

## **14 Behandling af primær inoperabel / lokoregional fremskreden cancer mammae.**

### **14.1 Resumé af DBCG's anbefalinger**

#### *Formål*

At sikre patienter med inoperabel brystkræft tilbud om en optimal behandling.

#### *Metode*

Retningslinier udarbejdet på basis af en gennemgang af litteraturen herunder abstracts fra de største internationale kongresser. Internationale konsensus dokumenter og udenlandske retningslinier har været vejledende.

#### *Rekommandationer*

- Behandling af lokal og regional fremskreden brystkræft er en multidisciplinær opgave omfattende medicinsk behandling, kirurgi og radioterapi.
- Formålet med medicinsk behandling er at gøre patienten operabel (down staging).
- Den maligne diagnose bør verificeres histologisk, og ER, PgR og HER-2 bør bestemmes rutinemæssigt i alle primære tumorer. Fjernmetastaser bør udelukkes via klinisk undersøgelse, klinisk biokemi og billeddiagnostiske undersøgelser af lunger, lever og knogler.
- Den medicinske behandling tilrettelægges på baggrund af almentilstand, alder, hormonreceptor status, HER-2 status og respons vurderet mindst ved hver anden serie.
- Kemoterapi anbefales til patienter, der er 60 år eller yngre, og til patienter med hormonreceptor negative tumorer.
- En kombination af anthracyclin og taxan, f.eks. sekventiel epirubicin og cyklofosfamid (EC) efterfulgt af docetaxel, anbefales som standard, når kemoterapi er indiceret.
- Behandling med en aromatasehæmmer anbefales til patienter, der er ældre end 60 år, og har hormonreceptor positive tumorer.
- Patienterne bør vurderes klinisk med 6 ugers intervaller, specielt mhp. operabilitet og progression. Efter 12 uger (4 serier for patienter i kemoterapi) vurderes behandlingseffekten ved klinisk mammografi.
- Efter afsluttet primær behandling, bør patienterne tilbydes endokrin terapi, trastuzumab og strålebehandling jævnfør anbefalingerne til patienter med operabel brystkræft.
- Patienter med lokal og regional fremskreden brystkræft bør tilbydes samme opfølgning som patienter med operabel sygdom, og bør omfattes af samme registrering og kvalitetskontrol.

### **14.2 Ansvarlig**

Dette kapitel er udarbejdet af en arbejdsgruppe nedsat af DBCG's medicinske og kirurgiske udvalg.

### **14.3 Baggrund for anbefalingerne**

Brystkræft er den hyppigste kræftform hos kvinder. I Danmark diagnosticeres knap 4.000 nye tilfælde om året. Mere end 85% af patienterne er operable på diagnosetidspunktet, ca. 10% har inoperabel lokoregional fremskreden sygdom (1), medens ca. 5% har fjernmetastaser på tidspunktet for primær diagnose.

Patienter med primær inoperabel lokoregional fremskreden sygdom (stadium III, T<sub>3-4</sub> og/eller N<sub>2</sub>) har en relativt dårlig prognose. Femårs overlevelsen varierer således mellem 30 og 70%, afhængig af tumorstørrelse, graden af lymfeknudemetastasing, tilstedeværelsen af inflammatorisk tumorkomponent og opnåelse af patologisk komplet remission (pCR) efter præoperativ kemoterapi (1 - 9).

Sygdomsgruppen omfatter patienter med ulcererende og fikseret primær cancer mammae (primær lokoregional fremskreden cancer mammae – locally advanced breast cancer, LABC), mastitis carcinomatosa / inflammatorisk cancer mammae og/eller ikke-operable (fikserede) lymfeknuder i samsidige aksil og/eller samsidig infraclavikulære region, dvs. patienter med inoperabel stadium III sygdom. Patienter med (operabel) primær tumor > 5cm behandles mange steder på samme måde som patienter med inoperabel brystkræft og kan henregnes til denne gruppe. Patienter med spredning til samsidige supraclavikulære lymfeknuder på tidspunktet for primær diagnose inkluderes også, da disse patienter kan behandles med kurativ intention og prognostisk er sammenlignelige med patienter med LABC (1 - 9). Sygdomsstadierne bliver herefter T<sub>3-4</sub>, N<sub>x</sub>, M<sub>0</sub>, T<sub>x</sub>, N<sub>2-3</sub>, M<sub>0</sub>.

