
ERFARINGER FRA OUH

**Neoadjuvant chemotherapy for women with primary operable breast cancer (T2 N0-1):
A quality assessment of the NACT-regime**

BAGGRUND

- I gennem de sidste årtier har flere studier undersøgt behandling med neoadjuverende kemoterapi hos kvinder med primær operabel brystcancer.
 - Ingen øget mortalitet i internationale studier.
- Nye DBCG guidelines i 2016 for primært operabel brystcancer – T2 (>2tumor<5 cm) N0-I.
 - Mål: mulighed for downsizing og downstaging af tumor.
 - Forbedre det kosmetiske resultat.
 - Undgå aksilrømning hvor muligt.
- Yderligere: "In vivo" vurdering af KT effekt - mulighed for at individualisere behandling fra patient til patient efter tumorrespons.
- Ingen tilgængelige danske opgørelser over NACT.

OUTCOME VARIABLE

- ❖ Antal gennemførte NACT forløb på OUH (september 2016 – december 2018)
- ❖ Opgørelser over forløbstyper
- ❖ Operationsoutcome – Mastektomi vs. Lumpektomi
- ❖ Aksiloutcome – Antal aksilrømninger (ALND) vs. Non-ALND
- ❖ Opgørelse over patologisk respons (Grad I – IV)

STUDIEMATERIALE

Register-studie:

- ❖ Patientregister - plastikkirurgisk afdeling:
Udtræk af CPR-numre på patienter, registeret til NACT-behandling på plastikkirurgisk afdeling.
- ❖ Patientregister – blandingscentralen OUH:
Udtræk af CPR-numre på patienter, til hvem blandingscentralen har fremstillet NACT.
- ❖ Samlet CPR-liste anvendt som primært studiemateriale (n=74)

INKLUSIONSKRITERIER OG EKSKLUSIONSKRITERIER

Inklusionskriterier:

Opfyldelse af DBCG's retningslinjer for NACT-behandling:

- ❖ Opfylder kriterierne for behandling med adjuverende kemoterapi
- ❖ Tumor-stadie T2 (2-5 cm)
- ❖ N0-N1
- ❖ Histologisk verificeret invasivt non-lobulær karcinom.

Eksklusionskriterier:

- ❖ Manglende operation på data-indsamlings tidspunkt (28/2/2019)
- ❖ Modtaget >6 serier kemoterapi

ENDELIG KOHORTE

Eksklusion af 10 ptt.:

- ❖ 4 ptt: Manglende operation v. dataindsamling.
- ❖ 5 ptt: Lokal avanceret brystcancer >5 cm.
- ❖ 1 pt: Invasivt lobulær karcinom

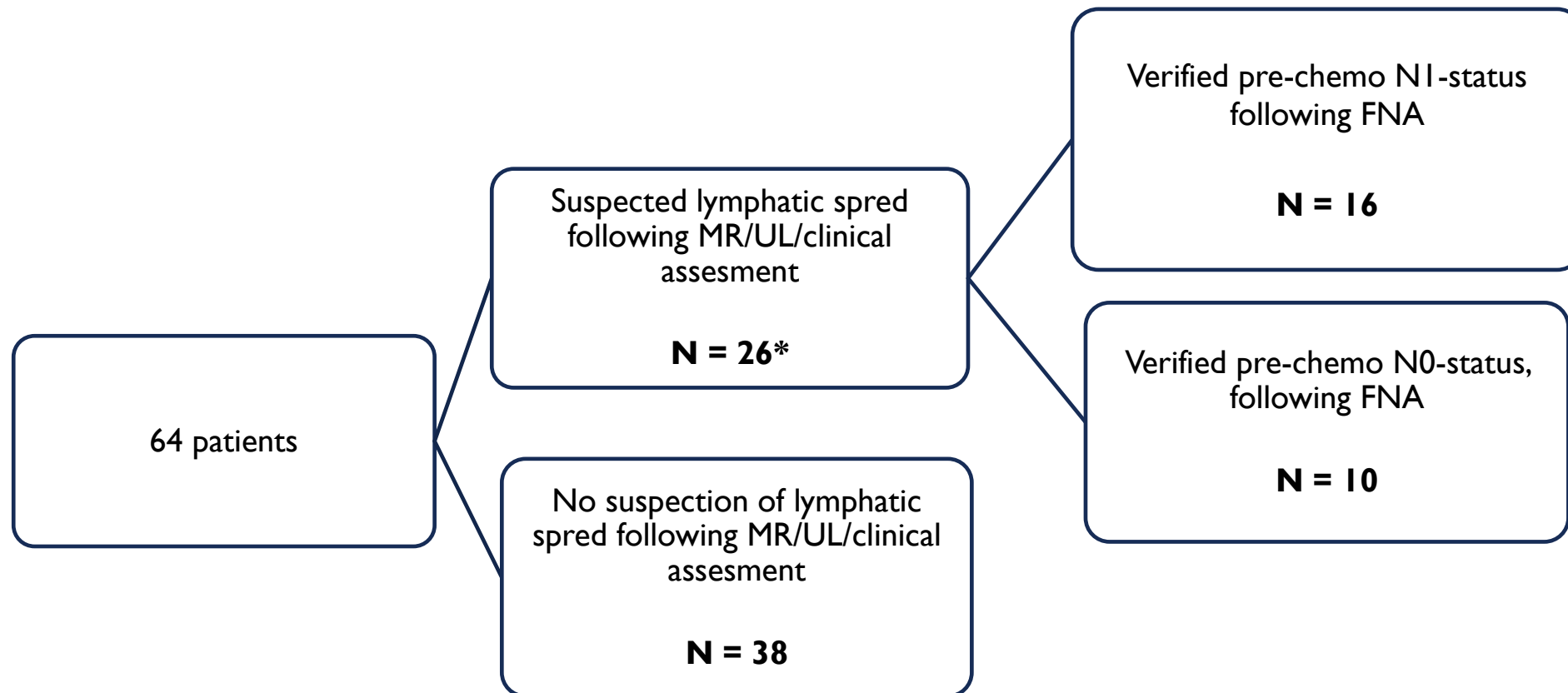
Endelig kohorte: n=64.

KOHORTE KARAKTERISTIKA

No. patients	64
Mean (range) age (years)	51,6 (25-78)
Initial tumor diameter – UL Mean (range)	26,8 mm (17-42 mm)

Receptor status	Antal patienter (%)
ER + (HER2 -)	24 (38%)
HER2 + (ER+, ER-)	18 (28%)
Triple Negativ	22 (34%)

PRÆ-NACT LYMFENUDESTATUS



* Alle coilet præ-NACT

NACT – DBCG RETNINGSLINJER

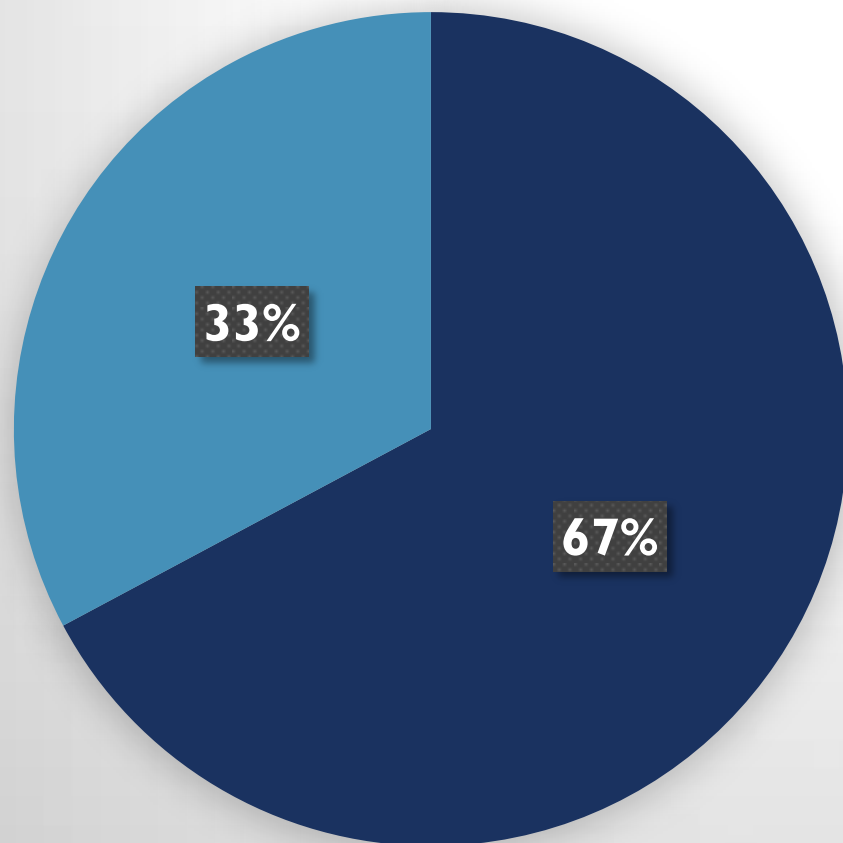
- NACT gives svarende til anbefalingerne for adjuverende behandling.
 - **3 serier epirubicin og cyclofosamid efterfulgt af 3 serier paclitaxel.**
- Ved **HER2 positiv** gives **trastuzumab** kombineret med **pertuzumab** samtidig med opstart af taxanbaseret kemoterapi.
- Behandlingen justeres i henhold til det **kliniske respons samt MR efter 2 serier NACT:**
 - Ved **regression**: Fortsat NACT efter oprindelig plan.
 - Ved **no change**: Behandlingskift til taxan overvejes. Ny klinisk vurdering efter 4 serier KT.
 - Ved **progression**: Skift til taxan overvejes. Alternativt afbrydes NACT, og der udføres MR og operation.

