig brystkræft gennem landsdækkende og internationale forsøg med evaluering af systemisk behandling (2). Disse forsøg har været medvirkende til at etablere standarder for behandling af tidlig brystkræft.

Det første randomiserede adjuverende antihormon studie til brystkræftpatienter i verden var et dobbelt-blindet, placebokontrolleret fase III studie udgået fra Danmark - Copenhagen-Breast-Cancer-Trial (CBCT)[1b] (3). Studiet randomiserede 327 præ – og postmenopausale patienter mellem 1975 and 1978, til to års tamoxifen vs. placebo. Efter 40 års median opfølgning fandt man en signifikant relativ reduktion i mortaliteten på 21% (HR 0,79; p = 0,04). I slutningen af halvfjerdserne, blev flere forsøg publiceret - bl.a. DBCG 77C, NSABP B-09 og NATO-forsøget (4–7) og den gavnlige effekt af adjuverende behandling med tamoxifen blev bekræftet i den første EBCTCG-metaanalyse fra 1988 [1a] (8).

Tamoxifen reducerede risikoen for recidiv ud over selve behandlingsvarigheden og denne 'effektoverførsel' fortsatte i mindst 10 år efter 5 års afsluttet behandling (9). Den samme effektoverførsel - ud over 25 år - blev også observeret efter kun et eller to års behandling med tamoxifen (10,11). Et år med 30 mg tamoxifen dagligt, standarden i DBCG 89C-studiet, var ikke ringere end to års tamoxifen eller en sekventiel behandling med tamoxifen i 6 måneder efterfulgt af megestrolacetat i seks måneder hos postmenopausale højrisikopatienter (12). Da den svenske brystgruppe i 1996 påviste en gavnlig effekt af at udvide tamoxifen fra to til fem år, blev deltagere i DBCG 89C, der stadig var under behandling, tilbudt forlænget behandling.

DBCG 82B-studiet (præ- og peri-menopausale højrisikopatienter, der efter 9 serier med CMF blev randomiseret til tamoxifen vs. observation) kunne ikke påvise en reduktion i risikoen for recidiv eller død *(13)* – i overensstemmelse med EBCTCG's metaanalyse i 1988 *(8)*. Med længere behandlingsvarighed og opfølgning fandt man i vid udstrækning, at effekten af tamoxifen var uafhængig af alder, nodestatus, og tidligere kemoterapi [1a]*(14)* og fem års tamoxifen blev introduceret som en DBCG-standard i 1998.

Hos postmenopausale patienter er aromatasehæmmere (AI) (der hæmmer de enzymer der omdanner androgene forstadier til aktivt virkende kønshormoner) blevet evalueret i flere store forsøg, og fem års AI reducerer dødeligheden yderligere med 15% sammenlignet med fem års tamoxifen [1a] *(15)*. Den internationale brystgruppe (BIG) 1–98 sammenlignede fem års tamoxifen med fem års letrozol eller sekventielt (hver i to til tre år) hos postmenopausale patienter. Initial behandling med letrozol reducerede risikoen for recidiv og død [1b]*(16,17)*. Intergruppen (IES) randomiserede postmenopausale kvinder, der efter to til tre års tamoxifen fik enten exemestan, eller fortsatte på tamoxifen. Patienter, der skiftede til exemestan, reducerede deres risiko for recidiv og død [1b] *(18,19)*. Up front behandling med letrozol blev DBCG-standard til postmenopausale patienter i 2009. Danmark har også deltaget i forsøg med forlænget behandling - altså efter fem år med en aromatasehæmmer – SOLE, der viste at kontinuerlig forlænget behandling kan erstattes af intermitterende aromatasehæmning [1b] *(20)*.

Ad anbefaling 2
Anbefalingen bygger på ekspertudsagn og publicerede guidelines.
Publicerede kliniske studier bruger ofte forskellige definitioner af menopause. Fastlæggelse af menopausestatus er en vigtig forudsætning for valg af type af antihormonel terapi *(21)* – så med udgangspunkt i National Comprehensive Cancer Network (NCCN)'s guidelines anbefales følgende **definition af præ-, peri og postmenopause:**

Tabel 1: Hvordan afgøres en kvindes menopausale status?

Karakteristika	Menopausestatus
Regelmæssige månedlige menstruationer, ingen hedeture.	**Præmenopausal**
Uregelmæssige menstruationer/vekslende cykluslængde, +/- hedeture. Starter i gennemsnit fire år før menopausen og varer til 1 år efter den sidste regelmæssige menstruation Tvivlsom menopause status	**Perimenopausal** Menopausen kan først fastlægges et år efter den sidste menstruation. **Stadfæstes** ved gentagne (x 2-3) målinger af reproduktionshormonerne med ca. 4-6 ugers interval
Præmenopausale pt. med amenoré efter kemoterapi, men med menstruationsblødning 12 måneder før påbegyndt cytostatisk behandling Pt. der får p-piller, minipiller, p-stav, p-sprøjte	**Præ-eller perimenopausal**
Tidligere bilateral ooforektomi Aktuel kirurgisk bilateral ooforektomi Alder ≥ 60 år Alder < 60 år og amenoré i mindst 12 måneder, umålelig østradiol og forhøjet FSH.	**Postmenopausal**

Perimenopausen: Perioden op til menopausen (tidspunktet for den sidste menstruation) og det første år efter kaldes for perimenopausen. Hos nogle kvinder kan denne periode vare i flere år med lange perioder uden vaginal blødning og efterfølgende perioder med blødning igen. I Danmark er medianalderen for menopause 52 år.

Kvinder, der har haft menstruationsblødning inden for 12 måneder før påbegyndt cytostatisk behandling, bør betragtes som præ-eller perimenopausale, selvom blødningen er stoppet umiddelbart efter den cytostatiske behandling. Kvinden kan have en reversibel ovarieinsufficiens i op til 2-3 år efter afsluttet kemoterapi. Aromatasehæmmer (AI) hæmmer ikke østrogenproduktionen i ovarierne, så hvis der fortsat er en smule aktivitet, vil AI ikke sikre en optimal østrogenhæmning.
Ved tvivl om menopausestatus bør patienten opfattes og behandles som præmenopausal, indtil der er sikkerhed for, at patienten er postmenopausal. Menopausestatus kan ikke vurderes hos patienter der får hormonel kontraception (p-piller, mini-piller, p-stav, p-sprøjte). Kvinder som har amenoré pga. hormonspiral kan kun vurderes på baggrund af gentagne målinger af reproduktionshormonerne.

Måling af reproduktionshormoner: Et forhøjet follikelstimulerende hormon (FSH) defineret som værende større end >20 IU/L. Eftersom FSH ofte stiger til over 20 IU/L i den sene fase af perimenopausen, bliver dette

ofte brugt som cut-off værdi for menopause. Man skal dog være opmærksom på at FSH kan svinge og f.eks. ligge lavere under tamoxifen behandling eller stige midlertidigt (men reversibelt) efter kemoterapi-induceret ovarie insufficiens og deraf midlertidig amenoré.
Serum-østradiol måles sammen med FSH. Blodprøverne kan evt. suppleres med antimüllersk hormon (AMH), som vil være umålelig hos postmenopausale kvinder. AMH kan dog være umålelig allerede op til 5 år før den sidste menstruation og kan derfor ikke stå alene som markør for menopausen.

Menopausestatus stadfæstes ved gentagne målinger af reproduktionshormonerne med ca. 4-6 ugers interval, da hormonerne kan svinge på trods af vedvarende amenoré.
Man skal ikke pausere tamoxifen for at evaluere menopausestatus efter f.eks. 5 års tamoxifen behandling. Tamoxifen-behandlede patienter, der på operationstidspunktet var præmenopausale kan efter ex. 4½ års behandling 2-3 gange, med ca. 2 måneders interval få målt s-østradiol, FSH og evt. AMH. Hvis s-østradiol (og AMH) gentagne gange er umålelig og FSH vedvarende er >20 IU/L over 6 måneders periode, kan kvinden anses for at være postmenopausal.

Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) – agonister: Hvis AI administreres sammen med en GnRH agonist (der hæmmer frigivelsen af FSH fra hypofysen), kan FSH ikke anvendes. I SOFT-EST sub-studiet fandt man at 17% af de kvinder, der fik en GnRH agonist ikke opnåede optimal østrogen suppression *(22,23)*. En præmenopausal kvinde kan betragtes som postmenopausal efter ca. 14 dages behandling med goserelin. Ved starten af behandlingen kan menstruation stadig forekomme 1- 2 gange, når østrogenniveauet falder, især hvis behandlingen bliver givet i lutealfasen af menstruationscyklussen.

Usikkerheden med definitivt at kunne afgøre menopausestatus hos de præ- og perimenopausale kvinde medfører, at disse kvinder altid skal oplyses om deres potentielle mulighed for graviditet og tilbydes passende præventionsråd.

Ad anbefaling 3 og 4
Anbefalingen bygger på 3 metaanalyser.
De første randomiserede forsøg med adjuverende endokrin behandling til tidlig brystkræft startede i midten af 1970'erne og sammenlignede 1 til 2 års behandling med tamoxifen vs. ingen endokrin behandling og viste en reduktion i tilbagefald af brystkræft i den tamoxifen-behandlede gruppe [1c] *(24,25)*,*(26)*.
Da halvdelen af recidiverne forekom efter afsluttet adjuverende behandling, fremsattes hypotesen om, at en længere behandlingsvarighed ville forbedre resultatet yderligere.
I begyndelsen af 1980'erne påviste et randomiseret multicenter forsøg en signifikant forskel på recidiv og død ved 5 års tamoxifen vs. 2 år [1b] *(27)*. Denne forskel blev bekræftet i senere forsøg og metaanalyser [1a] *(9,28)*.

Den seneste opdatering fra Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) [1a] *(29)* viste efter 15-års opfølgning af 10.600 kvinder med ER-positiv tumor, som blev inkluderet i studier med TAM i 5 år sammenlignet med ingen endokrin terapi en absolut reduktion i risikoen for tilbagefald på 13,2% efter 15 år. Den tilsvarende effekt på brystkræftspecifik mortalitet var en relativ reduktion på 30% (95% CI: 0,64–0,75), absolut 9,2% efter 15 år. Den relative effekt er i det væsentlige ækvivalent uanset lymfeknudestatus, alder og hvorvidt patienten har modtaget kemoterapi. Den absolutte effekt afhænger af den prognose, som patientgruppen har

før behandlingen, dvs. at en lavrisikogruppe har mindre absolut effekt, mens en højrisikogruppe har en større absolut virkning.

Tamoxifen i 5 år er fortsat standardbehandling for præmenopausale kvinder med ER-positiv brystkræft. Ud over de ovennævnte effekter er reduktionen af kontralateral brystkræft hos tamoxifen-behandlede kvinder betydelig. Den seneste metaanalyse viste, at 5 års tamoxifen giver 38% relativ risikoreduktion for kontralateral brystkræft sammenlignet med ingen endokrin terapi.

To store studier, ATLAS og aTTom, randomiserede tilsammen næsten 20.000 kvinder til 5 versus 10 års TAM. ATLAS (n=12.894) havde en median follow-up på 7,6 år efter randomisering, ca. 12 år efter diagnose. Cirka halvdelen (n=6.846) havde ER-positiv sygdom, 40% havde lymfeknudemetastaser og 10% af patienterne var præmenopausale. Blandt de ER-positive, var den kumulative risiko for recidiv år 5-14 signifikant lavere i gruppen, der havde fået 10 års tamoxifen (21,4 %), sammenlignet gruppen, der fik 5 års behandling (25,1 %), og den brystkræftspecifikke mortalitet blev reduceret signifikant med absolut 2,8% [1a]*(30)*.
Det andet store studie, aTTom (n=6.953), randomiserede ligeledes mellem 5 vs. 10 års tamoxifen [1a]*(31)*. Af de 6.953 kvinder var de 2.755 kendt ER-positive og resten havde ukendt receptorstatus. Som i ATLAS studiet fandt man ligeledes en signifikant reduktion i risiko for recidiv ved 10 års tamoxifen vs. 5 års behandling. Tilsvarende hazard ratios for overall survival var 1,05 de første 5 år efter randomisering og 0,86 (95% CI 0,75–0,97) > 5 år efter randomisering til fordel for 10 års behandling med tamoxifen. Mere end 50% af patienterne var postmenopausale eller > 50 år.

En metaanalyse publiceret i 2014 med 21.554 kvinder randomiseret til 5 vs. 10 års tamoxifen viste, at forlænget adjuverende tamoxifen ikke medførte en signifikant reduktion i odds ratio for recidiv eller mortalitet. Ved subgruppe-analyser fandt man en forbedret recidivfri overlevelse blandt kvinder med lymfeknude positiv sygdom, men ikke ved lymfeknude negativ sygdom [1a] *(32)*. Der var ingen forskel i overlevelse. Den samme konklusion kom man frem til i en nyere metaanalyse fra 2018 [1a]*(33)*. Præmenopausale kvinder udgjorde blot 13% af patienterne og tilgangen vedr. varighed af endokrin terapi hos præmenopausale kvinder ekstrapoleres således fra forsøg, der enten udelukkende eller overvejende inkluderede postmenopausale kvinder.

Ti års behandling med tamoxifen er forbundet med en ikke uvæsentlig påvirkning af kvindens fysiske, psykiske og sociale liv – overgangsalder gener, øget risiko for endometriecancer, ønske om graviditet(er) mv. *(30)*. Efter fem års behandling med tamoxifen bør patienten derfor orienteres om mulighed for fortsat behandling med tamoxifen til i alt ti år under individuelt hensyn til patientens eventuelle bivirkninger, komorbiditet, graden af ER-positivitet og primære tumorkarakteristika (prognostiske faktorer), hvor lymfeknude positivitet for nuværende, er den eneste evidensbaserede årsag til forlænget behandling med tamoxifen i 10 år.

Der er altså ikke lavet subgruppe analyser, der beskriver den evt. gevinst ved forlænget tamoxifen hos kvinder med risikofaktorer udover lymfeknude-positivitet ex., høj malignitetsgrad eller stor tumorstørrelse, men man kan overveje om kvinder med alder <40 år / 40-49 år T1b, N+ eller gr 2-3 / ≥ 50, T2, N+ eller G2-3) skal tilbydes forlænget endokrin behandling under hensyntagen til eventuelle bivirkninger.

Ad anbefaling 5
Anbefalingen bygger på 3 randomiserede studier.
Flere forsøg har undersøgt effekten af 5 års aromatasehæmmer versus placebo efter 5 års tamoxifen.
I MA.17 studiet (n=5.187) fandt man en signifikant reduktion i sygdomsfri overlevelse (HR 0,58; 95 %CI 0,45 til 0,76), svarende til en absolut reduktion i risikoen for recidiv på 4,6 % efter 4 år [1b]*(34),(35)*. Da resultaterne blev kendt krydsede 1.579 af de 2.594 patienter i placebo-armen over til en aromatasehæmmer (letrozol). Efter en median opfølgning på 5,3 år havde patienter, der overkrydsede til letrozol, en signifikant bedre recidivfri overlevelse ved sammenligning med patienter, der forblev i placebogruppen. I MA.17 var 877 af patienterne præmenopausale på diagnosetidspunktet. De blev randomiseret - efter at være blevet postmenopausale – dvs. 4-5 års tamoxifen. En eksplorativ subgruppe-analyse, viste en signifikant sammenhæng mellem menopausestatus på diagnosetidspunktet og effekt af letrozol (P=0,03 i en test for interaktion). Hos de præmenopausale var HR for recidivfri overlevelse 0,26; (95% CI 0,13 til 0,55). Forlænget letrozol havde en tilsvarende – men ikke statistisk signifikant effekt – på overlevelsen hos både præmenopausale (HR 0,43 (95%CI 0,08-2,22)) og hos postmenopausale (HR 0,83 (95%CI 0,57-1,22)), og med størst effekt hos de lymfeknude positive patienter *(35)*.
NSABP-B33 studiet blev afbrudt og afblændet, da resultaterne af MA.17 blev publiceret. Studiet havde på det tidspunkt rekrutteret 1.598 patienter, der efter 5 års tamoxifen var randomiseret til exemestan versus placebo *(36)*. I placebogruppen krydsede 44% over til exemestan, medens 28 % af patienterne i exemestan-gruppen valgte at udgå af forsøget. Med en median opfølgning på 30 måneder var der ikke forskel i sygdomsfri overlevelse.

Ad anbefaling 6 og 7
Anbefalingerne bygger på 4 metaanalyser og 4 randomiserede undersøgelser.
Den senest offentliggjorte metaanalyse af ovariel suppression, der kun omfattede studier, der anvender GnRH-agonister [1a]*(37)*, omfattede 11.900 patienter med en median opfølgningstid på 6.8 år. Alle analyser var begrænset til de ca. 9.000 ER-positive patienter. Data der illustrerer GnRH-agonist sammenlignet med ingen systemisk behandling, viste en ikke-signifikant relativ risikoreduktion på 28% for tilbagefald (p=0,08). Imidlertid inkluderede denne analyse kun 338 patienter.
Desuagtet er størrelsesordenen af effekten i samme størrelsesorden som i en tidligere metaanalyse, som viste en betydelig overlevelsesgevinst efter oophorektomi *(29)*. Når GnRH-agonist + tamoxifen blev sammenlignet med tamoxifen alene (n=1.013), blev der ikke set nogen signifikant reduktion i tilbagefald eller død [1a] *(37)*.
Når en GnRH-agonist blev givet ud over cytostatika alene (n=2.376), eller når cytostatika og tamoxifen blev givet med eller uden en GnRH-agonist (n=365), blev statistisk signifikans opnået. Derimod, når man kombinerede de undersøgelser, der undersøgte en GnRH-agonist ud over cytostatika, tamoxifen eller deres kombination, blev der fundet en signifikant relativ risikoreduktion på 12,7% (p=0,02) for tilbagefald, men ikke for overlevelse (p=0,4).
Selvom den relative effekt af at tillægge en GnRH-agonist er uafhængig af alder, har kvinder <35 år den største gevinst ved ovariel suppression *(38)* – se nedenfor.

I en metaanalyse af ABCSG XII, SOFT, TEXT og HOBOE studierne, som inkluderede 7030 præmenopausale kvinder, opereret for østrogenreceptor positiv tidlig brystkræft, allokeret til enten en aromatasehæmmer eller tamoxifen kombineret med goserelin i 5 år, fandt man efter en median follow-up på 8 år en signifikant reduktion

i risikoen for recidiv (RR 0·79, 95% CI 0·69–0·90, p=0·0005) og for at udvikle metastatisk sygdom (RR 0·83, 95% CI 0·71–0·97; p=0·018) til fordel for behandling med en aromatasehæmmer. Effekten blev primært set i år 0-4 med en absolut reduktion i risikoen for recidiv inden for de første 5 år på 3.2%, hvilket forblev uændret efter 10 år og videre frem. Der blev ikke fundet en forskel i dødeligheden af brystkræft, død uden tilbagefald eller død af alle årsager [1a] *(39)*.
I en langtidsopfølgning af TEXT [1b] og SOFT [1b] studierne, som inkluderede 4690 præmenopausale kvinder, opereret for østrogenreceptor positiv tidlig brystkræft, allokeret til enten exemestan eller tamoxifen kombineret med goserelin i 5 år, fandt man efter en median follow-up på 13 år en signifikant bedre disease-free survival (DFS) på 4.6% (HR 0.79, 95% CI 0.70 to 0.90, P <0.001) og et signifikant længere distant recurrence-free interval (DRFI) på 1.8% (HR 0.83, 95% CI 0.70 to 0.98, P=0.03) til fordel for behandling med exemestan. Der blev ikke fundet en forskel i overall survival (OS) i den samlede population, men hos højrisiko patienter <35 år eller med en tumor >2 cm eller en grad 3 tumor fandt man en klinisk signifikant overlevelsesgevinst på mellem 4 og 5.5% til fordel for exemestan *(40)*.
I de nævnte studier var der kun et mindre antal patienter med HER2 positive tumorer og i denne gruppe kunne man ikke vise en fordel ved behandling med en aromatasehæmmer frem for tamoxifen. Det samme gjorde sig gældende for gruppen af patienter med lymfeknudepositiv sygdom i SOFT og TEXT, i metaanalysen dog kun i gruppen med 4 eller flere positive lymfeknuder. Disse observationer bliver i metaanalysen tolket som muligt tilfældige fund, da det ikke stemmer overens med fund i tidligere metaanalyser. Blandt postmenopausale patienter er der således fundet en bedre effekt af adjuverende aromatasehæmmer i forhold til tamoxifen, uanset HER2 status og tidligere metaanalyser af adjuverende behandling med antihormon har ikke kunnet finde en forskel i den relative risikoreduktion for recidiv på baggrund af lymfeknudestatus.
I metaanalysen fandt man en øget risiko for osteoporose ved behandling med en aromatasehæmmer og goserelin. Da patienterne er ovarielt supprimerede og dermed postmenopausale i behandlingsperioden, kan de tilbydes adjuverende behandling med bisfosfonat, hvilket forventeligt også vil mindske risikoen for osteoporose.

Bivirkningsprofilen mellem tamoxifen vs. AI + en GnRH-agonist er forskellig. Exemestan + en GnRH-agonist forårsagede flere problemer med vaginal tørhed, reduceret libido, smerter i led og muskler. Osteoporose var mere almindelig i armen indeholdende exemestan 13% mod 6%. Tamoxifen + en GnRH-agonist forårsagede flere svede-hedeture *(41)*. Hvis patienten ikke tåler exemestan, kan man i stedet forsøge tamoxifen med eller uden ovariel suppression. Behandlingsvarigheden af tamoxifen følger i så fald retningslinjerne for denne behandling.

Der er også - ikke brystkræftrelaterede - data, der antyder, at kvinders østrogenniveauer kan have indflydelse på andre helbredsmæssige forhold; en opfølgning efter 28 år af Nurses Health Study viste en øget risiko for død HR 1,12 (95% CI1,03–1,21), når 16.000 kvinder, der gennemgik oophorektomi blev sammenlignet med 13.000 kvinder, der havde bevarede æggestokke. Blandt kvinder, der aldrig havde fået HRT, og som gennemgik oophorektomi før de fyldte 50, var risikoforøgelsen 40% [2b] *(42)*.

Der foreligger ingen studier, der har undersøgt effekten af forlænget endokrin behandling efter initial behandling med LHRH analog + TAM/AI.

Ad anbefaling 8
Anbefalingerne bygger på 2 metaanalyser.
Seneste EBCTCG metaanalyse baseret på individuelle data - indsamlet mellem 2005 og 2014 - fra 35.129 postmenopausale patienter blev publiceret i 2015. Patienterne havde deltaget i forsøg, der randomiserede mellem: I: 5 års AI vs. 5 år tamoxifen; II: 5 års AI vs. 2-3 år tamoxifen efterfulgt af AI op til 5 år; III: 2-3 år med tamoxifen efterfulgt af en AI op til år 5 vs. 5 år med tamoxifen.
(15)[1a] (4). De 2 største forsøg var BIG 1-98 [1b](16,17) og ATAC [1b](43).

A) I sammenligning A (5 års AI versus 5 års tamoxifen) indgik individuelle data fra deltagere i de to største forsøg; BIG 1-98 og ATAC (N= 9.985). Ti års risikoen for recidiv var 19,1 % efter AI og 22,7 % efter tamoxifen (absolut forskel 3,6 %; 95% CI 1,7 til 5,4). Fjernrecidiv (RR 0,86; 95%CI 0,77 til 0,96), lokalt recidiv (RR 0,74; 95%CI 0,58 til 0,95) og modsidig brystkræft (RR 0,62; 95%CI 0,48 til 0,80) var signifikant lavere efter AI behandling. Risikoen for død af brystkræft var reduceret (RR 0,85; 95%CI 0,75 til 0,96) ligesom den samlede dødelighed (RR 0,89; 95 CI 0,81 til 0,97). Effekten var signifikant i det første år - såvel som år 2 til 4 efter operationen - men uden yderligere signifikant effekt efter afslutning af behandlingen.

B) I sammenligning B (5 års AI versus 2-3 års tamoxifen efterfulgt af AI til en samlet varighed på 5 år) indgik data fra tre forsøg (N=12.779). Risikoen for recidiv var i år 0 og 1 signifikant mindre i gruppen, der modtag en AI fra start (RR 0,74; 95% CI 0,62 til 0,89), men ens i år 2 til 4 hvor behandlingen var ens.

C) I sammenligning C (2-3 års tamoxifen efterfulgt af AI til en samlet varighed på 5 år versus 5 års tamoxifen) indgik data fra seks forsøg (N=11.798). Både risikoen for recidiv og dødeligheden var signifikant reduceret i den sekventielle arm. Ti års risiko for recidiv var 17,0% efter sekventiel behandling og 19,0% efter ”kun”-tamoxifen (absolut forskel 2,0%; 95%CI 0,2 til 3,8).

D) For sammenligning D (2-3 års letrozol efterfulgt af tamoxifen til en samlet varighed på 5 år versus 5 års tamoxifen) er der kun data fra BIG 1-98. Både risikoen for recidiv og død var signifikant reduceret med den sekventielle behandling. Derimod var der ingen forskel i risikoen for recidiv eller dødeligheden for 2-3 års letrozol efterfulgt af tamoxifen til en samlet varighed på 5 år versus 5 års letrozol (44).

E) For sammenligning E (5 års AI versus placebo efter 5 års tamoxifen) er der data fra to forsøg [1b] (MA.17 og NSABP-B33).
1) I MA.17 indgik der 5.187 patienter i forsøget og med mediant 2,5 års observationstid, var der en signifikant reduktion i sygdomsfri overlevelse (HR 0,58; 95%CI 0,45 til 0,76), svarende til en absolut reduktion i risikoen for recidiv på 4,6 % efter 4 år (34). Da resultaterne blev kendt, krydsede 1.579 af de 2.594 patienter i placebo-armen over til letrozol. Efter en median opfølgning på 5,3 år havde patienter, der overkrydsede til letrozol, en signifikant bedre recidivfri overlevelse ved sammenligning med patienter, der forblev i placebogruppen. Specifikt i MA.17 var 877 af patienterne præmenopausale på diagnosetidspunktet og blev randomiserede - efter at være blevet postmenopausale – dvs. efter 4-5 års tamoxifen. En eksplorativ subgruppe-analyse, viste en signifikant sammenhæng mellem menopausestatus på diagnosetidspunktet og effekt af letrozol (P=0,03 i en test for interaktion). Hos de præmenopausale var HR for recidivfri overlevelse 0,25; (95%CI 0,13 til 0,55). Forlænget letrozol havde en tilsvarende – men ikke statistisk signifikant effekt – på overlevelsen hos både præmenopausale

(HR 0,43 (95%CI 0,08-2,22)) og hos postmenopausale (HR 0,83 (95% CI 0,57-1,22)), med størst effekt hos de node positive patienter (35).
2) NSABP-B33 studiet blev afbrudt og afblændet, da resultaterne af MA.17 blev publiceret. Studiet havde på det tidspunkt rekrutteret 1.598 patienter, der efter 5 års tamoxifen var randomiseret til exemestan vs. placebo (36). I placebogruppen krydsede 44% over til exemestan mens 28% af patienterne i exemestan-gruppen valgte at udgå af forsøget. Med en median opfølgning på 30 måneder var der ikke forskel i sygdomsfri overlevelse.