- **Behandling af lokal og regional fremskreden brystkræft er en multidisciplinær opgave omfattende systemisk behandling, kirurgi og radioterapi.**

Patienter med lokoregional fremskreden cancer mammae behandles almindeligvis primært medicinsk (11 - 13). Den medicinske behandling – der baserer sig på erfaringer fra kliniske forsøg på både patienter med metastaserende sygdom og på patienter med operabel brystkræft - har i mange år været 3 - 4 serier (sædvanligvis anthracyclinbaseret) kombinationsbehandling med cyclofosamid, methotrexat eller epirubicin/adriamycin og 5-fluorouracil (AC/EC, CAF/CEF eller CMF) (14, 15). Ved behandling udenfor kliniske forsøg har disse regimer hidtil været anset for at være standardbehandlingen (1). Hos ældre patienter med hormonreceptor positive tumorer har tamoxifen tidligere været førstevalg, men er nu erstattet af aromatasehæmmere (16).

- **Formålet med medicinsk behandling er at gøre patienten operabel (down staging).**

Behandlingseffekten kan vurderes klinisk og kan derfor justeres i tilfælde af utilfredsstillende effekt (1, 17, 18). I tvivlstilfælde anvendes ultralydsskanning til at vurdere tumorstørrelse og behandlingseffekt. Formålet med medicinsk behandling ved inoperabel fremskreden sygdom er primært at gøre patienten operabel (down-staging) (19), og sekundært at udrydde subkliniske fjernmetastaser (mikrometastaser). Det er derfor væsentligt at opnå et så stort respons så hurtigt som muligt. Dette får betydning for valg af modalitet og behandlingsregime. Eftersom behandlingen må individualiseres afhængig af respons indledes med stoffer, der vides at have høj aktivitet ved metastaserende brystkræft.

- **Den maligne diagnose bør verificeres histologisk, og ER, PgR og HER-2 bør bestemmes rutinemæssigt i alle primære tumorer. Fjernrecidiv bør udelukkes via klinisk undersøgelse, klinisk biokemi og billeddiagnostiske undersøgelser af lunger, lever og knogler.**

Af hensyn til planlægning af behandlingen bør der hos patienter med inoperabel brystkræft foretages biopsi med henblik på histologi, malignitetsgrad, ER, PgR og HER-2.

Påvisning af fjernmetastaser vil få afgørende betydning for behandlingsstrategien og bør derfor udelukkes via:

1. Anamnese.
2. Klinisk undersøgelse suppleret med klinisk foto, når der er en synlig tumor.
3. Blodprøvestatus (hæmatologi inkl. diff. tælling, ASAT/ALAT, LDH, bilirubin, basisk fosfatase, kreatinin, elektrolytter og ioniseret calcium).
4. CT-skanning af thorax og abdomen, der dog kan erstattes af røntgen af thorax plus ultralydsskanning af lever.
5. Knogleskintigrafi (evt. konventionel røntgen af det aksiale skelet). Abnorme foci ved knogleskintigrafi røntgenfotograferes (evt. MR-skanning).
6. Klinisk mammografi (evt. MR-skanning af mammae).

Øvrige undersøgelser udføres kun ved klinisk indikation.

Efter 12 uger og før definitiv kirurgi foretages fornyet:

1. Klinisk undersøgelse.
2. Blodprøvestatus (hæmatologi inkl. diff. tælling, ASAT/ALAT, LDH, bilirubin, basisk fosfatase, kreatinin, elektrolytter og ioniseret calcium).
3. Klinisk mammografi.

Suppleret med relevante undersøgelser afhængig af symptomer og kliniske fund.