NACT-FORLØB

		Antal
Gruppe A: Fuldt gennemført standard forløb:	ECx 3 + paclitaxel x 3 (pertuzumab+trastuzumab hvis HER2+)	30 (47%)
Gruppe B: Fuldt gennemført konverteret forløb	EC x 2 + paclitaxel x 4 (pertuzumab+trastuzumab hvis HER2+)	13 (20%)
Gruppe C: Afvigende behandlingsforløb	Alle former for afvigende forløb ift. overstående	21 (33%)

Gruppe A + B følger planmæssige behandlingsforløb

NACT-FORLØB

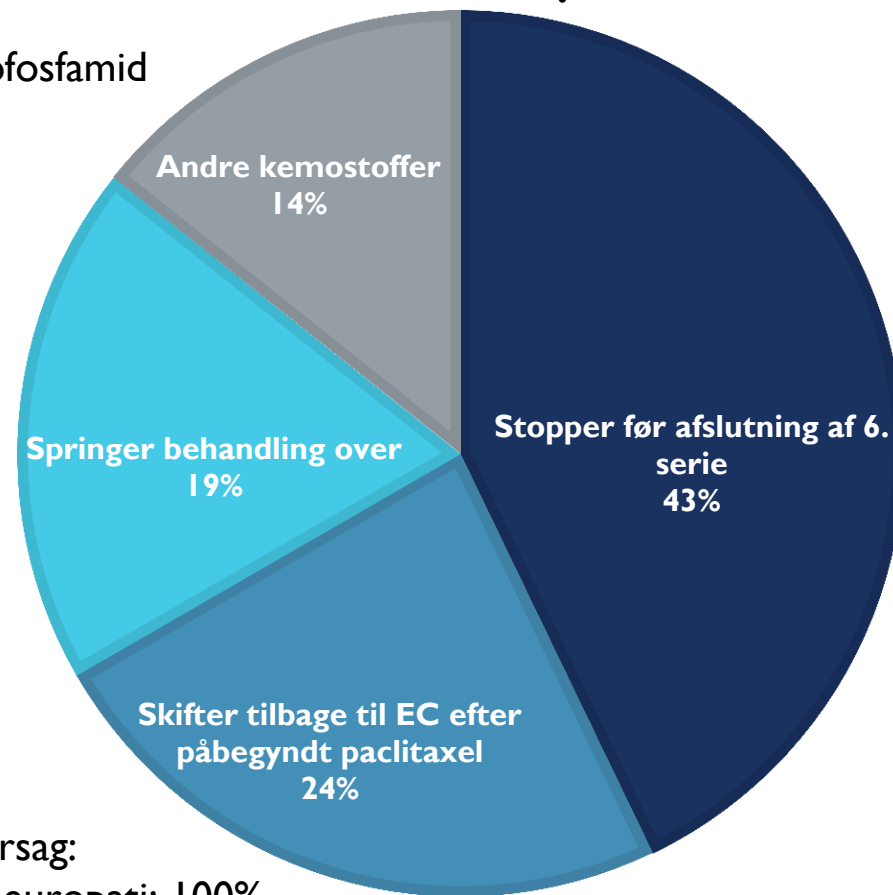


- 6 fulde serier NACT (regime A + B)
- Afvigende forløb (regime C)

AFVIGENDE BEHANDLINGSFORLØB - 22 PATIENTER

2 ptt: 6x Paclitaxel
1 pt: 6x Docetaxel + Cyclofosamid

Årsager.
Neuropati relateret til
paclitaxel : 100%



Årsag:
Neuropati: 100%

Årsager:
Dårlig respons: 4 ptt.
1 pt. Progression
3 ptt. Manglende respons
Neuropati: 3 ptt.
Angst for regimet: 1 pt.
Ukendt: 1 pt.

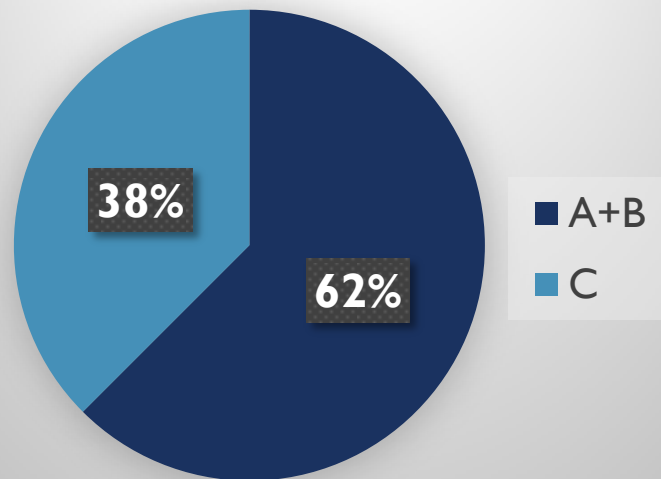
GENNEMFØRTE NACT-FORLØB – KLINISKE RELEVANTE SUBTYPER

	ER + (HER -)	HER2 + (ER+/-)	Triple Negative
Gruppe A: Fuldt gennemført standard forløb:	13	4	13
Gruppe B: Fuldt gennemført konverteret forløb	2	7	4
Gruppe C: Afvigende behandlingsforløb	9	7	5

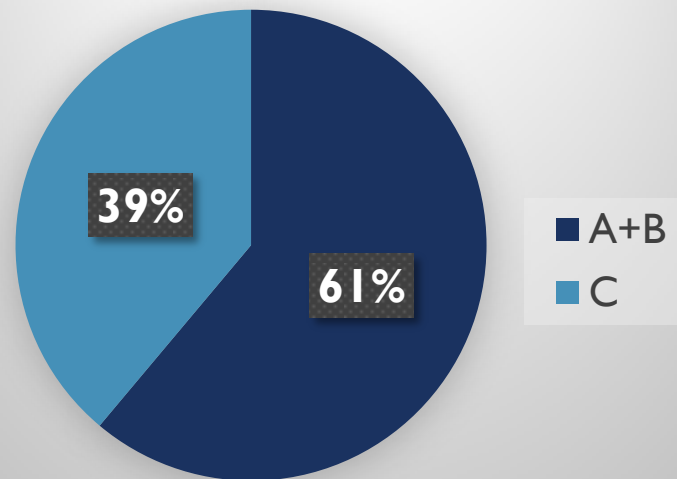
Gruppe A + B følger planmæssige behandlingsforløb

NACT REGIME - KLINISKE RELEVANTE SUBTYPER

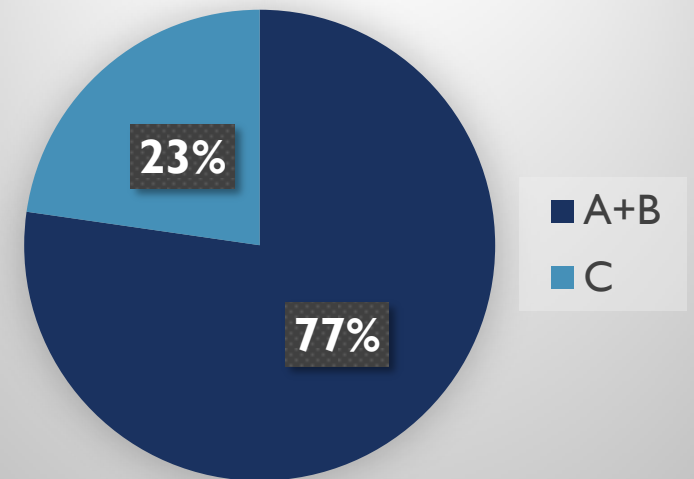
ER + (HER2-)



HER2 + (ER+/-)



Triple Neg.



