



Neoadjuverende kemoterapi ved brystkræft

Version 1.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

5. februar 2021 (DMCG)

Administrativ godkendelse

8. februar 2021 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 1. december 2023

INDEKSERING

DGCG, neoadjuverende kemoterapi, brystkræft, mammae cancer

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide).....	2
Udvælgelse til NACT	2
Undersøgelser inden NACT.....	2
Systemiske behandlingsregimer.....	2
Monitorering under behandling	3
Præoperativ billeddiagnostisk vurdering.....	3
Kirurgisk behandling efter NACT	4
Lokoregional strålebehandling efter NACT og kirurgi	5
Opfølgning efter NACT	5
2. Introduktion	6
3. Grundlag	7
Udvælgelse til NACT	7
Undersøgelser inden NACT.....	8
Systemiske behandlingsregimer.....	11
Monitorering under behandling	11
Præoperativ billeddiagnostisk vurdering.....	12
Kirurgisk behandling efter NACT	15
Lokoregional strålebehandling efter NACT og kirurgi	25
Opfølgning efter NACT	27
4. Referencer	28
5. Metode	35
6. Monitoreringsplan.....	36
7. Bilag	36
8. Om denne kliniske retningslinje.....	37

1. anbefalinger (Quick guide)

Udvælgelse til NACT

1. Patienter som kan være kandidater til NACT diskuteres på MDT konference (D).
2. NACT kan tilbydes patienter, der vurderes at være kandidater til adjuverende kemoterapi og histologisk påvist invasivt c. mammae af ikke-lobulær type, og som har klinisk tumorstadiet klassificeret som (A):
 - T2 (2.0 cm < tumor ≤ 5.0 cm), N0-N1
 - N1 sygdom
3. NACT kan under særlige omstændigheder tilbydes patienter med N0 tumorer under 2 cm af ikke-lobulær type, der på MDT vurderes at være kandidater til kemoterapi, hvis det skønnes at præoperativ behandling er gunstig for patienten (B).

Undersøgelser inden NACT

4. Tumorstørrelse vurderes ved ultralydsskanning i forbindelse med den initiale kliniske mammografi (B).
 - Histologisk subtype samt receptorstatus afklares på grovnålsbiopsi (A).
 - Der anlægges markør i tumor
5. Inden NACT foretages MR-mammografi (B).
6. Der udføres ikke sentinel node (SN) procedure før NACT (A). Ved ultrasonisk suspekterede lymfeknuder i aksillen foretages nålebiopsi af den mest suspekterede, tilgængelige lymfeknude ultralydsvejledt. Ved maligne tumorceller anlægges markør i den biopterede lymfeknude (B).

Systemiske behandlingsregimer

7. Den systemiske behandling ved NACT følger retningslinjerne for systemisk behandling generelt (A).

Monitorering under behandling

8. Responseevaluering udføres med MR-mammografien efter 2. serie og afhængigt af behandlingsrespons evt. efter 4. serie NACT samt præoperativt (B).
9. Responseevaluering udføres iht. Modificeret RECIST kriterier (B):
 - **Komplet respons:** Fuldstændig svind af alle læsioner
 - **Partielt respons:** $\geq 50\%$ reduktion i diameter af indeks tumor eller 25-50% reduktion i tumor + forbedring af opladningskurver
 - **Minimalt respons:** 25 - $\leq 50\%$ reduktion i tumorstørrelse uden forbedring af opladningskurver
 - **Progression:** nyttilkommen sygdom eller $>25\%$ øgning i tumorstørrelse
10. Behandlingsrespons vurderes af klinikere ud fra den billeddiagnostiske responseevaluering og klinisk undersøgelse (D).
 - Ved klinisk komplet respons (CR) (både i T og N site), fortsættes behandlingen som planlagt (D).
 - Ved klinisk partielt respons (PR), fortsætter behandlingen som planlagt. Ved 'no change' og operabel patient, kan behandlingen fortsætte under tæt monitorering. Dette forudsætter vurdering ved MDT-konference.
 - Ved progressiv sygdom (PD) skiftes regime, og hvis det er PD efter skift af behandling, kan det vælges at give patienten præoperativ strålebehandling ([link til LABC-retningslinjer](#)), hvis operation ikke kan lade sig gøre.

Præoperativ billeddiagnostisk vurdering

11. MR-mammografi udføres før operation mhp. operationsplanlægning (B).
12. Præoperative tumormål udmåles på MR-mammografien som længste tumormål inklusive "skip lesions" (B).
13. Selv en beskeden opladning på MR-mammografien svarende til initiale tumorlokalisering betragtes som tegn på residual sygdom (B).
14. Hos patienter, der var klinisk node positive før NACT, udføres ultralydsscanning af aksillen efter NACT med FNA fra suspekterede lymfeknuder (B).

- Som alternativ til præoperativ UL med FNA fra suspekterede lymfeknuder kan der foretages frysemikroskopi på SN og den markerede lymfeknude peroperativt

Kirurgisk behandling efter NACT

15. Der udføres kirurgi i brystet efter samme principper som ved primær operation (A).
16. Ved billedmæssig komplet respons resekeres et vævsstykke med en radius på ca. 1 cm omkring den anlagte markør, forudsat at denne var placeret i centrum af tumor (C).
17. Excision af suspekterede/maligne mikroforkalkninger set på mammografi udføres, trods evt. manglende opladning på MR efter NACT (B).
18. Hos patienter, der er klinisk og ultrasonisk node negative før NACT, udføres aksilstatuering med SN procedure efter NACT (A).
19. Hos patienter, der var klinisk node positive før NACT, men klinisk node negative efter NACT udføres aksilstatuering med SN procedure og fjernelse af markeret lymfeknude efter NACT (B).
20. Hvis den markerede lymfeknude ikke kan identificeres efter NACT, bør der foretages aksilrømning (B).
21. Aksilrømning udføres hos alle med maligne tumorceller i lymfeknuderne efter NACT (B).
22. Responsvurdering foretages med Residual Cancer Burden (RCB) (A).
23. Operation kan foretages 7 – 10 dage efter sidste kemoterapi ved ugentlig behandling, og 3-4 uger efter sidste kemoterapi, hvis denne gives med 3 ugers interval, forudsat normalisering af biokemiske parametre (B).
 - Patienter, der har modtaget kemoterapi, har som følge heraf en grad af immunologisk/metabolisk dysfunktion, og patienterne bør derfor screenes herfor
24. Operation foretages senest 4 uger efter sidste kemoterapi ved ugentlig behandling, og senest 6 uger efter sidste kemoterapi, hvis denne gives med 3 ugers interval (B).

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

Lokoregional strålebehandling efter NACT og kirurgi

26. Efter NACT og kirurgisk behandling for brystkræft (uanset patologisk responsgrad), anbefales strålebehandling efter samme princip som ved primær kirurgi (A):

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

Opfølgning efter NACT

27. Opfølgningsprogrammet efter et behandlingsforløb med NACT er det samme som ved primær kirurgi efterfulgt af adjuverende behandling og starter ved afslutningen af den initiale behandling (A).
28. 12 mdr. efter operationen udføres klinisk mammografi med UL af aksillen (D).

2. Introduktion

Formål

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

Formålet med retningslinjen for neoadjuverende behandling (NACT) er dels at optimere mulighederne for brystbevarende operation ved down-sizing af tumor i brystet, dels at øge chancen for et mindre omfattende aksilindgreb ved down-staging af aksillen.

Ydermere giver NACT mulighed for tæt monitorering af kemofølsomhed med mulighed for skift til anden behandling eller give strålebehandling eller fremrykke kirurgi ved manglende effekt. Dette fører til større individualisering af kemoterapiforløb. Et andet formål med NACT er at opnå prognostisk information efter kirurgi og dermed tilbyde individualiseret forløb med tillæg af adjuverende behandling til patienter som ikke opnår komplet pCR. For visse subtyper tillægges således adjuverende behandling ved restsygdom efter NACT.

Patientgruppe

Denne retningslinje er gældende for alle patientforløb for tidlig brystkræft (DC50), hvor der planlægges kemoterapi. Kandidater til NACT drøftes ved multidisciplinær (MDT) konference (Se "Udvælgelse til NACT").

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

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

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen.

3. Grundlag

Udvælgelse til NACT

1. **Patienter som kan være kandidater til NACT diskuteres på MDT konference (D).**
2. **NACT kan tilbydes patienter, der vurderes at være kandidater til adjuverende kemoterapi og histologisk påvist invasivt c. mammae af ikke-lobulær type, og som har klinisk tumorstadie klassificeret som (A):**
 - T2 (2.0 cm < tumor ≤ 5.0 cm), N0-N1
 - N1 sygdom
3. **NACT kan under særlige omstændigheder tilbydes patienter med N0 tumorer under 2 cm af ikke-lobulær type, der på MDT vurderes at være kandidater til kemoterapi, hvis det skønnes at præoperativ behandling er gunstig for patienten (B).**

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingerne baseres på 1 meta-analyse, 2 poolede analyser med data fra hhv. 12 og 9 prospektive, randomiserede studier, 1 nationalt database studie, 1 prospektivt randomiseret studie, 1 prospektivt studie, samt 1 retrospektivt studie.

En metaanalyse med langtidsdata fra Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) inkluderede individuelle data fra 4756 kvinder i 10 randomiserede studier (1983-2002) (1)[1a].

Neoadjuverende kemoterapi (NACT) blev sammenlignet med samme kemoterapi givet adjuverende. Median opfølgning var 9 år. I studierne indgik knap 800 kvinder med T1 tumorer. Kvinder som blev randomiseret til neoadjuverende behandling opnåede hos 69 % partiel eller komplet respons. Patienter som gennemgik NACT opnåede hyppigere brystbevarende operation 65 % vs. 49 %. Efter 15 år var der ingen forskel i overlevelse mellem neoadjuverende og adjuverende kemoterapi, men NACT var associeret med en øget risiko for lokalrecidiv på 5,5% (CI 2,4-8,6) ved 15 år. I to af studierne blev en del kvinder dog ikke tilbudt bryst kirurgi, hvis der var komplet respons efter NACT. I disse to studier sås den største øgning af lokale recidiver. Ser man udelukkende på de 8 studier, hvor alle patienter blev tilbudt operation efter NACT, er forskellen i lokalt recidiv på 10 år 3,2% (CI 0,6-5,8, 15,1% vs 11,9%) (1)[1a].

Opnåelse af pCR i aksillen er konsistent påvist i flere studier (2-4). Overordnet ligger pCR raten i aksillen på omkring 40% dog med betydelig variation afhængig af subtype. F. eks sås i et amerikansk nationalt databasestudie blandt 12,965 kvinder med lymfeknude positiv brystkræft en pCR rate i aksillen på 21,8% blandt ER+/HER2- tumorer, hvorimod pCR raten var 66,4% blandt de ER-/HER2+ tumorer (4).

En større poollet analyse med data fra 12 studier (11.955 patienter) viste generelt, at patologisk komplet respons (pCR) var positivt associeret med event free survival (EFS) (HR 0,49 CI 0,33-0,71) og overall survival (OS) (0,43, 0,23-0,71), men blandt subtyperne HER2 positiv samt triple negativ brystkræft (TNBC) var sammenhængen endnu stærkere. For patienter behandlet med trastuzumab var HR for EFS og OS på hhv. 0,15 (CI 0,09–0,27) og 0,08 (0,03, 0,22) og for patienter med TNBC hhv. 0,24 (CI 0,18–0,33) og 0,16 (0,11–0,25) (5)[1a].

På denne baggrund er der intet der taler imod at tilbyde kvinder, som er kandidater til vanlig postoperativ kemoterapi, NACT med henblik på at forbedre det kosmetiske resultat af efterfølgende operation samt mulighed for aksilbesparende indgreb. Derudover giver NACT mulighed for supplerende adjuverende behandling til patienter med dårligt respons (6, 7).