Ved utilfredsstillende behandlingsrespons (NC eller PD) suppleres med:

1. CT-skanning af thorax og abdomen, der dog kan erstattes af røntgen af thorax plus ultralydsskanning af lever.
2. Knogleskintigrafi (evt. konventionel røntgen af det aksiale skelet). Abnorme foci ved knogleskintigrafi røntgenfotograferes (evt. MR – skanning).
3. Evt. MR-skanning af mammae.

- **Den medicinske behandling tilrettelægges på baggrund af almentilstand, alder, hormonreceptor status, HER-2 status og respons vurderet mindst ved hver anden serie.**

Der er ikke gennemført store randomiserede fase III forsøg, som sammenligner primær kemoterapi med primær endokrin terapi hos patienter med hormonreceptor positiv og lokoregionalt fremskreden brystkræft. I et fase II forsøg randomiserede Semiglazov et al. 239 postmenopausale kvinder med T2N1-2, T3N0-1 eller T4N0M0 og hormonreceptor positiv brystkræft til 4 serier af CT (doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> + paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup>) givet med 3 ugers intervaller eller anastrozol 1 mg (A) dagligt i 3 måneder. Der var igen forskel i responsrate bestemt klinisk (CT = 64% og A = 62%, p > 0,5), eller i andelen, der kunne tilbydes en brystbevarende operation (20). Resultaterne stemmer således overens med behandlingspraksis i Danmark, hvor kemoterapi især anvendes hos yngre patienter og patienter med hormonreceptor negative tumorer, medens endokrin terapi overvejende anvendes hos noget ældre patienter med hormonreceptor positive tumorer.

Den optimale varighed af præoperativ medicinsk behandling er ikke fastlagt. Patienterne bør vurderes klinisk med 6 ugers intervaller, specielt mhp. operabilitet og progression. Efter 12 uger (4 serier for patienter i kemoterapi) vurderes behandlingseffekten ved klinisk mammografi. Skift til kemoterapi anbefales patienter, der ikke er blevet operable efter 12 ugers behandling med aromatasehæmmer, og patienter i kemoterapi anbefales skift til et ikke krydsresistent kemoterapiregime.

Patienter, der fortsat ikke er operable efter 12 ugers 2. linie behandling, anbefales intenderet kurativ strålebehandling i henhold til DBCG type D eller tilsvarende, idet makroskopisk tumurvæv, vurderet klinisk og ved ultralyd, tillige gives boost med 2 Gy x 11 (5 F/w) mod thoraxvæg/residualt bryst og/eller 2 Gy x 6 (5 F/w) mod de regionale glandler (jfr. Kap 5).

- **Kemoterapi anbefales til patienter, der er 60 år eller yngre, og til patienter med hormonreceptor negative tumorer.**
- **En kombination af anthracyclin og taxan, f.eks. sekventiel epirubicin og cyklofosamid (EC) efterfulgt af docetaxel, anbefales som standard, når kemoterapi er indiceret.**

EBCTCG meta-analyserne viser hos patienter med operabel brystkræft en signifikant effekt af adjuverende polykemoterapi på både recidivfri og total overlevelse i alle aldersgrupper op til 70 år. Den absolutte effekt er imidlertid relativt beskeden hos patienter 60 - 69 år (EBCTCG 2005). EBCTCG analysen viser også en højsignifikant effekt af tamoxifen i 5 år på både recidivfri og total overlevelse, og for tamoxifen er effekten uafhængig af alder. [Kapitel 6](#) indeholder en detaljeret gennemgang, ligesom [kapitel 6](#) også indeholder en gennemgang af seks forsøg der samstemmende viser at aromatasehæmmere med hensyn til sygdomsfri overlevelse er mere effektive end tamoxifen. Hos patienter med operabel brystkræft er der på baggrund af ovenstående opnået konsensus i Danmark om alene at anbefale endokrin terapi til patienter med hormonreceptor positive tumorer, som er ældre end 60 år og har en øget risiko for recidiv. Det er dog usikkert om resultaterne fra forsøg hos patienter med operabel brystkræft kan generaliseres til patienter med lokoregionalt fremskreden sygdom.