F) For sammenligning F har to forsøg sammenlignet effekten af forskellige aromatasehæmmere. 1) MA.27 sammenlignede 5 års anastrozol med 5 års exemestan og fandt ingen signifikant forskel i effekten (36). 2) Resultaterne af FACE der sammenlignede 5 års letrozol med fem års anastrozol har vist en 5-års DFS rate på 84.9% for letrozol versus 82.9% for anastrozol (HR 0.93; 95% CI, 0.80 til 1.07), og en overall survival rate 89.9% for letrozol versus 89.2% for anastrozol (HR 0.98; 95% CI, 0.82 til 1.17) (45).

Forlænget endokrin behandling efter 5 års aromatasehæmmer til postmenopausale kvinder er der endnu ikke sikker evidens for og samlet set er studierne vedr. langvarig behandling med AI efter 5 års AI-behandling vanskelige at fortolke. Udvidede AI-studier har flere begrænsninger, der skal overvejes ved fortolkningen af resultaterne, herunder relativt kort opfølgningstid (DATA-studiet (46); IDEAL-studiet (47); ABCSG-16 (48); NSABP B-42 (49)), begrænset statistisk styrke, især i undergruppeanalyser (DATA, IDEAL) og heterogenitet med hensyn til type af postoperativ endokrin terapi før randomisering til forlænget AI (DATA-studiet; IDEAL-studiet; ABCSG-16; NSABP B-42). Derudover har en nyligt offentliggjort metaanalyse af disse undersøgelser vist, at forskellen observeret for forlænget AI mht. sygdomsfri-overlevelse er drevet af færre tilfælde af kontralateral brystkræft, mens der ikke er nogen forskel i lokalrecidiv eller fjernmetastaser [1a](50). Virkningen af langvarig behandling i denne situation synes således at være beskeden uden nogen tegn på forbedret overlevelse.
Derudover synes kortere varianter af forlænget behandling (2-3 år) ikke at være værre end længere varianter (5 år). Den potentielle fordel ved denne behandling forventes kun at være klinisk relevant hos patienter med høj risiko for recidiv, men der er stadig ikke tilstrækkelig evidens herfor. Givet risikoen for bivirkninger ved forlænget AI-behandling og den beskedne effekt og manglen på overlevelsesgevinster, bør man foretage en individuel vurdering hos patienter med højrisiko brystkræft om den mulige fordel ved langvarig behandling set i forhold til risici.

Ad anbefaling 9
Anbefalingen bygger på ekspertkonsensus.
Baseret på de nyligt beskrevne ASCO guidelines (51) for mandlig brystkræft, præsenteres nedenstående anbefalinger.

Anbefaling 9.1. Mænd med østrogenreceptor-positiv brystkræft, der er kandidater til adjuverende endokrin terapi bør tilbydes tamoxifen (Type: formel konsensus; Beviskvalitet: lav; Anbefalingsstyrke: stærk).
Anbefaling 9.2. Mænd med østrogenreceptor-positiv brystkræft, der er kandidater til adjuverende endokrin terapi men har en kontraindikation over for tamoxifen kan tilbydes gonadotropinfrigivende hormon agonist og en aromatasehæmmer (Type: formel konsensus; Beviskvalitet: lav; Anbefalingsstyrke: moderat).

Anbefaling 9.1. Mænd, der behandles med adjuverende endokrin terapi, bør behandles i en indledende varighed på fem år (Type: formel konsensus; Beviskvalitet: lav; Anbefalingsstyrke: stærk).

Patientværdier og – præferencer

Generelt for afsnittet endokrin terapi.

Anbefalingen om adjuverende antihormonbehandling præsenteres til patienten på basis af ovenstående evidens.

Baseret på klinisk erfaring vil majoriteten af patienter initialt følge anbefalingen, men grundet bivirkninger vil der ikke sjældent være behov for en fornyet drøftelse af gavnlige effekter versus bivirkninger. Afhængigt af bivirkningernes karakter, kan man enten diskutere bivirkningsreducerende tiltag, eller afprøve anden antihormonbehandling. Afhængigt af patientens prognose må man, sammen med patienten, løbende vurdere muligheden for kortere eller længere behandlinger end de her skitserede anbefalinger. Overvejelser der skal ligges til grund for en fælles beslutningstagen ved endokrinbehandling, kræver selvfølgelig, at der løbende er mulighed for drøftelse med sundhedsprofessionel, ligesom patienten skal være oplyst om mulighed for ændring af behandling.

Rationale

Rationalet for anbefalingen: Er at reducerer risikoen for tilbagefald og død af brystkræft – med færrest mulige bivirkninger og senfølger.

Bemærkninger og overvejelser

Ad anbefaling 6 og 7

Præmenopausale patienter ≤ 35 år med en skønnet høj risiko for tilbagefald og som har gennemgået cytostatisk behandling anbefales iht ovenstående månedlig behandling med en GnRH – agonist i 5 år. I de 5 gives der samtidig behandling med et bisfosfonat mhp at forebygge knogletab. Der findes ingen evidens for, at denne behandling i denne patientgruppe, også vil forebygge recidiv og død af brystkræft.

Generelt for afsnittet endokrin terapi.

For at der på baggrund af evidensgennemgangen, kan opnås den maximale forventede behandlingseffekt, er det vigtigt, at den adjuverende endokrine behandling påbegyndes på et reelt informeret grundlag.

Behandlingen af brystkræft er blevet tiltagende kompleks, og det er derfor vigtigt, at en onkolog med specialviden sammen med patienten, finder frem til den mest – for patienten - meningsfulde adjuverende behandling.

Oftest er der flere kombinationsmuligheder i spil og fordele/ulemper ved et evt. fravalg af hele eller dele af behandlingen, bør derfor varetages af en onkolog med specialistviden.

Informationen til patienten og evt. pårørende kan enten ske traditionelt - altså ved en specielt uddannet læge på en onkologisk afdeling, eller organiseres som gruppeundervisning 1-2 gange om ugen i form af en samlet gennemgang af baggrund for anbefalinger, bivirkninger mv. - af en onkolog eller en erfaren brystkræftsygeplejerske, hvor man så efterfølgende får en mere specifik og individuel information baseret på den enkelte patients sygdomskarakteristika og eventuel komorbiditet via den onkologiske læge.

Idet en del patienter kan udvikle bivirkninger til den adjuverende endokrine behandling, er opfølgning via læge/sygeplejerske af betydning for compliance.

Den adjuverende medicin udleveres via den enkelte onkologiske afdeling.

Kemoterapi og HER2-rettet behandling

10. Når kemoterapi er indiceret, vælges ud fra prognose, subtype og eventuel komorbiditet enten et anthracyklin og taxanbaseret eller et taxanbaseret regime (A)

11. Når kemoterapi er indiceret, kan dose-dense kemoterapi anvendes under hensyntagen til komorbiditet (A)

12. Hvis dose-dense kemoterapi anvendes (hvor risikoen for febril neutropeni er > 20%), skal man anvende profylaktisk G-CSF (A)

13. Kemoterapi, der anvendes i den adjuverende behandling, kan anvendes præoperativt (A)

14. Præoperativ systemisk behandling bør altid anbefales til patienter med HER2-positive brystkræft og ER-negativ, HER2-normal brystkræft med tumorer > 20 mm og/eller N1 da evt. residual sygdom vil have betydning for den forsatte behandling (A)

15. HER2-rettet behandling anbefales til patienter med HER2-positive tumorer sammen med kemoterapi (A)

16. Ved HER2 positiv brystkræft anbefales et års trastuzumab hver 3. uge konkomitant til taxanbaseret og sekventielt til anthracyklinbaseret kemoterapi (hvis indiceret) til patienter med operabel HER2 positiv brystkræft (A)

17. Til patienter med HER2 positiv sygdom og lymfeknude-positiv sygdom, der ikke har modtaget NACT anbefales et års behandling med dobbeltblokade (trastuzumab og pertuzumab) (B)

OBS: Ikke anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet.

18. Til patienter med HER2 positiv og ER positiv sygdom og lymfeknude-positiv sygdom, der ikke har modtaget NACT anbefales et års behandling med neratinib (B)

OBS: Ikke anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet.

19. Trastuzumab og pertuzumab kan administreres som i.v. infusion eller som subkutan injektion (B)

20. Trastuzumab bør ikke gives i kombination med anthracycliner grundet risiko for kardiotoksictet (B)

21. Adjuverende kemoterapi anbefales iværksat, så snart operationssåret er helet (B)

22. Til patienter, hvor præoperativ kemoterapi er indiceret – eller til patienter, der alligevel anbefales kemoterapi og hvor det samtidig skønnes, at præoperativ behandling kan resultere i et mindre kirurgisk indgreb, anbefales 8 serier kemoterapi (D)

23. Tillæg af målrettet behandling anbefales til udvalgte patienter med ER-positiv, HER2 lav brystkræft eller en medfødt patogen variant i BRCA1 eller BRCA2 og høj risiko for tilbagefald (A)

Litteratur og evidensgennemgang

Ad anbefaling 10

Anbefalingen bygger på 4 metaanalyser og 3 nationale randomiserede og 1 internationalt DBCG-studie.

Gennem de sidste 40 år har den danske brystkræftgruppe (DBCG) ydet et betydelig bidrag til forbedring af prognosen for patienter med tidlig brystkræft gennem landsdækkende og internationale forsøg med evaluering af systemisk behandling *(2)*. Disse forsøg har været medvirkende til at etablere standarder for behandling af tidlig brystkræft.

DBCG evaluerede mellem november 1977 og januar 1981 CMF mod ingen behandling i forsøg med præ- og postmenopausale brystkræftpatienter. I **77B** blev præmenopausale patienter med aksillære lymfeknude metastaser og/eller tumorstørrelse > 5 cm randomiseret til en af flere behandlingsmuligheder; ingen systemisk terapi; oral cyklofosfamid i 48 uger; eller klassisk CMF i 48 uger. Efter tre års opfølgning sås en signifikant længere DFS i den CMF behandlede arm sammenlignet med ingen behandling [1b] *(52)*. Med en median opfølgning på 10 år blev DFS såvel som OS forbedret signifikant *(53)*. En efterfølgende opfølgning viste desuden, at overlevelsesfordelen var vedvarende (25 års opfølgning) justeret HR, 0,59; (95% CI: 0,45-0,77; P = 0,0001).

Mellem oktober 1982 og marts 1990 blev postmenopausale patienter med brystkræft (samme risikokriterier som ovenfor) randomiseret til CMF, CMF + tamoxifen eller til CMF + strålebehandling (**82B**) *(52)*. Efter 10 år fandt man, at CMF plus tamoxifen øgede DFS signifikant, men ikke OS *(54)*.

DBCG **89D** sammenlignede CEF med CMF. Efter ti års median opfølgning, viste forsøget en statistisk signifikant reduktion i risiko for recidiv (P <0,04) og dødelighed (p <0,001) ved at substituere methotrexat med epirubicin [1b]*(55)*.

I **BIG 2-98**, hvor DBCG deltog, fandt man en yderligere reduktion i risikoen for recidiv ved at tillægge et taxan sekventielt til anthracyclin og CMF *(56)*.

Disse anbefalinger (adjuverende kemoterapi vs. Ingen behandling og specifikt brug af anthracyclin) støttes – og udbygges hvad angår brug af taxanbaseret behandling af data fra Early Breast Cancer Trialists 'Collaborative Group (EBCTCG) [1a]*(57)*. I EBCTCG-metaanalysen fra 2012 resulterede brugen af et **anthracyclinholdigt regime** sammenlignet med ingen behandling i følgende resultater: Nedsat risiko for recidiv fra 47% til 39% (relativ risiko (RR) 0,73), (95% CI: 0,68-0,79). Nedsat dødelighed af brystkræft fra 36% til 29% (RR 0,79, 95% CI: 0,72-0,85). Fald i den samlede dødelighed fra 40% til 35% (RR 0,84, 95% CI: 0,78-0,91) *(57,58)*.
Taxaner forbedrer effektiviteten af EC, uafhængigt af alder, nodalstatus, tumorstørrelse, anaplasigrad, hormon receptorstatus og efterfølgende antihormonbehandling, men på bekostning af øget (ikke-kardial) toksicitet. Indtil 2023, troede man at sekventiel anvendelse af anthracykliner og taxaner var mere effektivt end samtidig brug [1a]*(59)* og mindre toksisk (I/A). Enkelte data vise, at taxan / anthracyclin-rækkefølgen kan være lidt mere effektiv end den traditionelt anvendte anthracyclin / taxan-rækkefølge [1a],67), men begge regimer er acceptable (I, A). Regimer baseret på anthracykliner og taxaner reducerer brystkræft dødeligheden med ca. en tredjedel *(57)*.
I en EBCTCG-metaanalyse fra 2023 [1a] (63), omfattende 100.000 kvinder undersøgte man taxanregimer +/- anthracyklin. Resultaterne viste, at recidivhyppigheden var 14 % lavere (RR 0,86, 95 % CI 0,79-0,93; p=0,0004) med taxan-anthracyclin regimer end regimer uden anthracyclin. Ikke-brystkræftdødsfald var ikke øget, men der var et ekstra tilfælde af akut myeloid leukæmi pr. 700 behandlede kvinder. Den største reduktion for recidiv og død blev set, når anthracyclin blev givet samtidig med docetaxel plus cyclophosphamid vs. Den samme dosis af docetaxel plus cyclophosphamid (10-års risiko for recidiv 12,3 % vs. 21,0 %; RR 0,58, 0,47-0,73, p<0,0001). 10-års brystkræftdødelighed blev reduceret med 4,2 % (0,4-8,1; p=0,0034).
Der blev ikke fundet nogen signifikant forskel i recidivrisikoen mellem sekventielle brug af taxan plus anthracyclin sammenlignet med docetaxel plus cyclophosphamid (RR 0,94, 0,83-1,06; p=0,30).
I analysen af antracyklinholdige regimer (+/-) taxan sås at den største risikoreduktion blev set når man tilføjede et taxan til antracyklinbehandlingen og når den kumulative dosis af anthracyclin var den samme i hver gruppe vs. I forsøg med to gange højere kumulative doser af non-taxan (oftest anthracyclin) i kontrolgruppen end i taxangruppen (RR 0,96, 0,90-1,03; p=0,27; n=14 620). Direkte sammenligninger mellem anthracyclin- og taxanregimer viste, at en højere kumulativ dosis og mere dosisintensive regimer var mere effektive. De proportionale reduktioner i recidiv for taxan plus anthracyclin var ens i østrogenreceptor-positive og østrogenreceptor-negativ sygdom og afveg ikke afhængigt af alder, nodalstatus, tumorstørrelse eller -grad.

TAC-regimer vil i de kommende år blive indarbejdet i retningslinjen som alternativ til udvalgte høj-risiko-grupper.

Ad anbefaling 11 og 12
Anbefalingen bygger på 1 metaanalyse og flere internationale guidelines.
EBCTCG-metaanalysen er baseret på individuelle patientdata fra 26 af 33 relevante undersøgelser dvs. 37 298 (93%) af 40 070 randomiserede kvinder. De fleste kvinder var under 70 år og havde lymfeknude-positiv sygdom. Desuden var det totale stofforbrug af cytostatika stort set sammenligneligt i de to behandlingsarme; kolonistimulerende faktor blev generelt anvendt i de mere dosisintensive arme.
Meta-analysen fra 2019 viste, at brugen af **dose-dense kemoterapi** vs. Standard kemoterapi [1a](68,69) resulterede i følgende efter 10 år: Nedsat risiko for recidiv 31% til 28% (RR 0,86, 95% CI 0,82–0,89). Nedsat

dødelighed af brystkræft 21% til 19% (RR 0,87, 95% CI 0,83–0,92). Fald i den samlede dødelighed fra 25 % til 22% (RR 0,87, 95% CI 0,83–0,91). Død uden recidiv var lavere med dosisintensiv end standard-kemoterapi (10-årig risiko 4,1% vs. 4,6%; RR 0,88, 95% CI 0,78-0,99; p = 0,034). Den relative reduktion i tilbagefald i var ens i de syv forsøg (n = 10 004), der sammenlignede kemoterapi givet hver 2. uge med samme kemoterapi givet hver 3. uge (10-årig risiko 24,0% vs. 28,3%; RR 0,83, 95% CI 0 76-0 91; p < 0,0001), i de seks forsøg (n = 11 028), der undersøgte sekventiel versus samtidig anthracyclin plus taxan kemoterapi (28,1% vs. 31,3%; RR 0,87, 95% CI 0,80-0,94; p = 0,0006), samt i de seks forsøg (n = 6532), der testede både kortere intervaller og sekventiel administration (30,4% vs. 35,0%; RR 0,82, 95% CI 0,44-0,90; p < 0,0001).
Den relative reduktion i tilbagefald ved dosisintensiv kemoterapi var ens og signifikant (p <0,0001) i østrogenreceptor (ER)-positiv og ER-negativ sygdom og adskilte sig ikke signifikant ved andre patient- eller tumoregenskaber (9).

Øgning af dosisintensiteten – enten ved at forkorte intervallet mellem behandlingsserierne, eller ved at give behandlingen sekventielt snarere end at give den samtidig, reducerer altså 10 års risiko for recidiv og død af brystkræft uden øget dødelighed af andre årsager. Det er for tidligt at konkludere, om patienter over 70 år eller patienter med lymfeknude-negativ sygdom drager fordel af dosisintensivering i betragtning af det lille antal patienter i disse grupper, der indgik i metaanalyserne og det faktum, at der ikke blev observeret nogen signifikant fordel for disse patienter. Men samtidig må det understreges, at konceptet i en metaanalyse, er at man tester for heterogenitet – ikke at man efterfølgende indskrænker gyldighedsområdet for inklusionskriterierne i de største af delforsøgende. Derudover blev genekspression profilering ikke anvendt i disse undersøgelser; således er fordelen, hvis nogen, af en dosisintensiv tilgang for kvinder med N0, ER-positiv sygdom ukendt.
Argumentet for at vælge en mindre intensiv behandling bør dog være en god prognose eller brug af en valideret prædiktiv markør.

Der sås ikke øget dødelighed (uden recidiv) i dose-dense-regimerne det første år efter randomisering. Der var ikke øget dødelighed af kardio-vaskulær sygdom, AML, eller af andre kræftformer. Afrapportering af ikke-fatal toksicitet varierede betydeligt i de enkelte studier, og var derfor ikke mulig at inddrage i metaanalysen, der er baseret på individuelle patientdata.
Men G-CSF var standard i dose-dense regimerne, og medførte signifikant mindre febril neutropeni, men der sås hyppigere anæmi. Der var ingen konsistent øget hjertetoksicitet eller andre non-hæmatologiske bivirkninger. Compliance var ens i de regimer, der havde samme stoffer, dosis og antal.

Tabel 2: Anbefaling vedr. G-CSF **(68–70)**

Primær profylakse er obligatorisk	ved dose-dense kemoterapi og ved regimer, hvor risikoen for febril neutropeni er høj (>20%)
Primær profylakse kan overvejes	hos udvalgte patienter ved regimer hvor risikoen for febril neutropeni er 10-20%
Sekundær profylakse anbefales	såfremt dosisreduktion eller yderligere udsættelse af behandling bør undgås (for eksempel ved febril neutropeni eller udsættelse af planlagt behandling pga. neutropeni i NACT-forløb og/eller N+ sygdom

G-CSF bør ikke anvendes	i terapeutisk øjemed til behandling af afebrile patienter med neutropeni og kun helt undtagelsesvis i tillæg til antibiotisk behandling ved febril neutropeni
Pegfilgrastim (eller tilsvarende biosimilært præparat)	Anbefalet dosis 6 mg s.c. mindst 24 timer efter kemoterapi Der bør være mindst 12 dage mellem administration af pegfilgrastim og næste serie kemoterapi. Pegfilgrastim bør ikke anvendes ved regimer med ugentlig kemoterapi
Filgrastim (eller tilsvarende biosimilært præparat)	Daglig dosis 5 mikrogram (0,5 mill. E)/kg legemes vægt/døgn s.c. til forventet nadir er passeret eller til neutrofilocytter er 2-3 x 10^9/L Bør tidligst gives 24 timer efter kemoterapi

Ad anbefaling 13 og 14

Anbefalingen bygger på 2 metaanalyser, 2 retrospektive cohortestudier, 1 review og 7 randomiserede studier. EBCTCG-metaanalysen fra 2018 [1a]*(28)*, hvor 4756 kvinder indgik i randomiserede undersøgelser i tidsperioden 1983 og 2002, hvor hovedparten (81%) havde fået anthracylinholdig kemoterapi og hvor den mediane follow-up var 9 år viste, at brugen af NACT vs. Standard adjuverende kemoterapi *(28)* resulterede i følgende efter 15 år:

- Mere end 2/3 af kvinderne (1349 (69%) af 1947) allokeret til NACT havde komplet eller partielt respons. Patienter allokeret til NACT havde en øget frekvens af brystbevarende operation 65% vs. 49% i forhold til kvinder, der fik konventionel adjuverende kemoterapi. I NACT-gruppen var der flere lokalrecidiver 21% vs. 16% (5,5% forskel (95% CI 2,4-8,6)); "rate ratio" 1,37 (95% CI 1,17-1,61); p = 0,0001). Den øgede forekomst af lokalrecidiver kunne ikke tilskrives NACT, men måtte tilskrives forskellen i operationstyperne: BCS vs. Mastektomi (II, A), og havde ingen indflydelse på overlevelsen (71–73). Der blev ikke fundet signifikant forskel på fjernrecidiver, der efter 15 år for NACT-gruppen var 38,2% vs. 38,0%; RR 1,02 (95% CI 0,92–1,14); p = 0,66), brystkræft mortalitet (34,4% vs. 33,7%; 1,06 (0,95-1,18); p=0·31), eller død uanset årsag (40,9% vs. 41,2%; 1,04 (0,94-1,15); p = 0,45).

En nyere metaanalyse [1a](74) hvor 5733 patienter indgik, fandt ikke en øget risiko for lokal recidiv i NACT-gruppen og bekræftede den samme overlevelse i de to grupper.

Præoperativ eller neoadjuverende behandling (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 [1a](70-73). pCR defineret som ypT0 ypN0 eller ypT0 / er ypN0 er forbundet med forbedret overlevelse ,79)[2b]. Behandlingen skal gives over 8 serier (77). NACT medfører desuden en forbedret prognose, ved at give mulighed for individualiseret post-neoadjuverende behandling til HER2positive og ER negative patienter (8,37,41–44)[1b].

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 (77,78) (et mindre aksilindgreb, og/eller større mulighed for BCS og/eller et bedre kosmetisk resultat) [2b](79). Evidens, for at præoperativ behandling kan reducere omfanget af lokal operation, kommer fra flere randomiserede forsøg, der sammenlignede præoperativ og adjuverende kemoterapi hos patienter med tidlig brystkræft. The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP B-18)[1b] (80,81) European Cooperative Trial in Operable breast cancer trial [1b] (82) og European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10902 [1b] (83) rapporterede alle øget forekomst af BCS med præoperativ vs. adjuverende kemoterapi.
Tre præoperative fase III studier (CALGB 40601, CALGB 40603 og BrighTNess) [2b](84–86) 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 præoperativ kemoterapi kan reducere den aksillære kirurgi. Begrænsede data indikerer, at downstaging hos patienter med lymfeknudemetastaser kan muliggøre mindre omfattende kirurgi i armhulen og derved reducere kirurgiske komplikationer såsom lymfødem og dysæstesier (87–89), men randomiserede undersøgelser mangler.

Præoperativ kemoterapi bør dog altid anbefales til patienter med HER2-positiv brystkræft og ER-negativ/HER2-normal brystkræft med klinisk lymfeknude positiv sygdom eller/og mindst T1c sygdom, da evt. residual sygdom vil have betydning for den forsatte behandling – se senere.

Ad anbefaling 15
Anbefalingen bygger på flere metaanalyser.
Af de ca. 5000 kvinder der årligt diagnosticeres med brystkræft, er ca. 10-15% HER2-positive *(90,91)*. HER2 status bestemmes ved immunhistokemi (overekspression) eller ved in situ hybridisering (amplifikation) i henhold til patologiafsnittet under DBCG's retningslinjer *(92)*. HER2-positiv brystkræft er drevet af HER2 signalering og er associeret med en mere aggressiv subtype *(93–95)*.
Der er udviklet effektive antistoffer mod HER2 receptoren, trastuzumab og pertuzumab. Trastuzumab er et antistof rettet mod HER2 receptoren og pertuzumab er rettet mod HER2 og HER3 receptorerne. Det studie, der bedst belyser overlevelsen efter adjuverende HER2-rettet behandling, er HERA studiet med adjuverende kemoterapi og trastuzumab vs. observation, som viste, at 79% af patienterne som modtog trastuzumab (1år), var i live efter 12 år mod 73% i observationsgruppen (50% af patienterne havde modtaget trastuzumab ved crossover); HR (1 år trastuzumab vs. observation) 0,74 (95% CI 0,64–0,86) [1b]*(96)*.

Ovenstående bekræftes i flere metaanalyser og review, bl.a. [1a] *(97,98)*. HER2-positive patienter med tidlig brystkræft kan enten tilbydes præoperativ eller adjuverende behandling afhængigt af, hvilket stadie af brystkræft de har på diagnosetidspunktet.

Ad anbefaling 16-18
Anbefalingen bygger på 4 metaanalyse og 6 randomiserede undersøgelser.

Flere studier har undersøgt **trastuzumab som adjuverende behandling i tillæg til adjuverende kemoterapi og eventuelt endokrin terapi og radioterapi**. I USA blev der foretaget to forsøg, som efterfølgende er analyseret kombineret [1b]*(99)*.
I det ene forsøg modtog patienter med HER-2 positiv operabel brystkræft adjuverende kemoterapi med doxorubicin + cyklofosfamid (AC) 4 serier hver 3. uge efterfulgt af paclitaxel 4 serier hver 3. uge. Ved randomisering modtog patienterne enten yderligere trastuzumab i et år givet ugentligt sekventielt til paclitaxel eller blev observeret. I det andet forsøg fik patienterne kemoterapi - 4 serier AC hver 3. uge efterfulgt af 12 serier paclitaxel/ugentligt. Efter randomisering fik patienter trastuzumab eller overgik til observation. Patienterne fik endokrinbehandling og radioterapi i henhold til vanlig praksis. I den kombinerede analyse blev de eksperimentelle og kontrolarmene slået sammen. Der indgik i alt 3.369 patienter. Efter en median observationstid på 8,4 år fandt man en HR for DFS på 0,60 (95 % CI 0,53 - 0,68) og en HR for OS på 0,63 (0,54 - 0,73). Efter 10 år var 84,0 % hhv. 75,2 % i live. I subgruppe-analysen fandt man – og ved langtidsopfølgning blev dette beskæftiget - , at effekten var uafhængig af nodalstatus, tumorstørrelse, malignitetsgrad, alder og hormonreceptorstatus *(100)*.