Dog har to studier vist, at patienter med lobulær brystkræft synes at have dårligere respons på NACT og bør derfor ikke tilbydes denne behandling (8, 9)[2b]

Mht tumorer under 2 cm (T1) findes der sparsom evidens for effekten af NACT, dog indgik der i metaanalysen ca. 800 patienter med T1 tumorer, og det må således konkluderes, at hos patienter med T1 tumorer som vurderes at have gavn af kemoterapi, er der intet der taler imod at give behandlingen som NACT [2b].

Patientværdier og præferencer

Hos flertallet af patienter vil en brystbevarende operation være at foretrække fremfor mastektomi, såfremt dette ikke kompromitterer patientens chance for helbredelse.

Rationale

Formålet med NACT er at mindske kræftknuden i brystet og lymfeknuderne mhp at optimere det kirurgisk resultat. Efter NACT vil flere patienter kunne tilbydes brystbevarende operation, og chancen for at undgå aksilrømning øges. Ydermere giver NACT mulighed for tæt monitorering af kemofølsomhed med mulighed for skift til anden kemoterapi behandling eller fremrykke kirurgi ved manglende effekt. Dette fører til større individualisering i kemoterapiforløbet.

Et andet formål med NACT er at opnå prognostisk information efter kirurgi og dermed tilbyde individualiseret forløb med tillæg af adjuverende behandling til patienter, som ikke opnår komplet pCR. For subtyperne HER2+ og HER2-/ER- har studier vist forbedret overlevelse ved tillæg af adjuverende behandling hos patienter, som havde restsygdom efter NACT (6, 7).

Bemærkninger og overvejelser

Anbefalingerne bygger på internationale ESMO og St. Gallen retningslinjer (10, 11).

Undersøgelser inden NACT

- 4. Tumorstørrelse vurderes ved ultralydsskanning i forbindelse med den initiale kliniske mammografi (B).**
 - Histologisk subtype samt receptorstatus afklares på grovnålsbiopsi (A).**

- Der anlægges markør i tumor

5. Inden NACT foretages MR-mammografi (B).

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingerne baseres på 6 systematiske reviews heraf en multinational "state of the art" artikel med gennemgang af 161 artikler, et multinationalt position paper vedr. rekommandationer for MR-mammografi, en oversigtartikel af principperne for brug af MR-mammografi samt på 9 prospektive og 4 retrospektive studier.

Kriteriet for udvælgelse til NACT hviler primært på tumorstørrelsen. Tumorstørrelsen vurderes ved ultralydsscanning (UL) i forbindelse med den kliniske mammografi. Flere prospektive studier har samstemmende vist, at UL er mere akkurat end mammografi ved bedømmelsen tumorstørrelse (12-14). Begge undersøgelser kan underestimere tumorstørrelsen (12-15) [1b], [2b].

Hos patienter, hvor der planlægges NACT, afklares histologisk subtype samt receptorstatus på grovnålsbiopsi (Der henvises til retningslinjer for [patologi](#)) og markør anlægges i tumor (Der henvises til [Kirurgisk behandling](#) efter NACT punkt 2).

Et stort antal studier har vist, at MR-mammografi er den mest sensitive metode til at påvise invasiv brystkræft og er sammenlignelig eller i nogle tilfælde bedre end mammografi til at detektere DCIS (16-19). MR-mammografi kan identificere DCIS uden mikroforkalkninger på mammografi (20, 21) [1b], [2b].

I et prospektivt studie udført på to centre med inklusion af 593 patienter påvistes, at MR har en signifikant højere sensitivitet end konventionel radiologi for detektion af DCIS, og at sensitiviteten er højest (91,7%) ved udbredte DCIS og ved lavt differentierede DCIS (21) [1b].

MR-mammografi giver mulighed for at vurdere både størrelse, udbredelse og mikrovaskulære egenskaber. Adskillige studier har vist, at MR-mammografi er bedre til at vurdere behandlingsrespons end klinisk undersøgelse, mammografi eller ultralydsscanning, og at MR-mammografi er velegnet til tidligt i behandlingsforløbet at forudsige behandlingsrespons (16-19, 22-25). [1b], [2a], [2b]. Hvis MR-mammografi vælges som monitoreringsmodalitet, skal der altid foreligge en MR-mammografi forud for NACT. Er behandlingen startet uden en forudgående MR-mammografi, må behandlingsrespons monitoreres med klinisk mammografi.

Ved kontraindikation mod MR vurderes og monitoreres patienten med klinisk mammografi, inklusive ultralydsscanning eller med kontrast forstærket spektral mammografi. Kontrast forstærket mammografi er en ny metode, som i en række prospektive studier i sammenligning med MR-mammografi har vist sig ligeværdig med MR og at være et godt alternativ til MR ved kontraindikationer (26-29)[1b]. Lav energi mammografien optaget i forbindelse med kontrastmammografien har vist sig i flere prospektive studier at kunne erstatte de vanlige digitale mammografioptagelser (29-31)[1b], [2b].

Patientværdier og rationale

Monitorering under behandling giver mulighed for en individualiseret vurdering af behandlingseffekt in vivo og dermed en personaliseret behandling. For at kunne monitorere skal der ved monitorering benyttes samme metode (MR- mammografi eller klinisk mammografi), som ved den primære diagnostik.

Bemærkninger og overvejelser

Kandidater til NACT (Se "Udvælgelse til NACT") drøftes ved MDT-konference. Resultatet af MR-mammografien kan evt. føre til, at der træffes beslutning om, at NACT ikke er indiceret.

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

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

Litteratur og evidensgennemgang

Der henvises til [Kirurgisk behandling](#) efter NACT, punkt 3, 4 og 5.

Patientværdier og – præferencer

Der henvises til [Kirurgisk behandling](#) efter NACT, punkt 3, 4 og 5.

Rationale

Hvis der er mistanke om metastaser i aksillen ved ultralyd (UL), og dette bekræftes ved FNA/grovnålsbiopsi fra den suspekterede lymfeknude før NACT (maligne tumorceller), skal der foretages UL-vejledt markering af den afficerede lymfeknude, således at man efter NACT kan sikre sig, at en metastatisk lymfeknude analyseres med henblik på respons af behandling.

Der henvises i øvrigt til [Kirurgisk behandling](#) efter NACT, punkt 3, 4 og 5.

Bemærkninger og overvejelser

Der findes flere anvendelige markeringsmetoder af suspekt lymfeknude, så som coil-markering med efterfølgende markering af den coil-markerede lymfeknude efter NACT med radioaktivt jodkorn eller Franks Nåle markering eller markering med radioaktivt jod-korn før NACT (kræver tilladelse fra SIS) (32). Der foreligger ikke tilstrækkelig evidens for at anbefale en af disse metoder frem for en anden.

Systemiske behandlingsregimer

7. Den systemiske behandling ved NACT følger retningslinjerne for systemisk behandling generelt (A).

Der henvises til DBCGs retningslinjer, kap 6, hvor den [systemiske behandling](#) beskrives systematisk.

Monitorering under behandling

8. Responseevaluering udføres med MR-mammografien efter 2. serie og afhængigt af behandlingsrespons evt. efter 4. serie NACT samt præoperativt (B).

9. Responseevaluering udføres iht. Modifieret RECIST kriterier (B):

- **Komplet respons:** Fuldstændig svind af alle læsioner
- **Partielt respons:** $\geq 50\%$ reduktion i diameter af indeks tumor eller 25-50% reduktion i tumor + forbedring af opladningskurver
- **Minimalt respons:** 25 - $\leq 50\%$ reduktion i tumorstørrelse uden forbedring af opladningskurver
- **Progression:** nytilkommen sygdom eller $>25\%$ øgning i tumorstørrelse

10. Behandlingsrespons vurderes af klinikere ud fra den billeddiagnostiske responseevaluering og klinisk undersøgelse (D).

- Ved klinisk komplet respons (CR) (både i T og N site), fortsættes behandlingen som planlagt (D).
- Ved klinisk partielt respons (PR), fortsætter behandlingen som planlagt. Ved 'no change' og operabel patient, kan behandlingen fortsætte under tæt monitorering. Dette forudsætter vurdering ved MDT-konference.
- Ved progressiv sygdom (PD) skiftes regime, og hvis det er PD efter skift af behandling, kan det vælges at give patienten præoperativ strålebehandling (link til LABC-retningslinjer), hvis operation ikke kan lade sig gøre.

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingerne baseres på 8 systematiske reviews, heraf en multinational "state of the art" artikel med gennemgang af 161 artikler, en oversigtartikel af principperne for brug af MR-mammografi, et multinationalt position paper vedr. rekommandationer for MR-mammografi og Guidelines for RECIST evaluering. Desuden 2 lærebøger i MR-mammografi, 4 prospektive studier heraf et stort multicenter studie og et retrospektivt arbejde med gennemgang af 166 tumores hos patienter behandlet med NACT over en fem-årsperiode.

Der er ingen konsensus om responseevaluering med MR-mammografi efter NACT, men billeddiagnostisk evaluering af solide tumores udføres sædvanligvis iht. RECIST guidelines (33)[2a]. Reponseevaluering i henhold til RECIST 1.1 er: Komplet respons: alle billeddiagnostiske fund forsvundet. Progression: $\geq 20\%$ forøgelse i tumordiameter og/eller nyttilkomne læsioner. Partielt respons $\geq 30\%$ reduktion i tumordiameter. Ingen ændring: Fortsat residual tumor, uændret i størrelse (34). Men RECIST kriterierne tager ikke højde for MR-mammografiens muligheder for at vurdere ændringer i mikrovaskulære egenskaber i tumor (19)[2a]. Flere studier har således vist, at foruden tumorstørrelsesreduktion er affladning af den dynamiske kurve og aftagende signalintensitet i tumor tegn på respons (19, 35, 36)[1b], [2a]. En lidt ældre lærebog i MR-mammografi (37) anbefaler således, at ved responseevaluering vurderet på MR vurderes respons som regression af tumorstørrelse på $\geq 25\%$ og aftagende kontrast opladning samt affladning af dynamisk kurve. Ved manglende kinetisk respons ses ingen affladning af den initiale dynamiske kurve eller reduktion i maksimale intensitet. En anden forskergruppe har i et retrospektivt studie med vurdering af serielle MR-skanninger af 166 cancere efter 2. og 4. serie NACT benyttet en "Modificeret RECIST" og fundet en signifikant korrelation til patologisk respons og har desuden fundet, at MR-evalueringen efter 2. serie er den mest sensitive prædikator for patologisk respons. I den Modificerede RECIST tages højde for MR-mammografiens mulighed for at vurdere det kinetiske respons, og partielt respons defineres som 50% reduktion i diameter af indeks tumor eller 25-50% reduktion i tumor + forbedring af opladningskurver; minimalt respons defineres som 25-50% reduktion i tumorstørrelse uden forbedring af opladningskurver og progression defineres som nyttilkommen sygdom eller 25% øgning i tumorstørrelse (25)[2b]. Selv en beskeden kontrastopladning lokaliseret sv.t. initiale tumorlokalisering skal betragtes som tegn på residual sygdom (18)[2a]. Et stort prospektivt multinationalt studie (ACRIN 6657, Spy-1 Trial) påviste, at udmåling af tumorvolumen så tidligt som efter en serie var effektiv til at forudsige recidiv fri overlevelse (22)[1b]. En høj temporal opløselighed på MR-scanneren (≤ 120 s/sekvens) er nødvendig for at kunne vurdere den dynamiske ændring (18)[2a]. Et stort antal studier har vist, at MR-mammografi er bedre end klinisk undersøgelse, mammografi og ultralydsskanning til at vurdere behandlingsrespons, og at MR-mammografi er velegnet til tidligt i behandlingsforløbet at forudsige behandlingsrespons (16-20, 22-25, 35, 36, 38) [1b], [2a], [2b].

Patientværdier og rationale

Monitorering under behandling giver mulighed for en individualiseret vurdering af behandlingseffekt in vivo og skift af behandlingsregime ved manglende respons.

Bemærkninger og overvejelser

Ingen.

Præoperativ billeddiagnostisk vurdering

11. MR-mammografi udføres før operation mhp. operationsplanlægning (B).

12. Præoperative tumormål udmåles på MR-mammografien som længste tumormål inklusive "skip lesions" (B).

13. Selv en beskeden opladning på MR-mammografien svarende til initiale tumorlokalisering betragtes som tegn på residual sygdom (B).