De sidste 10 års fremkomst af nye effektive cytostatica til behandling af patienter med cancer mammae (taxaner, vinorelbine, gemcitabine m.fl.) (22) har styrket muligheden for at udvikle nye induktionsregimer med henblik på at øge chancen for et radikalt kirurgisk indgreb (herunder at sikre en høj patologisk komplet remissionsrate) (23 - 25). Samtidig har udviklingen af forbedrede metoder til understøttende behandling igangsat mange studier vedrørende effekten af højdosis kemoterapi med stamcellestøtte (HD-AKMT). Mange af disse induktionsregimer til HD-AKMT er sammensat dels af stoffer, der har en velbeskrevet høj effektivitet ved metastaserende cancer mammae, dels af nyere stoffer (f.eks. taxaner og gemcitabine) og dels af stoffer, der som monoterapi har en relativ lav antitumor effekt ved cancer mammae, men som i kombinationsbehandling har vist additiv effekt. Samtidig har disse stoffer en bivirkningsprofil, der tillader kombination med andre cytostatika (f. eks. cisplatin og carboplatin) (26).

Parallelt med udviklingen i nye behandlinger har den tumorbiologiske forskning – herunder udforskningen af kemoresistens - stimuleret interessen for at vurdere tumorrespons under præoperativ / neoadjuverende kemoterapi i relation til basalbiologiske karakteristika, der kan være prædiktive for effekt af/respons på antineoplastisk behandling (18, 27). Behandling af patienter med LABC med præoperativ kemoterapi og analyse af serielle blod- og vævsprøver i behandlingsforløbet udgør således et vigtigt grundlag for den fortsatte udforskning af prædiktive og prognostiske faktorer (28). Således har tumors TOP2A status vist sig at være af betydning for effekten af anthracyclinbaseret kemoterapi (29).

Erfaring med præoperativ kemoterapi stammer fra behandling af patienter med operabel brystkræft (neoadjuverende kemoterapi) og fra patienter med lokoregional frem-

skreden sygdom (stadium III). Mange kliniske forsøg inkluderer således begge patientgrupper, og der er sjældent mulighed for at udskille behandlingseffekten for patienter med stadium III sygdom alene. Abstracts fra de største cancerkongresser (ASCO, SABCS og EBCC) fra de seneste fem år viser, at de fleste studier omhandler regimer med taxaner i kombination med cyclofosfamid / ifosfamid og/eller adriamycin eller epirubicin. Variationen mellem de forskellige studier går på ændringer i dosis, dosistensitet og om, hvorvidt stofferne gives alternerende eller sekventielt. Et væsentligt mål for behandlingens effektivitet er opnåelse af patologisk komplet remission (pCR) (30, 23). De højeste pCR-rater (21 - 50%) er opnået i regimer, der inkluderer både taxaner og anthracykliner (tabel 1) samt carboplatin og cisplatin i kombination med docetaxel giver pCR rater på 20 - 21% (tabel 2).

Tabel 1: Forsøg ved primær inoperabel cancer mammae præsenteret ved 24th Ann. San Antonio Breast Cancer Symposium (Breast Cancer Res and Treat, 69 (3), 2001)<sup>1</sup>, 3rd EBCC, Barcelona 2002, Eur J Cancer 2002, 38 (suppl 3)<sup>2</sup>, 25th Ann. San Antonio Breast Cancer Symposium (Breast Cancer Res and Treat, 76 (suppl 1), 2002)<sup>3</sup>, ASCO, 29th Ann. Meeting 2003 (Proc ASCO, 22, 2003)<sup>4</sup>.

Forff. (# no.)	Antal eval. ptt.	Regime (mg/m <sup>2</sup> )	PR+CR %	CR %	PCR %
Milla et al. (359) <sup>1</sup>	29	EPI 120 + DOC 100 d1 q3w x4	93	38	28
Minton et al. (514) <sup>1</sup>	34	DOX 80 + DOC 100 d1 q3w x3	100	100	27
Wachters et al. (519) <sup>1</sup>	15	EPI 75 + DOC 75 d1 q3w x6	93	60	33
Nagadowska et al. (127) <sup>2</sup>	21	AT → CMFVP	90	38	38
Semiglazov et al. (159) <sup>3</sup>	103	PAC+DOX (200/60) vs FAC (600/60/600) d1 q3w x4	84/73%	33/12%	25/10%
Davidson et al. (353) <sup>4</sup>	133	AC x 6 vs	47	32	16
	44	AC x 6 + PAC x 6	76	62	29
Ezzat et al. (202) <sup>4</sup>	22	DOX→PAC→CTX (90/250/3000) q2w x3	100	73	50
Vandebroek et al. (210) <sup>4</sup>	19	GET (800/75/30) d1+8 x4	100	-	21
Kallab et al. (226) <sup>4</sup>	26	DOC+DOX (75/60) q3w x4	78	39	25