I et andet multinationalt forsøg (HERA) [1b]*(96)* blev patienter med HER-2 positiv operabel brystkræft - efter at have modtaget adjuverende kemoterapi i henhold til lokal praksis - randomiseret til enten kontrol eller et eller to års behandling med trastuzumab givet ugentligt sekventielt til kemoterapi og eventuel strålebehandling. I undersøgelsen trastuzumab i et år versus kontrol indgik hhv. 1699 og 1703 patienter. 68 % modtog anthracyclinholdig kemoterapi uden taxan og 26 % modtog såvel anthracyclin- som taxan-holdig kemoterapi. Blandt patienter i kontrolgruppen modtog ca. 50% efter præsentationen af den første interrimsanalyse i 2005, efterfølgende trastuzumab i et eller to år. Efter en median observationstid på otte år fra randomisering var HR for DFS 0,76 ($p < 0,001$) og for OS 0,76 ($p = 0,0005$). Seneste publicerede data fra HERA - med en median opfølgning på 11 år, viste, at 79% af patienterne, som modtog trastuzumab (1år) var i live efter 12 år vs. 73% i observationsgruppen; HR (1 år trastuzumab vs. observation) 0,74 (95% CI 0,64–0,86)*(96)*.

I BCIRG-studiet (N = 3.222) [1b]*(101)* blev patienter med HER-2 positiv operabel brystkræft randomiseredes (uden efterfølgende overkrydsning) til enten 1) adjuverende kemoterapi med AC 4 serier givet hver 3. uge efterfulgt af paclitaxel 4 serier givet hver 3. uge; 2) den samme kemoterapi med tillæg af trastuzumab givet ugentligt i et år konkomitant og sekventielt til paclitaxel; eller 3) docetaxel + carboplatin 6 serier givet hver 3. uge samt et års behandling med trastuzumab givet konkomitant og sekventielt til kemoterapi. Efter en median observationstid på 5,4 år fandt man en HR for DFS på 0,64 ($p < 0,001$) og 0,75 ($p = 0,04$) og en HR for OS på 0,63 ($p < 0,001$) og 0,77 ($p = 0,04$) for arm 2 vs. 3. Effekten vedr. DFS og OS var uafhængig af tumorstørrelse, hormonreceptorstatus og nodalstatus.
I et mindre finsk forsøg (FINHER) *(102)* blev patienter med operabel brystkræft randomiseret til 3 serier kemoterapi med docetaxel givet hver 3. uge eller 9 serier vinorelbine givet ugentligt, i begge arme efterfulgt af 3 serier kemoterapi med cyklofosfamid + epirubicin + fluorouracil. Blandt patienter med HER-2 positiv sygdom (N = 232) blev der yderligere randomiseret mellem trastuzumab i 9 uger konkomitant med docetaxel eller vinorelbine eller observation. Efter en median observationstid på 5 år var HR for distant disease free survival (DDFS) 0,65 (CI: 95%: 0,38 – 1,12) og for OS 0,55 (CI: 95%: 0,2716 - 1,11). Behandlingstiden med trastuzumab var således væsentligt kortere i det finske studie [1b] (9 uger) end i alle andre studier (12 måneder).

Endelig blev 528 patienter i det franske PACS-04–studie med stadium II brystkræft randomiseret til at modtage adjuverende seks serier FEC eller docetaxel + epirubicin og trastuzumab i et år (givet sekventielt til kemoterapi) vs. observation. Efter mediant fire års opfølgning fandt de i studiet en HR for DFS hhv. OS på 0,86 (CI: 95%: 0,61 - 1,22) og 1,27 (CI: 95%: 0,68 - 2,38) [1b]*(103)*.

Adjuverende HER2-rettet dobbeltblokade

I APHINITY studiet fandt man (i 2019), at tillæg af pertuzumab til standardkemoterapi + trastuzumab efter en opfølgning på 6 år viste en forbedret invasiv sygdomsfri overlevelse (iDFS) med en 28%'s reduktion i risikoen for tilbagefald eller død hos patienter med **lymfeknude-positiv sygdom**, svarende til en absolut iDFS-fordel på 5 % efter seks år [1b] (104). Behandlingseffekten var uafhængig af hormonreceptorstatus (105). Der foreligger endnu ikke OS data. Behandlingen er godkendt i EMA, men er ikke anbefalet af Medicinrådet (sept. 2018) – se begrundelse: Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for pertuzumab i kombination med trastuzumab til adjuverende behandling af tidlig HER2+ brystkræft

Neratinib

I ExteNET- studiet (106) undersøgte man effekten af forlænget adjuverende behandling med PAN-HER2-inhibitoren neratinib (N = 2840) hos HER2-positive, ER-positive og ER-negative brystkræft patienter, randomiseret til 1 års neratinib versus placebo efter afsluttet adjuverende eller præoperativ kemoterapi og trastuzumab. Studiet inkluderede primært patienter med stor risiko for tilbagefald, bl.a. var ca. 80% af patienterne lymfeknude-positive. Patienter i neratinib-armen havde en signifikant øget 5-års sygdomsfri overlevelse sammenlignet med placebo (90,2% vs. 87,7%; HR 0,73; 95% CI 0,57-0,92; p = 0,008). I den ER-positive gruppe - en subgruppe, var den 5-års sygdomsfri overlevelse sammenlignet med placebo (90,2% vs. 87,7%; HR 0,60; 95% CI 0,43-0,83). I de 1334 ER+ patienter, der havde modtaget neratinib < 1 år efter afsluttet trastuzumab, var den absolutte iDFS-fordel efter 5 år 5,1% (HR = 0,58, 95% CI 0,41–0,82). I samme gruppe, blev der fundet en numerisk forbedring i den samlede overlevelse (OS) efter 8 år (absolut forskel, 2,1%; HR = 0,79, 95% CI 0,55–1,13) [1b] (107)

Blandt de inkluderede ER-positive patienter, modtog 26% NACT med kemoterapi og trastuzumab, og af 295 patienter, der ikke havde opnået pCR og som startede neratinib inden for det første år efter afsluttet adjuverende trastuzumab – medførte efterfølgende neratinib en forskel på 7.4% på iDFS (HR: 0.60; 95% CI 0,33-1,07) efter 5 år (108). Neratinib blev påbegyndt efter 1-2 års behandling med trastuzumab og altså ikke som post-neoadjuverende behandling efter operation. Neratinib er godkendt af EMA, men er ikke anbefalet af Medicinrådet se begrundelse: Medicinrådets vurdering af neratinib til forlænget adjuverende behandling af ER+ og HER2+ brystkræft

Konklusion vedr. adjuverende dobbeltblokade og neratinib: Begge former for adjuverende HER2 rettet behandling har vist en klinisk meningsfuld og signifikant forbedret iDFS i de (højrisiko) patientgrupper der indgik i studierne. Disse patientgrupper, vil langt overvejende nationalt som internationalt blive anbefalet præoperativ HER2-rettet dobbelt-blokade – og er derfor ikke i målgruppen.

Der findes dog i sjældne tilfælde patienter, der ville kunne have gavn af et sådan tilbud. Ex. patienter der på baggrund af en HER2-negativ diagnostisk biopsi før operation eller neo-adjuverende kemoterapi – alligevel viser sig at være HER2-positive ved operation – eller patienter, der under udredning vurderes lymfeknude-negative,

men som ved operation findes at have massiv lymfeknude involvering (indikatorrapporten fra DBCG viser desværre, at kun 30-50% lymfeknudepositive diagnosticeres under selve udredningen.)
I Danmark er ovenstående behandlinger ikke blevet en del af de godkendte standardbehandlinger efter behandling i Medicinrådet – se overfor.

Konkomitant vs. sekventiel trastuzumab er blevet undersøgt – senest i en Cochrane metaanalyse [1a]*(109)* - og der er evidens for, at samtidig administration af trastuzumab og kemoterapi er mere effektiv (DFS) end sekventiel behandling.

Behandlingsvarigheden af trastuzumab har arbitrært været valgt at være et år. I HERA studiet indgik en tredje randomiseringsarm, nemlig to års behandling med trastuzumab. I analysen efter mediant 11 års observationstid fandt man, at der ikke var forskel på et års behandling vs. 2 år. HR 1,02 (95% CI 0,89-1,17). 10-års sygdomsfri overlevelse var: 63% for observation, 69% for 1 års trastuzumab, og 69% for 2 års trastuzumab [1b]*(96)*.
To metaanalyser (110,111) og et randomiserede studie (112) har set på 6 vs 12 mdr's adjuverende behandling med trastuzumab. Metaanalysen fra Deng et al. (111) omhandlende 4 studier og knapt 8000 patienter konkluderede, at 12 måneders trastuzumab så ud til at have bedre DFS HR på 1,10, (CI: 95% 0,99-1,23) og bedre OS end 6 måneders trastuzumab HR på 1,14, (CI: 95% 0,99-1,32). Patienter der fik behandling i 12-måneder havde flere bivirkninger, især hjertehændelser (RR, 95%) = 0,66, (CI: 0,56-0,77, P < 0,00001). Metaanalysen fra Inno et al. (110) inddrog 5 studier (12 mdr. vs kortere behandling) og ca. 11.000 patienter og fandt at samlet set forbedrede et års adjuverende trastuzumab OS (HR 1,22, 95 % CI 1,07-1,39; P = 0,003) og DFS (HR 1,19, 95 % CI 1,08-1,3; P < 0,001) sammenlignet med en kortere varighed (6 måneder) 9 uger). I undergruppeanalysen var der en tendens til bedre DFS med 1-års varighed for patienter med højrisiko faktorer. Den randomiserede non-inferiority undersøgelse fra Earl et al., fandt efter 6,1 års median opfølgning den 4-årige sygdomsfri overlevelsesrater (N = 4088 patienter) på 89,5 % (CI 95% 88 -90,8 %) i 6-månedersgruppen og 90,3 % (CI 95 % 88,9 % - 91,5 %) i 12-månedersgruppen HR: 1,10, (CI 90 % 0,96 -1,26; non-inferiority p = 0,01) altså non-inferiority af 6 måneders trastuzumab.
I studiet var 69% HR-positive sygdom, og 59% havde node-negativ sygdom. 85 procent af patienterne fik adjuverende kemoterapi, men kun 47 % fik samtidig administration af trastuzumab og kemoterapi.
Den anbefalede evidensbaserede behandlingsvarighed er derfor forsat et år, men kortere behandlingsvarighed kan anvendes ved risikofaktorer for hjertesygdom og lav risiko for recidiv (113).

Ad anbefaling 19
Anbefalingen bygges på 1 randomiseret studie.
Trastuzumab og pertuzumab kan gives som både iv infusion over 90 - 30 min og som subkutan injektion over 5 -8 min. Effekten og bivirkningsmønstret af den subkutane formulering sammenlignet med standard iv formulering blev undersøgt i to præoperative, randomiseret fase III studie og blev fundet ligeværdigt [1b]*(114,115)*.

Ad anbefaling 20
Anbefalingen bygger på 4 randomiserede studier.

I forsøg med trastuzumab kombineret med kemoterapi blandt patienter med HER2-positiv metastaserende brystkræft blev er der observeret en høj frekvens af symptomatisk og ikke-symptomatisk hjertepåvirkning, specielt når trastuzumab blev administreret samtidig med anthracyklinholdig kemoterapi (112).
I alle adjuverende forsøg er hjertefunktionen derfor blevet monitoreret bl.a. gennem serielle målinger af LVEF. I det amerikanske forsøg NSABP B-31 [1b]*(116)* fandtes blandt 944 trastuzumab-behandlede patienter, at fire procent udviklede hjertetoksicitet defineret som enten kardiel død, kongestiv hjerteinsufficiens eller fald i venstre hjerteventrikels uddrivningsfraktion (LVEF) på mere end 10% til en værdi under 55%. En patient døde af hjertesygdom, mens 33 ud af 36 patienter var symptomfrie efter ophør med trastuzumab. LVEF blev normaliseret hos flertallet af patienter. To patienter fik en "hjertebegivenhed", som ovenfor defineret, mere end to år efter påbegyndt trastuzumab-behandling. I HERA-studiet ophørte 5,2% med trastuzumab pga. bivirkninger inklusive asymptomatisk fald i LVEF [1b]*(100)*. 3,7% vs. 0,8% havde signifikant fald i LVEF, 2,0% vs. 0,2% havde symptomatisk hjertesygdom og 0,8% vs. 0% havde svær hjertesygdom. Ingen patienter i trastuzumab-gruppen er døde af hjertesygdom. Alle tilfælde af svær hjerteinsufficiens og 85% af asymptomatisk fald i LVEF fandt sted under pågående trastuzumab-behandling. 69% af patienter med svær hjerteinsufficiens og 83% af patienter med asymptomatisk fald i LVEF fik efter pause med trastuzumab og eventuelt hjertestøttende medicin normaliseret LVEF *(117)*.
Med forlænget follow-up er der i HERA-studiet fundet, at forekomst af symptomatisk eller ikke-symptomatisk hjertesygdom er meget sjældent forekommende efter ophør med trastuzumab [1b]*(96)*.
I BCIRG studiet [1b]*(101)* fandtes signifikant fald i LVEF hos 11%, 19% hhv. 9% og forekomst af svær hjerteinsufficiens hos 0,7%, 2,0% og 0,4%. Middel LVEF fandtes før forsøget at være 64% i alle tre grupper. Efter 48 måneders observation fandtes middel LVEF at være ca. 63%, 62% hhv. 65%. Der blev ikke observeret kardielle dødsfald. I det finske forsøg [1b]*(102)* fandtes ingen påvirkning af LVEF med opfølgning i tre år. Ingen tilfælde af hjertesygdom blev observeret i trastuzumab-armen.
I PACS-04 forsøget stoppede 16,2% af patienterne trastuzumab pga. kardiel toksicitet. Asymptomatisk fald i LVEF til < 45% fandtes hos 4,2% hhv. 2,2% og kongestiv hjerteinsufficiens hos 1,7% hhv. 0,4% [1b]*(103)*.

Ad anbefaling 21
Anbefalingen bygger på flere store retrospektive opgørelser
Betydningen af at udsætte starten af den systemiske behandling er aldrig belyst i randomiserede forsøg. Retrospektive opgørelser støtter antagelsen om, at tidlig start på kemoterapi efter operation er vigtig for prognosen [2b]*(118–121)*. Et studie, der omhandler knapt 200.000 kvinder, har vist at tid fra operation til kemoterapi medførte en dårligere overlevelse. Hazard ratio (HR) 1,29, p < 0,0001). Der er heller ikke hverken kliniske eller biologiske holdepunkter for at udskyde behandlingsstarten ud over den tid, det tager for operationsarret at hele. Ud fra en biologisk betragtning bør tidlig behandling også være at foretrække.

Ad anbefaling 22
Baggrunden for anbefalingen bygger på ekspertvurdering af 1 metaanalyse.
Der foreligger ikke direkte sammenligninger mellem et anthracyclin og cyklofosfamid givet (sekventiel) over 6 serier vs. 8 serier.
I en metaanalyse [1a]*(64)* , der inkluderer de nyeste behandlinger (23 af 26 studier med et taxan) og som indtil dato har påvist den største effekt er behandlingslængden i 19 ud af 26 inkluderede studier givet over 8 serier.

Samtidig er alle de nuværende og kommende forsøg, der omhandler (neo)adjuverende behandling designet på den måde, at kontrolarmen i studierne er på 8 serier. Det vil således være hensigtsmæssigt, at vi også i Danmark som standard har et behandlingsregime, der ligger tæt op ad de behandlinger, der bruges i Europa og som er sammenlignelige med kontrolarmen i de pågående og fremtidige forsøg.

Ad anbefaling 23

CDK 4/6 hæmmere For patienter med ER-positiv, HER2 lav brystkræft og høj risiko for tilbagefald baseres anbefalingen på monarchE[1b](122–124), et åbent fase III forsøg, hvor 5637 patienter blev randomiseret til 2 års abemaciclib i kombination med endokrin terapi eller endokrin behandling alene. Høj-risiko var defineret som enten 4 eller flere positive lymfeknuder eller 1-3 positive lymfeknuder i kombination med grad 3 eller tumor på 5 cm eller større. Behandling med abemaciclib førte til en signifikant forbedring i sygdomsfri overlevelse (IDFS; HR 0,65 (95%, CI 0,57-0,75; p<0,001 og absolut forbedring på 6,4 % efter 4 år (85,8% vs 77,5%)) og overlevelse uden fjernmetastaser (DRFS; HR 0,66 (95% CI 0,55-0,80; p<0,001) og absolut forbedring på 4,5% efter 3 år (90,2% vs 85,7%)). OS data er endnu umodne.

Valg af endokrin behandling var i monarchE overladt til den behandlende læge og 68,3% af en aromatasehæmmer medens 31,4% fik tamoxifen og hos præmenopausale patienter blev der suppleret med ovariel suppression. De mest almindelige grad 3 eller 4 bivirkninger omfattede diarré (8 % vs < 1 %) og infektioner (6 % vs 3 %). De mest almindelige grad 3 eller 4 laboratorie abnormaliteter var leukopeni (19 % vs 1 %) og neutropeni (19 % vs 2 %).

To års abemaciclib, i kombination med endokrin behandling, anbefales til patienter efter afsluttet primær behandling med operation (neo)adjuverende kemoterapi og strålebehandling hos patienter der opfylder de ovennævnte høj-risiko kriterier. Hos postmenopausale kvinder med 1-3 positive lymfeknuder bør der tages hensyn til patientens forventede restlevetid og derfor anbefales abemaciclib kun til patienter med en PSI score = 4.

Andre CDK4/6 hæmmere anbefales ikke til patienter med tidlig brystkræft. Hverken ét (PENELOPE-B)(125) eller to års (PALLAS)(126) palbocilib har hos patienter med ER-positiv, HER2 lav brystkræft og høj risiko for tilbagefald ført til en forbedring i den sygdomsfrie overlevelse.

PARP hæmmer For patienter med en medfødt patogen variant i BRCA1 eller BRCA2, HER2 lav brystkræft og høj risiko for tilbagefald baseres anbefalingen på OlympiA [1b](127,128), et fase III placebokontrolleret forsøg, hvor 1836 patienter efter afsluttet kemoterapi og strålebehandling blev randomiseret 1 års olaparib eller placebo. Høj-risiko var hos patienter med ER negativ og HER2 lav brystkræft defineret som enten non-pCR efter NACT eller positive lymfeknuder eller tumorstørrelse på 2 cm eller større. Hos patienter med ER positiv og HER2 lav brystkræft var høj-risiko for tilbagefald defineret som RCB-grad 2 eller 3 efter NACT eller 4 eller flere positive lymfeknuder. Behandling med olaparib førte til en signifikant forbedring i sygdomsfri overlevelse (IDFS; HR 0.58; 99.5% CI 0.41-0.82; P < 0.001 og absolut forbedring på 8,8% efter 3 år) og overlevelse uden fjernmetastaser (DRFS; HR 0.57; 99.5% CI 0.39- 0.83; P < 0.001 og absolut forbedring på 7,1% efter 3 år). Alvorlige bivirkninger (SAE) forekom hos 79 patienter (8,7%), der fik olaparib, og 78 (8,6%), der fik placebo. Grad 3 eller højere AE'er i >1 % af patienter anæmi (8,7%), neutropeni (4,9%), leukopeni (3,0%), træthed (1,8%) og lymfopeni (1,3%), alt i olaparib-gruppen.

ER-positive, BRCA-positive patienter, der har modtaget adjuverende kemoterapi og strålebehandling og som på diagnosetidspunktet havde mindst 4 N+ og til ER-positive patienter, der har modtaget NACT og som efterfølgende har non-pCR anbefales 1 års adjuverende olaparib.
Olaparib må ikke gives sammen med kemoterapi eller strålebehandling, men kan gives sammen med antihormonbehandling og/eller immunterapi. Andre PARP hæmmere anbefales ikke til patienter med tidlig brystkræft. Anbefalingen af olaparib er baseret på evidens om effekt, bivirkninger og livskvalitet, men medicinpriser indgår også i Medicinrådets vurdering som ikke har færdigbehandlet vurderingen af olaparib. Medicinrådet vurderede Olaparib i foråret 2023 baseret på evidens om effekt, bivirkninger og livskvalitet samt medicinpriser og anbefalede ikke behandlingen se begrundelse: Medicinrådets anbefaling vedr. olaparib som adjuverende behandling af BRCA1/2-muteret, HER2- negativ brystkræft

Patientværdier og – præferencer

Ad anbefaling 19
I et studie hvor man undersøgte hvilken administrationsform patienterne ønskede, blev den subkutane formulering foretrukket af > 90% af patienterne [1b]*(129)*, men denne administrationsform er som hovedregel ikke mulig i Danmark hvad angår trastuzumab alene. I efteråret 2021 blev det muligt i Danmark at behandle med subkutan trastuzumab i kombination med pertuzumab.

Ad anbefaling 21
Ventetid til information og start af behandling er i patienttilfredshedsundersøgelser vist at være en belastning for patienterne og bør derfor reduceres mest muligt.

Ad anbefaling 22
Anbefalingen 8 serier kemoterapi vs. de nuværende 6 vil betyde, at nogle patienter, grundet bivirkninger, ikke vil kunne gennemføre den planlagte behandling. Patienten skal derfor have løbende have mulighed for, sammen med deres behandlingsansvarlige speciallæge, at tilrette den forsatte behandling (dosisreduktion, afkortning af planlagte behandling eller ændring), set i lyset af deres prognose, evt. komorbiditet og aktuelle bivirkninger.

Adjuverende kemoterapi

ER-positiv/luminal brystkræft

24. Til patienter med ER-positiv, HER2-normal brystkræft, hvor der er indikation for kemoterapi og som har T1-2, N0-1, M0 sygdom anbefales 6 serier kemoterapi. De anbefalede regimer er taxan og anthracyklin givet sekventielt, 6 serier docetaxel og cyklofosfamid (A)

HER2-positiv brystkræft

25. Til lymfeknude-negative, postmenopausale, ER-positive og HER2-positive patienter, T ≤ 20 mm, pN0, samt lymfeknude-negative, præmenopausale, ER-

positive og HER2-positive patienter med T≤10 mm, pN0 anbefales 4 serier paclitaxel konkomitant med trastuzumab 17 serier (C)

ER-negativ, HER2-normal (samt basal-like og Her2-E/HER2 normal) brystkræft

26. Patienter, med lymfeknude-negative, ER-negativ, HER2-normal (samt basal-like og HER2-E/HER2 normal) og tumorstørrelse ≤ 20 mm, anbefales anthracyclin og taxan baseret kemoterapi – 8 serier, evt. som dose-dense under hensyn til komorbiditet (A)

Litteratur og evidensgennemgang

Ad anbefaling 24

Baggrund for anbefalingen bygger på to metaanalyser og to nationale randomiserede studier.

En metaanalyse fra 2019 inkluderede 4 randomiserede undersøgelser med i alt 12,741 patienter [1a]*(130)*, hvoraf 2012 danske patienter fra READ-studiet også indgik [1b]*(131)*. Analysen sammenlignede 6 serier taxan + cyklofosfamid TC med sekventiel behandling med anthracyclin og taxan (A +T). Der fandtes ingen forskel i DFS (HR, 1,08, 95% CI 0,96-1,20) og OS (HR 1,05; 95% CI 0,90-1,22), men der blev påvist en trend, der antydede en bedre effekt af A + T ved hormonreceptor (HR)-negativ sygdom (HR 1,12, 95% CI 0,93-1,34) og til patienter med N2 brystkræft (HR 1,25; 95% CI 0,82-1,90).

Kvalme og opkastning, mukositis, trombocytopeni og perifer neuropati var signifikant hyppigere hos patienter, der modtog A + T.

I en EBCTCG-metaanalyse fra 2023 [1a] (63), omfattende 100.000 kvinder undersøgte man taxanregimer +/- antracyklin. Resultaterne viste, at recidivhyppigheden var 14 % lavere (RR 0,86, 95 % CI 0,79-0,93; p=0,0004) med taxan-anthracyclin regimer end regimer uden anthracyclin. Ikke-brystkræftdødsfald var ikke øget, men der var et ekstra tilfælde af akut myeloid leukæmi pr. 700 behandlede kvinder. Den største reduktion for recidiv og død blev set, når anthracyclin blev givet samtidig med docetaxel plus cyclophosphamid vs. den samme dosis af docetaxel plus cyclophosphamid (10-års risiko for recidiv 12,3 % vs. 21,0 %; RR 0,58, 0,47-0,73, p<0,0001). 10-års brystkræftdødelighed blev reduceret med 4,2 % (0,4-8,1; p=0,0034).

Der blev ikke fundet nogen signifikant forskel i recidivrisikoen mellem sekventielle brug af taxan plus anthracyclin sammenlignet med docetaxel plus cyclophosphamid (RR 0,94, 0,83-1,06; p=0,30).

I analysen af antracyklinholdige regimer (+/-) taxan sås at den største risikoreduktion blev set når man tilføjede et taxan til antracyklinbehandlingen og når den kumulative dosis af anthracyclin var den samme i hver gruppe vs. i forsøg med to gange højere kumulative doser af non-taxan (oftest anthracyclin) i kontrolgruppen end i taxangruppen (RR 0,96, 0,90-1,03; p=0,27; n=14 620). Direkte sammenligninger mellem anthracyclin- og taxanregimer viste, at en højere kumulativ dosis og mere dosisintensive regimer var mere effektive. De proportionale reduktioner i recidiv for taxan plus anthracyclin var ens i østrogenreceptor-positive og østrogenreceptor-negativ sygdom og afveg ikke afhængigt af alder, nodalstatus, tumorstørrelse eller -grad.

TEC vil i de kommende år blive indarbejdet i retningslinjen for udvalgte højrisiko patienter.

Adjuverende behandling med sekventiel A + T hos patienter med HER2-negative brystkræft er forbundet med højere grad af toksicitet men også med en klar overlevelsesgevinst sammenlignet med 6 cykler TC. Højrisiko patienter synes at have den største fordel af A + T, mens TC synes at være en effektiv og mindre toksisk

behandling hos patienter med lavere risiko. I det føromtalte danske READ studie, var 6 serier TC lige så effektivt – men signifikant mindre toksisk end EC + T. Andelen af patienter med grad 3-4-toksicitet (febril neutropeni/indlæggelser sås hyppigere (P = 0,01). Patienter, der fik EC-T, rapporterede en signifikant højere grad af stomatit, myalgi/ artralgi, opkastning, kvalme og træthed (P =0.001), mens perifert ødem var mere udtalt efter TC. Desuden var perifer neuropati signifikant forøget (P = 0.001) med EC-T end med TC. TC medfører 6 behandlingsfremmøder.