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingerne baseres på to store systematiske reviews af hhv. 64 og 109 artikler, fem prospektive multicenter studier, 4 single center prospektive studier, et multicenter retrospektivt studie og 3 single center retrospektive studier.

MR-mammografi har i adskillige studier vist sig at være bedre end klinisk undersøgelse, mammografi og ultralydsscanning til at vurdere residualtumor, men MR kan såvel under- som overestimere residualtumor (23, 38-44)[2a], [2b], [1a], [1b]. I et prospektivt, multicenter studie med inklusion af 201 patienter fandtes imidlertid, at ultralydsscanning kan være mindst lige så god som MR ved tumorudmåling efter NACT, men både MR og ultralydsscanning er dårligst ved hormonreceptor-positive tumores (45)[1b]. Et andet prospektivt studie med inklusion af 50 NACT-patienter fandt, at MR-udmåling af tumor korrelerer signifikant bedre med pCR end mammografi, tomosyntese og automatiseret ultralydsundersøgelse (ABUS) (41)[1b].

En række studier har vist, at MR er mest præcis ved ER/HER2 negative og HER2-positive tumores og er mindst sikker ved vurdering af den residuale tumorstørrelse ved højt differentierede, ved ER-positive og ved tumores med diffus "ikke-masse" kontrastoplading på den initiale MR-mammografi (23, 38-43, 45-47)[2a], [2b], [1a], [1b]. MR er meget præcis ved tumorer med tydelig afgrænsning og koncentrisk skrumpning efter NACT, men er ikke præcis ved tumorer, som bryder op i små foci og spredte celler/clusters (lobulære carcinomer, HER2-neg. carcinomer).

I et retrospektivt multicenter studie fra 8 centre af MR's værdi som prædikator for patologisk respons hos NACT-patienter med inklusion af 746 patienter påvises, at over all accuracy for pCR prædiktion ved MR var 74%, og at den højeste NPV var hos de Triple negative (60%) (39)[2b]. I et retrospektivt studie af korrelationen af rCR ved MR og pCR med inklusion af 716 NACT-patienter fandtes, at PPV-positiv af MR er højest ved ER neg./HER pos. subtyper (57,6%), hvorimod PPV er lav ved ER pos./HER2 neg. subtyper (12%), og at rCR på MR derfor skal benyttes forsigtigt på ER++/HER2 negative subtyper (22)[1b].

Selv en beskeden kontrastoplading lokaliseret sv.t. initiale tumorlokalisering skal betragtes som tegn på residual sygdom (38)[2a].

Et prospektivt studie med 265 NACT-patienter fandt, at MR generelt er værdifuld til at prædikere pCR efter NACT, men accuracy varierer betydeligt med subtype. Accuracy var højest hos de Triple negative subtyper, men residual læsion på MR var en pålidelig markør for non-pCR for lumbinale subtype (43)[1b].

I et stort prospektivt multicenter studie (ACRIN Trial 6657, opfølgning på ACRIN 6657 SPY-Trial fra 2012) med inklusion af 138 kvinder sammenlignedes fire præoperative målemetoder (længste tumormål på mammografi, længste tumormål på MR, største diameter ved palpation og funktionel tumor volumen på MR). Resultatet var, at længste tumordiameter på MR, inkluderende "skip lesions" uden kontrastoplading, korrelerer bedst til

patologiudmåling (47)[1b], i modsætning til det tidligere ACIN 6657 SPY-Trial fra 2012, hvor man fandt at tumorvolumen korrelerede med pCR (22)[1b].

Radiologisk komplet respons (rCR) på MR er en prædikator for sygdomsfri overlevelse, selv i tilfælde, hvor der ikke er pCR (48, 49) I ACIN 6657 SPY-Trial fra 2016 påvist, at funktionel tumorvolumen udmålt på MR er en stærkere prædikator for sygdomsfri overlevelse end pCR (48)[1b].

I en retrospektiv gennemgang med data på opfølgning af 246 NACT-patienters MR, blindet for det histopatologiske resultat, påvist, at præoperativ MR ikke akkurat kan forudse pCR, specielt ikke ved hormonreceptor positive tumores, men at rCR er stærkt associeret med en favorabel sygdomsfri og over all overlevelse (49)[2b].

Patientværdier og rationale

Såvel radiologisk (rCR) som patologisk komplet respons (pCR) er en prædikator for sygdomsfri overlevelse. Præoperativ billeddiagnostik er af betydning for planlægning af operation.

14. Hos patienter, der var klinisk node positive før NACT, udføres ultralydsscanning af aksillen efter NACT med FNA fra suspekterede lymfeknuder (B).

- **Som alternativ til præoperativ UL med FNA fra suspekterede lymfeknuder kan der foretages frysemikroskopi på SN og den markerede lymfeknude peroperativt**

Litteratur og evidensgennemgang

Anvendelsen af præoperativ UL og FNA fra suspekterede lymfeknuder varierer i de eksisterende studier over aksilstatuering med SN procedure og eventuelt fjernelse af markeret lymfeknude efter NACT hos patienter, der var node positive før NACT. I det tyske SENTINA studie anvendes UL og FNA til re-statuering af aksillen efter NACT (50) mens re-statuering af aksillen ikke er beskrevet i ACOSOG Z1071 studiet (51), GANEA2 studiet (52) og SN-FNAC studiet (53). Der eksisterer kun et prospektivt registerstudie, der har undersøgt nøjagtigheden af præoperativ UL med FNA fra suspekterede lymfeknuder hos denne gruppe patienter (54). Studiet inkluderer i alt 50 patienter og finder at præoperativ UL med FNA fra suspekterede lymfeknuder har en sensitivitet på 42,4% og en specificitet på 100%.til at diagnosticere patienter, der fortsat er node positive efter NACT [2c].

Patientværdier og præferencer

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

Rationale

Se patientværdier og præferencer.

Bemærkninger og overvejelser

To-stadieoperation kan ligeledes undgås, hvis der laves frysemikroskopi på SN og den markerede lymfeknude peroperativt, som alternativ til præoperativ UL med FNA fra suspekterede lymfeknuder.

Kirurgisk behandling efter NACT

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

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen baseres på 2 metaanalyser, 4 retrospektive databasestudier og 1 PROM-studie. Vedrørende makrovurdering og receptorbestemmelse henvises til kapitel 3 om retningslinjer for Patologi.

Heterogenitet i tumor medfører heterogen respons på kemoterapi og giver en pletvis tumorreduktion ('swiss cheese pattern'), der kan resultere i multifokale læsioner (55, 56). Dette ses i op mod 39% af tilfældene med respons på neoadjuverende kemoterapi (57), og har givet overvejelser om øget risiko for lokalt recidiv og anbefalinger om fjernelse af hele det oprindelige tumorområde i disse tilfælde (58).

Risiko for lokalt recidiv efter neoadjuverende kemoterapi beskrives i en metaanalyse fra 2007 (59), hvor man inkluderer 14 prospektive randomiserede studier, 5453 patienter. Der var ingen forskel i risikoen for lokalt recidiv ved kemoterapi givet før operationen sammenlignet med kemoterapi givet efter operationen, ligesom man heller ikke fandt forskel i OS.

En metaanalyse fra 2018 (1)[1a] af individuelle patientdata fra 10 studier inkluderende 4756 patienter fra 1983-2002 med seneste follow-up i 2013 sammenligner risikoen for lokalt recidiv hos patienter, som har fået samme kemoterapi enten før eller efter operation. Risikoen for lokalt recidiv efter 10 år for de 8 studier, hvor alle patienter blev opereret efter den neoadjuverende behandling, var 15.1% ved neoadjuverende kemoterapi vs. 11.9% ved adjuverende kemoterapi, svarende til RR 1.28 [95% CI 1.06 – 1.55] p=0.01. Derimod fandtes ingen øget risiko for fjernmetastaser, død af brystkræft eller død uanset årsag.

Sandsynlige årsager til den øgede risiko for lokalt recidiv ved neoadjuverende behandling angives i analysen at være en større andel af brystbevarende operationer i den neoadjuverede gruppe sammenholdt med kirurgiske vanskeligheder ved at lokalisere tumor efter behandling, "swiss cheese pattern"-tumorreduktion og forskelle i adjuverende strålebehandling. Faktorer, der ikke er undersøgt for i analysen. Det anføres, at for de fleste patienter, som fik brystbevarende operation, var der planlagt strålebehandling, men der er ingen tal for om, denne strålebehandling faktisk blev gennemført.

Fitzal et al. (60) foretog en retrospektiv analyse af prospektivt indsamlede data over alle kvinder, som gennemførte neoadjuverende kemoterapi i 1995 – 2007 på Medical University Vienna, hvor der var taget stilling til operative muligheder inden neoadjuverende kemoterapi, og som ikke havde progression under

behandlingen, i alt 308 patienter. Man fandt ingen forskel i 'Local Recurrence Free Survival' (LRFS) mellem mastektomi og brystbevarende operation (5 år: 91% vs. 89%; $P = 0.92$).

I gruppen, hvor man inden behandling havde fundet indikation for mastektomi (110 ptt.), fandt man ingen forskel i LRFS mellem dem, som endte ud med brystbevarende operation, og dem, som fik mastektomi, hvis der kunne påvises patologisk respons (i større eller mindre grad). Hvis der derimod ikke kunne påvises patologisk respons, faldt LRFS, når man havde udført brystbevarende operation (kun 6 ptt.) fremfor mastektomi.

Wimmer et al. (61) undersøgte størrelse af resektionsrand i forhold til LRFS på 406 patienter med invasive duktable karcinomer, der alle fik foretaget brystbevarende operation efter neoadjuverende kemoterapi i årene 1994 – 2014, median follow-up på 84.3 mdr. 11.8% måtte re-reseceres, inden man havde opnået frie resektionsrande defineret som 'tumor not on ink'. Alle præparater blev evalueret af en patolog og klassificeret i tre grupper: $R \leq 1\text{ mm}$, $R > 1\text{ mm}$ og RX (= pCR i mamma, ingen rest tumor). Man fandt ingen forskel i 5 års LRFS, DFS eller OS, men en ikke signifikant trend henimod bedre DFS og OS for patienter med pCR i mamma.

Choi et al. (62)[2b] har foretaget et lignende retrospektivt studie på 382 patienter behandlet med neoadjuverende kemoterapi og brystbevarende operation i perioden 2002 – 2014. Man fandt ingen forskel i LRFS, DFS og OS hverken for resektionsrande $\leq 2\text{ mm}$ vs. $> 2\text{ mm}$ eller resektionsrande $\leq 1\text{ mm}$ vs. $> 2\text{ mm}$. I begge studier har patienterne fået strålebehandling, men indikationen for boost fremgår ikke.

Patientværdier og –præferencer

Baseret på erfaring ønsker de fleste patienter at bevare brystet, hvor det ikke øger risikoen for lokalt recidiv eller forringer prognosen.

I et PROM-studie fra 2019 (10)[1b] har man undersøgt 59 kvinder, som fik tilbudt NACT med spørgeskemaer før og efter beslutningen om behandling, i perioden mellem kemoterapi/operation samt 12 mdr. efter diagnosen. De kun 7 kvinder, der valgte operation med adjuverende kemoterapi, var mere ængstelige ved baseline og var mindre tilfredse med deres beslutning end de kvinder, der valgte NACT.

Rationale

I anbefalingen lægges vægt på, at DFS og OS er den samme for neoadjuverende som for adjuverende kemoterapi uanset operationstype.

Studier med længst follow-up benytter andre behandlingsregimer end dem, der benyttes i dag. De nyere regimer har generelt nedsat risikoen for lokalt recidiv. Således viser et dansk studie (63) udgået fra DBCG med over 11900 patienter opereret med brystbevarende operation "up front" i årene 2000 – 2009, at 5.9% udvikler lokalt recidiv indenfor 9 år. Dette er en halvering af risikoen rapporteret for den adjuverede gruppe i ovennævnte metaanalyse. Man må antage et lignende fald for den neoadjuverede gruppe.