EPI/E, Epirubicin; CTX/C, cyclofosfamid; DOC, Docetaxel; PAC, paclitaxel; V, vincristin; VIN, Vinorelbine; G, gemcitabin; DOX/A, Doxorubicin/adriamycin; CIS, Cisplatin.

Tabel 2: Neoadjuverende studier ved primær inoperabel cancer mammae præsenteret ved ASCO, 28th Ann. Meeting (Proc.ASCO, 21, 2002)

Forff. (# no.)	Antal eval. ptt.	Regime (mg/m <sup>2</sup> )	PR+CR, %	CR, %	pCR, %
Franco et al. (2048)	17	DOC 36/w + CARBO AUC2 d1 q3w x 4	90	20	20
Hurley et al. (196)	34	HER 4mg/kg-2mg/kg/w x 11 + DOC+CIS (70/70) d1 q3w x 4	?	?	21%

DOC, Docetaxel; CARBO, Carboplatin; CIS, Cisplatin; HER, Herceptin; ?, uoplyst.

De fleste af de refererede studier omfatter som anført både operable patienter og patienter med primær inoperabel sygdom (almindeligvis stadium II - III). Der findes ingen standardbehandling til patienter med inoperabel brystkræft, og der er kun meget lidt evidens for specifikke behandlings-rekommandationer fra randomiserede studier. Der foreligger dog konsensus om, at den mest optimale behandling omfatter en kombination af flere behandlings-modaliteter. Behandlingen, der meget ofte må individualiseres, består således sædvanligvis af primær kemoterapi, efterfulgt af kirurgi og/eller strålebehandling og herefter adjuverende systemisk behandling. Dosisintensiv behandling forekommer ikke mere effektiv end behandling hver 3. uge (31). Der anbefales således 3 - 6 serier neoadjuverende kombinationskemoterapi (sædvanligvis antracyclin-holdig), hvorefter patienten revurderes med henblik på lokalbehandling, oftest mastektomi. Hvis mastektomi ikke er mulig, anbefales yderligere kemoterapi til maksimalt respons, hvorefter patienten på ny revurderes med henblik på mastektomi. Er dette stadig ikke muligt, gives lokoregional strålebehandling med boost mod tumorområdet. Ved denne behandling opnås responsrater på 50 - 90 % med en klinisk komplet remissionsrate på mere end 50% (1) og en patologisk komplet remissionsrate på 10 - 35% (4, 5, 8, 23).

Som det fremgår af tabel 1 og 2 er data på neoadjuverende behandling domineret af uensartede, relativt små og ikke-randomiserede (fase II) studier. Ligesom for adjuverende terapi af patienter med operabel sygdom, er der påvist markant effekt af CEF/CAF, som derfor hidtil anses for standard (31). De nyere kombinationer med taxaner, carboplatin og gemcitabine synes lovende, uden at man dog umiddelbart kan pege på en ny standard. Hovedindtrykket er, at regimer med en kombination af anthracyclin og docetaxel giver den højeste responsrate og den højeste patologiske komplette remissionsrate (24, 25, 30, 33). Patienter med HER-2 positive tumorer bør tilbydes trastuzumab i tillæg til kemoterapi (33), og patienter med receptorpositive tumorer bør tilbydes antiøstrogenbehandling efter sammen anbefalinger som ved operabel brystkræft.