Data understøttes af nyere analyser af DBCG's egne protokoller, hvor subtype-bestemmelser (PAM50) er indgået. Således fandt man i DBCG77B, hvor 40% af 1146 – alle præmenopausale patienter – blev randomiseret mellem levamisol, cyklofosfamid p.o. og CMF, at behandling med C / CMF var forbundet med en reduceret risiko for DFS-hændelser hos patienter med basallignende tumorer (HR) 0,14; (95% CI 0,06-0,32) og luminal B (HR 0,48; 95% CI 0,27-0,84) subtype, men ikke hos patienter med luminal A (HR 0,61; 95% CI 0,32-1,16) subtype [2b]*(132)*.
I DBCG89D, hvor 980 præ-og postmenopausale patienter, blev randomiseret mellem CMF og CEF, fandt man, at substitution af methotrexat med epirubicin ikke medførte mindre risiko for fjernrecidiv for patienter med luminal subtype [2b]*(133)*.

Ad anbefaling 25
Anbefalingen bygger på et enkelt ikke-randomiseret multicenter studie.
APT studiet [1c]*(134,135)* undersøgte adjuverende paclitaxel og trastuzumab hos 406 patienter med tumorer, der målte op til 3 cm. Kun 36 pt = 8.9%, havde tumorer der var ≥ 2 cm. Alle var lymfeknude-negative bortset fra 1,5% med mikrometastase. Kun 32% var yngre end 50 år, 34% var ER-negative og 65% havde en grad III tumor. Patienterne fik ugentlig paclitaxel og trastuzumab i 12 uger, efterfulgt af 9 måneders trastuzumab-monoterapi. Behandlingen var veltolereret og kun 13 patienter havde grad 3 neuropati.
Efter en median opfølgningsperiode på 4,0 år fandt man, at den 3-årige invasiv disease free survival (IDFS) var 98,7% (95% CI, 97,6-99,8) *(134)*. Opdaterede data ved median opfølgning på 6,5 år viste en 7 års sygdomsfri overlevelse på 93% (95% CI, 90.4-96.2). 7 års overlevelsen var 95% (95% CI, 92.4-97.7)*(135)* og den brystkræftspecifik overlevelse 98,6% (95% CI 97,0%-99,9%).

Da APT-studiet trods alt var et fase II studie, med kun ca. 400 lymfeknude-negative patienter, da kun 32% var < 50 år og kun 34% var ER-negative anbefales det derfor ikke at give et APT-regime til præmenopausale patienter med tumorer ≤20 mm eller til patienter med en HER2-positiv/ER-negativ tumor, uanset tumorstørrelse.

Behandling til HER2-positive patienter med N0-tumorer ≤1 cm (T1ab) er kontroversiel, da disse patienter sjældent er inkluderet i randomiserede undersøgelser *(99,136)*. Usikkerheden har internationalt medført en del debat vedr. nødvendigheden af adjuverende kemoterapi til patienter med T1abN0 brystkræft *(137)*. Eksisterende data vedrørende recidivrisiko hos patienter med små tumorer kommer hovedsageligt fra retrospektive studier eller er ekstrapolerede fra randomiserede studier *(138,139)*.

Et retrospektivt studie fra MD Anderson Cancer Center (MDACC) med ca. 1000 patienter (uden adjuverende HER2-rettet behandling) med T1abN0M0 tumorer fandt en signifikant højere recidivrisiko, (HR 2,68; p = 0,002) og risiko for fjernrecidiv (HR 5,3; p < 0.001) sammenlignet med HER2-normale patienter. Prognosen var værre

for patienterne med små (≤ 1 cm), HER2-positive tumorer, end prognosen for dobbelt negative patienter [2b] *(140)*.
Et andet retrospektivt studie fra Holland (n = 3500 med T1N0 tumorer) evaluerede effekten af adjuverende trastuzumab vs. ingen trastuzumab sammen med kemoterapi. Efter 8 års opfølgning var OS 95% for patienter, som fik trastuzumab sammenlignet med 84% (HR 0,29; p < 0,001).

Dette er på linje med en metaanalyse fra 2014, der inkluderede 8 retrospektive studier og som viste en forbedret DFS med tillæg af trastuzumab til patienter med T1abN0M0 HER2-positive tumorer [1a] *(141)*.

Omvendt viser andre nyere studier, at små tumorer (T1ab) har en god prognose [2b] *(142–144)*. Vaz-Luis et al. gennemførte et kohorte studie, der inkluderede 4113 kvinder *(143)*. Studiet konkluderede, at en stor del af patienter med HER2-positive eller ER-negative/HER2-normale tumorer modtog adjuverende kemoterapi, og at alle subgrupper med T1abN0 tumorer havde en god prognose.
Studiet satte således spørgsmål ved om og hvilken adjuverende behandling, der kunne forsvares til denne gruppe patienter.
Samme resultater blev fundet af Kolben et al., hvis studie inkluderede 9707 brystkræft patienter fra et populationsbaseret register *(142)*. De konkluderede, at patienter med T1abN0 havde en excellent prognose og i deres multivariate model fandt de, at ER-status, men ikke HER2-status, var en uafhængig prognostisk factor. De konkluderede, at kemoterapi kun skulle anbefales til T1b tumorer, hvis HER2-positiv/OG ER-negativ.

Fehrenbacher et al. viste i et retrospektivt kohortestudie (med 234 patienter), at patienter med HER2-positive T1a tumorer havde en DFS på 98,2% vs. 89,4% for patienter med T1b tumorer. De anbefalede adjuverende kemoterapi til T1b tumorer, men rejste spørgsmålstegn vedr. adjuverende behandling til T1a tumorer *(144)*.
Wang et al. undersøgte retrospektivt prognosen for T1a-T1c ER-negativ/ HER2-positiv brystkræft (N = 2648). De forslog efterfølgende 10 mm som et passende cut-point for subklassifikation of T1 tumorer, da de fandt at patienter med T1ab HER2-positive tumorer havde en god prognose [2b] *(145)*.

I et nyt review og metaanalyse [1a] (146) fra 2023 med data fra 12 studier, der undersøgte effekten af trastuzumab og 9 studier uden trastuzumab, hos 6927 patienter med T1abN0 sygdom fandt man en signifikant forbedret DFS (HR: 0,14, p < 0,0001) og OS (HR 0,17, p = 0,011) for patienter, der fik trastuzumab og kemoterapi sammenlignet med ingen trastuzumab/kemoterapi. Prognosen var god selv for patienter uden trastuzumab-behandling: 5-årig DFS 88,3% og 5-årig OS 95,9%.

På baggrund af de modstridende resultater og den dårlige/manglende evidens, anbefales det for nuværende at fastholde de nuværende retningslinjer, dvs. HER2-rettet behandling uanset T-stadie.

Ad anbefaling 26
Baggrund for anbefaling 2 metaanalyser

Se afsnit vedr. dose-dense kemoterapi for baggrund, men opsummeret for ER-negative patienter, medførte dose-dense anthracylinholdig kemoterapi 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) [1a] (64). For patienter med små dobbelt-negative, patienter T1aN0 tumorer har retrospektive studier vist, at de har en dårligere prognose end patienter med små ER-positive tumorer [2b] (137,138).

I en kohorte undersøgelse af 2200 patienter fandt man en kortere samlet overlevelse (OS) (p = 0,0017) og kortere tid til første recidiv (TTFR) blandt dobbelt-negative brystkræftpatienter, behandlet med adjuverende kemoterapi sammenlignet med ER-positive brystkræftpatienter.

Itråd med ASCO's guidelines, anbefales patienter med cT1a eller cT1bN0 derfor ikke **præoperativ** kemoterapi uden for et klinisk forsøg [2b] (149).

Patientværdier og – præferencer samt overvejelser

Ad anbefaling 24

6 serier taxan + cyklofosfamid TC vil i forhold til EC x 3 + 9 gange ugentlig behandling medføre færre ambulante fremmøder i ambulatoriet og mindre toksicitet, inkl. nervepåvirkning. Evt. indførsel af TEC x 6 behøver nedsættelse af en arbejdsgruppe, der skal forsøge at udskille patientgrupper der vil have gavn af det mere intensive regime

Bemærkninger og overvejelser

Ad anbefaling 24

Konsensus vedr. intensiveringen af behandling (4 vs. 8 serier kemoterapi) mellem N0, ER-positiv/HER2-positive postmenopausale patienter (tumorer ≤ 20 mm) og præmenopausale patienter (tumorer ≤10 mm) i forhold til resten af patientgruppen, har været vanskelig – grundet manglende evidens og kun et studie som grundlag. Anbefalingen må dog for nuværende anses som den bedst mulige under hensyntagen til ikke at underbehandle en patientgruppe.

Præoperativ kemoterapi (NACT)

NACT til ER-positiv/luminal brystkræft

27. Præoperativ kemoterapi (NACT) med 8 serier anthracyklin og taxanbaseret kemoterapi, evt. som dose-dense anbefales til patienter med ER-positiv, lokalt fremskreden sygdom (A)

28. NACT kan anvendes i stedet for adjuverende kemoterapi til patienter med ER-positiv/HER2-normal brystkræft, hvis anbefaling om kemoterapi, kan foretages uden at kende til patologiske og genomiske faktorer (fraset ER og HER2-status) ex.

PSI-score, hvis det skønnes at præoperativ behandling, er gunstig (e.g. konverterer mastektomi til en brystbevarende operation) for patienten (C)

NACT til HER2-positiv brystkræft

29. **Til patienter, med HER2-positiv brystkræft og en tumor > 20 mm og/eller N1 eller lokalt fremskreden sygdom, anbefales NACT med 8 serier anthracyklin og taxanbaseret kemoterapi samt trastuzumab/pertuzumab (A) - evt. som dose-dense afhængig af evt. komorbiditet (D)**

30. **Det anbefales at starte med taxanholdig kemoterapi i kombination med pertuzumab og trastuzumab (A)**

31. **NACT (plus målrettet terapi) kan tilbydes postmenopausale patienter, med lymfeknude negativ, HER2-positiv brystkræft og tumorstørrelse ≤ 20 mm og præmenopausale patienter med lymfeknude negativ, HER2-positiv brystkræft og tumorstørrelse >10 mm ≤ 20 mm, hvis det skønnes at præoperativ behandling er gunstig for patienten afhængig af evt. komorbiditet (C)**

NACT til ER-negativ, HER2-normal (samt basal-like og Her2-E/HER2 normal) brystkræft

32. **NACT anbefales, til patienter med ER-negativ, HER2-normal brystkæft med tumorer > 20 mm, N0-1 eller lokalt fremskreden brystkræft, afhængig af evt. komorbiditet (A)**

33. **NACT kan anvendes i stedet for adjuverende kemoterapi til patienter, med lymfeknude negativ, ER-negativ/HER2-normal brystkræft og tumorstørrelse >10 mm ≤ 20 mm, hvis det skønnes at præoperativ behandling, er gunstig (e.g. konverterer mastektomi til en brystbevarende operation) for patienten (C)**

34. **Pembrolizomab anbefales sammen med et præoperativt platinholdigt regime i kombination med et anthracyclin og et taxan til patienter med ER-negativ, HER2-normal brystkæft (uanset BRCA1/2 mutationsstatus) afhængig af evt. komorbiditet (A)**

35. **Et dose-dense platinholdigt regime i kombination med et anthracyclin og et taxan anbefales til patienter med ER-negativ, HER2-normal brystkræft (uanset BRCA1/2 mutationsstatus) afhængig af evt. komorbiditet. Der anbefales 4 serier EC (dose-dense) efterfulgt af fire serier paclitaxel og carboplatin eller evt. omvendt rækkefølge (A)**

36. Carboplatin kan dog undlades, hvis det sammen med patienten skønnes at være for bivirkningstungt (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Ad anbefaling 27 og 28

Se afsnit om NACT og dose-dense kemoterapi samt den tværfaglige retningslinje vedr. NACT.

Specielt vedr. ER-positiv brystkræft anbefales NACT, hvis høj risiko for recidiv og død, altså lokalt fremskreden sygdom (T0-3, N2, M0) og at NACT (8 serier) kan overvejes til præmenopausale patienter med ER-positiv/HER2normal brystkræft (<40 år, 40-49 år + T1b-2/N+, > 50 år, T2N+) i stedet for 6 serier adjuverende kemoterapi, hvis kirurgen vurderer, at der er mulighed for at konvertere mastektomi til en brystbevarende operation [2b]*(77,78)*, et mindre aksilindgreb [C4], og/eller større mulighed et bedre kosmetisk resultat [D5].

Ad anbefaling 29, 30 og 31

Der er høj evidens for, at præoperativ HER2-targeteret behandling med trastuzumab i kombination med kemoterapi er mere effektiv med hensyn til opnåelse af pCR end kemoterapi alene [1b], *(150–153)*.

I NOAH studiet sammenlignes præoperativ trastuzumab i et år sammen med kombinations-kemoterapi med kemoterapi alene hos 235 patienter med HER2-positiv lokalt/regionalt fremskreden brystkræft *(150,153)*. Den kliniske RR, pCR og lumpektomiraten var højest for de patienter, der modtog trastuzumab i tillæg til kemoterapi. Den højere lumpektomirate hos patienter, der modtog trastuzumab, var ikke ledsaget af en højere lokalrecidivrate *(154)*. Ved den seneste opdatering af NOAH studiet substantiveredes den gunstige effekt af trastuzumab sammen med kemoterapi med en HR for event-free survival på 0,64 (95% CI: 0,44-0,93; p = 0,016) og en HR for OS på 0,66 (95% CI: 0,43–1,01; p = 0,055) *(153)*.

NeoSphere studiet viste, at præoperativ dobbelt HER2-blokade med trastuzumab i kombination med pertuzumab medførte en højere pCR ved tillæg af pertuzumab [1b]*(155)*. NeoSphere studiet omfattede 417 patienter med HER2-positiv operabel brystkræft (T2-3, N0, M0), LABC eller IBC. Patienterne randomiseredes til fire regimer: A) docetaxel + trastuzumab versus B) docetaxel + trastuzumab + pertuzumab versus C) trastuzumab + pertuzumab versus D) docetaxel + pertuzumab. Den patologiske komplette responsrate (pCR) var signifikant højest for patienter, der modtog dobbelt HER2 blokade med trastuzumab og pertuzumab med en acceptabel toksicitetsprofil, der var af samme størrelsesorden som monoblokade med trastuzumab i kombination med docetaxel. Den kliniske responsrate (RR) var af samme størrelsesorden hos patienter, der modtog dobbeltblokade, som hos patienter der modtog monoblokade med trastuzumab i kombination med docetaxel. De laveste pCR og RR sås hos patienter, der modtog dobbeltblokade uden docetaxel og hos patienter, der modtog pertuzumab i kombination med docetaxel *(155)*. Opdateret 5 års sygdomsfri overlevelse var: 81% (95% CI: 72–88) for gruppe A, 84% (95% CI: 72–91) for B, 80% (95% CI: 70–86) for C, og 75% (95% CI: 64–83) for D. Patienter som opnåede pCR (alle grupper kombineret) havde længere sygdomsfri overlevelse, 85% (76–91) sammenlignet med patienter, som ikke opnåede pCR, 76% (71–81); HR 0,54 (95% CI: 0,29–1,00) *(156)*.

Dose-dense kemoterapis rolle hos HER2-positive patienter blev undersøgt i EBCTCG metaanalyse [1b]*(64)* og her fandt man en HR på 0,83 (95% CI: 0,67–1,02) hos HER2-positive vs. en HR på 0,86, (95% CI: 0,79–0,94) hos HER2-normale. De fleste kvinder, der indgik i analysen, havde dog ikke fået standard HER2-rettet behandling, da HER2-status kun kendt hos 50% af patienterne. Af de testede var 16% (n = 2994) HER2-positive.

Brug af trastuzumab blev ikke rapporteret, men var sandsynligvis meget lav, da adjuverende trastuzumab ikke blev godkendt før i 2006. De resterende 18 625 patienter havde således ikke fået lavet en HER2-test og flertallet af patienter med HER2-positiv brystkræft fik således ikke målrettet behandling. Selvom forfatterne rapporterer, at kvinder med HER2-positiv (og HER2-negativ sygdom) har fordel af dosisintensivering, kan den reelle fordel der hidrører dosisintensivering hos HER2-positiv/trastuzumab-behandlede patienter ud fra metaanalysen ikke sikkert fastlægges.
I GIM2-forsøget [1b]*(157)*, hvor man undersøgte effekten af dose-dense kemoterapi hos HER2-positive brystkræftpatienter med eller uden trastuzumab - blev lymfeknude-positive patienter med tidlig brystkræft randomiseret til fire serier (fluorouracil) epirubicin / cyklofosfamid efterfulgt af fire serier paclitaxel administreret hver 2 uge (dose-dense) eller hver 3 uge. Effekten af dose-dense kemoterapi med hensyn til sygdomsfri overlevelse (DFS) og samlet overlevelse (OS) blev rapporteret efter en median opfølgning på 8,1 år. Der blev ikke fundet nogen signifikant interaktion mellem HER2-status, brug af trastuzumab og kemoterapi for både DFS (p = 0,698) og OS (p = 0,708), og der var ingen forskel i DFS og OS i den HER2-positive trastuzumab behandlede gruppe (DFS: HR 0,99; 95% CI 0,52-1,89; OS: HR, 0,95; 95% CI 0,37-2,41).
I PANTHER, et randomiseret fase III studie [1c]*(158)*, der undersøgte dose-dense vs. standard hos HER2-positive patienter (N = 342), fandt man, at kombinationen af dose-dense-kemoterapi og trastuzumab reducerede den relative risiko for tilbagefald med 32% sammenlignet med standardbehandling (HR: 0,68; 95% CI: 0,37-1,27; p = 0,231), altså en ikke statistisk signifikant forskel.

Så selvom dose-dense kemoterapi generelt er forbundet med en signifikant overlevelsesforbedring hos brystkræftpatienter med høj risiko for recidiv syntes forbedringen at være mindre (hvis overhovedet tilstede) hos patienter med HER2-positiv sygdom, behandlet med trastuzumab.

Tilgængelige data viser dog, at det er muligt at kombinere dd-kemoterapi og trastuzumab både adjuverende og præoperativt [1b]*(159–162)*.
Ved at øge blokaden af HER2-receptoren med trastuzumab alene, til dobbeltblokade med tillæg af pertuzumab i den adjuverende situation forbedredes resultaterne i APHINITY-forsøget med 4% i den lymfeknudepositive patientgruppe – men kun marginalt i den samlede gruppe, og dette antyder, at der er sandsynligvis kan hentes yderligere forbedringer ved at optimere kemoterapidelen [1b]*(163)*. Især syntes der hos højrisikopatienter, som ex. dem der indgik i PANTHER *(158)* (> 96% N+ og > 40% med mindst 4 positive lymfeknuder), at være noget ekstra at hente på trods af standard anti-HER2-behandling. Patienterne i HERA forsøget med > 4+ N, havde kun en 10-årige sygdomsfri overlevelse på 54,5% på trods af 1 år adjuverende trastuzumab *(164)*.

Hverken St Gallen 2019 *(165)*, AGO 2020 *(166)* eller ESMO 2019 *(167)* forholder sig direkte til dose-dense, mens NCCN *(168)*, som et af mange regimer, anbefaler præoperativ dose-dense kemoterapi til HER2-positive patienter. Da der er ikke set øget dødelighed (uden recidiv) i dose-dense-regimerne det første år efter randomisering – hverken af kardio-vaskulær sygdom, AML, eller af andre kræftformer og der ses ved brug af samtidig vækstfaktor signifikant mindre febril neutropeni eller andre non-hæmatologiske bivirkninger, fraset anæmi – samtidig med, at compliance i standard-arme vs. dose-dense arme var ens i de regimer, der havde samme stoffer, dosis og antal behandlinger – uanset hyppighed – kan dose-dense -regimer også hos HER2-positive patienter overvejes.

Ad anbefaling 32, - 36
Anbefalingerne bygger på 3 metaanalyser og på de 21 indgåede randomiserede studier samt 1 randomiseret studie.
Den internationale præoperative brystkræft arbejdsgruppe publicerede i 2014 en metaanalyse [1a]*(169)* omhandlede 12 præoperative kliniske forsøg som viste forbedret eventfri overlevelse og OS hos patienter der med behandlingen opnåede pCR.
Denne effekt var specielt tydeligt hos ER-negativ/HER2-normale patienter (event-fri overlevelse: HR 0,24, (95% CI 0.18-0.33); OS: HR 0,16, (95% CI 0.11-0.25). Opnåelse af pCR i denne patientgruppe vurderes derfor at være et acceptabelt surrogat for langtidsresultater og bruges nu rutinemæssigt som et endepunkt i præoperative kliniske forsøg.
Patienter med ER-negativ, HER2-normal brystkræft har en højere responsrate på NACT sammenlignet med andre subtyper *(75,170)*. pCR-raterne i ER-negativ, HER2-normal brystkræft varierer fra 30% til 40% med standard anthracyclin og taxanbaserede regimer [1b]*(75,171,172)*.

En metaanalyse fra 2018 undersøgte effekten af tillæg af carboplatin til forskellige kemoterapi-regimer givet som præoperativ behandling til patienter med ER-negativ, HER2-normal brystkræft. I analysen indgik 9 randomiserede fase II eller III forsøg med i alt 2109 patienter [1a]*(173)*.
Analysen bekræftede, at man opnåede en højere pCR (37% versus 52,1% med samlet OR 1,96; (95% CI: 1,46-2,62; p <.001). I metaanalysen indgik tre forsøg (611 patienter) som anvendte ugentlig paclitaxel +/- carboplatin efterfulgt af anthracyclin + cyklofosfamid og her var pCR OR 2,53 (95% CI 1,37-4,66; p = 0,003). Tilsvarende forbedring af pCR ved tillæg af cis- eller carboplatin er vist i en metaanalyse fra 2014 [1a]*(174)*.

To af de inkluderede studier (GeparSixto, Brightness) inkluderede data om BRCA-status (96 patienter med BRCA-mutation, 513 patienter uden BRCA-mutation). Hos patienter med BRCA-mutation opnåede 58% pCR ved tillæg af carboplatin mod 54,3% i gruppen, der ikke modtog carboplatin (OR 1,17; 95% CI 0,51-2,67, p = 0,711).

Effekten af tillæg af carboplatin på EFS, DFS og OS er rapporteret i 2 studier, som begge indgik i ovenstående metanalyse fra 2018. I Cancer og Leukemia Group B (CALGB) 40603 [1b] (61,138) hvor man undersøgte tillæg af carboplatin og/eller bevacizumab til paclitaxel efterfulgt af dose-dense AC var EFS og OS sekundære endepunkter. Ved median follow-up på 5,7 år var EFS for pCR 86,4% versus 57,5% for non-pCR (HR 0,28, 0,19-0,43) og OS var 88,7% versus 66,5% (HR 0,28, 0,17-0,44). Der var ingen forbedring i EFS og OS ved tillæg af carboplatin *(176)*.
I GeparSixto studiet undersøgte man tillæg af carboplatin (ugentlig dosering AUC1 1.5-2.0) i tillæg til ugentlig paclitaxel, liposomal doxorubicin og bevacizumab. Tillæg af carboplatin forbedrede 3 års DFS til 86,1% mod 75,8% (HR 0,56; 95% CI 0,34-0,93). Forbedring i OS efter 3 år var ikke signifikant 91,1% mod 86,0% (HR 0,60; 95% CI 0,32-1,12) [1b] *(175)*.
I Brightness studiet *(177)* undersøgte man tillæg af carboplatin og veliparip til ugentlig paclitaxel efterfulgt af AC. Som i de andre studier øgede carboplatin pCR. EFS og OS indgik som sekundære endepunkter. EFS var øget i gruppen der modtog carboplatin og veliparib i tillæg til paclitaxel (HR 0,65; 95% CI 0,43-0,92; p=0,02) men tilføjelsen af veliparib forbedrede ikke EFS (HR carboplatin+veliparib+ paclitaxel vs carboplatin+paclitaxel 1,12;

95% CI 0,72-1,72; p=0,62). I en posthoc analyse med sammenligning af carboplatin+paclitaxel vs palitaxel var EFS forbedret til fordel for carboplatin (HR 0,57; 95% CI 0,36-0,91; p=0.02). Der var ikke signifikante forskelle i OS*(178)*.

Toksicitet er også gennemgået i metaanalysen fra 2018 [1a]*(179)*. Tillæg af carboplatin øger signifikant den hæmatologiske toksicitet. Grad 3/4 neutropeni forekommer hos 53,1% af patienterne behandlet med carboplatin og hos 23,2% hos patienter, der ikke modtager platin (OR 3,19; 95% CI 1,55-6,54; p =0,002). Tilsvarende tal for anæmi grad 3/4 er henholdsvis 10,8% og 0,4% (OR 15,01; 95% CI 4,86-46,30; p < 0,001) mens henholdsvis 11% og 1% af patienterne udviklede grad 3/4 trombocytopeni (OR 8,32; 95% CI 2,88-23,98; p = 0,158).
Risikoen for grad 3/4 neuropati er ikke øget ved tillæg af carboplatin *(179)*, dog indgik der kun et studie med nab-paclitaxel i analysen. Størsteparten af patienterne modtog ugentlig paclitaxel og en mindre gruppe docetaxel. Forekomsten af grad 3/4 neuropati var 3,6% uafhængigt af om der var givet carboplatin (OR 1,05; 95% CI 0,64-1,71; p = 0,854). GeparSepto [1b]*(172)* - et præoperativ studie, hvor 1229 kvinder blev randomiseret mellem nab-paclitaxel og paclitaxel - viste en fordel (pCR og DFS) ved brug af nanopartikel albuminbundet (nab) -paclitaxel 125 mg / m^2 ugentligt i stedet for ugentligt paclitaxel til patienter med ER-negativ, HER2-normal brystkræft. Patologisk komplet respons var signifikant hyppigere hos den nab-paclitaxel-behandlede gruppe 38%, (95% CI: 35–42) vs. 29%, (95% CI: 25-33), med øget perifer neuropati og efterfølgende dosisreduktion til følge - grade 3–4 10% for alle patienter, der fik nab-paclitaxel; 8% for patienter der startede med 125 mg/m^2 og 15% for patienter der startede med 150 mg/m^2 vs. 3% hos gruppen der modtog paclitaxel (p < 0,001).
Neuropatien ved nab-paclitaxel er således høj – og anbefales ikke som standard.

Der foreligger ikke undersøgelser der sammenligner ugentlig versus dosering hver 3. uge af carboplatin for præoperativ behandling af ER-negativ, HER2-normal brystkræft. I CALGB 40603 *(176)* og Brigthness *(177)* studierne var carboplatin dosis AUC=6q3w under paclitaxel behandling, i GeparSixto studiet *(71)* blev carboplatin doseret ugentlig, intialt AUC=2 og senere nedsat til AUC=1,5 under paclitaxel behandling. Fælles for alle studier var at tillæg af carboplatin øgede hyppigheden af udsættelser og dosisreduktioner og færre gennemførte det planlagte antal behandlinger. Såfremt der anvendes carboplatin AUC=6 kan primær profylakse med G-CSF overvejes.