Der er ikke konsensus om, hvilke kriterier, der skal ligge til grund for at kunne foretage brystbevarende operation efter NACT hos patienter med tidlig operabel brystkræft, og denne problematik er ej heller beskrevet i de enkelte studier. Variation i selektionen til brystbevarende kirurgi kan forklare, hvorfor nogle studier finder øget risiko for lokalt recidiv ved NACT og andre ikke. I nogle af de tidlige studier undlod man helt at foretage operation efter NACT, hvis der klinisk og billedmæssigt var komplet respons, og i de studier var risikoen for

lokalt recidiv størst (1). Studier med længst follow-up benytter desuden andre behandlingsregimer end dem, der benyttes i dag.

Tegn til 'swiss cheese pattern'-respons, ingen respons/tegn på progression samt multifokalitet i flere kvadranter bør derfor indgå i overvejelserne på den multidisciplinære konference (MDT) over, hvorvidt en patient er kandidat til brystbevarende operation.

Når det beslutes, at patienten er egnet til brystbevarende operation, er der i de to retrospektive studier ikke evidens for, at en øget resektionsrand nedsætter risikoen for lokalt recidiv.

Bemærkninger og overvejelser

Ved radikal operation i henhold til ovenstående, men med frie resektionsrande < 2 mm, vil den rekommanderede strålebehandling ofte ændres. Der kan derfor være tilfælde, hvor reresektion foretrækkes trods den opnåede rekommanderede radikalitet.

Der henvises til kapitel 5 angående indikationer for [postoperativ strålebehandling](#), specielt anvendelse og dosis af boost.

Makrovurdering af resektater efter NACT kan foretages efter aftale. Receptorstatus gentages efter behandling, hvis der er resttumørvæv.

Der henvises til kapitel 3 om retningslinjer for [Patologi](#).

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

Litteratur og evidensgennemgang

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

Patientværdier og – præferencer

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

Rationale

Der opnås pCR hos op mod 15-45% af patienter, der gennemgår NACT, afhængig af tumortype (58). De højeste responsrater ses ved triple negativ og HER2 positiv sygdom. Dette vil ofte, men ikke altid, være forudgået af et billedmæssigt komplet respons. I de tilfælde, hvor der billedmæssigt efter neoadjuverende kemoterapi ikke længere er synlige tilbageværende tegn på tumor, er formålet med operationen at sikre, at der også er et komplet patologisk respons, idet efterladt tumørvæv er forbundet med høj risiko for lokalt recidiv.

Imidlertid er det ikke muligt ud fra den foreliggende litteratur at definere en mindste størrelse på brystresektatet. DBCG har i den situation valgt at definere kravet til lumpektomien som minimum en kugle med en radius af 1 cm med centrum i den anlagte coil, forudsat, at denne var placeret i centrum af tumor. Operationsplanlægning drøftes ved multidisciplinær teamkonference (MDT).

Bemærkninger og overvejelser

Globalt pågår diverse studier med henblik på at finde andre metoder til at sikre pCR end kirurgi. Der er dog endnu ingen studier, hvor metoderne har været forsøgt.

17. Excision af suspekter/maligne mikroforkalkninger set på mammografi udføres, trods evt. manglende opladning på MR efter NACT (B).

Litteratur og evidensgennemgang

I et stort prospektivt studie påvises, at MR har en signifikant højere sensitivitet end konventionel radiologi for detektion af DCIS med en over all sensitivitet for DCIS på 84,9% (21). I en retrospektiv undersøgelse af 90 patienter med præ- og post behandlings MR og mammografiske påviste mikroforkalkninger samt post NACT histopatologi blev imidlertid fundet, at manglende opladning på MR efter NACT ikke er tilstrækkeligt sikkert til at undlade excision af suspekter/maligne mikroforkalkninger set på mammografi (64).

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

Litteratur og evidensgennemgang

Fem metaanalyser har undersøgt detektionsraten for SN efter NACT. Disse inkluderer hhv. 27 studier med 2198 patienter (65)[1a], 21 studier med 1273 patienter (66)[1a], 24 studier med 1799 patienter (67)[1a], 10 studier med 449 patienter (68)[1a] og 16 studier med 1456 patienter (69)[1a] i analyserne. Der findes i alle fem metaanalyser en høj detektionsrate på hhv. 90,9%, 90%, 89,6%, 94,4% og 96%. SN proceduren må derfor anses for gennemførlig efter NACT.

Tre af metaanalyserne inkluderer både cN0 og cN1 patienter, og finder en falsk negativ rate (FNR) på 8 - 12% hvis SN proceduren udføres efter NACT (65-67). Dette er væsentligt højere end hvad der accepteres for SN proceduren ved primær operativ behandling af brystkræft. FNR varierer dog mellem patienter med cN0 og cN1 sygdom før NACT. Metaanalysen af Tan et al fra 2011, som udelukkende inkluderer patienter med cN0 sygdom efter NACT (68), finder en FNR på 7,4%. En nyere metaanalyse fra 2016 af Geng et al (69)[1a] inkluderer udelukkende patienter, der var cN0 før NACT og finder en FNR på 6%. Det største enkeltcenter studie i denne metaanalyse er et retrospektivt studie, der inkluderer 575 patienter og sammenligner FNR for SN proceduren efter NACT hos patienter, der er cN0 før NACT, med FNR for SN proceduren ved primær kirurgi. Studiet finder en FNR på 5,9% for SN efter NACT, hvilket ikke er signifikant forskelligt fra FNR for patienter i studiet med SN proceduren ved primær kirurgi, hvor FNR er 4,1% (70)[2b]. I det prospektive franske multicenter studie, GANEA2, blev 419 klinisk node negative patienter udelukkende aksilstatueret med SN proceduren efter NACT. Der blev kun observeret et aksilrecidiv efter 3 års follow-up (52).

FNR for SN proceduren udført efter NACT hos patienter der er cN0 før NACT er således ikke højere end for SN proceduren ved primær kirurgi. Det anses derfor for sikkert at udføre aksilstatuering med SN procedure efter NACT hos patienter der er cN0 før NACT.

Det anbefales derfor at udføre SN proceduren efter NACT hos patienter der er cN0 før NACT.

Patientværdier og –præferencer

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

Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at aksilrømning er forbundet med betydelige senfølger (71). Da SN proceduren efter NACT, hos patienter der er cN0 før NACT har tilstrækkelig lav FNR, kan det gøres uden at det forringer prognosen.

Bemærkninger og overvejelser

Ingen.

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

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

Litteratur og evidensgennemgang

Der er publiceret fire prospektive studier, der undersøger sikkerheden af SN proceduren efter NACT hos patienter, der er cN1- N2 med biopsi-verificeret spredning til aksillens lymfeknuder før NACT. I det amerikanske ACOSOC Z1071 studie havde 687 brystkræft patienter med biopsi-verificerede metastaser til aksillen før NACT efterfølgende cN0 sygdom og fik foretaget SN procedure og aksilrømning. Detektionsraten var 92,9% og FNR 12,6% (2). I det tyske SENTINA studie havde en gruppe på 360 patienter biopsiverificerede metastaser til aksillen før NACT og efterfølgende cN0 sygdom. I denne gruppe fandt man en detektionsrate på 80% og en FNR på 14% ved den efterfølgende SN procedure og aksilrømning (50). Det Canadiske SN-FNAC studie inkluderede 153 patienter og fandt en SN detektionsrate på 87,6% og en FNR på 13,3% (53). FNR kunne dog sænkes til 9,6%, hvis patienter med isolerede tumorceller i SN betragtes som node positive. I det franske GANEA2 studie blev der inkluderet 351 patienter som var klinisk node positive før NACT, som blev statueret med SN procedure og aksilrømning efter NACT. Detektionsraten var 79,5% og FNR var 11,9% (52). Der er i alle fire studier en tendens til en lavere FNR, hvis der fjernes flere SN, samt ved brug af to tracere. Det er dog ofte ikke teknisk muligt at fjerne mere end 1 – 2 SN under operationen, hvorved FNR ikke bliver tilstrækkelig lav. Endelig viser en metaanalyse over 19 studier med i alt 3398 patienter med node-positiv aksil før NACT, en detektionsrate for SN proceduren efter NACT på 91% samt en FNR på 13% (72)[1a]. Senest er der i 2019 publiceret yderligere en metaanalyse over 17 studier og samlet 2154 patienter, som undersøger detektionsraten og FNR for SN proceduren hos patienter der er cN+ før NACT. Metaanalysen inkluderer bl.a.

de ovennævnte studier. Detektionsraten var 89% og FNR var 17% (73)[1a]. FNR ligger i både metaanalyser og i de fire prospektive studier væsentlig højere, end hvad der accepteres for SN proceduren ved primær operativ behandling [1a].

Studier tyder på, at en ny metode med en markering og fjernelse af den lymfeknude, der er positiv før NACT, sammen med SN efter NACT (kaldet targeted axillary dissection (TAD)) kan sænke FNR for aksilstatuering efter NACT til samme niveau eller lavere som for SN proceduren ved primær kirurgi.

Der eksisterer fortsat kun få små enkeltcenterstudier, der har undersøgt denne metode, og ikke alle undersøger FNR.

Caudle et al inkluderede i alt 85 patienter i et prospektivt studie med TAD og efterfølgende aksilrømning. Markering blev foretaget med coil af den mest suspekte lymfeknude før NACT og efterfølgende markering af den coil-markerede lymfeknude med radioaktivt jodkorn efter NACT. FNR var 2% for TAD proceduren (74). Hartmann et al inkluderede 30 patienter i et prospektivt studie over TAD efter NACT (72). Den coil-markerede lymfeknude blev efter NACT markeret UL-vejledt eller mammografisk med Franks nål. Det lykkedes kun at fjerne den coil-markerede lymfeknude hos 17 patienter (56%). FNR for TAD var i dette studie 0%. I et studie af Siso et al inkluderedes 46 patienter med colimarkering af den positive lymfeknude før NACT. Den coil-markerede lymfeknude blev efter NACT fjernet UL-vejledt hos 96% af patienterne. 35 patienter fik samtidig foretaget SN procedure og efterfølgende aksilrømning og indgik i ILINA studiet, som netop har til formål at undersøge FNR for TAD proceduren. FNR var 4,1% (75). I det amerikanske ACOSOG Z0171 studie fik en subgruppe på 127 patienter foretaget colimarkering af den positive lymfeknude før NACT. Der blev ikke foretaget markering af den coil-markerede lymfeknude efter NACT, men hvis coil'en var indeholdt i SN, var FNR for proceduren 7,2% (76). I et hollandsk studie af Donker et al fik 100 patienter foretaget markering af den positive lymfeknude før NACT med radioaktivt jodkorn. Der blev ikke samtidig foretaget SN procedure. Detektionsraten for den markerede lymfeknude var 97% og FNR for proceduren var 7% (77).

Fleere mindre studier har undersøgt detektionsraten efter NACT, for den positive lymfeknude som er markeret før NACT, men angiver ikke FNR for proceduren. Plecha et al inkluderede 67 patienter i et retrospektivt studie (78)[2b]. Markering blev foretaget med coil før NACT og efterfølgende Franks nålmarkering af den coil-markerede lymfeknude. Detektionsraten for den coil-markerede lymfeknude var 97%. I et retrospektivt studie af Nguyen et al inkluderes 25 patienter med coil-markeret lymfeknude før NACT, som efterfølgende blev markeret med radioaktivt jodkorn, enten UL-vejledt (18 patienter) eller CT vejledt (2 patienter). I 5 patienter (20%) kunne den coil-markerede lymfeknude ikke identificeres efter NACT. Endelig blev der i et studie af Diego et al foretaget coil-markering af den positive lymfeknude før NACT hos 30 patienter og efterfølgende radioaktivt jodkornsmarkeret fjernelse efter NACT sammen med SN proceduren. Detektionsraten for den coil-markerede lymfeknude var 97% (29/30 pt) (79)[2b].

Disse studier tyder samlet på at FNR for TAD efter NACT er < 5%, men med en svingende detektionsrate for den markerede lymfeknude. Det er således sikkert at udføre aksilstatuering med TAD efter NACT hos patienter der er klinisk node positive før NACT.