DEM UDEN RESPONS PÅ BEHANDLINGEN

Manglende respons:

3 patienter, alle ER+ (HER2-)

Progression:

1 patient, ER+ (HER2-)



Stopper før afslutning af 6.
serie
43%

Årsager:

Dårlig respons: 4 pt.

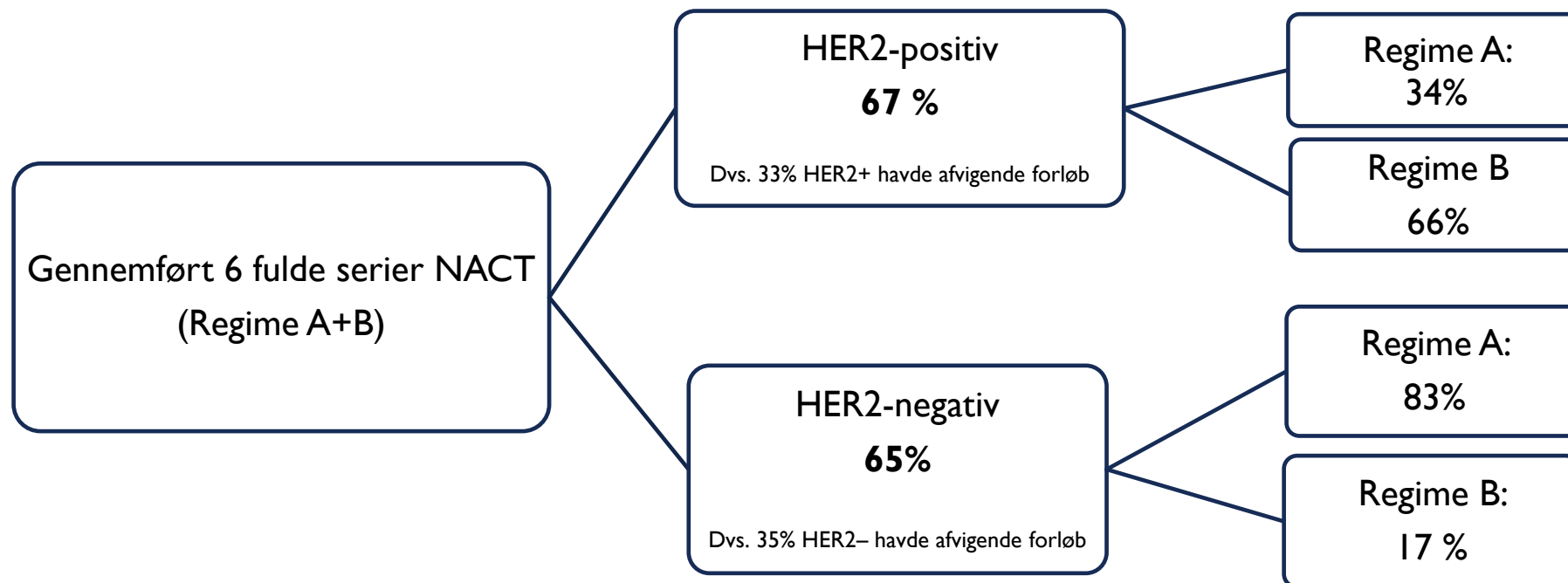
1 pt. Progression

3 pt. Manglende respons

Neuropati: 3 pt.

Angst for regimet: 1 pt.

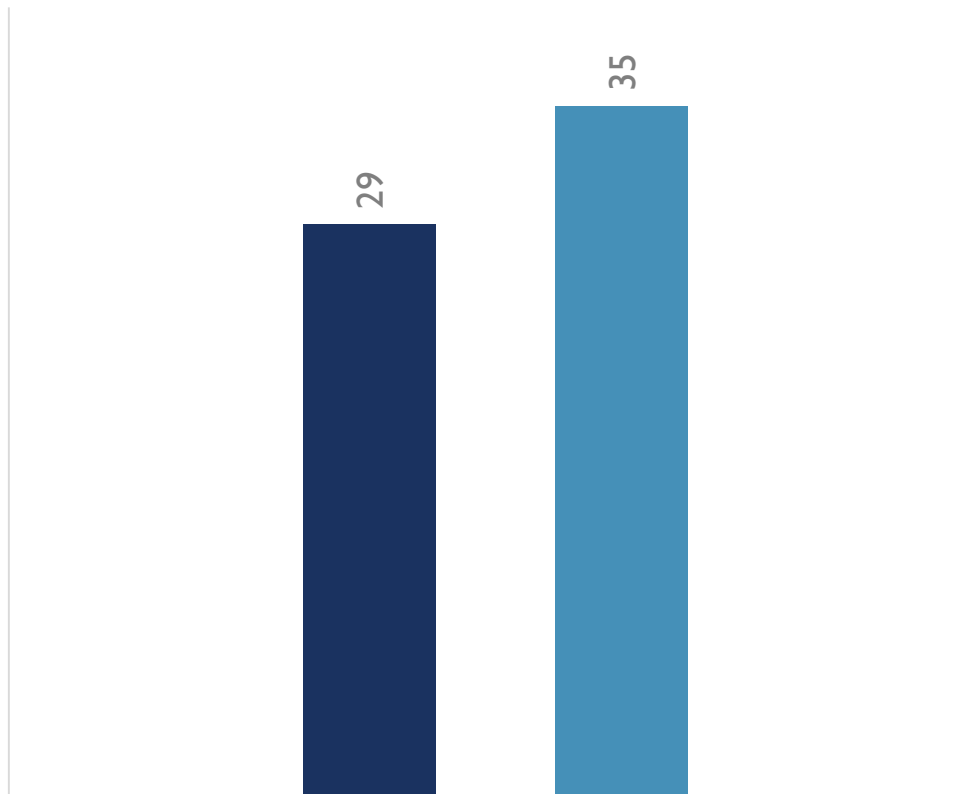
HER2-STATUS OG GENNEMFØRT PLANLAGTE NACT FORLØB



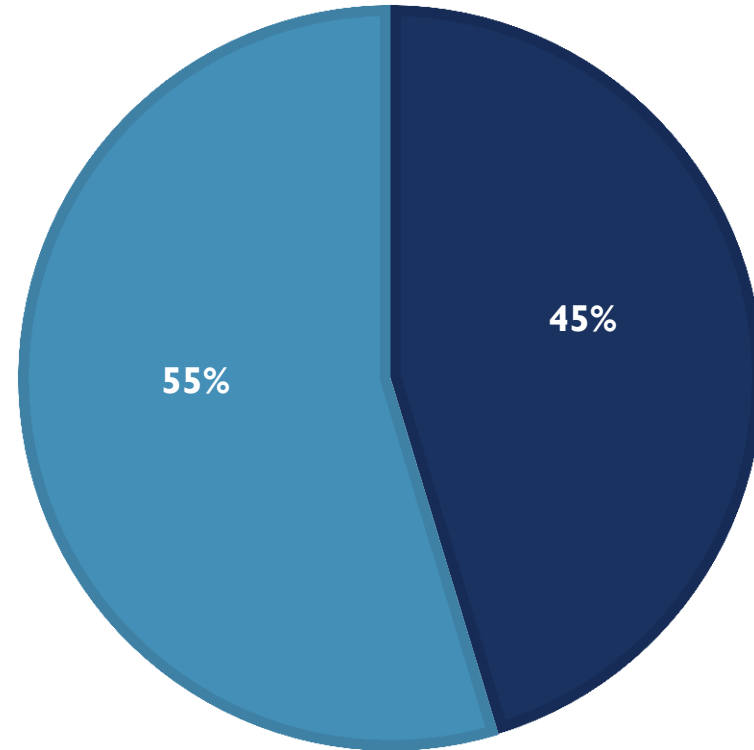
Tendens til, at HER2-positive patienter i højere grad end HER2-negative patienter gennemfører regime B (konverteres tidligt grundet nedsat respons på EC) ($p < 0.001$)