Anbefalingen om tillæg af carboplatin er således hovedsageligt baseret på en indirekte sammenligning mellem retrospektive data vedr. carboplatin/pCR og overlevelses gevinst – uden at der foreligger gode evidensbaserede direkte data vedr. præoperativ carboplatin/EC og DFS og OS.

Ved at starte med DD-EC (hvor der foreligger level 1A evidens for langtidsgevinst), må det individuelt vurderes sammen med patienten (bl.a. på baggrund af komorbiditet og bivirkninger af allerede given behandling), om patienten efterfølgende kan acceptere/tolerere et carboplatin-holdigt regime, eller paclitaxel 4 serier alene.

Det randomiserede, dobbeltblinde, fase III KEYNOTE-522 forsøg evaluerede tilføjelsen af immunterapi til præoperativ kemoterapi for patienter med stadium II og stadium III TNBC [1b] *(180)*. Patienterne blev randomiseret 2:1 til præoperativ kemoterapi (paclitaxel plus carboplatin, efterfulgt af doxorubicin plus cyclophosphamid) med enten præoperativ og adjuverende pembrolizumab eller præoperativ og adjuverende

placebo. Co-primære endepunkter var pCR-rate og EFS. I den primære analyse af pCR, der inkluderede 602 patienter opnåede 64,8 % af patienterne i pembrolizumab-armen og 51,2 % i placebo-armen pCR (absolut forskel 13,6 %; 95 % CI, 5,4 %-21,8 %; P < 0,001). Ca. 80 % af patienterne havde PDL-L1 positive tumorer og effekten af pembrolizumab vedrørende pCR var uafhængig af PD-L1-status.
I en planlagt eksplorativ analyse, der inkluderede alle 1174 patienter i forsøget havde 63,4% i pembrolizumab-armen og 56,2% af patienterne i placeboarmen RCB 0 svarende til en absolut forskel på 7,2% *(181)*
På tidspunktet for den sjette interimanalyse, hvor medianopfølgningen var 63,1 måneder, blev der observeret en forbedret EFS hos patienter, der fik pembrolizumab. 60-måneders EFS var 81.3 % for patienter, der fik pembrolizumab og 72,3% for patienter, der fik placebo. (HR, 0,63; 95 % CI, 0,49-0,81) [1b] *(182)*. Efter mediant 75 mdr's opfølgning var den samlede overlevelse efter 60 måneder 86,6 % (95 % CI, 84,0 - 88,8) i pembrolizumab-kemoterapien gruppe vs. 81,7 % (95 % CI, 77,5 - 85,2) i placebo-kemoterapien gruppe (P = 0,002). *(183)*
Grad 3 eller højere bivirkninger forekom hos 77,1 % af patienterne i pembrolizumab-armen og 73,3 % af patienterne i placebo-armen. Alvorlige behandlingsrelaterede bivirkninger forekom hos 34,2 % af patienterne i pembrolizumab-armen og 20,1 % af patienterne i placebo-armen. Grad 3 eller højere immunrelaterede bivirkninger forekom hos 12,1% af patienterne i pembrolizumab-armen og hos 1% af patienterne i placebo-armen. Grad 5 immunrelatede bivirkninger forekom hos 2 patienter i pembrolizumabarmen svarende til 0,3% *(184)*.

Det randomiserede, dobbeltblinde fase III IMPassion031-forsøg [1b] *(185)* evaluerede også tillæg af immunterapi til præoperativ kemoterapi for patienter med stadium II og stadium III TNBC (1b Patienterne blev randomiseret 1:1 til præoperativ kemoterapi (nab-paclitaxel efterfulgt af doxorubicin plus cyclophosphamid) med enten præoperativ og adjuverende atezolizumab eller præoperativ placebo - uanset PD-L1-status. Co-primære endepunkter var pCR-raten i alle randomiserede og i den PD-L1-positive subpopulation. Sekundære endepunkter inkluderede EFS, DFS og OS, hver evalueret hos alle randomiserede og i den PD-L1-positive subpopulation. I alt 165 deltagere (78 PD-L1 positive) blev randomiseret til atezolizumab-plus-kemoterapi-armen, og 168 deltagere (76 PD-L1-positive) blev tilfældigt tildelt placebo-plus-kemoterapi-armen. Blandt hele populationen blev der opnået pCR hos 58 % af deltagerne i atezolizumab-armen og 41 % i placebo-armen (forskel, 17 %; 95 % CI, 6 %–27 %; ensidig P = 0,0044, som krydsede signifikansgrænsen for P < 0,0184). Blandt den PD-L1-positive subpopulation blev pCR opnået hos 69 % af deltagerne i atezolizumab-armen og 49 % i placebo-armen (forskel, 20 %; 95 % CI, 4 %–35 %; P = 0,021, som ikke krydsede signifikansgrænsen for P <.0184. Studiet var ikke dimensioneret at måle EFS, DFS eller OS.

Bemærkninger og overvejelser

Ad anbefaling 27 og 28
Til patienter med en ER-positiv/HER2-normal invasiv duktal tumor, vil et NACT-regime medfører 8 behandlinger i stedet for 6 sammenholdt med kun 10-20%'s *(186)* sandsynlighed for at konverterer N+ til N-, men vil hvis målet er at konvertere mastektomi til en brystbevarende operation være en mulighed *(28)*.

Ad anbefaling 29-31
Til postmenopausale patienter, med lymfeknude negativ, ER-positiv, HER2-positiv brystkræft og tumorstørrelse ≤ 20 mm og præmenopausale patienter med lymfeknude negativ, ER-positiv, HER2-positiv brystkræft og

tumorstørrelse ≤ 10, hvor der anbefales adjuverende behandling APT-regime (4 x paclitaxel + trastuzumab x 17) (se ovenfor), kan NACT overvejes, hvis pt har et f.eks. et meget lille bryst og hvis NACT skønnes at kunne medføre større mulighed for bedre kosmese. Den øgede toksicitet bør dog så – sammen med patienten - sammenholdes med de gode langtidsresultater der opnås med det mindre bivirkningstunge APT-regime.

Ad anbefaling 32 - 36
Anbefalingen om tillæg af carboplatin er således hovedsageligt baseret på en indirekte sammenligning mellem retrospektive data vedr. carboplatin/pCR og overlevelses gevinst – uden at der foreligger gode evidensbaserede direkte data vedr. præoperativ carboplatin/EC og DFS og OS. Ved at starte med DD-EC (hvor der foreligger level 1A evidens for langtidsgevinst, må det individuelt og sammen med patienten vurderes (bl.a. på baggrund af komorbiditet og bivirkninger af allerede given behandling), om patienten efterfølgende kan acceptere/tolerere et carboplatin-holdigt regime, eller paclitaxel 4 serier alene. Pembrolizumab anbefales kun sammen med et carboplatinholdigt regime. Har patienten ikke performance til dette, bør pembrolizumab undlades

Bemærkninger og overvejelser

Ad anbefaling 29-36
Til patienter, med HER2-positiv eller negativ (T > 20 mm, (N0-1)) og lokalt fremskreden brystkræft, anbefales primært NACT/LABC-behandling, men fastsættes faktiske TNM-stadie først efter operation og p≥T2 eller p≥N1 anbefales 8 serier adjuverende anthracyklin og taxan baseret kemoterapi med hvis HER2 positiv trastuzumab konkomitant med taxanholdig kemoterapi.

Post - præoperativ kemoterapi

HER2-positiv

37. Post- præoperativ T-DM1 - i behandlingsvarighed samlet 17 serier HER2 targeteret behandling - anbefales til patienter med non-ytpCR (yT0/Tis N0(i-) efter præoperativ kemoterapi med trastuzumab og pertuzumab under hensyn til evt. komorbiditet. T-DM1 erstatter således adjuverende trastuzumab. Trastuzumab i samlet 1 år anbefales til HER2-positive patienter, der har opnået ytpCR efter præoperativ kemoterapi med trastuzumab og pertuzumab (A)

ER-negativ, HER2-normal (samt basal-like og Her2-E/HER2 normal)

38. Post- præoperativ capecitabin (A) eller pembrolizumab (B) eller en kombination (D) anbefales til patienter med non-ytpCR (yT0/Tis N0(i-)– uanset RCB-klasse - efter præoperativ kemoterapi givet grundet ER-negativ, HER2-normal brystkræft afhængig af evt. komorbiditet

OBS adjuverende pembrolizumab til patienter med pCR er ikke anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet.

39. Dog anbefales patienter med BRCA-mutation og non-pCR – uanset klasse - olaparib (A) eller pembrolizumab (B) som monoterapi eller i kombination (C)

OBS adjuverende pembrolizumab er kun anbefalet som monoterapi af Medicinrådet.

Skrøbelige eller sårbare

40. Til skrøbelige og/eller comorbide patienter, som ifølge retningslinjerne anbefales dose-dense kemoterapi, anbefales 6 cykler med et taxan (ex. docetaxel) og cyclofosfamid (TC); evt svarende til dosisniveau -1, alternativt 3 serier paclitaxel efterfulgt af 3 serier E90C600; evt. i reduceret dosis – under hensyntagen til aktuelle og forventede livskvalitet (C)

Litteratur og evidensgennemgang

Ad anbefaling 37

Anbefalingen bygger på et randomiseret studie.

Op til 2/3 del af HER2-positive patienter, behandles med præoperativ kemoterapi plus dobbelt HER2-blokade (pertuzumab og trastuzumab) forventes at opnå pCR - og disse pt forsætter den planlagte HER2-rettede behandling efter operation med trastuzumab. Patienter, der ikke opnår pCR har en betydeligt dårligere prognose. Et forsøg omhandlende denne patientgruppe undersøgte aktiviteten af TDM1 i et post-neoadjuverende scenario - KATHERINE studiet [1b]*(187)*. KATHERINE var et fase III, open-label studie, hvor man randomiserede 1486 patienter med HER2-positiv brystkræft og residual invasiv sygdom i bryst og/eller aksil efter min 6 serier præoperativ kemoterapi med et taxan (77% fik også anthracycliner) og trastuzumab (20% modtog også pertuzumab). Patienter blev randomiseret til 14 serier T-DM1 eller trastuzumab. Inkluderede patienter havde på diagnosetidspunktet stadie T1-T4 (minus T1aN0/T1bN0), N0-N3, M0.

Studiet viste, at efterfølgende behandling med trastuzumab emtansin (T-DM1) op til samlet behandlingstid på 1 år vs. trastuzumab alene nedsatte recidivfrekvensen med 50% *(187,188)*. Første interim analyse (median follow-up 41 mdr.) viste 3 års IDFS på 88% i T-DM1 gruppen vs. 77% i trastuzumab gruppen, HR 0,5 (95% CI; 0,39-0,64; p < 0,001). Antallet af fjernrecidiver (som første event) var henholdsvis 10,5% hos patienter, som modtog T-DM1 og 15,9% hos trastuzumab behandlet. Subgruppeanalyse viste gavnlig effekt af T-DM1 i alle subgrupperne. Flere alvorlige bivirkninger var associeret med T-DM1 behandling - 12% vs. 8%.

Hyppigste alvorlige bivirkning (grade ≥3) i T-DM1 gruppen var nedsat trombocyttal (3,6%), diarre 0,8%), opkastning (0,5%), træthed (1,1%) og perifer neuropati (1,4%). ER-positive patienter fik adjuverende endokrin behandling konkomitant med T-DM1. I studiet blev adjuverende strålebehandling (hvis indiceret) givet samtidig med T-DM1/trastuzumab. Strålepneumonit (alle grader) forekom hos 1,5% (T-DM1) og 0.7% (trastuzumab) og stråleassocieret hudtoksicitet grad ≥3 hos 1,4% (T-DM1) vs. 1,0%. Patienter uden lunge komorbiditet vurderes derfor at kunne modtage strålebehandling konkomitant med T-DM1. Ved lunge komorbiditet bør der udvises forsigtighed og sekventiel TDM-1 og strålebehandling bør nøje overvejes. Patienter som ophører med T-DM1 grundet toksicitet bør forsøgt skiftet til trastuzumab.

Ad anbefaling 38
Anbefalingen bygger på to randomiserede studier og en metaanalyse, der inkluderede 12 studier.
Patienter der ved præoperativ 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).

Hos patienter med en ER negativ og non-luminal subtype er (neo)adjuverende kemoterapi evt. i kombination med pembrolizumab den eneste mulighed for at reducere patienternes risiko. Under hensyn til evt. komorbiditet bør adjuverende behandling tilbydes ved non-pCR, når der ikke er mulighed for targeteret behandling.

Patienter, som ikke oplever patologisk komplet respons (pCR) har en estimeret 5-års hændelsesfri overlevelse (EFS) på 57 % og samlet overlevelse (OS) på 47 % sammenlignet med henholdsvis 90 % EFS og 84 % OS for patienter med TNBC i tidligt stadie, som opnår pCR [1a] *(189)*. Derfor er rest- sygdom blevet et vigtigt kriterium til at identificere patienter med høj risiko for recidiv og død og som derfor kan have gavn af yderligere adjuverende behandling. Dette blev første gang set i CREATE-X forsøget *(190)*[1c] hvor adjuverende capecitabin givet efter non-pCR signifikant reducerede risikoen for recidiv og død af brystkræft. I forsøget blev 910 patienter med HER2-negativ residual invasiv brystkræft efter præoperativ kemoterapi med anthracyclin, taxan eller begge stoffer randomiseret til capecitabin eller kontrol. Resultaterne viste, at DFS var længere i capecitabin gruppen end i kontrolgruppen (74,1% vs. 67,6% af patienterne var I live og "fri for recidiv" eller sekundær cancer efter 5 år; HR for recidiv, sekundær cancer eller død var 0,70; (95% CI: 0,53-0,92; p = 0,01). OS var længere i capecitabin gruppen end i kontrolgruppen (89,2% vs. 83,6% af patienterne var i live efter 5 år; HR for død 0,59; (95% CI: 0,39-0,90; p = 0.01). Blandt patienter med ER-negativ og HER2-normal brystkræft var DFS raten 69,8% i capecitabin gruppen vs. 56,1% i kontrolgruppen (HR for recidiv, sekundær cancer eller død 0,58; (95% CI: 0,39-0,87) og OS var 78,8% vs. 70,3% (HR for død 0,52; (95% CI: 0,30-0,90).
Hånd-fod syndrom opstod hos 73% af patienterne i capecitabin gruppen (2b/B). *(190)* I modsætning hertil viste GEICAM 2003-11-studiet *(191)* ikke en forbedring af DFS med forlænget adjuverende capecitabin efter standardkemoterapi til patienter med TNBC, men dette studie var ikke begrænsede til pt med non-pCR.
En metaanalyse *(192)*[1a] fra 2022 vedr. patienter med ER-negativ og HER2-normal brystkræft, evaluerede effekten af behandling med capecitabin hos 15,457 patienter med tidlig brystkræft. I alt 3854 patienter havde ER-negativ og HER2-normal brystkræft. Tillæg af capecitabin til standard kemoterapi resulterede i signifikant øget såvel DFS (HR 0,82, p = 0.004) som OS (HR 0,78, p = 0,004) hos patienter med ER-negativ og HER2-normal brystkræft. 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 ER-negativ og HER2-normal brystkræft.

Standardbehandlingen for tidlig TNBC (stadium II til III sygdom) har nu udvidet sig til at omfatte pembrolizumab, baseret på de positive resultater af KEYNOTE-522-studiet *(193)*. Dette forsøg viste, at tilføjelsen af pembrolizumab til et carboplatin-holdigt kemoterapi-regime signifikant øgede pCR-raten (64,8 % vs 51,2 %) og signifikant forbedrede den mediane 3-års EFS (84,5 % vs. 76,8 %) sammenlignet med placebo. Ingen patienter i KEYNOTE-522-studiet fik adjuverende capecitabin, da det ikke blev betragtet som standardbehandling på tidspunktet for forsøgets design. Ligesom ingen fik dose-dense kemoterapi. Derudover inkluderede designet af KEYNOTE-522 brugen af adjuverende pembrolizumab uanset pCR.

Da resultaterne af CREATE-X og KEYNOTE-522 således har resulteret i 2 distinkte postneoadjuverende standard-of-care muligheder, skal disse forsøges kombineret på trods af mangle på regelrette fase III studier. Selvom KEYNOTE-522 ikke specifikt undersøgte virkningen af pembrolizumab i den adjuverende fase af behandlingen, havde patienter med rest- sygdom i pembrolizumab-armen signifikant bedre out-come end dem i placebo-armen (median 3-årig EFS 67,4 % vs. 56,8 %). Disse resultater indikerer, at patienter med restsygdom – selv dem, der fik pembrolizumab – fortsat har høj risiko, og at adjuverende capecitabin derfor bør overvejes. En eksplorativ analyse (kun udgivet som abstract og præsenteret på ASCO 2022 *(194)* efter mediant 39,1 måneder viste at pembrolizumab påvirkede RCB til lavere kategorier over hele spektret (Tabel 3).

Tabel 2

	RCB-0 Pembro	RCB-0 Pbo	RCB-1 Pembro	RCB-1 Pbo	RCB-2 Pembro	RCB-2 Pbo	RCB-3 Pembro	RCB-3 Pbo
Frequency, n/N (%)	497/784 (63.4)	219/390 (56.2)	69/784 (8.8)	45/390 (11.5)	145/784 (18.5)	79/390 (20.3)	40/784 (5.1)	26/390 (6.7)
Any EFS event, n/N (%)	26/497 (5.2)	16/219 (7.3)	12/69 (17.4)	9/45 (20.0)	37/145 (25.5)	35/79 (44.3)	29/40 (72.5)	18/26 (69.2)
Distant recurrence, n (%)	16 (3.2)	12 (5.5)	6 (8.7)	4 (8.9)	22 (15.2)	18 (22.8)	14 (35.0)	14 (53.8)
36-mo EFS, % (95% CI)	94.7 (92.2 - 96.4)	92.6 (88.2 - 95.4)	83.8 (72.6 - 90.7)	84.4 (70.1 - 92.3)	75.7 (67.8 - 81.9)	55.9 (44.1 - 66.2)	26.2 (13.5 - 41.0)	34.6 (17.5 - 52.5)

HR'erne (95 % CI) for EFS var 0,70 (0,38 - 1,31) for RCB-0 (svarende til pCR), 0,92 (0,39 - 2,20) for RCB-1, 0,52 (0,32 - 0,82) for RCB-2 og 1,24 (0,69 - 2,23) for RCB-3. Den mest almindelige EFS-hændelse i begge arme var fjernrecidiv, som forekom hos færre patienter i pembrolizumab -armen i alle RCB-kategorier. Pembrolizumab + kemo forlængede EFS vs kemo alene i RCB-0, -1 og -2 kategorierne; den lille patientgruppe begrænser fortolkningen i RCB-3-kategorien.

Når capecitabin og pembrolizumab anvendes i kombination, skal den terapeutisk fordel og sikkerhed balanceres. Der er aktuelt ikke data der belyser effekten af kombinationsbehandling ved adjuverende behandling. Resultater fra 2 fase 2 studier i metastatisk TNBC viser ikke, at kombinationen er forbundet med øget toxicitet *(195,196)*. Så for patienter med non-pCR efter operationen, vil det således være rimeligt at bruge capecitabin i kombination med pembrolizumab til dem, der har tolereret pembrolizumab i den præoperativ del af behandlingen.

Fase 3 OlympiA-studiet evaluerede brugen af adjuverende olaparib hos patienter med højrisiko HER2-negativ sygdom med en BRCA1/2-mutation, som havde modtaget enten adjuverende eller præoperativ kemoterapi (herunder platin) [1b]*(128)*. Studiet viste en signifikant forbedret 3-årig DFS på 87,5 % i olaparib-gruppen sammenlignet med 80,4 % i kontrolgruppen. Opdateringer af OlympiA-studiet har vist signifikant OS-fordel efter 4 år i olaparib-armen sammenlignet med placebo-armen (henholdsvis 89,8 % vs. 86,4 %)*(127)*. Til patienter med BRCA1/2, vil adjuverende olaparib være første valg, grundet den kendte forbedrede OS, modsat effektiviteten af capecitabin hos patienter med BRCA1/2-mutationer hvor effekten ikke er specifikt kendt. Olaparib er blevet sammenlignet med standard kemoterapi, inklusive capecitabin, i metastaserende studier som en del af fase 3 OlympiAD forsøget *(197)* – og her fandt man at olaparib forbedrede PFS i forhold til standard

kemoterapi hvor 45 % af patienterne fik capecitabin. Capecitabin og olaparib skal ikke kombineres på grund af deres overlappende bivirkninger (især cytopenier).

Olaparib i kombination med pembrolizumab har ikke vist øget toxicitet (fase 2 TOPACIO (niraparib plus pembrolizumab) og MEDIOLA (durvalumab og olaparib) forsøgene til metastastisk sygdom *(198,199)*.

Konkluderende – man skal som altid sammen med patienten afveje fordele og ulemper ved de forskellige behandlinger og kombinationer – set i lyset af patientens risiko for tilbagefald og bivirkninger fra den allerede givende behandling. Specielt skal men hos patienter med non-pCR RCB kl. 1-2 overveje, om den mulige gevinst ved adjuverende pembrolizumab og specielt kombinationen capecitabin og pembrolizumab står mål med risikoen for vedvarende senfølger af behandlingen. Capecitabine og olaparib har begge vist sig at give en overlevelsesgevinst hvis givet post-neoadjuverende, mens pembrolizomab studiet endnu er umodent. Medicinrådet godkendte i foråret 2023 pembrolizumab som præoperativ sammen med kemoterapi og senere pembrolizumab (som monoterapi) som adjuverende behandling til patienter med non-pCR. Adjuverende olaparib blev i 2024 behandlet af Medicinrådet og blev ikke anbefalet – se begrundelse: anbefaling vedr. olaparib Medicinrådet.

Ad anbefaling 39
Selvom en brystkræftdiagnose - i et tidligt stadie - muligvis ikke påvirker den forventede levealder for ældre kvinder, viser befolkningsundersøgelser, at prognosen for ældre kvinder med brystkræft har en tendens til at være dårligere end for yngre kvinder.

En amerikansk undersøgelse (data fra Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)) af næsten 50.000 kvinder med stadium I til II brystkræft i alderen ≥ 67 år viste således, at patienter i alderen 85 til 89 år havde øget risiko for at dø på grund af brystkræft sammenlignet med patienter i alderen 67 til 69 år; HR 1,5, (95% CI: 1,3-1,7) [2c], *(200)*.
Et hollandsk substudie baseret på TEAM-forsøget (adjuverende exemestan) fandt samme resultat *(201)*. Resultaterne kan bl.a. skyldes, at ældre patienter ofte modtager mindre behandling (kirurgi, strålebehandling og kemoterapi). Epidemiologiske data viser således, at ældre kvinder med tidlig brystkræft ofte får en mindre aggressiv behandling, og at behandlingen sjældnere følger guidelines end det er tilfældet for yngre kvinder *(202–204)*. Ældre patienter modtager sjældnere adjuverende kemoterapi. Den oven for nævnte amerikanske undersøgelse (SEER, næsten 50.000 brystkræftpatienter) fandt at frekvensen af kemoterapi til stadie I og II, hormonreceptor-negativ, lymfeknudepositiv brystkræft varierede fra ca. 80 procent i alderen 67 til 69, ned til <10 procent for patienter over 85 år *(200)*. Selvom resultatet delvist kan skyldes, at brystkræft hos ældre kvinder ofte er ER-positiv og HER2-normal og har lav anaplasigrad tyder undersøgelsen klart på, at ældre patienter sjældnere modtager adjuverende kemoterapi.
På den anden side har en undersøgelse af kvinder med brystkræft og medianopfølgning på 4,7 år vist at andelen af dødsfald som følge af brystkræft faldt med stigende alder. Blandt alle dødsfald var procentdelen af brystkræftdødsfald således 70 procent blandt kvinder i alderen 50 til 69 år; 57 procent blandt 70 til 74-årige; 47 procent blandt 75 til 79-årige og 39 procent for patienter ≥80 år *(205)*. En betydelig andel af ældre patienter dør således af andre årsager end brystkræft.

Tilstedeværelsen af komorbiditet er forbundet med nedsat forventet levealder. For kvinder med brystkræft halveres den forventede levealder næsten ved tilstedeværelse af komorbiditet, såsom et tidligere hjerteinfarkt. Komorbiditet (med funktionelle begrænsninger) er forbundet med højere dødelighed (af både brystkræft og ikke-brystkræftårsager) *(206,207)*. I en undersøgelse af over 64.000 kvinder med brystkræft (medianalderen 75) steg den justerede HR for død (af alle årsager) med sværhedsgraden af komorbiditet (målt ved Charlson Comorbidity Index Score) *(208,209)*; sammenlignet med patienter uden komorbiditet [2b]*(206)*: Comorbidity index score 1, HR 1,45 (95% CI: 1,41-1,48); 2 – HR 2.12 (95% CI: 2,05-2,20); ≥3 – HR 3,19 (95% CI: 3,06-3,32). Disse data understreger vigtigheden af at inddrage komorbiditet i overvejelser vedr. behandling *(210)*.
En amerikansk undersøgelse (data fra Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)) af 5000 kvinder med ER-negativ tidlig brystkræft har vist, at adjuverende kemoterapi er associeret med samme reduktion i risiko for død som for yngre patienter (15% reduktion i mortalitet) [2b]*(211)*.
Yderligere har et review, der inkluderede fire randomiserede forsøg (6487 patienter) med lymfeknude-positiv brystkræft vist, at ældre og yngre kvinder havde samme effekt af kemoterapi.
Et randomiseret forsøg har vist, at fire cyklus med TC resulterede i en højere DFS og OS sammenlignet med AC blandt kvinder med stadium I til III brystkræft (16 procent var 65 år eller ældre) [1a]*(212)*. Subgruppen af patienter ≥65 år opnåede samme effekt. Toksiciteten var acceptabel (dog var det nødvendigt at give profylaktisk G-CSF) *(213)*.
Efterfølgende undersøgelser af TC hos ældre patienter har vist acceptabel toksicitet og at > 90 procent har været i stand til at gennemføre fire cyklus *(214,215)*. Kombinationer af anthracyclin-taxan er alene undersøgt hos yngre patienter *(216)*. Klassiske regimer med taxan-anthracyclin (E90C600) kan anvendes til ældre patienter, men fordelen ved behandling skal afvejes af øgede risici ved anthracyklinbaseret kemoterapi, herunder øget hæmatologisk toksicitet og hjertetoksititet *(217–219)*.
Behandling med kemoterapi bør individualiseres på baggrund af tumorrelaterede faktorer (f.eks. sygdomsstadie), patienten generelle helbredsstatus og præferencer, men ikke i henhold til patientens kronologiske alder.