På grund af den høje FNR for SN proceduren alene hos denne patientgruppe bør aksilrømning udføres ved non-detektion af den markerede lymfeknude. FNR for aksilstatuering med fjernelse af den markerede

lymfeknude uden SN procedure er undersøgt i både det hollandske studie (77) samt i studiet af Caudle et al (74). Her var FNR kun hhv. 7% og 4,2%. Dette tyder på, at FNR fortsat er acceptabel lav ved non-detektion af SN, under forudsætning af at den markerede lymfeknude er fjernet og aksilrømning er således ikke indiceret i denne situation.

Patientværdier og – præferencer

Aksilrømning er forbundet med en betydelig risiko for senfølger (71, 80). Aksilstatuering efter NACT vil reducere antallet af aksilrømninger. Patienterne vil fortsat få tilbudt lymfeknude bestråling, men det er vist at denne behandling er forbundet med lavere risiko for senfølger (81), hvilket må være at foretrække. Der blev desuden lagt vægt på, at en aksilstatuering efter NACT vil kunne spare patienten for et operativt indgreb før NACT.

Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at aksilrømning er forbundet med betydelige senfølger (80). Patienter, der konverterer fra N positive før NACT til N negative efter NACT, kan spares en aksilrømning. Da TAD efter NACT hos patienter der er cN1 før NACT har tilstrækkelig lav FNR, kan det gøres uden at det forringer prognosen.

Bemærkninger og overvejelser

Der eksisterer fortsat kun få enkeltcenterstudier, der undersøger FNR for aksilstatuering med TAD efter NACT, som hver inkluderer under 100 patienter. Der bør derfor fortsat foregå en monitorering af denne patientgruppe. Der findes flere anvendelige markeringsmetoder af suspekt lymfeknude, så som coil-markering med efterfølgende markering af den coil-markerede lymfeknude efter NACT med radioaktivt jodkorn eller Franks Nåle eller markering med radioaktivt jod-korn før NACT (kræver tilladelse fra SIS). Der foreligger ikke tilstrækkelig evidens for at anbefale en af disse metoder frem for en anden. Studier har vist meget varierende detektionsrate for den markerede lymfeknude. Der er behov for fremtidige studier omkring optimering af markeringsmetoden, så der kan opnås en høj detektionsrate, således at patienter der bliver node negative efter NACT kan spares for en aksilrømning.

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

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingerne er baseret på et stort randomiseret studium og et stort retrospektivt kohortestudium. Tilbageværende tumorbævn i lymfeknuder efter NACT anses for at repræsentere kemoterapi-resistent sygdom, og patienter, hvor noget sådant kan påvises, har en dårligere overlevelse. Det er således vist i det amerikanske NSABP B18 studium, hvor der randomiseredes mellem adjuverende og neoadjuverende kemoterapi, at patienter med såvel makro- som mikrometastaser (< 2 mm) og såkaldte mini-mikrometastaser (< 1 mm) efter NACT havde en sammenlignelig dårligere overlevelse, som var signifikant dårligere end overlevelsen hos patienter, der efter NACT var node negative (82)[1b]. Det er også påvist, at patienter med mikrometastaser og isolerede tumorceller (ITC) efter NACT også har en høj forekomst af non-SN metastaser (83). I det retrospektive kohortestudium på 702 patienter fra MSKCC, fandt man således non-SN-metastaser

hos 64% af de patienter, der havde mikrometastaser i SN og hos 17% i gruppen med alene ITC i SN [2b]. Det skal dog nævnes, at resultatet i ITC-gruppen var baseret på små tal (1 af 6 patienter).

Der er ikke evidens for, at man kan tillade sig at undlade at foretage aksilrømning hos patienter, der efter NACT har påviselig tumorvækst i lymfeknuder (ITC eller mikrometastaser). Der er i Italien et ikke-randomiseret studium (NEONOD 2), hvor man udfører aksilrømning ved makrometastaser i SN, men ikke yderligere operation eller anden regional behandling hos patienter med ITC eller mikrometastaser (84). Flere studier har fokus mod at erstatte aksilrømning med strålebehandling, som i AMAROS studiet (81), ved begrænset tilstedeværelse af tumor i SN. I det amerikanske ALLIANCE A011 202 studium (ClinicalTrials.gov identifier: NCT01901094), randomiseres patienter med mikro- eller makrometastaser til ikke yderligere operation med level I aksilbestråling eller aksilrømning. Patienter med ITC behandles som node negative. Der er planlagt indgang af 2900 patienter i studiet, som har recidivfri overlevelse som endemål. TAXIS trial er et sammenligneligt studium, der er aktivt i Schweiz, Østrig, Ungarn og Italien (ClinicalTrials.gov identifier: NCT03513614). Heri indgår ITC dog også i randomiseringen. Med baggrund i bl.a. SENOMAC studiet er der planlagt yderligere et studium, hvor der randomiseres mellem aksilrømning og aksillær bestråling af level I ved metastaser i SN (ITC, mikro- og makrometastaser) efter NACT. Dette studium er ikke aktivt endnu.

Spørgsmålet om håndtering af aksillen ved node positivitet efter NACT er ikke specifikt inddraget i ret mange internationale guidelines. Det er således ikke omtalt i hverken de tyske AGO-guidelines (46)[5] eller de engelske NICE-guidelines (85)[5]. Derimod er der taget specifik stilling til spørgsmålet i en helt ny engelsk retningslinje om NACT udgivet af the Association of Breast Surgery, Faculty of Clinical Oncology, og the Royal College of Radiologists (86). Heri anbefales aksilrømning ved tilstedeværelse af tumor i SN efter NACT. Man vurderer, at der på nuværende tidspunkt ikke er evidens for at handle anderledes, og således er aksilbestråling ikke et gyldigt alternativ.

Patientværdier og – præferencer

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

Rationale

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

Bemærkninger og overvejelser

Anbefalingen ligger helt i tråd med hidtidig praksis på området. Opmærksomheden vil være rettet mod udfaldet af de foreliggende randomiserede studier, og det anbefales, at DBCG bidrager til et af disse studier. Enhver form for spredning til lymfeknude efter NACT skal af patologerne kodes: Metastase, karcinom.

22. Responsvurdering foretages med Residual Cancer Burden (RCB) (A).

Litteratur- og evidensgennemgang

End-point for både neoadjuverende og præoperativ medicinsk behandling er komplet patologisk respons (pCR), hvilket indebærer komplet tumorsvind vurderet på operationspræparatet, dog kan der være DCIS og/eller karinvasion tilstede. Der må ikke være restmetastase i aksil eller SN (87). pCR er en uafhængig prognostisk faktor hos patienter, der har modtaget neoadjuverende behandling, men i flere studier findes dog kun pCR i op til 10 – 20% (5) af de behandlede patienter, og der er derfor et behov for en mere differentieret gradering af behandlingsrespons for bedre at kunne vurdere den enkelte patients behov for supplerende behandling. Internationalt er flere klassifikationssystemer beskrevet med henblik på at vurdere tumorrespons uden dog at nogen af disse har opnået status som anbefalet standard (88).

Responsgradering

Residual cancer burden (RCB) estimeres ud fra rutinemæssige patologiske præparater af det primære brysttumor sted og de regionale lymfeknuder efter afslutningen af NACT. Seks variable er inkluderet i en beregningsformel (tumordiameter i 2 dimensioner, procent af invasive tumorceller i de todimensionelle område, procent af DCIS i området, antal lymfeknuder med tumorspredning og diameter af største metastase (89-91)).

Den beregnede RCB indeks værdi kan også kategoriseres som 1 af 4 RCB klasser:

- RCB - 0 (komplet respons)
- RCB - I (minimal residual sygdom)
- RCB - II (moderat residual sygdom)
- RCB - III (ekstensiv residual sygdom)

RCB beregningen foretages på det relevante patologiskema ved indtastning i DBCG, når man kender den endelige aksilstatus

Anbefalingerne bygger på flere metaanalyser, som har bekræftet at Residual Cancer Burden respons vurdering efter NACT er en vigtig prognostisk markør uafhængig af molekylær subtype for recidiv fri overlevelse og general overlevelse (89-91)[1a]. Der henvises i øvrigt til Retningslinjer for [Patologi](#), Kap 3,7.

23. Operation kan foretages 7 – 10 dage efter sidste kemoterapi ved ugentlig behandling, og 3-4 uger efter sidste kemoterapi, hvis denne gives med 3 ugers interval, forudsat normalisering af biokemiske parametre (B).

- **Patienter, der har modtaget kemoterapi, har som følge heraf en grad af immunologisk/metabolisk dysfunktion, og patienterne bør derfor screenes herfor**

24. Operation foretages senest 4 uger efter sidste kemoterapi ved ugentlig behandling, og senest 6 uger efter sidste kemoterapi, hvis denne gives med 3 ugers interval (B).

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen bygger på 3 retrospektive kohortestudier.

Der foreligger kun sparsom evidens for det optimale tidsinterval mellem NACT og operation.

Et retrospektivt studie fra 2019 inkluderede 832 patienter hvoraf 88 fik NACT. Patienterne i NACT gruppen blev inddelt i tre undergrupper efter længden af tidsinterval mellem NACT og operation (< 4 uger, 4 – 6 uger, >6 uger). Man fandt ingen signifikant forskel i komplikationsraten mellem grupperne (92)[2c]. Et andet retrospektivt studie fra 2019 inkluderede 429 patienter, hvoraf 122 fik NACT. Der blev ikke fundet signifikant forskel i komplikationsraten hos patienter, der blev opereret >/< 4 uger efter NACT (93)[2c]. Ingen af studierne viste således øget komplikationsrate ved kort interval mellem NACT og operation.

Studier har dog vist, at patienter, der har modtaget kemoterapi, har metabolisk dysfunktion i nogen grad og dette kan persistere op til 1 år efter kemoterapi. Dette kan omfatte cardiac dysfunction (94-96) og metabolisk syndrom (f.eks. hypertension, dyslipidæmi, forstyrret glucose-metabolisme og øget inflammation) (95-98). Man bør derfor sikre sig rimeligt helingspotentiale ved at evaluere knoglemarvsfunktionen før operation (hbg, trombocytter og leukocyttal (inkl differentialtælling). Ydermere bør patienterne screenes præoperativt med elektrokardiografi, måling af LDL og faste blodsukker. Signifikant påvirkning af ovenstående parametre kan forde, at man afstår fra et udvidet indgreb, som f.eks primær brystrekonstruktion (PBR).

Der eksisterer kun et enkelt retrospektivt studie som har undersøgt den prognostiske betydning af længden af tidsinterval mellem NACT og operation. Studiet inkluderede 1101 patienter, som blev inddelt i tre grupper efter længden af tidsinterval: 335 patienter opereret indenfor 4 uger efter afsluttet NACT, 524 patienter opereret mellem 4 – 6 uger efter afsluttet NACT, og 242 patienter opereret > 6 uger efter afsluttet NACT. Der blev ikke fundet signifikant forskel på recidiv-fri overlevelse eller overall survival. Dog var der en tendens til ringere overlevelse, hvis patienterne blev opereret > 8 uger efter afsluttet NACT. Det skal bemærkes, at patienterne blev behandlet mellem 1995 – 2007, og behandlingen svarer derfor ikke til de moderne behandlingsregimer for NACT. Der var desuden ikke anført, hvad der var årsag til eventuel forsinkelse af operation (99)[2c].

På grund af den manglende evidens for den prognostiske betydning af forlænget tidsinterval mellem NACT og operation, støtter anbefalingen om operation indenfor 4 – 6 uger sig også til evidensen for den prognostiske betydning af forsinket adjuverende behandling efter operation. Her viser et retrospektivt Hollandsk studie fra 2019 over 3016 patienter med triple negativ brystkræft en forringet 10 års overlevelse, hvis den adjuverende behandling opstartes senere end 30 dage post-operativt (100)[2c]. Et større amerikansk registerstudie over 351.505 patienter fra National Cancer Database publiceret i 2020 viser tilsvarende en tiltagende forringet overlevelse pr måneds forsinkelse af primær kirurgi (HR 1,1, p<0,0001) Denne forringelse var ikke signifikant forskellig for de forskellige subtyper (101)[2c].