KIRURGISKE OUTCOME – MAMMAE

■ Mastektomi ■ Lumpektomi

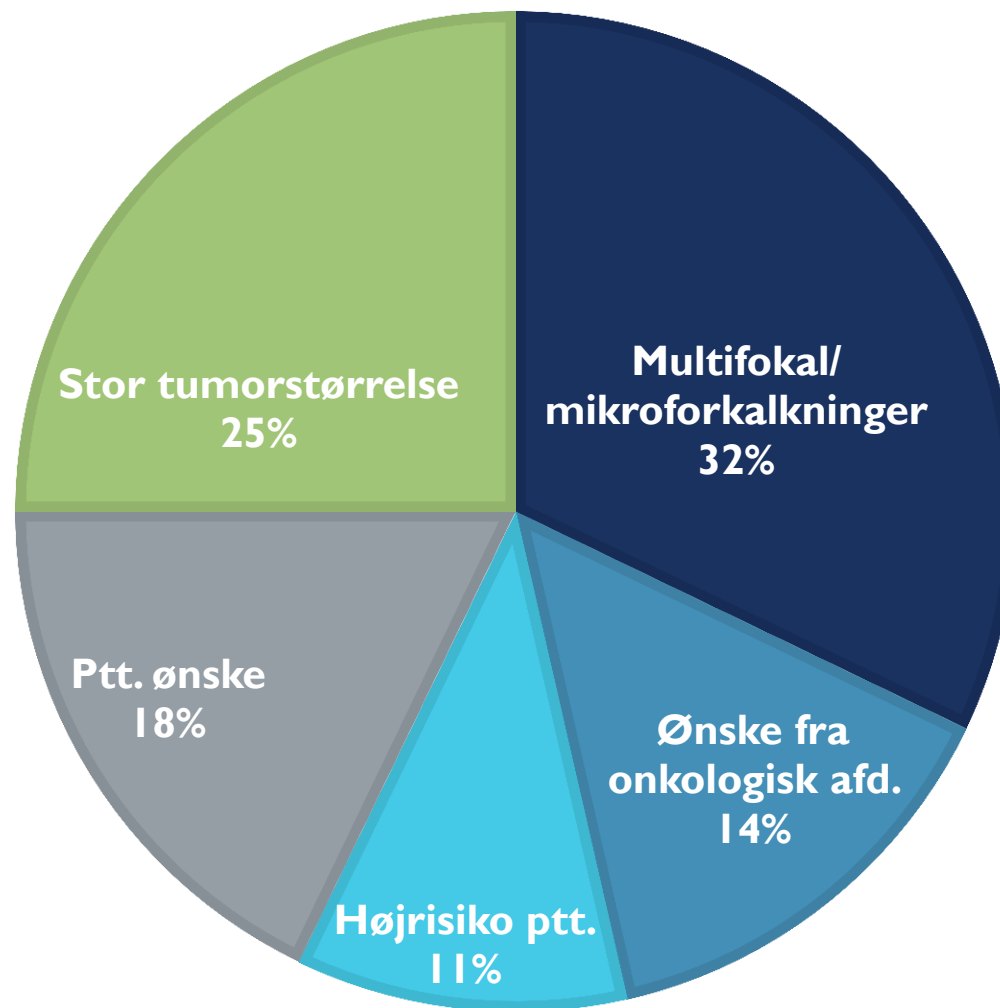


KIRURGISK OUTCOME MAMMA

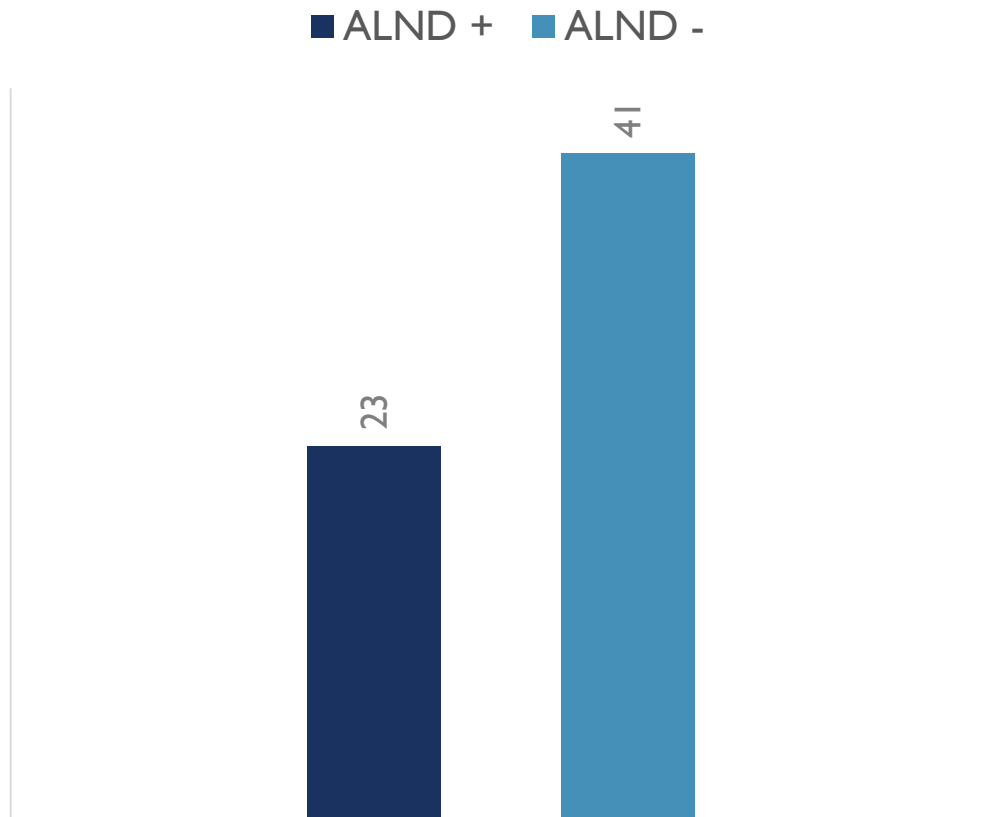


■ Mastektomi
■ Lumpektomi

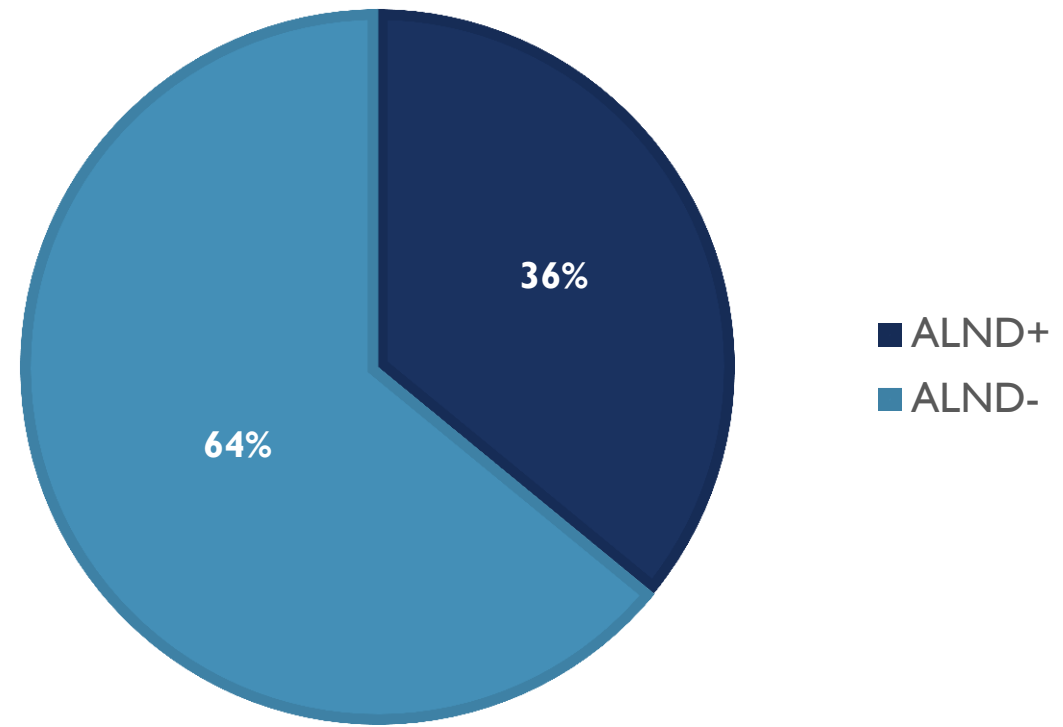
ÅRSAGER TIL MASTEKTOMI