Standardkombinationsregimer er altså effektive hos ældre patienter, men data vedr. betydningen af kemoterapi i forhold til livskvaliteten hos ældre patienter er begrænsede, men selvfølgelig en vigtig faktor. En multicenter prospektiv observationsundersøgelse af patienter med tidlig brystkræft ≥70 år blev udført i 2013-2018 af 56 britiske hospitaler [1b]*(220)*. Livskvalitet blev vurderet ved hjælp af spørgeskemaer (EORTC-QLQ) C30, BR23 og ELD 15 plus Euroqol-5D (eq-5d) over 24 måneder. 3416 patienter indgik i undersøgelsen, heraf 1520 patienter blev primært opereret. Af dem modtog kun 24,7% kemoterapi. Efter 6 måneder havde kemoterapi en signifikant negativ indvirkning på flere EORTC-QLQ-C30-variable – ex.: global sundhedsscore, fysisk, social funktion, kognition, træthed, kvalme / opkastning, dyspnø, appetitløshed, diarré og forstoppelse. Indvirkninger fortog sig først efter 18-24 måneder sammenlignet med matchede kohorter.
I de senere år, har man forsøgt at udvikle og validerer værktøjer, der kan hjælpe med at forudse risikoen for behandlingsrelaterede bivirkninger *(221)*.

Patientværdier og – præferencer

Generelt for afsnittet om kemoterapi og HER-rettet behandling
Anbefalingen om (neo)adjuverende kemoterapi præsenteres til patienten på basis af ovenstående evidens.

Baseret på klinisk erfaring vil majoriteten af patienter initialt følge anbefalingen, men grundet bivirkninger vil der ikke sjældent være behov for en fornyet drøftelse af gavnlige effekter versus bivirkninger.
Afhængigt af patientens præferencer/komorbiditet/livssituation generelt set i forhold til mulig effekt og/eller bivirkningernes karakter – kan man enten diskuterer bivirkningsreducerende tiltag – eller alternative behandlingskombinationer. Afhængigt af patientens prognose – skal man, sammen med patienten - vurdere muligheden for kortere eller længere behandlinger eller andre end de her skitserede anbefalinger.

Hvis man overvejer præoperativ behandling med henblik på at konvertere mastektomi til en brystbevarende operation, skal man sammen med patienten, hvis hun har en ER-positive brystkræft, nøje afveje fordele og ulemper, da den præoperativ strategi betyder flere serier kemoterapi og deraf risiko for flere bivirkninger.

Rationale

Rationalet for anbefalingen: Er at reducere risikoen for tilbagefald og død af brystkræft – med færrest mulige bivirkninger og senfølger, men i visse tilfælde også derudover at øge muligheden for et mindre kirurgisk indgreb.

Bemærkninger og overvejelser

For at der på baggrund af evidensgennemgangen, kan opnås den maximale forventede behandlingseffekt, er det vigtigt – at den (neo)adjuverende kemoterapi påbegyndes på et reelt informeret grundlag.

Behandlingen af brystkræft er blevet tiltagende kompleks, og det er derfor vigtigt, at en onkolog med specialviden sammen med patienten, finder frem til den mest – for patienten meningsfulde adjuverende behandling. Oftest er der flere kombinationsmuligheder i spil - og fordele ved evt. fravalg af hele eller dele af behandlingen, bør derfor varetages af en onkolog med specialist viden.
Informationen til patienten og evt. pårørende kan enten ske traditionelt - altså ved en specielt uddannet læge på en onkologisk afdeling eller organiseres som gruppeundervisning 1-2 gange om ugen i form af en samlet gennemgang af baggrund for anbefalinger, bivirkninger mv. - af en onkolog eller en erfaren brystkræftsygeplejerske, hvor man så efterfølgende får en mere specifik og individuel information baseret på den enkelte patients sygdomskarakteristika og eventuel ko-morbiditet via den onkologiske læge.
Idet en del patienter kan udvikle bivirkninger, er mulighed for opfølgning via læge/sygeplejerske af betydning for compliance.
Desuden er det af afgørende betydning, at bivirkninger og effekten af behandlingen løbende monitoreres – dvs. indberettes til DBCG mhp at kunne foretage løbende korrektioner af behandlingsregimer og anbefalinger.

Bisfosfonat behandling

41. Adjuverende behandling med bisfosfonat anbefales til alle postmenopausale patienter – uanset receptorstatus (A)

42. Der anbefales zoledronsyre 4 mg hver 6 måned i 3 år, altså 24 mg totalt eller peroral behandling med ibrandronate 50 mg dagligt i 3 år (C)

43. Bisfosfonat behandling anbefales til brystkræft patienter, der på diagnosetidspunktet er præmenopausale, men umiddelbart efter starter ovariel suppression eller får foretaget ooferektomi (A)

44. Der bør samtidig med iværksættelse af bisfosfonat behandling påbegyndes behandling med kalk og D-vitamin (D)

45. Patienter, der skal påbegynde behandling med adjuverende bisfosfonat, skal anbefales at blive set af og fulgt af egen tandlæge. Udvikles på trods af dette (kæbe)osteonekrose (ONJ) bør behandlingen med bisfosfonat seponeres (C)

Litteratur og evidensgennemgang

Ad anbefaling 41

Anbefalingen bygger på en metaanalyse og 5 randomiseret studier. EBCTCG publicerede i 2015 en metaanalyse baseret på individuelle patient data omfattende 18.776 kvinder, der havde deltaget i 26 randomiserede forsøg med adjuverende bisfosfonat [1a](222). Hovedparten af patienterne deltog i forsøg, der evaluerede enten oral clodronat 1600 mg dagligt eller intravenøs zoledronsyre 4 mg hver 6. måned eller hyppigere. Overordnet reducerede behandling med bisfosfonat relativt risikoen for recidiv i knogler (17 %; p=0,004), men havde kun en ikke-signifikant relativ betydning for recidivraten (6 %; p=0,08) og risiko for død af brystkræft (9 %; p=0,04). Hos postmenopausale kvinder (herunder præmenopausale i ovariel suppression) var effekten betydelig mere udtalt med en 28 % relativ reduktion i risiko for 1. recidiv i knogler (0,60–0,86; p=0,0002) samt en 18% relativ reduktion i brystkræftspecifik mortalitet (CI 95%: 0,73–0,93; p=0,002). Der var ingen effekt på risiko for recidiv udenfor knoglerne (p=0,1). Hos postmenopausale kvinder var effekten af bisfosfonat ikke væsentlig forskellig afhængigt af ER-status, lymfeknudestatus, malignitetsgrad eller om patienten modtog kemoterapi. Der blev i DBCG 89D ikke påvist en gavnlig effekt af oral pamidronat og data fra de patienter, der deltog i DBCG 89D indgik i EBCTCG metaanalysen (223)

Ad anbefaling 42

Den udbredte anvendelse af adjuverende bisphosphonat behandling til postmenopausale brystkræftpatienter siden 2015 er baseret på resultater fra Early Breast Cancer Trialist Group (EBCTCG) metaanalyse.
Men på trods af flere undersøgte regimer er der ingen data, der understøtter en bestemt dosis/dosisintensitet af zoledronsyre.

S0307 studiet sammenlignede effekten af adjuverende zoledronsyre, hos 6097 patienter med stadium I-III brystkræft, randomiseret til 3 års zoledronsyre (4 mg hver måned i 6 måneder, derefter hver 3 måned, total dosis 36 mg), oralt clodronat (1600 mg dagligt) eller oralt ibandronat (50mg dagligt (1b) (224)(8). 73,2 % af patienter foretrak den orale behandling vs. den intravenøs behandling (223). Der var ingen forskel mellem de 3 patientgrupper efter 5 års opfølgning: P = .49; 5-årig DFS var 88,3 % (zoledronsyre), 87,6 % (clodronat) og 87,4 % (ibandronat). Derudover var det ingen forskel i OS mellem armene (log rang P = 0,50), 92,6 % (zoledronsyre), 92,4 % (clodronat) og 92,9 % (ibandronat).
Der var ej heller forskel i subgruppeanalyserne (alder, subtyper eller knoglen som første recidiv), (P = 0,93). Grad 3/4 toksicitet var 8,8 % i zoledronsyre-gruppen vs. 8,3 % og 10,5% i henholdsvis clodronat og ibandronat

gruppen. Osteonekrose i kæben forekom hos 1,26 % i zoledronsyre-gruppen vs. 0,36% og 0,77% i henholdsvis clodronat og ibandronat gruppen.

SUCCESS-A-studiet publiceret i 2021 sammenlignede zoledronsyre i 2 år vs. 5 år, hos 3754 højrisiko patienter efter endt kemoterapi (1b)(224). Patienterne havde primær invasiv brystkræft og var enten lymfeknude positive eller højrisiko lymfeknude-negativ (defineret som mindst 1 af følgende: tumorstørrelse ≥ pT2, histologisk grad 3, negativ hormonreceptorstatus eller alder ≤35 år). Patienterne blev randomiseret efter end kemoterapi (3 serier FEC efterfulgt af 3 serier Docetaxel med eller uden gemcitabine). Patienter fik 5 års zoledronsyre (4 mg intravenøst hver 3. måned i 2 år, efterfulgt af 4 mg intravenøst hver 6. måned i 3 år = 56 mg totalt) versus 2 års zoledronsyre behandling (4 mg intravenøst hver 3. Måned = 32 mg totalt) i 2 år. PFS og OS var ikke signifikant forskellige i de 2 behandlingsarme (DFS HR: 0,97; P = 0,81, OS: HR: 0,98; P = 0,90). Der var signifikant flere bivirkninger (46,2 % vs. 27,2 %) i den 5-årige behandlingsarm. Specielt var skeletrelaterede knoglesmerter hyppigere (8,3 % vs. 3,7 %.) og osteonekrose 11 pt. vs. 5 pt. Forlængelsen af zoledronsyre behandlingen ud over 2 år forbedrede altså ikke prognosen for højrisikopatienter med tidlig brystkræft og medførte flere bivirkninger.

I et substudie i ABCSG-12 (225) (der randomiserede 1803 hormon-receptor-positive postmenopausale patienter) undersøgte om antallet af zoledronsyre-infusioner (4 mg per gang/hv. 6 mdr.) havde betydning for de brystkræft-specifikke endepunkter (226). 725 patienter, som fik mindst én zoledronsyre-infusion, blev inkluderet i analysen. Der var ingen statistisk signifikant forskel i DFS eller OS hos de patienter, der modtog ≤ 6 x zoledronsyre = ≤ 24 mg (n = 170) sammenlignet med dem, der modtog ≥7 zoledronsyre = ≥ 28 mg (n = 555).

I SUCCESS-A-studiet (se ovenfor) var der i den lange arm 14 fremmøder og der blev givet en total dosis på 56 mg vs. den korte arm med 8 fremmøder og en totaldosis på 32 mg.

ASCO guidelines (227) anbefaler zoledronsyre 4 mg hver 6 måned i 3 år, altså 24 mg totalt eller 4 mg hver 3 måned i 2 år, altså 32 mg totalt. Alternativt en peroral behandling med ibrandronate 50 mg dagligt i 3 år (2a).
Siden 2017 er der i Danmark givet 32 mg zoledronsyre over 4 år.

Så konklusivt kan dosis/dosisintensitet og administrationsmåde af zoledronsyre (som på højeste evidens niveau medføre en overlevelses gevinst) ikke på bedste evidensniveau for nuværende fastlægges.
Dosis/dosisintensitet og administrationsmåde er derfor for nuværende en pragmatisk anbefaling, der ligger inden for international standard. Dvs. Zoledronsyre 4 mg hver 6 måned i 3 år, = 24 mg totalt eller peroral behandling med ibrandronate 50 mg dagligt i 3 år

Det er stadig uklart, om anvendelse ud over de 5 år har en gavnlig effekt. Nogle studier antager, at effekten af bisfosfonat fortsætter efter behandlingen er ophørt (222,228,229). Længerevarende brug af bisfosfonat, f.eks. clodronat i mere end 3 år, idandronate i mere en 3 år eller zoledronsyre i mere end 5 år har ikke været undersøgt i kliniske studier. Behandling med bisfosfonat er i langt hovedparten af de gennemførte forsøg givet samtidigt med anden adjuverende systemisk behandling og der er ikke noget der tyder på at effekten forbedres, hvis starten af behandlingen udskydes. I et nyligt Cochrane Review blev det vist, at i de kliniske studier der netop sammenlignede tidlig vs. forsinket opstart af behandling med bisfosfonater, at der ikke var forskel i effekt på

hverken overlevelse, lokoregionalt tilbagefald, forekomsten af knoglemetastaser eller viscerale metastaser [1a] (230).

ABCSG-18 studiet sammenlignede denosumab 60 mg hver 6 måned vs. placebo hos 3420 postmenopausale kvinder, som modtog adjuverende behandling med en AI [1b] (231). Den absolutte risikoreduktion for recidiv var 3 % efter 8 års follow-up (HR 0,82, 95 % CI 0,69–0,98, p=0,026) og samtidig blev risikoen for knoglefrakturer halveret (HR 0,50 [95 % CI 0,39–0,65], p<0,0001) i alle subgrupper. Imidlertid syntes den tilsyneladende fordel ved denosumab at være drevet mere af effekter på andre non-breast primære kræftformer end forebyggelse af tilbagefald af brystkræft. Frekvensen af biopsiverificerede brystkræftrecidiver var således ens i de to behandlingsgrupper.

I DCARE-studiet blev 4509 kvinder med histologisk verificeret stadie II/III brystkræft randomiseret (1:1) til at modtage enten denosumab (120 mg) eller placebo subkutant hver 4. uge i 6 måneder og derefter hver 3. måned i 4-5 år, i samlet 5 år [1b] (232). Denosumab havde ingen signifikant betydning for BMFS, DFS eller OS hverken i studiepopulationen som helhed eller ved subgruppeanalyser.
I betragtning af de modstridende resultater fra studier med adjuverende denosumab og den demonstrerede fordel ved adjuverende bisfosfonat hos postmenopausale patienter, kan adjuverende denosumab for nuværende ikke anbefales.

Ad anbefaling 43
Anbefalingen bygger på et systematisk review, en metaanalyse samt 5 randomiseret studier. EBCTCG metaanalysen fra 2015 inkluderede også præmenopausale patienter i ovariel suppression [1a] (1) (se ovenstående gennemgang).
ABCSG-12 studiet randomiserede 1803 præmenopausale kvinder (1:1:1:1) til goserelin (3,6 mg sc hver 28. dag) + enten tamoxifen (20 mg/dg) eller anastrozol (1 mg/dg), med eller uden zoledronsyre (initialt 8 mg iv hver 4. uge, efterfølgende 4 mg iv hver 6. måned) [1b] (4). Median follow-up var 8 år. Kombinationen af zoledronsyre plus endokrin terapi øgede den absolutte sygdomsfri overlevelse (DFS) med 3,4 % vs. endokrin terapi alene (23 % relativ reduktion, HR = 0,77; 95 % CI 0.60–0.99; p = 0,042). Forskellen i DFS var primært båret af patienter over 40 år (HR = 0,70; 95 % CI 0.51-0.96).
HOBOE-studiet inkluderede 1065 præmenopausale kvinder, som blev randomiseret (1:1:1) til adjuverende letrozol 2,5 mg/dg i 5 år (L), letrozol 2,5 mg/dg + zoledronsyre 4 mg/6 md i 5 år (40 mg)(LZ) eller tamoxifen 20mg/dg i 5 år (T) [1b] (233). Alle modtog ovariel suppression i 5 år eller til de blev 55. år. Primære endepunkt var DFS, sekundære endepunkt OS. Efter 5 år var DFS 85,4 % (95 % CI, 80.9- 88.9) i T-armen, 93,2 % (95 % CI, 89.7 - 95.5) i L-armen og 93,3 % (95 % CI, 89.8 – 95.6) i ZL-armen. ZL vs. T-sammenligningen var statistisk signifikant (p=0.003). Ved multivariabel analyse var HR for DFS 0,52 (95 % CI, 0.34 – 0.80) for ZL vs. T, 0,72 (95 % CI, 0.48-1.07) for L vs. T og 0,70 (95 % CI, 0.44- 1.12) for ZL vs. L. Studiet var begrænset af få events. Tillæg af zoledronsyre til endokrin behandling medførte, i ovennævnte studier, ingen signifikant forskel i OS og anbefalingen bygger således alene på en signifikant forbedret DFS.

Ad anbefaling 44

Da en stor andel af de postmenopausale kvinder i adjuverende behandling modtager behandling med en AI, er denne gruppe i forøget risiko for udvikling af sekundær osteoporose og det anbefales at sikre en daglig indtagelse af kalcium samt D-vitamin (223,234).

Ad anbefaling 45
Anbefalinger bygger på 2 reviews og flere observationsstudier. I flere studier er der påvist en risiko for udvikling af kæbeosteonekrose (ONJ) på knap 1 % pr. års bisfosfonat behandling og ibandronate 0,77%. Risikoen er markant øget hos patienter med dårlig tandstatus, samtidig behandling med anti-angiogenetiske lægemidler og komorbiditet i form af diabetes.
I et nyligt review konkluderedes, at hvis patienten vurderes af tandlæge, og eventuelle infektionsfoci i mundhulen behandles inden opstart af bisfosfonat behandlingen, kan risikoen for ONJ reduceres med op til 77 % [1a](235). De studier, der indgik i dette review var primært observationelle studier (236,237). Der foreligger ingen kliniske studier, hvor man har undersøgt risikoen for at få fornyet ONJ hos patienter, der er behandlet for bisfosfonat induceret ONJ. Så baseret på observationelle studier har man anbefalet, at en eventuel genoptagelse af behandlingen med bisfosfonat afventer fuld opheling af mundslimhinden. Dette kan tage adskillige måneder (238). Da der ikke findes data, der kan belyse sikkerheden ved at genoptage bisfosfonat behandlingen, og da der er tale om en del af en adjuverende behandling, vurderes det, at behandlingen med bisfosfonat ikke bør genoptages efter en episode med ONJ, da ulemperne for patienten skønnes større end den potentielle gevinst ved at genoptage behandlingen.

Patientværdier og – præferencer

Behandlingen med bisfosfonat er oftest veltolereret og giver både en dokumenteret overlevelsesgevinst samt en knogleopbyggende effekt. Der vil i informationen lagt vægt på, at zoledronsyre mindsker risiko for recidiv i knoglerne og samtidig forebygger knogletab sekundært til behandling med AI. Der er tale om en behandling med beskedne bivirkninger, fraset muligvis første behandling, hvor der kan forventes influenza-lignende symptomer – og for en mindre del muskel/led smerter. Det forventes derfor, at patienterne vil have betydelig motivation for at følge denne anbefaling. Da kalk og D-vitamin oftest er særdeles veltolereret, må det forventes at langt hovedparten af patienterne vil følge denne anbefaling. Risikoen for osteonekrose er beskeden, men alvorlig. Da risikoen for at pådrage sig en sådan bivirkning kan reduceres, hvis patientens tandstatus er god, forventes det at patienterne vil følge rådgivningen om at blive set af egen tandlæge før og under behandlingen. Dette understøttes af de hidtidige erfaringer fra daglig klinisk praksis.

Rationale

Det vurderes, at der er en klinisk meningsfuld gavnlig effekt med forlænget DFS og forberedelse af overlevelse med adjuverende bisfosfonat behandling. Der er, i formuleringen af anbefalingen, lagt vægt på, at zoledronsyre kun anbefales til postmenopausale kvinder eller præmenopausale kvinder, der starter ovariel suppression. Anbefalingen er en fortsættelse af klinisk praksis i Danmark gennem en årrække, og der er ikke fundet anledning til hverken ændringer, nye organisatoriske eller praktiske betragtninger.

4. Referencer

1. de Boniface J, Filtenborg Tvedskov T, Rydén L, Szulkin R, Reimer T, Kühn T, m.fl. Omitting Axillary Dissection in Breast Cancer with Sentinel-Node Metastases. N Engl J Med. 4. april 2024;390(13):1163–75.
2. Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, m.fl. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. N Engl J Med. 09 2017;377(19):1836–46.
3. Jensen MB, Krarup JF, Palshof T, Mouridsen HT, Ejlertsen B. Two years of tamoxifen or no adjuvant systemic therapy for patients with high-risk breast cancer: long-term follow-up of the Copenhagen breast cancer trial. Acta Oncologica. 2. januar 2018;57(1):26–30.
4. Fisher B, Redmond C, Brown A, Wolmark N, Wittliff J, Fisher ER, m.fl. Treatment of primary breast cancer with chemotherapy and tamoxifen. N Engl J Med. 2. juli 1981;305(1):1–6.
5. 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.
6. Baum M, Brinkley DM, Dossett JA, McPherson K, Patterson JS, Rubens RD, m.fl. Improved survival among patients treated with adjuvant tamoxifen after mastectomy for early breast cancer. Lancet. 20. august 1983;2(8347):450.
7. Himel HN. Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: A Pooled Estimate Based on Published Randomized Control Trials. JAMA. 5. september 1986;256(9):1148.
8. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer. An overview of 61 randomized trials among 28,896 women. N Engl J Med. 29. december 1988;319(26):1681–92.
9. 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.
10. Knoop AS, Lænkholm AV, Jensen MB, Nielsen KV, Andersen J, Nielsen D, m.fl. Estrogen receptor, Progesterone receptor, HER2 status and Ki67 index and responsiveness to adjuvant tamoxifen in postmenopausal high-risk breast cancer patients enrolled in the DBCG 77C trial. Eur J Cancer. maj 2014;50(8):1412–21.
11. Ekholm M, Bendahl PO, Fernö M, Nordenskjöld B, Stål O, Rydén L. Two Years of Adjuvant Tamoxifen Provides a Survival Benefit Compared With No Systemic Treatment in Premenopausal Patients With Primary Breast Cancer: Long-Term Follow-Up (> 25 years) of the Phase III SBII:2pre Trial. J Clin Oncol. 1. juli 2016;34(19):2232–8.
12. Andersen J, Kamby C, Ejlertsen B, Cold S, Ewertz M, Jacobsen EH, m.fl. Tamoxifen for one year versus two years versus 6 months of Tamoxifen and 6 months of megestrol acetate: A randomized comparison in postmenopausal patients with high-risk breast cancer (DBCG 89C). Acta Oncologica. januar 2008;47(4):718–24.
13. Andersson M, Kamby C, Jensen MB, Mouridsen H, Ejlertsen B, Dombernowsky P, m.fl. Tamoxifen in high-risk premenopausal women with primary breast cancer receiving adjuvant chemotherapy. Report from the Danish Breast Cancer co-operative Group DBCG 82B Trial. Eur J Cancer. november 1999;35(12):1659–66.
14. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet. 16. maj 1998;351(9114):1451–67.
15. Dowsett M, Forbes JF, Bradley R et al. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. Lancet. 2015;386(10001):1341–52.

16. BIG 1-98 Collaborative Group, Mouridsen H, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, Thürlimann B, Paridaens R, m.fl. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. N Engl J Med. 20. august 2009;361(8):766–76.
17. Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group, Thürlimann B, Keshaviah A, Coates AS, Mouridsen H, Mauriac L, m.fl. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. N Engl J Med. 29. december 2005;353(26):2747–57.
18. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, Paridaens R, Jassem J, Delozier T, m.fl. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. N Engl J Med. 11. marts 2004;350(11):1081–92.
19. Bliss JM, Kilburn LS, Coleman RE, Forbes JF, Coates AS, Jones SE, m.fl. Disease-related outcomes with long-term follow-up: an updated analysis of the intergroup exemestane study. J Clin Oncol. 1. marts 2012;30(7):709–17.
20. Colleoni M, Luo W, Karlsson P, Chirgwin J, Aebi S, Jerusalem G, m.fl. Extended adjuvant intermittent letrozole versus continuous letrozole in postmenopausal women with breast cancer (SOLE): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018;19(1):127–38.
21. De Vos FYFL, van Laarhoven HWM, Laven JSE, Themmen APN, Beex LV a. M, Sweep CGJ, m.fl. Menopausal status and adjuvant hormonal therapy for breast cancer patients: a practical guideline. Crit Rev Oncol Hematol. november 2012;84(2):252–60.
22. Bellet M, Gray KP, Francis PA, Láng I, Ciruelos E, Lluch A, m.fl. Twelve-Month Estrogen Levels in Premenopausal Women With Hormone Receptor–Positive Breast Cancer Receiving Adjuvant Triptorelin Plus Exemestane or Tamoxifen in the Suppression of Ovarian Function Trial (SOFT): The SOFT-EST Substudy. J Clin Oncol. 10. maj 2016;34(14):1584–93.
23. Bellet M, Gray K, Francis P, Láng I, Ciruelos E, Lluch A, m.fl. Abstract P4-14-01: Estrogen levels in premenopausal patients (pts) with hormone-receptor positive (HR+) early breast cancer (BC) receiving adjuvant triptorelin (Trip) plus exemestane (E) or tamoxifen (T) in the SOFT trial: SOFT-EST substudy final analysis. Cancer Res. 15. februar 2019;79(4 Supplement):P4-14-01-P4-14–01.
24. Controlled trial of tamoxifen as adjuvant agent in management of early breast cancer. Interim analysis at four years by Nolvadex Adjuvant Trial Organisation. Lancet. 5. februar 1983;1(8319):257–61.
25. Controlled trial of tamoxifen as a single adjuvant agent in the management of early breast cancer. "Nolvadex" Adjuvant Trial Organisation. Br J Cancer. juni 1988;57(6):608–11.
26. Cyclophosphamide and tamoxifen as adjuvant therapies in the management of breast cancer. CRC Adjuvant Breast Trial Working Party. Br J Cancer. juni 1988;57(6):604–7.
27. Randomized trial of two versus five years of adjuvant tamoxifen for postmenopausal early stage breast cancer. Swedish Breast Cancer Cooperative Group. J Natl Cancer Inst. 6. november 1996;88(21):1543–9.
28. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. Lancet Oncol. 2018;19(1):27–39.
29. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet. 14. maj 2005;365(9472):1687–717.
30. 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
31. Gray RG, Rea D, Handley K, Bowden SJ, Perry P, Earl HM, m.fl. aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. JCO. 20. juni 2013;31(18_suppl):5–5.