Patientværdier og præferencer

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

Rationale

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

Bemærkninger og overvejelser

Ingen.

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

Litteratur- og evidensgennemgang Der henvises til retningslinje for [Kirurgisk behandling](#), anbefaling 15.

Lokoregional strålebehandling efter NACT og kirurgi

26. Efter NACT og kirurgisk behandling for brystkræft (uanset patologisk responsgrad), anbefales strålebehandling efter samme princip som ved primær kirurgi (A):

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

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen bygger på internationale retningslinjer. Der er data fra meta-analyse vedrørende effekten af postlumpektomi strålebehandling (102), og fra et senere randomiseret studie ved lymfeknude positiv sygdom (103). Herudover er ESTRO guidelines for mamma RT benyttet (104). Der er medtaget et enkelt studie vedrørende LRR ved NACT (3)[1b]. Endvidere er medtaget data fra et retrospektivt studie vedrørende effekten af RT efter NACT (105)[4].

Det primære sygdomsstadium, valg af operation efter NACT og den histopatologiske undersøgelse har betydning for hvilken strålebehandling (RT), patienten skal tilbydes. Respons på NACT har ikke i sig selv betydning for, om der gives strålebehandling eller ej. Det er sygdomsstadiet, der har betydning. Er patienten således med N1 sygdom forud for NACT og/eller med restsygdom eller behandlingsrespons i lymfeknuder efter NACT, giver det anledning til lokoregional strålebehandling.

Da de fleste patienter opnår mulighed for lumpektomi efter NACT, er der primært medtaget litteratur vedrørende postlumpektomi RT, hvorimod der for litteratur vedrørende postmastektomi RT henvises til Kapitel 14 vedrørende lokoregional fremskreden brystkræft.

Effekten af adjuverende postlumpektomi strålebehandling er veldokumenteret (102)[1a].

Effekten af adjuverende lokoregional RT efter lumpektomi ved lymfeknude positiv sygdom er undersøgt i MA20 studiet, hvor kvinder efter brystbevarende operation fra 2000-2007 (85% N1) blev randomiseret til

postlumpektomi RT med eller uden inklusion af regionære lymfeknude stationer. Der var forbedret 10 års sygdomsfri overlevelse fra 77% (ingen regional RT) til 82% (med regional RT) (103)[1b].

Ved aksillær mikrometastase og ITC og ved negativ SN med tegn på tidligere metastase vurderes der at have været tale om makrometastatisk sygdom før NACT, og retningslinjerne for efterfølgende behandling tager derfor udgangspunkt i makrometastatisk sygdom.

Der forligger ingen evidens for, at dosis og antal fraktioner skal ændres på baggrund af patologisk respons i brystet efter NACT. Kriterierne for boost er de samme som ved primær lumpektomi. Boost volumen er baseret på clips i tumorkaviteten (104) og tumorstørrelse efter endt NACT. Boost dosis er ikke afhængig af patologisk responsgrad.

I NSABP-B 18 studiet (3) blev der konstateret flere tilbagefald i brystet ved lumpektomi efter NACT end hos patienter, der initialt var kandidater til lumpektomi (15.9% vs. 9.9%). Man kan dog ikke ud fra disse data udlede, at boost volumen skal øges til præ-NACT volumen af tumor [1b].

I den kombinerede analyse af NSABP-B18 og B-27 studierne for patienter, der blev opereret med lumpektomi efter NACT, var hovedparten af de loco-regionale recidiver (LRR) lokale recidiver (LR), hvor der hos patienter > 50 år var fra 5.2%-8.7% med LR, mens risikoen for LR var fra 6.9%-13.6% hos patienter yngre end 50 år. Hos lumpektomerede patienter > 50 år, blev der ikke fundet noget sammenhæng mellem LR og graden af patologisk respons, mens der hos de unge patienter var en trend mod flere LR ved aftagende patologisk respons og resttumor i lymfeknuder. Regionalt tilbagefald blev kun registreret hos 0.5%-2.3% af patienter med klinisk lymfeknude negativ aksil efter lumpektomi og strålebehandling. Regionalt tilbagefald var også lavt hos patienter med klinisk positiv aksil forud for NACT, som efter NACT opnåede pCR i lymfeknuder (0%-2.4%). Graden af patologisk respons i bryst og lymfeknuder påvirkede ikke risikoen for regionalt tilbagefald ved klinisk negativ aksil, mens der hos patienter med klinisk lymfeknude positiv aksil var en højere risiko for regionalt recidiv hos patienter med non pCR i lymfeknuder efter NACT (7.5% - 8.7%) (105) [4].

I AMAROS studiet blev patienter med klinisk N0 og positiv SN randomiseret til enten aksilrømning eller regional RT. Her fandtes ingen forskel på LRR, og der var mindre morbiditet hos den strålebehandlede gruppe (81) [1b]. Der er ingen data, der belyser gevinsten ved loko-regional strålebehandling hos initialt lymfeknude positive patienter, hvor SN er negativ efter NACT, og hvor der ikke er foretaget aksilrømning.

NSABP B-51 studiet, der undersøger effekten af postoperativ strålebehandling, hos patienter med pCR i aksillen efter NACT, er fortsat aktivt (siden august 2013). I dette studie randomiseres patienter med klinisk stadium T1-3 og N1, med dokumenteret positiv aksil lymfeknude (verificeret ved FNA eller grov nålsbiopsi), og som har gennemgået NACT og opnået pCR i aksillen (dokumenteret ved enten SN procedure eller aksilrømning) til strålebehandling eller ej. Patienter med lumpektomi randomiseres til helbryst versus helbryst + regional strålebehandling, og mastektomerede patienter randomiseres til plus/minus loko-regional postmastektomi strålebehandling. Herudover er et andet studium aktivt siden 2013, Alliance 011202 studiet, hvor der som i B-51 studiet inkluderes patienter med tumorstadium T1-3N1, men de randomiseres efter positiv SN til regional RT versus aksilrømning.

Indtil data fra disse studier foreligger, anbefales at følge retningslinjerne for strålebehandling som beskrevet i kap. 5.

Patientværdier og – præferencer

Det tages med i overvejelserne, at evidensen for at udelade strålebehandling ved godt respons på NACT er sparsom, og at det anbefales at følge de samme retningslinjer for RT uanset om kemoterapi er givet som adjuverende eller neoadjuverende behandling. Det antages desuden, at resttumorvæv i lymfeknuder efter NACT eller behandlingsrespons i lymfeknuder er et udtryk for, at der minimum på diagnosetidspunktet har været makrometastase i lymfeknuder, og at der dermed skal gives loko-regional strålebehandling. Da man ikke har data fra randomiserede studier, hvor der er taget højde for respons på NACT, anbefales standard [postoperative strålebehandling](#) til alle patienter, der opfylder DBCG's kriterier for dette iht. kapitel 5.

Rationale

De gældende danske retningslinjer for strålebehandling skal være ens uanset om kemoterapien er givet som neoadjuverende eller adjuverende behandling.

Anbefalingen bygger på internationale retningslinjer. Der er data fra meta-analyse vedrørende effekten af postlumpektomi strålebehandling (102), og fra et senere randomiseret studie ved lymfeknude pos sygdom (103). Herudover er ESTRO guidelines for mamma RT benyttet (104). Der er medtaget et enkelt studie vedrørende LRR ved neoadjuverende kemoterapi (3)[1b]. Endvidere er medtaget data fra et retrospektivt studie vedrørende effekten af RT efter neoadjuverende behandling (105) [4].

Der mangler data fra moderne behandlede patienter.

Opfølgning efter NACT

27. Opfølgningsprogrammet efter et behandlingsforløb med NACT er det samme som ved primær kirurgi efterfulgt af adjuverende behandling og starter ved afslutningen af den initiale behandling (A).

28. 12 mdr. efter operationen udføres klinisk mammografi med UL af aksillen (D).

Litteratur og evidensgennemgang

Der henvises til [kapitel 9](#).

4. Referencer

1. Asselain B, Barlow W, Bartlett J, Bergh J, Bergsten-Nordström E, Bliss J, et al. Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: Meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *The Lancet Oncology*. 2017;19.
2. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA*. 2013;310(14):1455-61.
3. Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margoese RG, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol*. 1997;15(7):2483-93.
4. 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*. 2019;26(11):3517-25.
5. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014;384(9938):164-72.
6. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(7):617-28.
7. Masuda N, Lee S-J, Ohtani S, Im Y-H, Lee E-S, Yokota I, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(22):2147-59.
8. Loibl S, Volz C, Mau C, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, et al. Response and prognosis after neoadjuvant chemotherapy in 1,051 patients with infiltrating lobular breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;144(1):153-62.
9. Nagao T, Kinoshita T, Hojo T, Tsuda H, Tamura K, Fujiwara Y. The differences in the histological types of breast cancer and the response to neoadjuvant chemotherapy: the relationship between the outcome and the clinicopathological characteristics. *Breast*. 2012;21(3):289-95.
10. Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, Dubsy P, Gnant M, Poortmans P, et al. 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. *Ann Oncol*. 2019;30(10):1541-57.
11. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1194-220.
12. Shoma A, Moutamed A, Ameen M, Abdelwahab A. Ultrasound for Accurate Measurement of Invasive Breast Cancer Tumor Size. *The breast journal*. 2006;12:252-6.
13. Hieken TJ, Harrison J, Herreros J, Velasco JM. Correlating sonography, mammography, and pathology in the assessment of breast cancer size. *Am J Surg*. 2001;182(4):351-4.
14. Leddy R, Irshad A, Metcalfe A, Mabalani P, Abid A, Ackerman S, et al. Comparative accuracy of preoperative tumor size assessment on mammography, sonography, and MRI: Is the accuracy affected by breast density or cancer subtype? *Journal of clinical ultrasound : JCU*. 2015;44.
15. Sabek EAS, Salem HT. Technical Factors Affecting Ultrasound Breast Tumor Size as Correlated with Pathological Type. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(11):713.
16. Heywang-Köbrunner SH, Hacker A, Sedlacek S. Magnetic resonance imaging: the evolution of breast imaging. *Breast*. 2013;22 Suppl 2:S77-82.
17. Mann RM, Cho N, Moy L. Breast MRI: State of the Art. *Radiology*. 2019;292(3):520-36.
18. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, Decker T, Federico M, Gilbert FJ, et al. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer*. 2010;46(8):1296-316.