KIRURGISKE OUTCOME – AKSILLEN

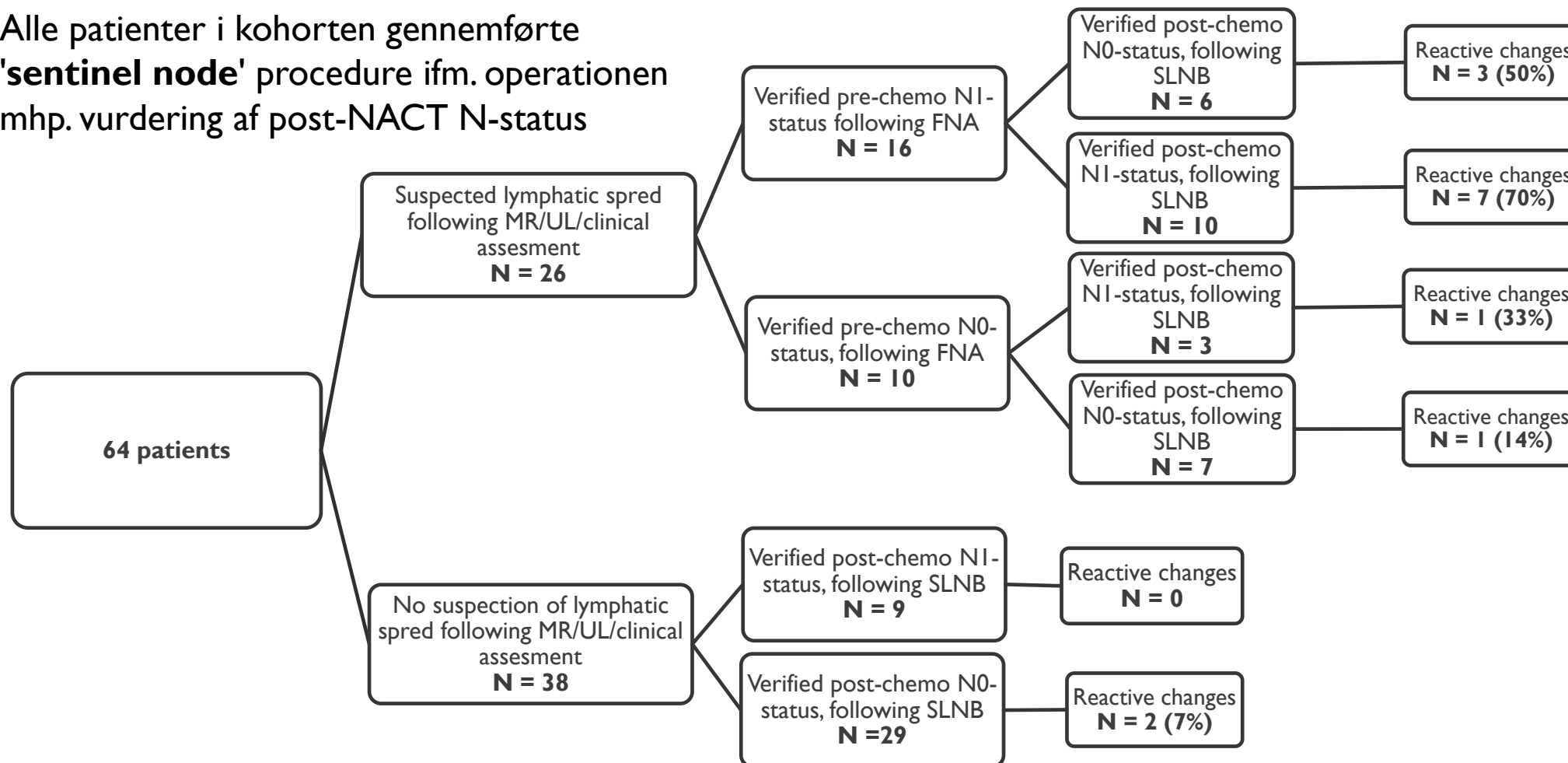


KIRURGISK OUTCOME AKSIL



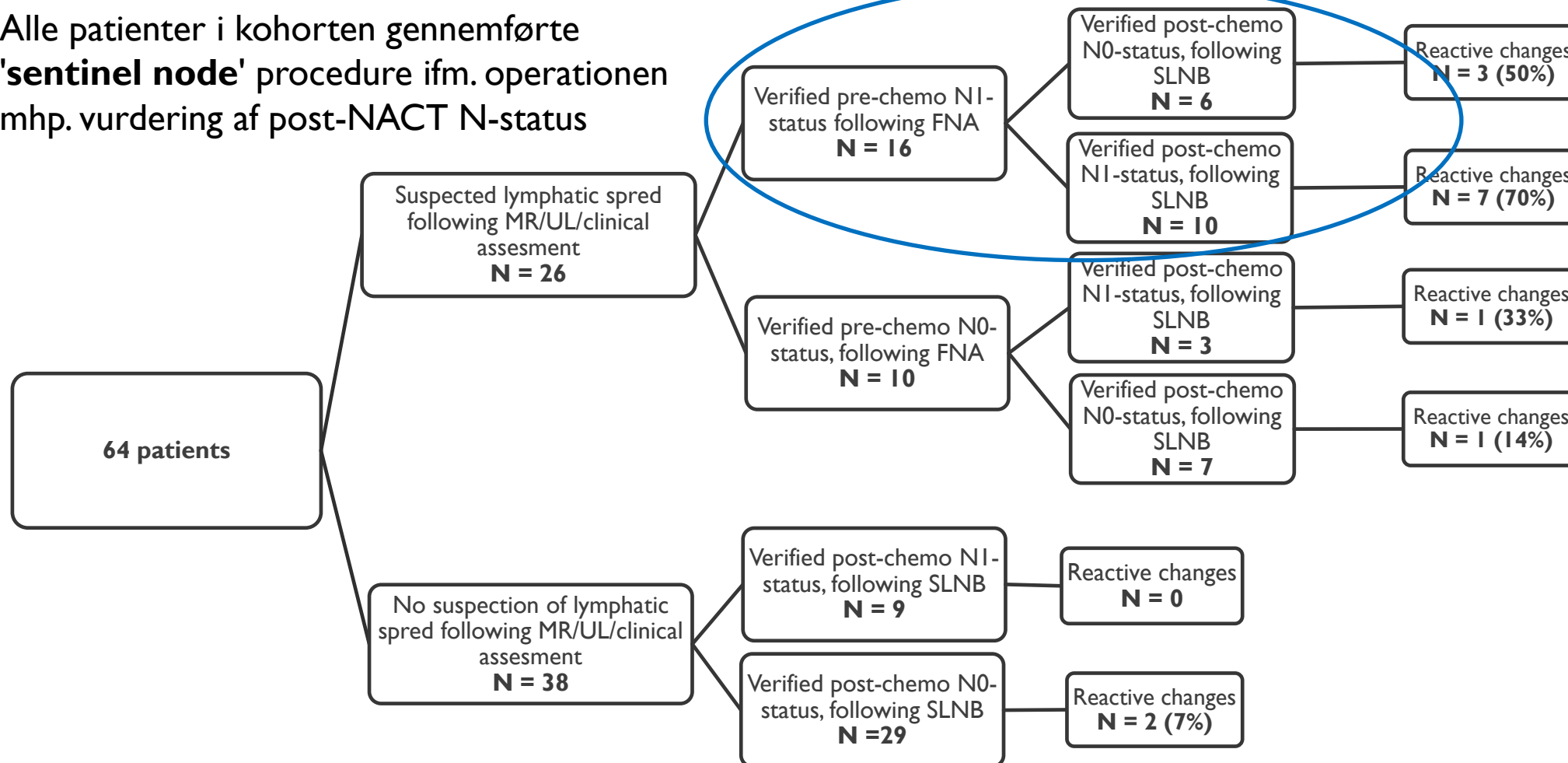
DOWNSTAGING AF AKSILLEN

Alle patienter i kohorten gennemførte 'sentinel node' procedure ifm. operationen mhp. vurdering af post-NACT N-status