32. Al-Mubarak M, Tibau A, Templeton AJ, Cescon DW, Ocana A, Seruga B, m.fl. Extended Adjuvant Tamoxifen for Early Breast Cancer: A Meta-Analysis. PLOS ONE. 20. februar 2014;9(2):e88238.
33. Li L, Chang B, Jiang X, Fan X, Li Y, Li T, m.fl. Clinical outcomes comparison of 10 years versus 5 years of adjuvant endocrine therapy in patients with early breast cancer. BMC Cancer. 12. oktober 2018;18(1):977.
34. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, m.fl. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. J Natl Cancer Inst. 7. september 2005;97(17):1262–71.
35. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Livingston RB, m.fl. Impact of premenopausal status at breast cancer diagnosis in women entered on the placebo-controlled NCIC CTG MA17 trial of extended adjuvant letrozole. Ann Oncol. februar 2013;24(2):355–61.
36. Mamounas EP, Jeong JH, Wickerham DL, Smith RE, Ganz PA, Land SR, m.fl. Benefit from exemestane as extended adjuvant therapy after 5 years of adjuvant tamoxifen: intention-to-treat analysis of the National Surgical Adjuvant Breast And Bowel Project B-33 trial. J Clin Oncol. 20. april 2008;26(12):1965–71.
37. LHRH-agonists in Early Breast Cancer Overview group, Cuzick J, Ambroisine L, Davidson N, Jakesz R, Kaufmann M, m.fl. Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. Lancet. 19. maj 2007;369(9574):1711–23.
38. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, Walley BA, Colleoni M, Láng I, m.fl. Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. N Engl J Med. 12. juli 2018;379(2):122–37.
39. Bradley R, Braybrooke J, Gray R, Hills RK, Liu Z, Pan H, m.fl. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in premenopausal women with oestrogen receptor-positive early-stage breast cancer treated with ovarian suppression: a patient-level meta-analysis of 7030 women from four randomised trials. The Lancet Oncology. marts 2022;23(3):382–92.
40. Pagani O, Walley BA, Fleming GF, Colleoni M, Láng I, Gomez HL, m.fl. Adjuvant Exemestane With Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer: Long-Term Follow-Up of the Combined TEXT and SOFT Trials. JCO. 1. marts 2023;41(7):1376–82.
41. Pagani O, Regan MM, Walley BA, Fleming GF, Colleoni M, Láng I, m.fl. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. N Engl J Med. 10. juli 2014;371(2):107–18.
42. Parker WH, Feskanich D, Broder MS, Chang E, Shoupe D, Farquhar CM, m.fl. Long-term mortality associated with oophorectomy compared with ovarian conservation in the nurses' health study. Obstet Gynecol. april 2013;121(4):709–16.
43. Dubsky PC, Jakesz R, Mlineritsch B, Pöstlberger S, Samonigg H, Kwasny W, m.fl. Tamoxifen and anastrozole as a sequencing strategy: a randomized controlled trial in postmenopausal patients with endocrine-responsive early breast cancer from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. J Clin Oncol. 1. marts 2012;30(7):722–8.
44. Regan MM, Neven P, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, Ejlertsen B, Mauriac L, m.fl. Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1-98 randomised clinical trial at 8·1 years median follow-up. Lancet Oncol. november 2011;12(12):1101–8.
45. Smith I, Yardley D, Burris H, De Boer R, Amadori D, McIntyre K, m.fl. Comparative Efficacy and Safety of Adjuvant Letrozole Versus Anastrozole in Postmenopausal Patients With Hormone Receptor-Positive, Node-Positive Early Breast Cancer: Final Results of the Randomized Phase III Femara Versus Anastrozole Clinical Evaluation (FACE) Trial. J Clin Oncol. 1. april 2017;35(10):1041–8.
46. Tjan-Heijnen VCG, van Hellemond IEG, Peer PGM, Swinkels ACP, Smorenburg CH, van der Sangen MJC, m.fl. Extended adjuvant aromatase inhibition after sequential endocrine therapy (DATA): a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017;18(11):1502–11.

47. Blok EJ, Kroep JR, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Duijm-de Carpentier M, Putter H, van den Bosch J, m.fl. Optimal Duration of Extended Adjuvant Endocrine Therapy for Early Breast Cancer; Results of the IDEAL Trial (BOOG 2006-05). J Natl Cancer Inst. 01 2018;110(1).
48. Gnant M, Steger G, Greil R, Fitzal F, Mlineritsch B, Manfreda D, m.fl. Abstract GS3-01: A prospective randomized multi-center phase-III trial of additional 2 versus additional 5 years of anastrozole after initial 5 years of adjuvant endocrine therapy – results from 3,484 postmenopausal women in the ABCSG-16 trial. Cancer Res. 15. februar 2018;78(4 Supplement):GS3-01.
49. Mamounas EP, et. al. Use of letrozole after aromatase inhibitor-based therapy in postmenopausal breast cancer (NRG Oncology/NSABP B-42): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet Oncology, VOLUME 20, ISSUE 1, P88-99, JANUARY 01, 2019 [Internet]. 1. januar 2019; Tilgængelig hos: https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(18)30621-1/fulltext
50. Xu L, Zhang Z, Xiang Q, Liu Q, Duan X, Liu Y, m.fl. Extended Adjuvant Therapy With Aromatase Inhibitors for Early Breast Cancer: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Clin Breast Cancer. 2019;19(5):e578–88.
51. Hassett MJ, Somerfield MR, Baker ER, Cardoso F, Kansal KJ, Kwait DC, m.fl. Management of Male Breast Cancer: ASCO Guideline. J Clin Oncol. 1. juni 2020;38(16):1849–63.
52. Mouridsen HT, Rose C, Brincker H, Thorpe SM, Rank F, Fischerman K, m.fl. Adjuvant Systemic Therapy in High-Risk Breast Cancer: The Danish Breast Cancer Cooperative Group's Trials of Cyclophosphamide or CMF in Premenopausal and Tamoxifen in Postmenopausal Patients. I: Senn HJ, redaktør. Adjuvant Chemotherapy of Breast Cancer [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1984 [henvist 18. oktober 2020]. s. 117–28. (Herfarth Ch, Senn HJ, Baum M, von Essen C, Diehl V, Hitzig W, m.fl. Recent Results in Cancer Research; bd. 96). Tilgængelig hos: http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-82357-2_14
53. Ejlertsen B, Mouridsen HT, Jensen MB, Andersen J, Andersson M, Kamby C, m.fl. Cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil; oral cyclophosphamide; levamisole; or no adjuvant therapy for patients with high-risk, premenopausal breast cancer. Cancer. 1. maj 2010;116(9):2081–9.
54. Ejlertsen B, Jensen MB, Elversang J, Rasmussen BB, Andersson M, Andersen J, m.fl. One year of adjuvant tamoxifen compared with chemotherapy and tamoxifen in postmenopausal patients with stage II breast cancer. European Journal of Cancer. september 2013;49(14):2986–94.
55. Ejlertsen B, Mouridsen HT, Jensen MB, Andersen J, Cold S, Edlund P, m.fl. Improved outcome from substituting methotrexate with epirubicin: Results from a randomised comparison of CMF versus CEF in patients with primary breast cancer. European Journal of Cancer. marts 2007;43(5):877–84.
56. Oakman C, Francis PA, Crown J, Quinaux E, Buyse M, De Azambuja E, m.fl. Overall survival benefit for sequential doxorubicin-docetaxel compared with concurrent doxorubicin and docetaxel in node-positive breast cancer--8-year results of the Breast International Group 02-98 phase III trial. Ann Oncol. maj 2013;24(5):1203–11.
57. 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.
58. Nitz U, Gluz O, Huober J, Kreipe HH, Kates RE, Hartmann A, m.fl. Final analysis of the prospective WSG-AGO EC-Doc versus FEC phase III trial in intermediate-risk (pN1) early breast cancer: efficacy and predictive value of Ki67 expression. Ann Oncol. 15. september 2016;mdw349.
59. Shao N, Wang S, Yao C, Xu X, Zhang Y, Zhang Y, m.fl. Sequential versus concurrent anthracyclines and taxanes as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: A meta-analysis of phase III randomized control trials. The Breast. juni 2012;21(3):389–93.
60. Zaheed M, Wilcken N, Willson ML, O'Connell DL, Goodwin A. Sequencing of anthracyclines and

taxanes in neoadjuvant and adjuvant therapy for early breast cancer. Cochrane Breast Cancer Group, redaktør. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 18. februar 2019 [henvist 26. september 2020]; Tilgængelig hos: http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD012873.pub2
61. Bines J, Earl H, Buzaid AC, Saad ED. Anthracyclines and taxanes in the neo/adjuvant treatment of breast cancer: does the sequence matter? Ann Oncol. juni 2014;25(6):1079–85.
62. Earl HM, Vallier AL, Hiller L, Fenwick N, Young J, Iddawela M, m.fl. Effects of the addition of gemcitabine, and paclitaxel-first sequencing, in neoadjuvant sequential epirubicin, cyclophosphamide, and paclitaxel for women with high-risk early breast cancer (Neo-tAnGo): an open-label, 2×2 factorial randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. februar 2014;15(2):201–12.
63. Braybrooke J, Bradley R, Gray R, Hills RK, Pan H, Peto R, m.fl. Anthracycline-containing and taxane-containing chemotherapy for early-stage operable breast cancer: a patient-level meta-analysis of 100 000 women from 86 randomised trials. The Lancet. april 2023;401(10384):1277–92.
64. Gray R, Bradley R, Braybrooke J, Liu Z, Peto R, Davies L, m.fl. 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. The Lancet. april 2019;393(10179):1440–52.
65. Citron ML. Dose-Dense Chemotherapy: Principles, Clinical Results and Future Perspectives. Breast Care (Basel). 2008;3(4):251–5.
66. 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.
67. 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.
68. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Dal Lago L, Donnelly JP, Kearney N, m.fl. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. Eur J Cancer. januar 2011;47(1):8–32.
69. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, m.fl. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. september 2016;27(suppl 5):v111–8.
70. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, Carson KR, Crawford J, Cross SJ, m.fl. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 1. oktober 2015;33(28):3199–212.
71. von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, Salat C, Denkert C, Rezai M, m.fl. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. The Lancet Oncology. juni 2014;15(7):747–56.
72. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, m.fl. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. J Clin Oncol. 10. februar 2008;26(5):778–85.
73. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, Singh B, Cirrincione CT, Tolaney SM, m.fl. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). J Clin Oncol. 1. januar 2015;33(1):13–21.
74. Xu X, Xie Q, Huang H, Peng W, Liu J, Huang W, m.fl. Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Am J Ther. 1. februar 2021;28(1):e150–6.

75. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, 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.
76. 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.
77. 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.
78. Makhoul I, Kiwan E. Neoadjuvant systemic treatment of breast cancer. J Surg Oncol. 15. marts 2011;103(4):348–57.
79. 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.
80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. van der Hage JA, van de Velde CJH, Julien JP, 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.
84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. 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.
88. 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.
89. Morrow M, Khan AJ. Locoregional Management After Neoadjuvant Chemotherapy. JCO. 10. juli 2020;38(20):2281–9.
90. Kohler BA, Sherman RL, Howlader N, Jemal A, Ryerson AB, Henry KA, m.fl. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2011, Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/Ethnicity, Poverty, and State. J Natl Cancer Inst. juni 2015;107(6):djv048.

91. NORDCAN. Association of the Nordic Cancer. Kræftstatistik: Nøgetal og figurer_brystkræft. 2019.
92. Retningslinjerne M. Patologi - DBCG. 2017;1–37. Tilgængelig fra: http://www.dbcg.dk/PDF Filer/Kap_3_Patologi_22_juni_2017.pdf.
93. Borg A, Tandon AK, Sigurdsson H, Clark GM, Fernö M, Fuqua SA, m.fl. HER-2/neu amplification predicts poor survival in node-positive breast cancer. Cancer Res. 15. juli 1990;50(14):4332–7.
94. Ross null, Fletcher null. The HER-2/neu Oncogene in Breast Cancer: Prognostic Factor, Predictive Factor, and Target for Therapy. Oncologist. 1998;3(4):237–52.
95. Ross JS, Slodkowska EA, Symmans WF, Pusztai L, Ravdin PM, Hortobagyi GN. The HER-2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine. Oncologist. april 2009;14(4):320–68.
96. 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.
97. Saad ED, Squifflet P, Burzykowski T, Quinaux E, Delaloge S, Mavroudis D, m.fl. Disease-free survival as a surrogate for overall survival in patients with HER2-positive, early breast cancer in trials of adjuvant trastuzumab for up to 1 year: a systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol. marts 2019;20(3):361–70.
98. Wilson FR, Coombes ME, Brezden-Masley C, Yurchenko M, Wylie Q, Douma R, m.fl. Herceptin® (trastuzumab) in HER2-positive early breast cancer: a systematic review and cumulative network meta-analysis. Syst Rev. 14. november 2018;7(1):191.
99. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Sledge G, Geyer CE, m.fl. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. J Clin Oncol. 20. november 2014;32(33):3744–52.
100. Gianni L, Dafni U, Gelber RD, Azambuja E, Muehlbauer S, Goldhirsch A, m.fl. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. Lancet Oncol. marts 2011;12(3):236–44.
101. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, m.fl. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med. 6. oktober 2011;365(14):1273–83.
102. Joensuu H, Bono P, Kataja V, Alanko T, Kokko R, Asola R, m.fl. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial. J Clin Oncol. 1. december 2009;27(34):5685–92.
103. Spielmann M, Roché H, Delozier T, Canon JL, Romieu G, Bourgeois H, m.fl. Trastuzumab for patients with axillary-node-positive breast cancer: results of the FNCLCC-PACS 04 trial. J Clin Oncol. 20. december 2009;27(36):6129–34.
104. Piccart M, Procter M, Fumagalli D, de Azambuja E, Clark E, Ewer MS, m.fl. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: 6 Years' Follow-Up. J Clin Oncol. 4. februar 2021;JCO2001204.
105. Piccart M, et al. Interim OS analysis of APHINITY (BIG 4-11): a randomised multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab versus chemotherapy plus trastuzumab plus placebo as adjuvant therapy in patients with operable HER2-positive eBC. . Abstract. SABCS; 2019 dec 10; San Antonio, Texas.
106. Martin M, Holmes FA, Ejlertsen B, Delaloge S, Moy B, Iwata H, m.fl. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017;18(12):1688–700.
107. Chan A, Moy B, Mansi J, Ejlertsen B, Holmes FA, Chia S, m.fl. Final efficacy results of neratinib in HER2-positive hormone receptor-positive early-stage breast cancer from the phase III ExteNET trial.

Clinical Breast Cancer. oktober 2020;S1526820920302585.
108. Gnant M, Martin M, Holmes FA, Janckisch C, Ejlertsen B. Efficacy of neratinib in hormone receptor-positive patients who initiated treatment within 1 year of completing trastuzumab-based adjuvant theraphy in HER2+ early stage breast: subgroup analyses from the phase III ExteNEt trial. I San Antonio, Texas; 2019. (P2-13-01).
109. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V, m.fl. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 18. april 2012;(4):CD006243.
110. Inno A, Barni S, Ghidini A, Zaniboni A, Petrelli F. One year versus a shorter duration of adjuvant trastuzumab for HER2-positive early breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Breast Cancer Res Treat. januar 2019;173(2):247–54.
111. Deng H, Du X, Wang L, Chen M. Six Months vs. 12 Months of Adjuvant Trastuzumab Among Women With HER2-Positive Early-Stage Breast Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Front Oncol. 20. marts 2020;10:288.
112. Earl H, Hiller L, Vallier AL, Loi S, McAdam K, Hughes-Davies L, m.fl. Six versus 12 months' adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer: the PERSEPHONE non-inferiority RCT. Health Technol Assess. august 2020;24(40):1–190.
113. 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 Treat Rev. maj 2019;75:12–9.
114. Tan AR, Im SA, Mattar A, Colomer R, Stroyakovskii D, Nowecki Z, m.fl. Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection plus chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (FeDeriCa): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. Lancet Oncol. januar 2021;22(1):85–97.
115. Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S, Heinzmann D, Lum B, Kim SB, m.fl. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. Lancet Oncol. september 2012;13(9):869–78.
116. Romond EH, Jeong JH, Rastogi P, Swain SM, Geyer CE, Ewer MS, m.fl. Seven-year follow-up assessment of cardiac function in NSABP B-31, a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel (ACP) with ACP plus trastuzumab as adjuvant therapy for patients with node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. J Clin Oncol. 1. november 2012;30(31):3792–9.
117. Procter M, Suter TM, de Azambuja E, Dafni U, van Dooren V, Muehlbauer S, m.fl. Longer-term assessment of trastuzumab-related cardiac adverse events in the Herceptin Adjuvant (HERA) trial. J Clin Oncol. 20. juli 2010;28(21):3422–8.
118. Cold S, Jensen NV, Brincker H, Rose C. The influence of chemotherapy on survival after recurrence in breast cancer--a population-based study of patients treated in the 1950s, 1960s and 1970s. Eur J Cancer. 1993;29A(8):1146–52.
119. Lohrisch C, Paltiel C, Gelmon K, Speers C, Taylor S, Barnett J, m.fl. Impact on Survival of Time From Definitive Surgery to Initiation of Adjuvant Chemotherapy for Early-Stage Breast Cancer. JCO. 20. oktober 2006;24(30):4888–94.
120. Shannon C, Ashley S, Smith IE. Does timing of adjuvant chemotherapy for early breast cancer influence survival? J Clin Oncol. 15. oktober 2003;21(20):3792–7.
121. Kupstas AR, Hoskin TL, Day CN, Habermann EB, Boughey JC. Effect of Surgery Type on Time to Adjuvant Chemotherapy and Impact of Delay on Breast Cancer Survival: A National Cancer Database Analysis. Ann Surg Oncol. oktober 2019;26(10):3240–9.
122. Johnston SRD, Toi M, O'Shaughnessy J, Rastogi P, Campone M, Neven P, m.fl. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast

cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. januar 2023;24(1):77–90.
123. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, Toi M, Martin M, Shao ZM, m.fl. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2−, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). JCO. 20. september 2020;JCO.20.02514.
124. Harbeck N, Rastogi P, Martin M, Tolaney SM, Shao ZM, Fasching PA, m.fl. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study. Ann Oncol. december 2021;32(12):1571–81.
125. Loibl S, Marmé F, Martin M, Untch M, Bonnefoi H, Kim SB, m.fl. Palbociclib for Residual High-Risk Invasive HR-Positive and HER2-Negative Early Breast Cancer-The Penelope-B Trial. J Clin Oncol. 10. maj 2021;39(14):1518–30.
126. Gnant M, Dueck AC, Frantal S, Martin M, Burstein HJ, Greil R, m.fl. Adjuvant Palbociclib for Early Breast Cancer: The PALLAS Trial Results (ABCSG-42/AFT-05/BIG-14-03). J Clin Oncol. 20. januar 2022;40(3):282–93.
127. Geyer CE, Garber JE, Gelber RD, Yothers G, Taboada M, Ross L, m.fl. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. Ann Oncol. december 2022;33(12):1250–68.
128. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, m.fl. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. N Engl J Med. 24. juni 2021;384(25):2394–405.
129. Pivot X, Gligorov J, Müller V, Barrett-Lee P, Verma S, Knoop A, m.fl. Preference for subcutaneous or intravenous administration of trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer (PrefHer): an open-label randomised study. Lancet Oncol. september 2013;14(10):962–70.
130. Caparica R, Bruzzone M, Poggio F, Ceppi M, de Azambuja E, Lambertini M. Anthracycline and taxane-based chemotherapy versus docetaxel and cyclophosphamide in the adjuvant treatment of HER2-negative breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Breast Cancer Res Treat. februar 2019;174(1):27–37.
131. Ejlertsen B, Tuxen MK, Jakobsen EH, Jensen MB, Knoop AS, Højris I, m.fl. Adjuvant Cyclophosphamide and Docetaxel With or Without Epirubicin for Early TOP2A-Normal Breast Cancer: DBCG 07-READ, an Open-Label, Phase III, Randomized Trial. J Clin Oncol. 10. august 2017;35(23):2639–46.
132. Jensen MB, Lænkholm AV, Nielsen TO, Eriksen JO, Wehn P, Hood T, m.fl. The Prosigna gene expression assay and responsiveness to adjuvant cyclophosphamide-based chemotherapy in premenopausal high-risk patients with breast cancer. Breast Cancer Res. december 2018;20(1):79.
133. Jensen MB, Lænkholm AV, Balslev E, Buckingham W, Ferree S, Glavicic V, m.fl. The Prosigna 50-gene profile and responsiveness to adjuvant anthracycline-based chemotherapy in high-risk breast cancer patients. NPJ Breast Cancer. 2020;6:7.
134. Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, Yardley DA, Moy B, Marcom PK, m.fl. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. N Engl J Med. 8. januar 2015;372(2):134–41.
135. Tolaney SM, Guo H, Pernas S, Barry WT, Dillon DA, Ritterhouse L, m.fl. Seven-Year Follow-Up Analysis of Adjuvant Paclitaxel and Trastuzumab Trial for Node-Negative, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer. J Clin Oncol. 1. august 2019;37(22):1868–75.
136. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, de Azambuja E, Procter M, Suter TM, m.fl. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. Lancet. 21. september 2013;382(9897):1021–8.
137. Vaz-Luis I, Ottesen RA, Hughes ME, Mamet R, Burstein HJ, Edge SB, m.fl. Outcomes by tumor subtype and treatment pattern in women with small, node-negative breast cancer: a multi-institutional study. J Clin Oncol. 10. juli 2014;32(20):2142–50.

138. Fehrenbacher L, Capra AM, Quesenberry CP, Fulton R, Shiraz P, Habel LA. Distant invasive breast cancer recurrence risk in human epidermal growth factor receptor 2-positive T1a and T1b node-negative localized breast cancer diagnosed from 2000 to 2006: a cohort from an integrated health care delivery system. J Clin Oncol. 10. juli 2014;32(20):2151–8.
139. Kolben T, Harbeck N, Wuerstlein R, Schubert-Fritschle G, Bauerfeind I, Schrodi S, m.fl. Endocrine sensitivity is decisive for patient outcome in small node-negative breast cancers (BC) (pT1a,b) - results from the Munich Cancer Registry. Breast. februar 2015;24(1):24–31.
140. Gonzalez-Angulo AM, Litton JK, Broglio KR, Meric-Bernstam F, Rakkhit R, Cardoso F, m.fl. High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. december 2009;27(34):5700–6.
141. Zhou Q, Yin W, Du Y, Lu J. For or against adjuvant trastuzumab for pT1a-bN0M0 breast cancer patients with HER2-positive tumors: a meta-analysis of published literatures. PloS one. 2014;9(1):e83646.
142. Kolben T, Harbeck N, Wuerstlein R, Schubert-Fritschle G, Bauerfeind I, Schrodi S, m.fl. Endocrine sensitivity is decisive for patient outcome in small node-negative breast cancers (BC) (pT1a,b) - results from the Munich Cancer Registry. Breast (Edinburgh, Scotland). februar 2015;24(1):24–31.
143. Vaz-Luis I, Ottesen RA, Hughes ME, Mamet R, Burstein HJ, Edge SB, m.fl. Outcomes by tumor subtype and treatment pattern in women with small, node-negative breast cancer: a multi-institutional study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. juli 2014;32(20):2142–50.
144. Fehrenbacher L, Capra AM, Quesenberry CPJ, Fulton R, Shiraz P, Habel LA. Distant invasive breast cancer recurrence risk in human epidermal growth factor receptor 2-positive T1a and T1b node-negative localized breast cancer diagnosed from 2000 to 2006: a cohort from an integrated health care delivery system. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. juli 2014;32(20):2151–8.
145. Wang C, Zhou Y, Zhu H, Huang W, Chen Z, Mao F, m.fl. Would 1.0 cm be a more suitable cutoff to subdivide pT1 tumors in hormone receptor-negative and HER2-positive breast cancer? Cancer medicine. november 2018;7(11):5420–30.
146. Hassing CMS, Nielsen DL, Knoop AS, Tvedskov THF, Kroman N, Lænkholm AV, m.fl. Adjuvant treatment with trastuzumab of patients with HER2-positive, T1a-bN0M0 breast tumors: A systematic review and meta-analysis. Critical Reviews in Oncology/Hematology. april 2023;184:103952.
147. Malorni L, Shetty PB, De Angelis C, Hilsenbeck S, Rimawi MF, Elledge R, m.fl. Clinical and biologic features of triple-negative breast cancers in a large cohort of patients with long-term follow-up. Breast cancer research and treatment. december 2012;136(3):795–804.
148. Kwon JH, Kim YJ, Lee KW, Oh DY, Park SY, Kim JH, m.fl. Triple negativity and young age as prognostic factors in lymph node-negative invasive ductal carcinoma of 1 cm or less. BMC cancer. oktober 2010;10:557.
149. Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, Crews JR, Denduluri N, Hwang ES, m.fl. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. J Clin Oncol. 28. januar 2021;JCO2003399.
150. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, m.fl. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. Lancet. 30. januar 2010;375(9712):377–84.
151. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL, m.fl. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-

positive operable breast cancer. J Clin Oncol. 1. juni 2005;23(16):3676–85.
152. Pierga JY, Delaloge S, Espié M, Brain E, Sigal-Zafrani B, Mathieu MC, m.fl. A multicenter randomized phase II study of sequential epirubicin/cyclophosphamide followed by docetaxel with or without celecoxib or trastuzumab according to HER2 status, as primary chemotherapy for localized invasive breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat. juli 2010;122(2):429–37.
153. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Lluch A, Tjulandin S, Zambetti M, m.fl. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. Lancet Oncol. maj 2014;15(6):640–7.
154. Semiglazov V, Eiermann W, Zambetti M, Manikhas A, Bozhok A, Lluch A, m.fl. Surgery following neoadjuvant therapy in patients with HER2-positive locally advanced or inflammatory breast cancer participating in the NeOAdjuvant Herceptin (NOAH) study. Eur J Surg Oncol. oktober 2011;37(10):856–63.
155. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, m.fl. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. januar 2012;13(1):25–32.
156. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, m.fl. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. Lancet Oncol. juni 2016;17(6):791–800.
157. Lambertini M, Poggio F, Bruzzone M, Conte B, Bighin C, de Azambuja E, m.fl. Dose-dense adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer patients before and after the introduction of trastuzumab: Exploratory analysis of the GIM2 trial. Int J Cancer. 13. november 2019;
158. Papakonstantinou A, Matikas A, Bengtsson NO, Malmström P, Hedayati E, Steger G, m.fl. Efficacy and safety of tailored and dose-dense adjuvant chemotherapy and trastuzumab for resected HER2-positive breast cancer: Results from the phase 3 PANTHER trial. Cancer. 15. marts 2020;126(6):1175–82.
159. Mavroudis D, Saloustros E, Malamos N, Kakolyris S, Boukovinas I, Papakotoulas P, m.fl. Six versus 12 months of adjuvant trastuzumab in combination with dose-dense chemotherapy for women with HER2-positive breast cancer: a multicenter randomized study by the Hellenic Oncology Research Group (HORG). Ann Oncol. juli 2015;26(7):1333–40.
160. Fountzilas G, Dafni U, Papadimitriou C, Timotheadou E, Gogas H, Eleftheraki AG, m.fl. Dose-dense sequential adjuvant chemotherapy followed, as indicated, by trastuzumab for one year in patients with early breast cancer: first report at 5-year median follow-up of a Hellenic Cooperative Oncology Group randomized phase III trial. BMC Cancer. 15. juli 2014;14:515.
161. Dang C, Lin N, Moy B, Come S, Sugarman S, Morris P, m.fl. Dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide followed by weekly paclitaxel with trastuzumab and lapatinib in HER2/neu-overexpressed/amplified breast cancer is not feasible because of excessive diarrhea. J Clin Oncol. 20. juni 2010;28(18):2982–8.
162. Schneeweiss A, Möbus V, Tesch H, Hanusch C, Denkert C, Lübbe K, m.fl. Intense dose-dense epirubicin, paclitaxel, cyclophosphamide versus weekly paclitaxel, liposomal doxorubicin (plus carboplatin in triple-negative breast cancer) for neoadjuvant treatment of high-risk early breast cancer (GeparOcto-GBG 84): A randomised phase III trial. Eur J Cancer. 2019;106:181–92.
163. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, m.fl. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med. 13. juli 2017;377(2):122–31.
164. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, m.fl. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med. 20. oktober