19. Le-Petross HC, Hylton N. Role of breast MR imaging in neoadjuvant chemotherapy. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2010;18(2):249-58, viii-ix.
20. Scott-Moncrieff A, Sullivan ME, Mendelson EB, Wang L. MR imaging appearance of noncalcified and calcified DCIS. *Breast J.* 2018;24(3):343-9.
21. Kuhl CK, Strobel K, Bieling H, Wardelmann E, Kuhn W, Maass N, et al. Impact of Preoperative Breast MR Imaging and MR-guided Surgery on Diagnosis and Surgical Outcome of Women with Invasive Breast Cancer with and without DCIS Component. *Radiology.* 2017;284(3):645-55.
22. Hylton NM, Blume JD, Bernreuter WK, Pisano ED, Rosen MA, Morris EA, et al. Locally advanced breast cancer: MR imaging for prediction of response to neoadjuvant chemotherapy--results from ACRIN 6657/I-SPY TRIAL. *Radiology.* 2012;263(3):663-72.
23. Chen JH, Su MY. Clinical application of magnetic resonance imaging in management of breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy. *Biomed Res Int.* 2013;2013:348167.
24. Dialani V, Chadashvili T, Slanetz PJ. Role of imaging in neoadjuvant therapy for breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(5):1416-24.
25. Fatayer H, Sharma N, Manuel D, Kim B, Keding A, Perren T, et al. Serial MRI scans help in assessing early response to neoadjuvant chemotherapy and tailoring breast cancer treatment. *Eur J Surg Oncol.* 2016;42(7):965-72.
26. Iotti V, Ravaioli S, Vacondio R, Coriani C, Caffarri S, Sghedoni R, et al. Contrast-enhanced spectral mammography in neoadjuvant chemotherapy monitoring: a comparison with breast magnetic resonance imaging. *Breast Cancer Res.* 2017;19(1):106.
27. Fallenberg EM, Dromain C, Diekmann F, Engelken F, Krohn M, Singh JM, et al. Contrast-enhanced spectral mammography versus MRI: Initial results in the detection of breast cancer and assessment of tumour size. *Eur Radiol.* 2014;24(1):256-64.
28. Richter V, Hatterman V, Preibsch H, Bahrs SD, Hahn M, Nikolaou K, et al. Contrast-enhanced spectral mammography in patients with MRI contraindications. *Acta Radiol.* 2018;59(7):798-805.
29. Patel BK, Hilal T, Covington M, Zhang N, Kosiorek HE, Lobbes M, et al. Contrast-Enhanced Spectral Mammography is Comparable to MRI in the Assessment of Residual Breast Cancer Following Neoadjuvant Systemic Therapy. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(5):1350-6.
30. Francescone MA, Jochelson MS, Dershaw DD, Sung JS, Hughes MC, Zheng J, et al. Low energy mammogram obtained in contrast-enhanced digital mammography (CEDM) is comparable to routine full-field digital mammography (FFDM). *Eur J Radiol.* 2014;83(8):1350-5.
31. Lalji UC, Jeukens CR, Houben I, Nelemans PJ, van Engen RE, van Wylick E, et al. Evaluation of low-energy contrast-enhanced spectral mammography images by comparing them to full-field digital mammography using EUREF image quality criteria. *Eur Radiol.* 2015;25(10):2813-20.
32. Green M, Neamonitou F, Vidya R. Conservative Management of Positive Axilla After Neoadjuvant Systemic Therapy-The Need for, and Review of, Techniques Used for Lymph Node Localization. *Clin Breast Cancer.* 2018;18(5):e739-e42.
33. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228-47.
34. Berg WA, Leung J. *Diagnostic Imaging: Breast.* 3rd ed: Elsevier; 2019 4th June.
35. Balu-Maestro C, Chapellier C, Bleuse A, Chanalet I, Chauvel C, Largillier R. Imaging in evaluation of response to neoadjuvant breast cancer treatment benefits of MRI. *Breast Cancer Res Treat.* 2002;72(2):145-52.
36. Rieber A, Brambs HJ, Gabelmann A, Heilmann V, Kreienberg R, Kühn T. Breast MRI for monitoring response of primary breast cancer to neo-adjuvant chemotherapy. *Eur Radiol.* 2002;12(7):1711-9.
37. Fischer U. *Practical MR Mammography.* 2nd ed: Thieme; 2012 April 2012.

38. Lobbes MB, Prevos R, Smidt M, Tjan-Heijnen VC, van Goethem M, Schipper R, et al. The role of magnetic resonance imaging in assessing residual disease and pathologic complete response in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy: a systematic review. *Insights Imaging*. 2013;4(2):163-75.
39. De Los Santos JF, Cantor A, Amos KD, Forero A, Golshan M, Horton JK, et al. Magnetic resonance imaging as a predictor of pathologic response in patients treated with neoadjuvant systemic treatment for operable breast cancer. *Translational Breast Cancer Research Consortium trial 017*. *Cancer*. 2013;119(10):1776-83.
40. Nakahara H, Yasuda Y, Machida E, Maeda Y, Furusawa H, Komaki K, et al. MR and US imaging for breast cancer patients who underwent conservation surgery after neoadjuvant chemotherapy: comparison of triple negative breast cancer and other intrinsic subtypes. *Breast Cancer*. 2011;18(3):152-60.
41. Park J, Chae EY, Cha JH, Shin HJ, Choi WJ, Choi YW, et al. Comparison of mammography, digital breast tomosynthesis, automated breast ultrasound, magnetic resonance imaging in evaluation of residual tumor after neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Radiol*. 2018;108:261-8.
42. Namura M, Tsunoda H, Yagata H, Hayashi N, Yoshida A, Morishita E, et al. Discrepancies Between Pathological Tumor Responses and Estimations of Complete Response by Magnetic Resonance Imaging After Neoadjuvant Chemotherapy Differ by Breast Cancer Subtype. *Clin Breast Cancer*. 2018;18(2):128-34.
43. Fukuda T, Horii R, Gomi N, Miyagi Y, Takahashi S, Ito Y, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging for predicting pathological complete response of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy: association with breast cancer subtype. *Springerplus*. 2016;5:152.
44. Taydaş O, Durhan G, Akpınar MG, Demirkazık FB. Comparison of MRI and US in Tumor Size Evaluation of Breast Cancer Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy. *Eur J Breast Health*. 2019;15(2):119-24.
45. Vriens BE, de Vries B, Lobbes MB, van Gastel SM, van den Berkmoortel FW, Smilde TJ, et al. Ultrasound is at least as good as magnetic resonance imaging in predicting tumour size post-neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Eur J Cancer*. 2016;52:67-76.
46. Liedtke C, Jackisch C, Thill M, Thomssen C, Müller V, Janni W. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2018. *Breast Care (Basel)*. 2018;13(3):196-208.
47. Scheel JR, Kim E, Partridge SC, Lehman CD, Rosen MA, Bernreuter WK, et al. MRI, Clinical Examination, and Mammography for Preoperative Assessment of Residual Disease and Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: ACRIN 6657 Trial. *AJR Am J Roentgenol*. 2018;210(6):1376-85.
48. Hylton NM, Gatsonis CA, Rosen MA, Lehman CD, Newitt DC, Partridge SC, et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: Functional Tumor Volume by MR Imaging Predicts Recurrence-free Survival-Results from the ACRIN 6657/CALGB 150007 I-SPY 1 TRIAL. *Radiology*. 2016;279(1):44-55.
49. Gampenrieder SP, Peer A, Weismann C, Meissnitzer M, Rinnerthaler G, Webhofer J, et al. Radiologic complete response (rCR) in contrast-enhanced magnetic resonance imaging (CE-MRI) after neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer predicts recurrence-free survival but not pathologic complete response (pCR). *Breast Cancer Res*. 2019;21(1):19.
50. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol*. 2013;14(7):609-18.
51. Boughey JC, McCall LM, Ballman KV, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, et al. Tumor biology correlates with rates of breast-conserving surgery and pathologic complete response after neoadjuvant

- chemotherapy for breast cancer: findings from the ACOSOG Z1071 (Alliance) Prospective Multicenter Clinical Trial. *Ann Surg.* 2014;260(4):608-14; discussion 14-6.
52. Classe JM, Loaec C, Gimbergues P, Alran S, de Lara CT, Dupre PF, et al. Sentinel lymph node biopsy without axillary lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy is accurate and safe for selected patients: the GANEA 2 study. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;173(2):343-52.
 53. Boileau JF, Poirier B, Basik M, Holloway CM, Gaboury L, Sideris L, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study. *J Clin Oncol.* 2015;33(3):258-64.
 54. Caudle AS, Kuerer HM, Krishnamurthy S, Shin K, Hobbs BP, Ma J, et al. Feasibility of fine-needle aspiration for assessing responses to chemotherapy in metastatic nodes marked with clips in breast cancer: A prospective registry study. *Cancer.* 2019;125(3):365-73.
 55. Hou Y, Nitta H, Wei L, Banks PM, Portier B, Parwani AV, et al. HER2 intratumoral heterogeneity is independently associated with incomplete response to anti-HER2 neoadjuvant chemotherapy in HER2-positive breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;166(2):447-57.
 56. Rye IH, Trinh A, Saetersdal AB, Nebdal D, Lingjaerde OC, Almendro V, et al. Intratumor heterogeneity defines treatment-resistant HER2+ breast tumors. *Mol Oncol.* 2018;12(11):1838-55.
 57. Wang S, Zhang Y, Yang X, Fan L, Qi X, Chen Q, et al. Shrink pattern of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy and its correlation with clinical pathological factors. *World J Surg Oncol.* 2013;11(1):166.
 58. King TA, Morrow M. Surgical issues in patients with breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015;12(6):335-43.
 59. Mieog JS, van der Hage JA, van de Velde CJ. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. *Br J Surg.* 2007;94(10):1189-200.
 60. Fitzal F, Riedl O, Mittlböck M, Dubsy P, Bartsch R, Steger G, et al. Oncologic safety of breast conserving surgery after tumour downsizing by neoadjuvant therapy: a retrospective single centre cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;127(1):121-8.
 61. Wimmer K, Bolliger M, Bago-Horvath Z, Steger G, Kauer-Dorner D, Helfgott R, et al. Impact of Surgical Margins in Breast Cancer After Preoperative Systemic Chemotherapy on Local Recurrence and Survival. *Ann Surg Oncol.* 2020;27(5):1700-7.
 62. Choi J, Laws A, Hu J, Barry W, Golshan M, King T. Margins in Breast-Conserving Surgery After Neoadjuvant Therapy. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(12):3541-7.
 63. Bodilsen A, Bjerre K, Offersen BV, Vahl P, Amby N, Dixon JM, et al. Importance of margin width in breast-conserving treatment of early breast cancer. *J Surg Oncol.* 2016;113(6):609-15.
 64. Feliciano Y, Mamtani A, Morrow M, Stempel MM, Patil S, Jochelson MS. Do Calcifications Seen on Mammography After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer Always Need to Be Excised? *Annals of surgical oncology.* 2017;24(6):1492-8.
 65. van Deurzen CH, Vriens Be Fau - Tjan-Heijnen VCG, Tjan-Heijnen Vc Fau - van der Wall E, van der Wall E Fau - Albrechts M, Albrechts M Fau - van Hilligersberg R, van Hilligersberg R Fau - Monninkhof EM, et al. Accuracy of sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: a systematic review. (1879-0852 (Electronic)).
 66. Xing Y, Foy M Fau - Cox DD, Cox Dd Fau - Kuerer HM, Kuerer Hm Fau - Hunt KK, Hunt Kk Fau - Cormier JN, Cormier JN. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer. (0007-1323 (Print)).
 67. Kelly AM, Dwamena B Fau - Cronin P, Cronin P Fau - Carlos RC, Carlos RC. Breast cancer sentinel node identification and classification after neoadjuvant chemotherapy-systematic review and meta analysis. (1878-4046 (Electronic)).
 68. Tan VK, Goh BK, Fook-Chong S, Khin LW, Wong WK, Yong WS. The feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy in clinically node-negative patients after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer--a systematic review and meta-analysis. *J Surg Oncol.* 2011;104(1):97-103.