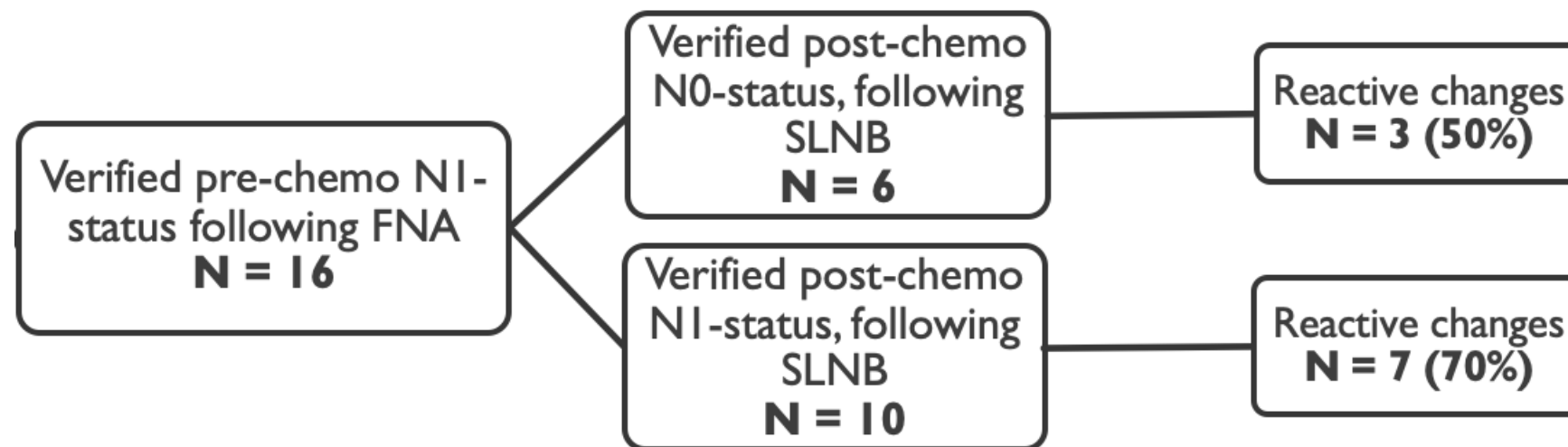


DOWNSTAGING AF AKSILLEN

Alle patienter i kohorten gennemførte 'sentinel node' procedure ifm. operationen mhp. vurdering af post-NACT N-status



DOWNSTAGING AF AKSILLEN



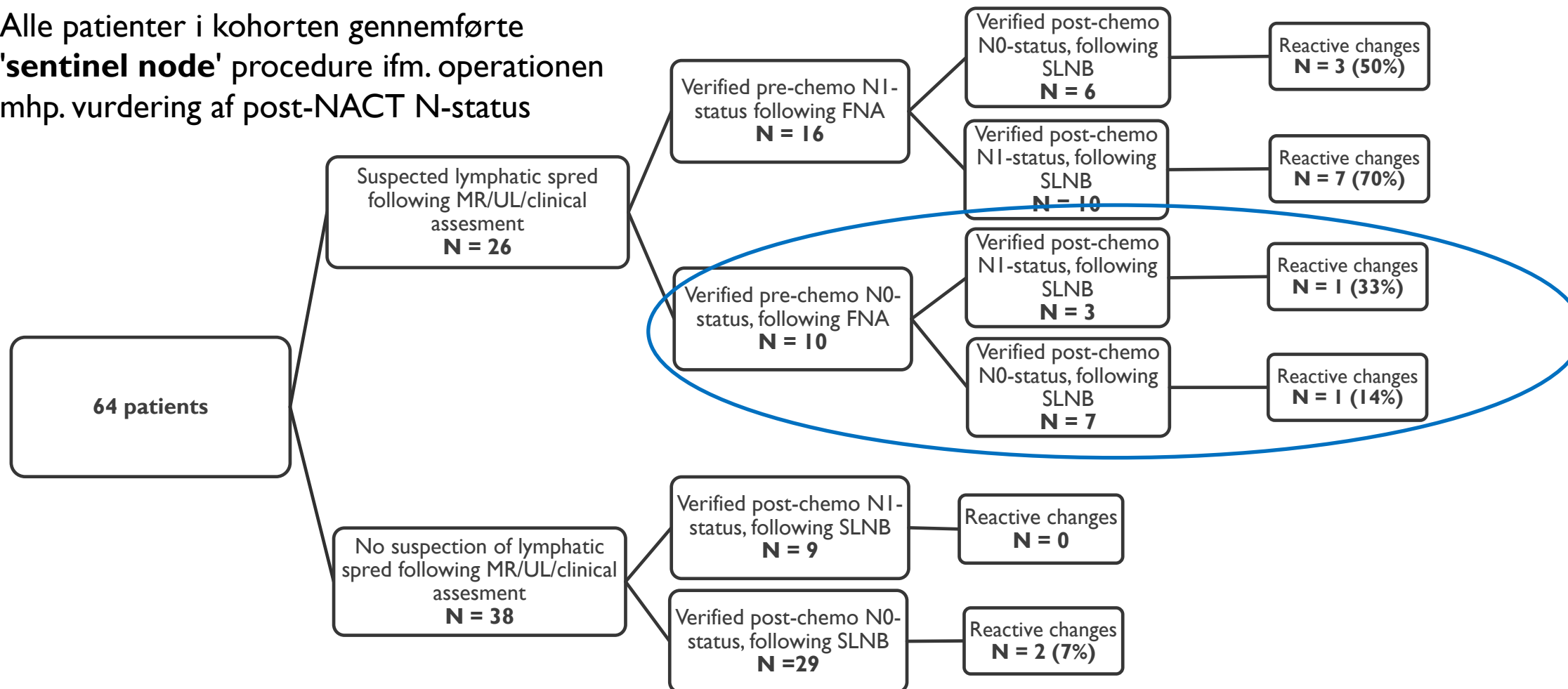
Efter 6 serier NACT findes hos **6/16 præ-NACT N1** FNA-verificerede patienter **ingen maligne celler** i sentinel node.

Således er **38%** af de N1-verificerede patienter blevet **downstaget til N0 post-NACT**

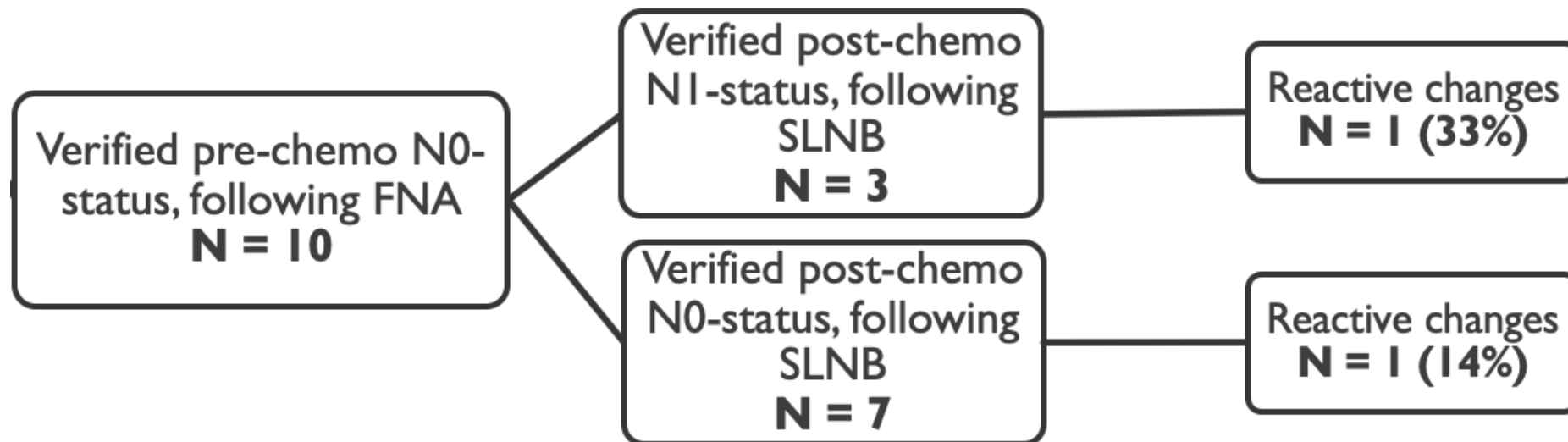
- Hos 3 af de 6 downstagede ptt. kunne coil ikke genfindes i SLNB, og disse måtte derfor aksilrømmes.