2005;353(16):1659–72.
165. Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, Dubsky P, Gnant M, Poortmans P, m.fl. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. Annals of Oncology. oktober 2019;30(10):1541–57.
166. AGO T retningslinjer. AGO 2020 [Internet]. 2020. Tilgængelig hos: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2020/PDF_EN/2020E%2015_Breast%20Cancer%20Specific%20Situations.pdf
167. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, m.fl. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 1. oktober 2019;30(10):1674.
168. NCCN guidelines version 3.2019, Breast cancer. I. Tilgængelig hos: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
169. 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.
170. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, André F, Tordai A, Mejia JA, m.fl. Response to Neoadjuvant Therapy and Long-Term Survival in Patients With Triple-Negative Breast Cancer. JCO. 10. marts 2008;26(8):1275–81.
171. Esserman LJ, Berry DA, DeMichele A, Carey L, Davis SE, Buxton M, m.fl. Pathologic complete response predicts recurrence-free survival more effectively by cancer subset: results from the I-SPY 1 TRIAL--CALGB 150007/150012, ACRIN 6657. J Clin Oncol. 10. september 2012;30(26):3242–9.
172. Untch M, Jackisch C, Schneeweiss A, Schmatloch S, Aktas B, Denkert C, m.fl. NAB-Paclitaxel Improves Disease-Free Survival in Early Breast Cancer: GBG 69-GeparSepto. J Clin Oncol. 13. maj 2019;JCO1801842.
173. Poggio F, Bruzzone M, Ceppi M, Pondé NF, La Valle G, Del Mastro L, m.fl. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Ann Oncol. 1. juli 2018;29(7):1497–508.
174. Petrelli F, Coinu A, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Lonati V, m.fl. The value of platinum agents as neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancers: a systematic review and meta-analysis. Breast Cancer Res Treat. april 2014;144(2):223–32.
175. Loibl S, Weber KE, Timms KM, Elkin EP, Hahnen E, Fasching PA, m.fl. Survival analysis of carboplatin added to an anthracycline/taxane-based neoadjuvant chemotherapy and HRD score as predictor of response-final results from GeparSixto. Ann Oncol. 1. december 2018;29(12):2341–7.
176. Sikov WM, Polley MY, Twohy E, Perou CM, Singh B, Berry DA, m.fl. CALGB (Alliance) 40603: Long-term outcomes (LTOs) after neoadjuvant chemotherapy (NACT) +/- carboplatin (Cb) and bevacizumab (Bev) in triple-negative breast cancer (TNBC). JCO. 20. maj 2019;37(15_suppl):591–591.
177. Loibl S, O'Shaughnessy J, Untch M, Sikov WM, Rugo HS, McKee MD, m.fl. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): a randomised, phase 3 trial. The Lancet Oncology. april 2018;19(4):497–509.
178. Geyer CE, Sikov WM, Huober J, Rugo HS, Wolmark N, O'Shaughnessy J, m.fl. Long-term efficacy and safety of addition of carboplatin with or without veliparib to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: 4-year follow-up data from BrighTNess, a randomized phase III trial. Annals of Oncology. april 2022;33(4):384–94.
179. Poggio F, Bruzzone M, Ceppi M, Pondé NF, La Valle G, Del Mastro L, m.fl. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Ann Oncol. 01 2018;29(7):1497–508.

180. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, m.fl. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 27. februar 2020;382(9):810–21.
181. Pusztai L, Denkert C, O'Shaughnessy J, Cortes J, Dent R, McArthur H, m.fl. Event-free survival by residual cancer burden with pembrolizumab in early-stage TNBC: exploratory analysis from KEYNOTE-522. Ann Oncol. maj 2024;35(5):429–36.
182. Schmid P. Neoadjuvant pembrolizumab or placebo plus chemotherapy followed by adjuvant pembrolizumab or placebo for early-stage triple-negative breast cancer: Updated event-free survival results from the phase 3 KEYNOTE-522 study. I: LBO1-01. San Antonio, Texas;
183. Schmid P, Cortes J, Dent R, McArthur H, Pusztai L, Kümmel S, m.fl. Overall Survival with Pembrolizumab in Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 15. september 2024;NEJMoa2409932.
184. Schmid P, Cortes J, Dent R, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, m.fl. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 10. februar 2022;386(6):556–67.
185. Mittendorf EA, Zhang H, Barrios CH, Saji S, Jung KH, Hegg R, m.fl. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial. The Lancet. september 2020;S014067362031953X.
186. Wong SM, Weiss A, Mittendorf EA, King TA, Golshan M. Surgical Management of the Axilla in Clinically Node-Positive Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy: A National Cancer Database Analysis. Ann Surg Oncol. oktober 2019;26(11):3517–25.
187. von Minckwitz G, Huang CS, 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.
188. 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.
189. 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.
190. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Yokota I, m.fl. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. N Engl J Med. 01 2017;376(22):2147–59.
191. Lluch A, Barrios CH, Torrecillas L, Ruiz-Borrego M, Bines J, Segalla J, m.fl. Phase III Trial of Adjuvant Capecitabine After Standard Neo-/Adjuvant Chemotherapy in Patients With Early Triple-Negative Breast Cancer (GEICAM/2003-11_CIBOMA/2004-01). JCO. 20. januar 2020;38(3):203–13.
192. van Mackelenbergh M. Effects of capecitabine as part of neo-adjuvant chemotherapy. A meta-analysis of individual patient data from 12 randomized trials including 15.457 patients. Oral præsenteret ved: SABCS; 2019 dec 11; San Antonio, Texas.
193. Schmid P, Cortes J, Dent R, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, m.fl. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 10. februar 2022;386(6):556–67.
194. Pusztai L, Denkert C, O'Shaughnessy J, Cortes J, Dent RA, McArthur HL, m.fl. Event-free survival by residual cancer burden after neoadjuvant pembrolizumab + chemotherapy versus placebo + chemotherapy for early TNBC: Exploratory analysis from KEYNOTE-522. JCO. 1. juni 2022;40(16_suppl):503–503.
195. Shah AN, Flaum L, Helenowski I, Santa-Maria CA, Jain S, Rademaker A, m.fl. Phase II study of pembrolizumab and capecitabine for triple negative and hormone receptor-positive, HER2-negative endocrine-refractory metastatic breast cancer. J Immunother Cancer. februar 2020;8(1):e000173.
196. Page; D, Pucilowska; J, Bennetts; L, Kim; I, Sanchez; K, Martel; M, m.fl. Updated efficacy of first or second-line pembrolizumab (pembro) plus capecitabine (cape) in metastatic triple negative breast cancer (mTNBC) and correlations with baseline lymphocyte and naïve CD4+ T-cell count. I: (2019) 79

(4_Supplement): San Antonio Breast Cancer: Cancer Res; HL McArthur. (P2-09-03.; bd. 79).
197. Robson ME, Tung N, Conte P, Im SA, Senkus E, Xu B, m.fl. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. Ann Oncol. 1. april 2019;30(4):558–66.
198. Vinayak S, Tolaney SM, Schwartzberg L, Mita M, McCann G, Tan AR, m.fl. Open-label Clinical Trial of Niraparib Combined With Pembrolizumab for Treatment of Advanced or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. JAMA Oncol. 1. august 2019;5(8):1132–40.
199. Domchek SM, Postel-Vinay S, Im SA, Park YH, Delord JP, Italiano A, m.fl. Olaparib and durvalumab in patients with germline BRCA-mutated metastatic breast cancer (MEDIOLA): an open-label, multicentre, phase 1/2, basket study. Lancet Oncol. september 2020;21(9):1155–64.
200. Schonberg MA, Marcantonio ER, Li D, Silliman RA, Ngo L, McCarthy EP. Breast cancer among the oldest old: tumor characteristics, treatment choices, and survival. J Clin Oncol. 20. april 2010;28(12):2038–45.
201. van de Water W, Markopoulos C, van de Velde CJH, Seynaeve C, Hasenburg A, Rea D, m.fl. Association between age at diagnosis and disease-specific mortality among postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer. JAMA. 8. februar 2012;307(6):590–7.
202. Lavelle K, Todd C, Moran A, Howell A, Bundred N, Campbell M. Non-standard management of breast cancer increases with age in the UK: a population based cohort of women > or =65 years. Br J Cancer. 23. april 2007;96(8):1197–203.
203. Cyr A, Gillanders WE, Aft RL, Eberlein TJ, Margenthaler JA. Breast cancer in elderly women (≥ 80 years): variation in standard of care? J Surg Oncol. 1. marts 2011;103(3):201–6.
204. Bastiaannet E, Liefers GJ, de Craen AJM, Kuppen PJK, van de Water W, Portielje JEA, m.fl. Breast cancer in elderly compared to younger patients in the Netherlands: stage at diagnosis, treatment and survival in 127,805 unselected patients. Breast Cancer Res Treat. december 2010;124(3):801–7.
205. Ali AMG, Greenberg D, Wishart GC, Pharoah P. Patient and tumour characteristics, management, and age-specific survival in women with breast cancer in the East of England. Br J Cancer. 15. februar 2011;104(4):564–70.
206. Patnaik JL, Byers T, Diguiseppi C, Denberg TD, Dabelea D. The influence of comorbidities on overall survival among older women diagnosed with breast cancer. J Natl Cancer Inst. 20. juli 2011;103(14):1101–11.
207. Vaeth PA, Satariano WA, Ragland DR. Limiting comorbid conditions and breast cancer stage at diagnosis. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. oktober 2000;55(10):M593-600.
208. Clough-Gorr KM, Stuck AE, Thwin SS, Silliman RA. Older breast cancer survivors: geriatric assessment domains are associated with poor tolerance of treatment adverse effects and predict mortality over 7 years of follow-up. J Clin Oncol. 20. januar 2010;28(3):380–6.
209. Clough-Gorr KM, Thwin SS, Stuck AE, Silliman RA. Examining five- and ten-year survival in older women with breast cancer using cancer-specific geriatric assessment. Eur J Cancer. april 2012;48(6):805–12.
210. Kimmick GG, Li X, Fleming ST, Sabatino SA, Wilson JF, Lipscomb J, m.fl. Risk of cancer death by comorbidity severity and use of adjuvant chemotherapy among women with locoregional breast cancer. J Geriatr Oncol. 2018;9(3):214–20.
211. Elkin EB, Hurria A, Mitra N, Schrag D, Panageas KS. Adjuvant chemotherapy and survival in older women with hormone receptor-negative breast cancer: assessing outcome in a population-based, observational cohort. J Clin Oncol. 20. juni 2006;24(18):2757–64.
212. Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, Blum JL, Vukelja SJ, McIntyre KJ, m.fl. Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735. JCO. 10. marts

2009;27(8):1177–83.
213. Do T, Medhekar R, Bhat R, Chen H, Niravath P, Trivedi MV. The risk of febrile neutropenia and need for G-CSF primary prophylaxis with the docetaxel and cyclophosphamide regimen in early-stage breast cancer patients: a meta-analysis. Breast Cancer Res Treat. oktober 2015;153(3):591–7.
214. Freyer G, Campone M, Peron J, Facchini T, Terret C, Berdah JF, m.fl. Adjuvant docetaxel/cyclophosphamide in breast cancer patients over the age of 70: results of an observational study. Crit Rev Oncol Hematol. december 2011;80(3):466–73.
215. Brouwers B, Hatse S, Dal Lago L, Neven P, Vuylsteke P, Dalmasso B, m.fl. The impact of adjuvant chemotherapy in older breast cancer patients on clinical and biological aging parameters. Oncotarget. 24. maj 2016;7(21):29977–88.
216. Decoster L, Van Puyvelde K, Mohile S, Wedding U, Basso U, Colloca G, m.fl. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations†. Ann Oncol. februar 2015;26(2):288–300.
217. Muss HB, Woolf S, Berry D, Cirrincione C, Weiss RB, Budman D, m.fl. Adjuvant chemotherapy in older and younger women with lymph node-positive breast cancer. JAMA. 2. marts 2005;293(9):1073–81.
218. Pinder MC, Duan Z, Goodwin JS, Hortobagyi GN, Giordano SH. Congestive heart failure in older women treated with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer. J Clin Oncol. 1. september 2007;25(25):3808–15.
219. Loibl S, von Minckwitz G, Harbeck N, Janni W, Elling D, Kaufmann M, m.fl. Clinical feasibility of (neo)adjuvant taxane-based chemotherapy in older patients: analysis of >4,500 patients from four German randomized breast cancer trials. Breast Cancer Res. 2008;10(5):R77.
220. Battisti NML, Reed MWR, Herbert E, Morgan JL, Collins KA, Ward SE, m.fl. Bridging the Age Gap in breast cancer: Impact of chemotherapy on quality of life in older women with early breast cancer. Eur J Cancer. februar 2021;144:269–80.
221. Magnuson A, Sedrak MS, Gross CP, Tew WP, Klepin HD, Wildes TM, m.fl. Development and Validation of a Risk Tool for Predicting Severe Toxicity in Older Adults Receiving Chemotherapy for Early-Stage Breast Cancer. J Clin Oncol. 20. februar 2021;39(6):608–18.
222. 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.
223. Gralow JR, Barlow WE, Paterson AHG, M'iao JL, Lew DL, Stopeck AT, m.fl. Phase III Randomized Trial of Bisphosphonates as Adjuvant Therapy in Breast Cancer: S0307. J Natl Cancer Inst. 1. juli 2020;112(7):698–707.
224. Friedl TWP, Fehm T, Müller V, Lichtenegger W, Blohmer J, Lorenz R, m.fl. Prognosis of Patients With Early Breast Cancer Receiving 5 Years vs 2 Years of Adjuvant Bisphosphonate Treatment: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 1. august 2021;7(8):1149–57.
225. Beltran-Bless AA, Clemons MJ, Fesl C, Greil R, Pond GR, Balic M, m.fl. Does the number of 6-monthly adjuvant zoledronate infusions received affect treatment efficacy for early breast cancer? A sub-study of ABCSG-12. European Journal of Cancer. februar 2023;180:108–16.
226. Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, Luschin-Ebengreuth G, Knauer M, Moik M, m.fl. Zoledronic acid combined with adjuvant endocrine therapy of tamoxifen versus anastrozol plus ovarian function suppression in premenopausal early breast cancer: final analysis of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 12. Ann Oncol. februar 2015;26(2):313–20.
227. Eisen A, Somerfield MR, Accordino MK, Blanchette PS, Clemons MJ, Dhesy-Thind S, m.fl. Use of Adjuvant Bisphosphonates and Other Bone-Modifying Agents in Breast Cancer: ASCO-OH (CCO) Guideline Update. J Clin Oncol. 1. marts 2022;40(7):787–800.
228. Coleman RE, Collinson M, Gregory W, Marshall H, Bell R, Dodwell D, m.fl. Benefits and risks of adjuvant treatment with zoledronic acid in stage II/III breast cancer. 10 years follow-up of the AZURE

randomized clinical trial (BIG 01/04). J Bone Oncol. november 2018;13:123–35.
229. Coleman R, Cameron D, Dodwell D, Bell R, Wilson C, Rathbone E, m.fl. Adjuvant zoledronic acid in patients with early breast cancer: final efficacy analysis of the AZURE (BIG 01/04) randomised open-label phase 3 trial. Lancet Oncol. august 2014;15(9):997–1006.
230. O'Carrigan B, Wong MH, Willson ML, Stockler MR, Pavlakis N, Goodwin A. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 30. oktober 2017 [henvist 27. august 2019];2017(10). Tilgængelig hos: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6485886/
231. Gnant M, Pfeiler G, Steger GG, Egle D, Greil R, Fitzal F, m.fl. Adjuvant denosumab in postmenopausal patients with hormone receptor-positive breast cancer (ABCSG-18): disease-free survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. marts 2019;20(3):339–51.
232. Coleman R, Finkelstein DM, Barrios C, Martin M, Iwata H, Hegg R, m.fl. Adjuvant denosumab in early breast cancer (D-CARE): an international, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. januar 2020;21(1):60–72.
233. Perrone F, De Laurentiis M, De Placido S, Orditura M, Cinieri S, Riccardi F, m.fl. Adjuvant zoledronic acid and letrozole plus ovarian function suppression in premenopausal breast cancer: HOBOE phase 3 randomised trial. European Journal of Cancer. september 2019;118:178–86.
234. Postmenopausal osteoporose - Dansk Endokrinologisk Selskab [Internet]. [henvist 20. november 2020]. Tilgængelig hos: https://endocrinology.dk/nbv/calcium-og-knoglemetabolisme/postmenopausal-osteoporose/
235. Song M. Dental care for patients taking antiresorptive drugs: a literature review. Restor Dent Endod. november 2019;44(4):e42.
236. Ripamonti CI, Maniezzo M, Campa T, Fagnoni E, Brunelli C, Saibene G, m.fl. Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. Ann Oncol. januar 2009;20(1):137–45.
237. Dimopoulos MA, Kastritis E, Bamia C, Melakopoulos I, Gika D, Roussou M, m.fl. Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. Ann Oncol. januar 2009;20(1):117–20.
238. Otto S, Pautke C, Van den Wyngaert T, Niepel D, Schiødt M. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases. Cancer Treat Rev. september 2018;69:177–87.
239. 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.
240. 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.
241. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. Lancet. 3. oktober 2015;386(10001):1341–52.
242. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Clarke M, Coates AS, Darby SC, Davies C, Gelber RD, m.fl. Adjuvant chemotherapy in oestrogen-receptor-poor breast cancer: patient-level meta-analysis of randomised trials. Lancet. 5. januar 2008;371(9606):29–40.
243. 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.
244. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ, m.fl. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. Ann Oncol. oktober

2005;16(10):1569–83.
245. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ, 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.
246. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ, 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.
247. 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.
248. Curigliano G, Burstein HJ, P Winer E, Gnant M, Dubsky P, Loibl S, m.fl. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. Ann Oncol. 1. august 2017;28(8):1700–12.

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 fra 2021 om udvælgelse, systemiskbehandling af tidlig og metastaserende brystkræft - samt i udenlandske retningslinjer. Desuden – gældende for alle afsnit – en litteratursøgning – der blev udført i juni 2023 via PubMed, 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 tidsskrifter 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) (2,9,28,29,63,222,239–242) og St. Gallen konsensus (165,243–248).
Evidensgradueringen bygger på Oxford-skalaen (Oxford Centre for Evidence Medicine – Levels of Evidence (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.

Rationale

Rationalet for anbefalingerne retningslinjen igennem: Er at reducere risikoen for tilbagefald og død af brystkræft – med færrest mulige bivirkninger og senfølger, men i visse tilfælde også derudover at øge muligheden for et mindre kirurgisk indgreb.
Som hovedregel, er der lagt vægt på metaanalyser og systematiske review. Fordele - DFS/OS – er hele tiden vurderet i forhold til bivirkninger og potentiel morbiditet. I de tilfælde, hvor der findes data vedr. livskvalitet og/eller patientpræferencer – er disse medtaget.

Bemærkninger og overvejelser

For at der på baggrund af evidensgennemgangen, kan opnås den maximale forventede behandlingseffekt, er det vigtigt – at den (neo)adjuverende kemoterapi påbegyndes på et reelt informeret grundlag.

Behandlingen af brystkræft er blevet tiltagende kompleks, og det er derfor vigtigt, at en onkolog med specialviden sammen med patienten, finder frem til den mest – for patienten meningsfulde adjuverende behandling. Oftest

er der flere kombinationsmuligheder i spil - og fordele ved evt. fravalg af hele eller dele af behandlingen, bør derfor varetages af en onkolog med specialist viden.
Informationen til patienten og evt. pårørende kan enten ske traditionelt - altså ved en specielt uddannet læge på en onkologisk afdeling eller organiseres som gruppeundervisning 1-2 gange om ugen i form af en samlet gennemgang af baggrund for anbefalinger, bivirkninger mv. - af en onkolog eller en erfaren brystkræftsygeplejersker, hvor man så efterfølgende får en mere specifik og individuel information baseret på den enkelte patients sygdomskarakteristika og eventuel komorbiditet via den onkologiske læge.
Idet en del patienter kan udvikle bivirkninger, er mulighed for opfølgning via læge/sygeplejerske af betydning for compliance.
Desuden er det af afgørende betydning, at bivirkninger og effekten af behandlingen løbende monitoreres – dvs. indberettes til DBCG mhp at kunne foretage løbende korrektioner af behandlingsregimer og anbefalinger.

Interessentinvolvering

Der har ikke været involvering af andre DMCG'ere eller interessegrupper i arbejdet. Men som det fremgår nedenfor, har retningslinjen været til høring i DBCG's Retningslineudvalg (dec. 2023, september 2024), hvor der er patientrepræsentation fra patientorganisationen Brystkræftforeningen

Høring

Har ikke været i ekstern høring.

Godkendelse

Faglig godkendelse: Retningslinjen har været til høring i DBCG's Retningslineudvalg (dec. 2023, september 2024), hvor der er patientrepræsentation fra patientorganisationen Brystkræftforeningen og er herefter tiltrådt af DBCG's bestyrelse.
Administrativ godkendelse: 21. oktober 2024.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Der vurderes ikke at være anbefalinger i den aktuelle retningslinje, der udløser betydelige merudgifter, tværtimod, vil en reduktion af bisfosfonat behandlingsvarigheden fra 4 til 3 år, medføre et ikke ubetydeligt mindre ressourcetræk i de danske afdelinger.

Behov for yderligere forskning

Først og fremmest mulighed for systematisk og nationalt, at indsamle alle data der vedr. systemisk behandling af tidlig brystkræft – med henblik på, efterfølgende at kunne analysere og publicerer behandlingseffekt og bivirkninger i forskellige undergrupper af patienter. Dette for 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.

Der er behov for forskning der

- undersøger, om man ved ex. genomisk suptype bestemmelse (i tumor og i evt. lymfeknudemetastase(r), bedre kan forudsige, hvem der har gavn af den mere intensiverede præoperativ behandling.
- undersøger, hvor mange patienter, der får NACT på baggrund af tumorstørrelse og/eller lymfeknude status – stratificeret iht. til deres ER og HER2-status, der opnår bedre kosmese, mindre aksilindgreb, konvertering fra mastektomi til brystbevarende operation og mindre strålebehandling.
- afdække graden af senfølger efter immunbaseret behandling
- afdækker omfanget af akutte bivirkninger og senfølger relateret til systemisk behandling – og forskning i afhjælpning af disse.
- afdækker om gen-sekventering kan give brystkræftpatienter nye behandlingsmuligheder og adgang til internationale protokollerede behandlinger.
- undersøger om de nye behandlingsmuligheder dokumenteret i fase 3 undersøgelser også overordnet set giver samme gevinst i daglig praksis
- undersøger om der nationalt foregår en systematisk information vedr. fordele og ulemper vedr. systemisk behandling baseret på bedst muligt grundlag og delt beslutningstagen. Og hvis ikke, laves forskning, der bedst muligt hjælper med at identificerer problemer og løsningsforslag.

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

Forfattere og habilitet

Der er ingen formel førsteforfatter – alle nedenstående har bidraget – hele MU DBCG samt de øvrige skrivegrupper (se nedenfor) har godkendt i konsensus.

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/

Oplægget til og færdigudarbejdelse af denne retningslinje:
Systemisk behandling af brystkræft – II
Præoperativ og adjuverende systemisk behandling af tidlig brystkræft

- Signe Borgquist, professor, overlæge, ph.d. Kræftafdelingen, Aarhus Universitetshospital
  Ingen interessekonflikt
- Overlæge Vesna Glavicic *Næstved* Sygehus *Onkologisk* afdeling *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*
- Christina Annette Bjerre, Klinisk Onkologi, afdelingslæge, ph.d. Onkologisk Klinik, Rigshospitalet *For detaljerede samarbejdsrelationer henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside*
- Jeanette D Rønlev, Klinisk Onkologi, overlæge, ph.d. Onkologisk Afdeling, Odense Universitetshospital Ingen interessekonflikt
- Erik Hugger Jacobsen, Klinisk Onkologi, overlæge, Onkologisk Afdeling, Sønderborg Sygehus *For detaljerede samarbejdsrelationer henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside*
- Sophie Dufraise Yammeni, Klinisk Onkologi, afdelingslæge, Onkologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital *For detaljerede samarbejdsrelationer henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside*
- Anders Bonde Jensen, professor, overlæge, ph.d. Kræftafdelingen, Aarhus Universitetshospital *For detaljerede samarbejdsrelationer henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside*

Oplægget til og færdigudarbejdelse af øvrige retningslinjer:
Systemisk behandling af brystkræft – I
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*

Systemisk behandling af brystkræft – III
Palliativ og systemisk behandling af metastaserende brystkræft (MBC)

- Anders Bonde Jensen, Klinisk Onkologi, professor, overlæge, ph.d. Kræftafdelingen, Aarhus Universitetshospital *For detaljerede samarbejdsrelationer henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside*
- Erik Hugger Jacobsen, Klinisk Onkologi, overlæge, Onkologisk Afdeling, Vejle Sygehus *For detaljerede samarbejdsrelationer henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside*
- Iben Kumler, Klinisk Onkologi, overlæge ph.d., Afdeling for Kræftbehandling, Herlev Hospital *Ingen interessekonflikt*
- Jeanette D Rønlev, Klinisk Onkologi, overlæge, ph.d. Onkologisk Afdeling, Odense Universitetshospital Ingen interessekonflikt
- Malgorzata Tuxen, Klinisk Onkologi, overlæge, ph.d., Afdeling for Kræftbehandling, Herlev Hospital *For detaljerede samarbejdsrelationer henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside*
- Eva Harder Brix, Klinisk Onkologi, overlæge, Afdeling for Kræftbehandling, Herlev Hospital *For detaljerede samarbejdsrelationer henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside*
-

Plan for opdatering

Retningslinjerne bliver løbende drøftet i DBCG's medicinske 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

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, så 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 og retningslinjen fra 2021. Retningslinjerne bliver løbende drøftet i DBCG's medicinske udvalg. Næste revision forventes gennemført i 2026.

7. Bilag

Denne retningslinje har ingen bilag.

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.