69. Geng C, Chen X, Pan X, Li J. The Feasibility and Accuracy of Sentinel Lymph Node Biopsy in Initially Clinically Node-Negative Breast Cancer after Neoadjuvant Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(9):e0162605.
70. Hunt KK, Yi M, Mittendorf EA, Guerrero C, Babiera GV, Bedrosian I, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy is accurate and reduces the need for axillary dissection in breast cancer patients. *Ann Surg*. 2009;250(4):558-66.
71. Gärtner R, Jensen MB, Nielsen J, Ewertz M, Kroman N, Kehlet H. Prevalence of and factors associated with persistent pain following breast cancer surgery. *Jama*. 2009;302(18):1985-92.
72. El Hage Chehade H, Headon H, Wazir U, Abtar H, Kasem A, Mokbel K. Is sentinel lymph node biopsy indicated in patients with a diagnosis of ductal carcinoma in situ? A systematic literature review and meta-analysis. *Am J Surg*. 2017;213(1):171-80.
73. Simons JM, van Nijnatten TJA, van der Pol CC, Luiten EJT, Koppert LB, Smidt ML. Diagnostic Accuracy of Different Surgical Procedures for Axillary Staging After Neoadjuvant Systemic Therapy in Node-positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg*. 2019;269(3):432-42.
74. Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, Mittendorf EA, Black DM, Gilcrease MZ, et al. Improved Axillary Evaluation Following Neoadjuvant Therapy for Patients With Node-Positive Breast Cancer Using Selective Evaluation of Clipped Nodes: Implementation of Targeted Axillary Dissection. *J Clin Oncol*. 2016;34(10):1072-8.
75. Siso C, de Torres J, Esgueva-Colmenarejo A, Espinosa-Bravo M, Rus N, Cordoba O, et al. Intraoperative Ultrasound-Guided Excision of Axillary Clip in Patients with Node-Positive Breast Cancer Treated with Neoadjuvant Therapy (ILINA Trial) : A New Tool to Guide the Excision of the Clipped Node After Neoadjuvant Treatment. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(3):784-91.
76. Boughey JC, Ballman KV, Le-Petross HT, McCall LM, Mittendorf EA, Ahrendt GM, et al. Identification and Resection of Clipped Node Decreases the False-negative Rate of Sentinel Lymph Node Surgery in Patients Presenting With Node-positive Breast Cancer (T0-T4, N1-N2) Who Receive Neoadjuvant Chemotherapy: Results From ACOSOG Z1071 (Alliance). *Ann Surg*. 2016;263(4):802-7.
77. Donker M, Straver ME, Wesseling J, Loo CE, Schot M, Drukker CA, et al. Marking axillary lymph nodes with radioactive iodine seeds for axillary staging after neoadjuvant systemic treatment in breast cancer patients: the MARI procedure. *Ann Surg*. 2015;261(2):378-82.
78. Pecha V, Kolarik D, Kozevnikova R, Hovorkova K, Hrabetova P, Halaska M, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*. 2011;117(20):4606-16.
79. Diego EJ, McAuliffe PF, Soran A, McGuire KP, Johnson RR, Bonaventura M, et al. Axillary Staging After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: A Pilot Study Combining Sentinel Lymph Node Biopsy with Radioactive Seed Localization of Pre-treatment Positive Axillary Lymph Nodes. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(5):1549-53.
80. Mejdahl MK, Andersen KG, Gärtner R, Kroman N, Kehlet H. Persistent pain and sensory disturbances after treatment for breast cancer: six year nationwide follow-up study. *Bmj*. 2013;346:f1865.
81. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJ, Mansel RE, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):1303-10.
82. Fisher ER, Wang J, Bryant J, Fisher B, Mamounas E, Wolmark N. Pathobiology of preoperative chemotherapy: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel (NSABP) protocol B-18. *Cancer*. 2002;95(4):681-95.
83. Moo TA, Edelweiss M, Hajiyeva S, Stempel M, Raiss M, Zabor EC, et al. Is Low-Volume Disease in the Sentinel Node After Neoadjuvant Chemotherapy an Indication for Axillary Dissection? *Ann Surg Oncol*. 2018;25(6):1488-94.

84. Tinterri C, Canavese G, Bruzzi P, Dozin B. NEONOD 2: Rationale and design of a multicenter non-inferiority trial to assess the effect of axillary surgery omission on the outcome of breast cancer patients presenting only micrometastasis in the sentinel lymph node after neoadjuvant chemotherapy. *Contemp Clin Trials Commun.* 2020;17:100496.
 85. National Guideline A. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK)
- Copyright © NICE 2018.; 2018.
86. Gandhi A, Coles C, Makris A, Provenzano E, Goyal A, Maxwell AJ, et al. Axillary Surgery Following Neoadjuvant Chemotherapy - Multidisciplinary Guidance From the Association of Breast Surgery, Faculty of Clinical Oncology of the Royal College of Radiologists, UK Breast Cancer Group, National Coordinating Committee for Breast Pathology and British Society of Breast Radiology. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2019;31(9):664-8.
 87. Cortazar P, Geyer CE, Jr. Pathological complete response in neoadjuvant treatment of breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(5):1441-6.
 88. Provenzano E, Bossuyt V, Viale G, Cameron D, Badve S, Denkert C, et al. Standardization of pathologic evaluation and reporting of postneoadjuvant specimens in clinical trials of breast cancer: recommendations from an international working group. *Mod Pathol.* 2015;28(9):1185-201.
 89. Luen SJ, Salgado R, Dieci MV, Vingiani A, Curigliano G, Gould RE, et al. Prognostic implications of residual disease tumor-infiltrating lymphocytes and residual cancer burden in triple-negative breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Oncol.* 2019;30(2):236-42.
 90. Müller HD, Posch F, Suppan C, Bargfrieder U, Gumpoldsberger M, Hammer R, et al. Validation of Residual Cancer Burden as Prognostic Factor for Breast Cancer Patients After Neoadjuvant Therapy. *Ann Surg Oncol.* 2019;26(13):4274-83.
 91. Campbell JI, Yau C, Krass P, Moore D, Carey LA, Au A, et al. Comparison of residual cancer burden, American Joint Committee on Cancer staging and pathologic complete response in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy: results from the I-SPY 1 TRIAL (CALGB 150007/150012; ACRIN 6657). *Breast Cancer Res Treat.* 2017;165(1):181-91.
 92. Bartholomew AJ, Dervishaj OA, Sosin M, Kerivan LT, Tung SS, Caragacianu DL, et al. Neoadjuvant Chemotherapy and Nipple-Sparing Mastectomy: Timing and Postoperative Complications. *Ann Surg Oncol.* 2019;26(9):2768-72.
 93. Adamson K, Chavez-MacGregor M, Caudle A, Smith B, Baumann D, Liu J, et al. Neoadjuvant Chemotherapy does not Increase Complications in Oncoplastic Breast-Conserving Surgery. *Ann Surg Oncol.* 2019;26(9):2730-7.
 94. Finkelman BS, Putt M, Wang T, Wang L, Narayan H, Domchek S, et al. Arginine-Nitric Oxide Metabolites and Cardiac Dysfunction in Patients With Breast Cancer. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(2):152-62.
 95. Dieli-Conwright CM, Wong L, Waliyany S, Bernstein L, Salehian B, Mortimer JE. An observational study to examine changes in metabolic syndrome components in patients with breast cancer receiving neoadjuvant or adjuvant chemotherapy. *Cancer.* 2016;122(17):2646-53.
 96. Fredslund SO, Gravholt CH, Laursen BE, Jensen AB. Key metabolic parameters change significantly in early breast cancer survivors: an explorative PILOT study. *J Transl Med.* 2019;17(1):105.
 97. Monsalve E, Oviedo PJ, García-Pérez MA, Tarín JJ, Cano A, Hermenegildo C. Estradiol counteracts oxidized LDL-induced asymmetric dimethylarginine production by cultured human endothelial cells. *Cardiovasc Res.* 2007;73(1):66-72.
 98. Peng ZY, Zhao SP, He BM, Peng DQ, Hu M. Protective effect of HDL on endothelial NO production: the role of DDAH/ADMA pathway. *Mol Cell Biochem.* 2011;351(1-2):243-9.

99. Al-Hilli Z, Boughey JC. The timing of breast and axillary surgery after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Chin Clin Oncol*. 2016;5(3):37.
100. Heeg E, Marang-van de Mheen PJ, Van Maaren MC, Schreuder K, Tollenaar RAEM, Siesling S, et al. Association between initiation of adjuvant chemotherapy beyond 30 days after surgery and overall survival among patients with triple-negative breast cancer. *International journal of cancer*. 2020;147(1):152-9.
101. Mateo AM, Mazor AM, Obeid E, Daly JM, Sigurdson ER, Handorf EA, et al. Time to Surgery and the Impact of Delay in the Non-Neoadjuvant Setting on Triple-Negative Breast Cancers and Other Phenotypes. (1534-4681 (Electronic)).
102. Darby S Fau - McGale P, McGale P Fau - Correa C, Correa C Fau - Taylor C, Taylor C Fau - Arriagada R, Arriagada R Fau - Clarke M, Clarke M Fau - Cutter D, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. (1474-547X (Electronic)).
103. Whelan TJ, Olivetto IA, Parulekar WR, Ackerman I, Chua BH, Nabid A, et al. Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(4):307-16.
104. Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C, Hol S, Aznar MC, Biete Sola A, et al. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer. *Radiother Oncol*. 2015;114(1):3-10.
105. Mamounas EP, Anderson SJ, Dignam JJ, Bear HD, Julian TB, Geyer CE, Jr., et al. Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27. *J Clin Oncol*. 2012;30(32):3960-6.

5. Metode

Litteratursøgning

Litteraturen er overvejende fremsøgt ad hoc, idet der har været taget udgangspunkt i det eksisterende kapitel om NACT samt i udenlandske retningslinjer, hvorfor der ikke foreligger ikke en samlet søgestrategi.

Litteraturgennemgang

Den litteratur, der danner baggrund for anbefalingen er gennemgået og vurderet af en eller flere medlemmer af arbejdsgruppen nedsat af DBCG (se nedenfor) og derefter præsenteret for og den øvrige arbejdsgruppe. Der har udelukkende været søgt i dansk- og engelsksproget litteratur. Evidensgraduering bygger på Oxfordskalaen (Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (March 2009).

Formulering af anbefalinger

Oplæg til anbefalingerne er formuleret af medlemmer af arbejdsgruppen og efterfølgende er der opnået konsensus på møder i arbejdsgruppen

Interessentinvolvering

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

Høring og godkendelse

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

Behov for yderligere forskning

Se under bemærkninger og overvejelser for de enkelte anbefalinger

Forfattere

- Tove Tvedskov, overlæge, ph.d., dr.med., Brystkirurgisk Afdeling, Rigshospitalet/Herlev Hospital. Ingen interessekonflikter.
- Ilse Vejborg, Ledende overlæge, screeningschef, Radiologisk afd. Rigshospitalet. Ingen interessekonflikter
- Eva Balslev, Overlæge, Patologiafdelingen, Herlev Hospital. Ingen interessekonflikter
- Iben Kümler, Overlæge, Ph.d., Onkologisk afd. Herlev Hospital. Ingen interessekonflikter
- Christina Kjær, overlæge, Brystkirurgisk Afd., Vejle Sygehus. Ingen interessekonflikter.
- Hanne Melgaard Nielsen, Overlæge, Ph.d., Onkologisk afd., Aarhus Universitetshospital. Ingen interessekonflikter
- Nidal Al-Suliman, Overlæge, Plastik- og Brystkirurgi, Aarhus Universitetshospital. Ingen interessekonflikter.
- Tomasz Piotr Tabor, Overlæge, Patologi Viborg, Hospitalsenhed Midt. Ingen interessekonflikter

- Jeanette Dupont, Jensen Overlæge, Ph.d., Onkologisk afd. Odense Universitetshospital. Ingen interessekonflikter.
- Sophie Yammeni, Overlæge, Onkologisk afd. Ålborg Universitetshospital. Ingen interessekonflikter
- Tine Damsgaard, professor, overlæge, ph.d., Klinik for Plastikkirurgi og Brandsårsbehandling, Rigshospitalet. Ingen interessekonflikter.
- Peer Christiansen, professor, overlæge, dr.med., Plastik- og Brystkirurgi, Aarhus Universitetshospital. Ingen interessekonflikter.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.1 af skabelonen.

6. Monitoreringsplan

Standarder og indikatorer

Med denne retningslinje er indikationen for NACT udvidet til dels også at omfatte patienter med tumorer i intervallet mellem 10 og 20 mm, hvis de er østrogenreceptor negative og/eller HER2 positive, og dels patienter med lymfeknudemetastaser, hvor kemoterapi i øvrigt er indiceret. Betydningen af denne ændring bør nøje overvåges i DBCG's kvalitetsdatabase, og det er et oplagt emne for definition af én eller flere kvalitetsindikatorer.

Plan for audit og feedback

Den foreliggende retningslinje erstatter eksisterende Kap. 7 i DBCG-retningslinjerne. Retningslinjen, der er udarbejdet af et multidisciplinært udvalg, indholdet vil løbende blive evalueret i relevante videnskabelige udvalg under DBCG. Næste revision forventes gennemført december 2023.

7. Bilag

Bilag 1 – Søgestrategi

Litteraturen er overvejende fremsøgt ad hoc via PubMed, idet der har været taget udgangspunkt i det foreliggende kapitel i DBCG om NACT

8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på:

www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, Anbefalinger mærket D er svagest. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf

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

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

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