DOWNSTAGING AF AKSILLEN

Alle patienter i kohorten gennemførte 'sentinel node' procedure ifm. operationen mhp. vurdering af post-NACT N-status

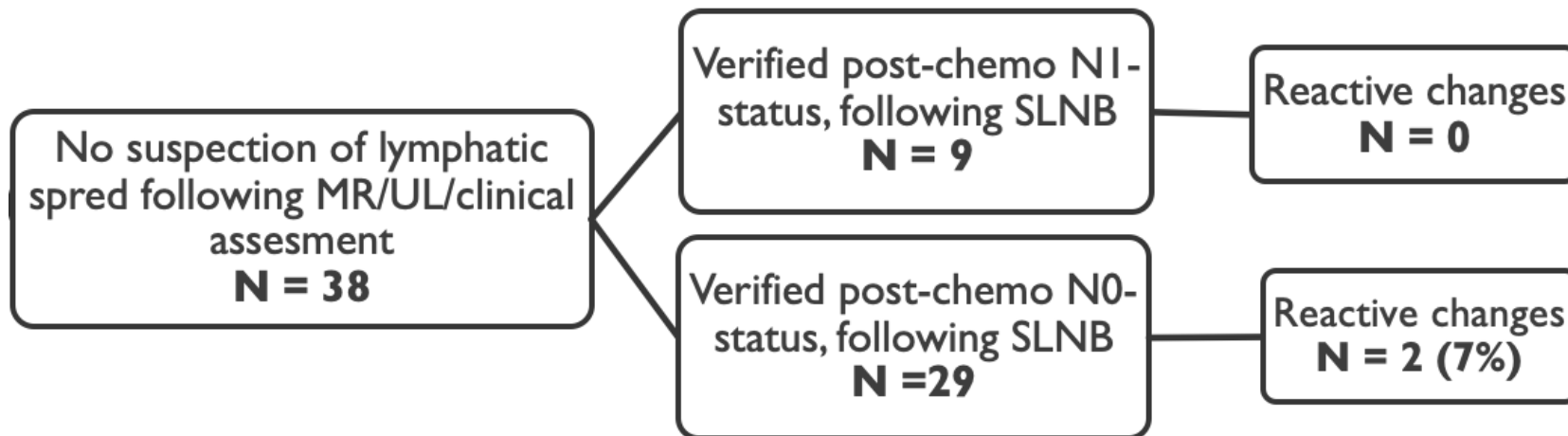


AKSILLEN



Hos 3/10 præ-NACT FNA verificerede N0 findes maligne celler i sentinel node.

AKSILLEN



Hos 9/38 patienter, der ved UL, MR og palpation ikke viste tegn til N1-status, findes maligne celler i sentinel node. Ingen af disse havde reaktive forandringer

RESPONSGRADERING PÅ TUMOR-MATERIALE - DBCG GUIDELINE:

Responsgradering

Responsgraderingen tager udgangspunkt i **tumorcelletætheden**, beskrevet i **grovnålsbiopsi** på det primære diagnosetidspunkt, og beskriver den **behandlingsinducerede ændring** af cellulariteten i tumorområdet, vurderet på operationstidspunktet.

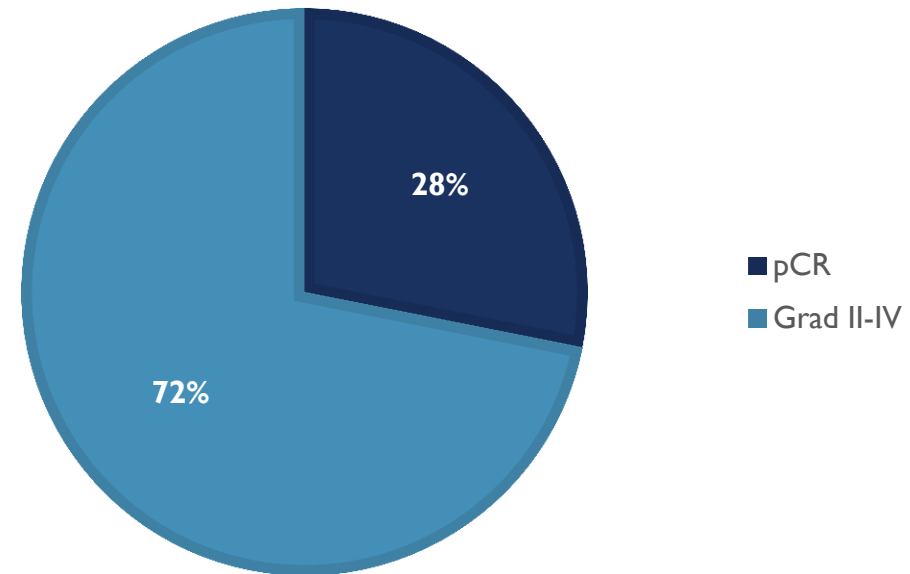
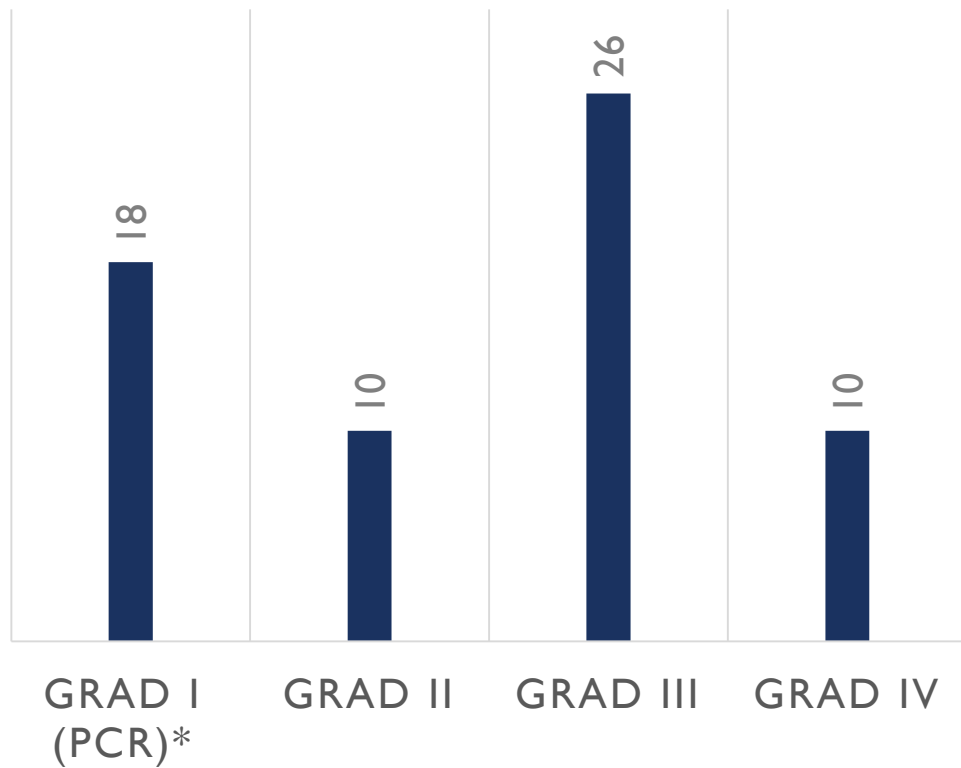
[HTTP://WWW.DBCG.DK/PDF%20FILER/KAP_3_PATOLOGI_22_JUNI_2017.PDF](http://www.dbcg.dk/pdf%20filer/kap_3_patologi_22_juni_2017.pdf)

Responsgrad 1 (pCR)	Ingen tilstedeværelse af invasive tumorceller
Responsgrad 2	Mere end 90 % tab af tumorceller
Responsgrad 3	Mellem 30 og 90 % tab af tumorceller.
Responsgrad 4:	Mindre end 30 % tab af tumorceller.

tpCR indebærer komplet tumorsvind vurderet på operationspræparat og der må ikke være restmetastase i aksil eller sentinel node.