I denne behandlingsforskrift anbefales primær kemoterapi med epirubicin (90 mg/m<sup>2</sup>) + cyclofosamid (600 mg/m<sup>2</sup>) (EC) hver 3. uge i fire serier. Efter den præoperative behandling og kirurgi anbefales adjuverende behandling med docetaxel (100 mg/m<sup>2</sup>) hver 3. uge i fire serier. Der gives således i alt otte serier. Ved utilfredsstillende respons efter to serier EC skiftes til taxotere (seks serier).

- **Behandling med en aromatase hæmmer anbefales til patienter, der er ældre end 60 år og har hormonreceptor positive tumorer.**

Tamoxifen har igennem 30 år været brugt til patienter med lokal og regional fremskreden brystkræft, og i de tidlige forsøg var patienterne ikke udvalgt på baggrund af hormon receptor status (34). Af de talrige fase II forsøg, der er gennemført med tamoxifen, er der kun få, der er publiceret i et peer-reviewed tidsskrift (35 - 37). Enkelte forsøg har sammenlignet tamoxifen overfor tamoxifen plus kirurgi. Tid til første lokale eller regionale recidiv var som forventet signifikant længere efter kombinationsbehandlingen (38, 39).

Aromatase hæmmere har også i fase II forsøg vist aktivitet ved lokal og regional fremskreden brystkræft (40 - 42). Der er også rapporteret resultater fra to større randomiserede forsøg. I det ene forsøg blev 337 postmenopausale kvinder med ubehandlet og hormon receptor positiv brystkræft randomiseret til tamoxifen 20 mg dagligt vs. letrozol 2,5 mg dagligt. Efter 4 måneders behandling var responsraten vurderet ved mammografi signifikant højere i letrozol gruppen (34%) end i tamoxifen gruppen (17%). Hyppigheden af brystbevarende kirurgi var også højere i letrozol gruppen (43). I et tilsvarende forsøg blev 410 postmenopausale kvinder med ubehandlet og hormon receptor positiv brystkræft randomiseret til tamoxifen 20 mg dagligt vs. anastrozol 1 mg dagligt. Anastrozol var mindst lige så effektivt som tamoxifen både i den overordnede og alle subgruppe analyser (44). Hos patienter, der ikke samtidigt modtog kemoterapi (N = 314), var der signifikant flere i anastrozol gruppen, der efter 3 måneder var blevet operable (43% vs. 31%).

- **Patienterne bør vurderes klinisk med 6 ugers intervaller, specielt mhp. operabilitet og progression. Efter 12 uger (4 serier for patienter i kemoterapi) vurderes behandlingseffekten ved klinisk mammografi.**
- **Efter afsluttet primær behandling bør patienterne tilbydes endokrin terapi, trastuzumab og strålebehandling jævnfør anbefalingerne til patienter med operabel brystkræft.**

Der er ikke gennemført forsøg, som kan belyse effekten af postoperativ (adjuverende) behandling hos patienter, der primært har modtaget kemoterapi eller endokrin terapi. Derfor bør disse patienter tilbydes en samlet (præ- plus postoperativt) behandling, som svarer til den behandling, der tilbydes patienter med operabel brystkræft.

Strålebehandlingen følger almindeligvis DBCGs retningslinjer (45) for patienter, der er radikalt opereret, idet type A (evt. D) anvendes med følgende modifikationer: Der anvendes ikke afblokning af aksillen, uanset hvor mange lymfeknuder der er fjernet, og de parasternale lymfeknuderegioner i IC I-IV inkluderer i target, uanset lateralitet.

Hvis der er efterladt tumorvæv ved operationen, suppleres de primære strålefelter sædvanligvis med boost. Mikroskopisk efterladt tumorvæv defineres som efterladt tumorvæv ('margen ikke fri'), uden der ikke kan påvises makroskopisk. Mikroskopisk involverede områder kan gives 2 Gy x 10, 5 F/w. Makroskopisk tumorvæv defineres som resttumor, der kan påvises ved klinisk undersøgelse og/eller ved ultralyd / CT-, MR skanning. Makroskopisk efterladt tumorvæv kan gives boost med et fraktioneringsmønster, der individualiseres efter den kliniske situation, idet der f.eks kan gives: a) 2 Gy x 11-12, 5 F/w i regio mamma (thoraxvæg eller residuele mamma), sædvanligvis med elektroner med energi fastlagt ud fra klinisk undersøgelse og ultralyds-

måling, og b) 2 Gy x 6, 5 F/w i lymfeknuderegionerne (periklavikulært og aksillært), sædvanligvis med fotoner med energi fastlagt ud fra klinisk undersøgelse og ultralydsmåling.