[HTTP://WWW.DBCG.DK/PDF%20FILER/KAP_3_PATOLOGI_22_JUNI_2017.PDF](http://www.dbcg.dk/pdf%20filer/kap_3_patologi_22_juni_2017.pdf)

RESPONSGRADERING PÅ TUMORMATERIALE – KOHORTE RESULTAT



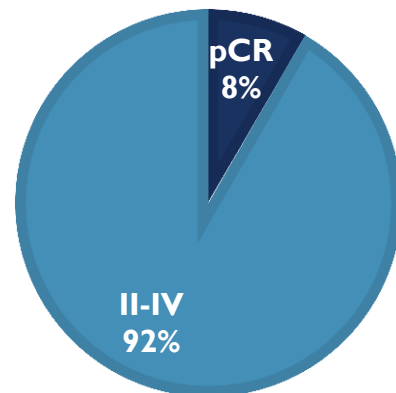
* Heraf havde 17 tpCR

PATOLOGISK RESPONSGRAD (BRYST) FORDELT PÅ KLINISK RELEVANTE SUBTYPER

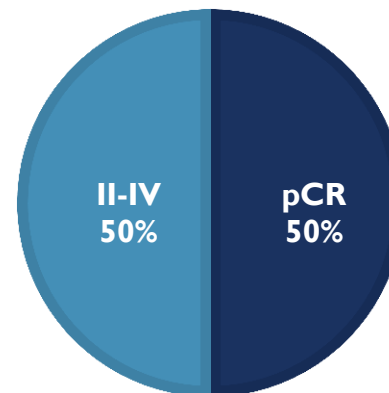
	ER + (HER -) (n=24)	HER2 + (ER+/-) (n=18)	Triple Negativ (n=22)
I (pCR)	2	9	7
II	3	4	3
III	14	5	7
IV	5	0	5

Fordelingen af patologisk responsgrad indenfor hver klinisk subtype-gruppe.

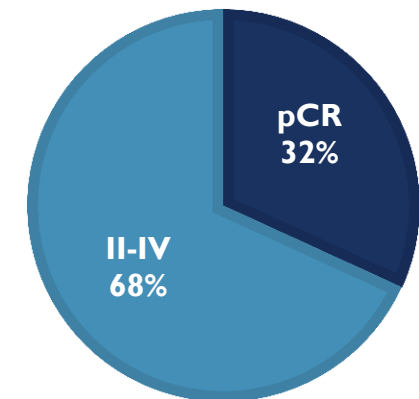
ER+



HER2+ (ER+/-)



TRIPLE NEGATIVE

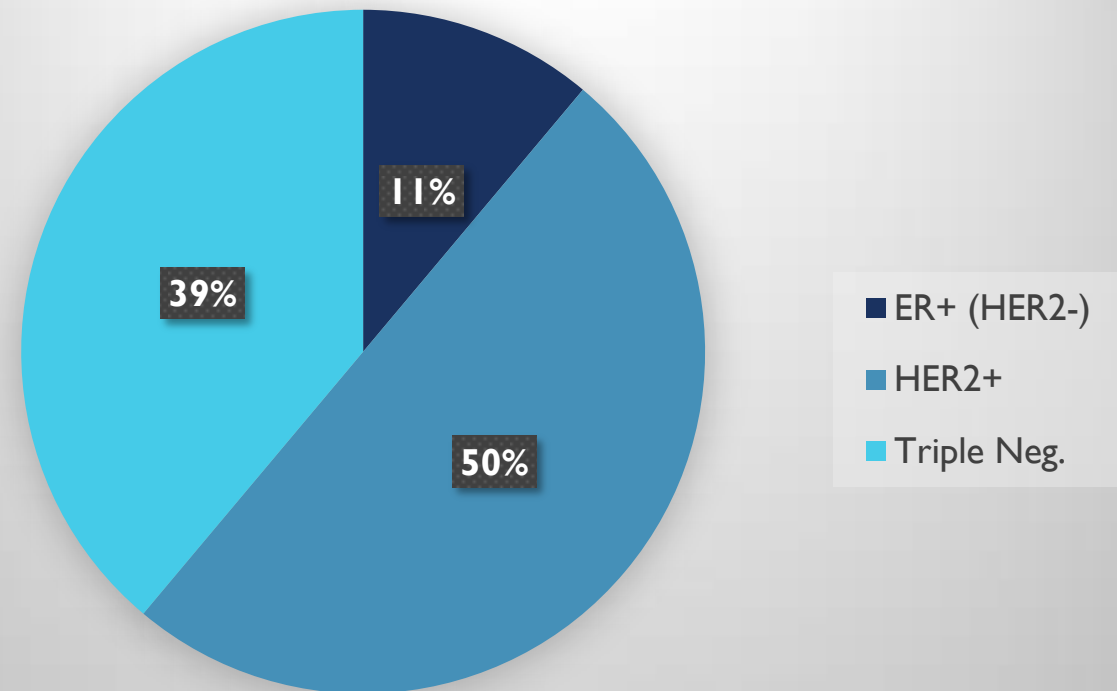


KOMPLET PATOLOGISK RESPONS (BRYST) FORDELT PÅ KLINISK SUBTYPE

50% af patienterne, som oplever pCR er HER2+.

Ud af alle patienter med pCR (22) udgør ER2+ kun 11%.

18 pCR-patienter – Klinisk subtype



RESPONSGRADERING OG KIRURGISK OUTCOME

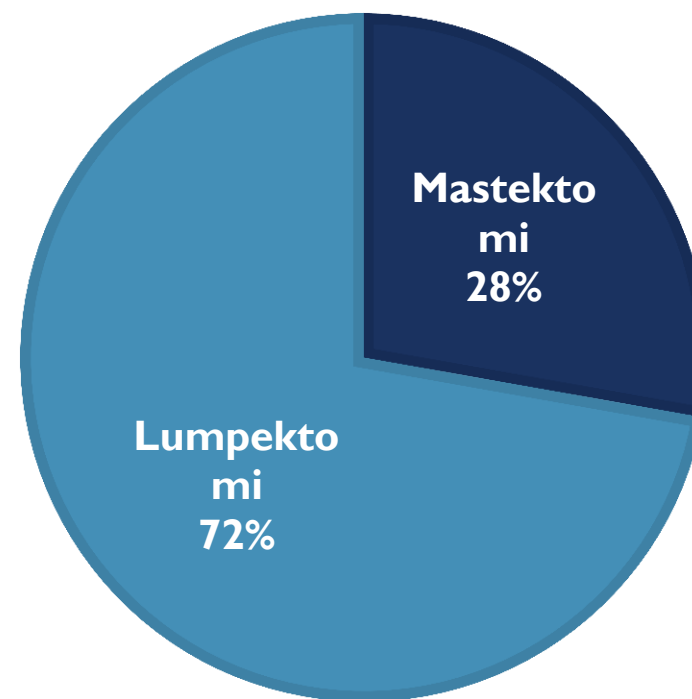
Surgical results

	Total	Mastektomi	Lumpektomi
pCR	18	5	13
Grade II-IV	46	24	22

Årsager til mastektomi ved pCR:

- 2 ppt: bilateral mastectomy grundet ung alder (<37 years.)
- 1 pt: high-risk mutation.
- 1 pt: tumor location did not cosmetically permit lumpectomy.
- 1 pt: ønskede mastektomi

PCR



OPSUMMERING AF RESULTATER

- ❖ 67 % af patienterne gennemførte 6 fulde serier NACT.
 - ❖ Primære årsag til afvigende behandlingsforløb var neuropatigener.
 - ❖ 66% af de planmæssigt behandlede HER2+ patienter konverteres til Regime B
- ❖ 55 % af patienterne fik foretaget lumpektomi efter endt NACT-forløb.
- ❖ 28% af patienterne havde komplet patologisk respons af tumor.
 - ❖ Heraf var 50% HER2+(ER+/-), 39% triple negative og 11% ER+(HER2-).
- ❖ Hos 64% af patienterne kunne aksilrømning undlades.
- ❖ 38 % af de præ-NACT NI-verificerede patienter blev downstaget til N0, men kun 3/6 spares for aksilrømning.
- ❖ Hos 9 patienter hvor man ikke mistænkte lymfeknudespredning fandt man maligne celler ved SNLB.
 - ❖ Ingen af disse havde reaktive forandringer.
- ❖ Hos 3 præ-NACT N0-verificerede patienter fandt man maligne celler ved SNLB.
- ❖ 4 patienter havde dårlig effekt af NACT (heraf havde én progression under behandling)
 - ❖ Alle disse patienter var ER+(HER2-).



TAK FOR OPMÆRKSOMHEDEN