- **Patienter med lokal og regional fremskreden brystkræft bør tilbydes samme opfølgning som patienter med operabel sygdom, og bør omfattes af samme registrering og kvalitetskontrol.**

Alle patienter registreres i DBCG database ved hjælp af mammaskema (udfyldes af kirurg – afkrydses i rubrikken 'andet': stadium III sygdom). Efter kirurgi udfyldes og indberettes på DBCG's patologiskema, og strålebehandling indberettes med strålebehandlingsskemaet.

Efter kemoterapi og strålebehandling foretages regelmæssig opfølgning med klinisk kontrol hvert halve år, i alt 5 år fra diagnostidspunktet, og herefter årligt indtil, i alt 10 år (DBCG opfølgningsskema, 2. - 10. år anvendes).

Der foretages ikke rutinemæssigt parakliniske undersøgelser i opfølgningsperioden, udover mammografi (suppleret med lokoregional ultralydsskanning), der anbefales foretaget mindst hvert andet år. Ved symptomer, der giver mistanke om recidiv, foretages relevante parakliniske undersøgelser.

#### Referencer

1. Hortobagyi GN, Singletary E., Strom EA. Treatment of locally advanced and inflammatory breast cancer. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, editors. Diseases of the breast. Philadelphia - New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 645-660
2. Buzdar AU, Singletary SE, Theriault RL, Booser DJ, Valero V, Ibrahim N et al. Prospective evaluation of paclitaxel versus combination chemotherapy with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as neoadjuvant therapy in patients with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17:3412-3417
3. Sikov W, Akerley W, Streger R, Cummings RI. Weekly high-dose paclitaxel demonstrates significant activity in advanced breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 17, 432. 1998 (abstr)
4. Frassoldati A, Banzi MC, Romagnoli R, Silingardi V. Primary chemotherapy with adriamycin and paclitaxel in breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 17, 538. 1998 (abstr)
5. Schwartzberg LS, Birch R, Weaver CH, Campos L, Buckner CD. High pathological complete response rate to sequential doxorubicin and paclitaxel primary chemotherapy for locally advanced breast cancer (LABC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 17, 431. 1998 (abstr)
6. Valagussa P, Zambetti M, Bonadonna G, Zucali R, Mezzanotte G, Veronesi U. Prognostic factors in locally advanced noninflammatory breast cancer. Long-term results following primary chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 1990; 15:137-147
7. Skowronek J, Adamska K, Bak G, Nowakowska E, O'Shea A, Kubaszewska M. Total remission after treatment of locally advanced breast cancer as a prognostic factor. *Eur J Cancer* 2000; 36 (suppl. 5):S78
8. Ahern V, Barraclough B, Bosch C, Langlands A, Boyages A. Locally advanced breast cancer: Defining an optimum treatment regimen. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28:867-875
9. Booser DJ, Hortobagyi GN. Treatment of locally advanced breast cancer. *Semin Oncol* 1992; 19:278-285
10. Brito RA, Valero V, Buzdar AU, Booser DJ, Ames F, Strom E et al. Long-term results of combined-modality therapy for locally advanced breast cancer with ipsilateral supraclavicular metastases: The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol* 2001; 19:628-633
11. Kuerer HM, Newman LA, Fornage BD, Dhingra K, Hunt KK, Buzdar AU et al. Role of axillary lymph node dissection after tumor downstaging with induction chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1998; 5:673-680
12. Kuerer HM, Newman LA, Buzdar AU, Hunt KK, Dhingra K, Buchholz TA et al. Residual metastatic axillary lymph nodes following neoadjuvant chemotherapy predict disease-free survival in patients with locally advanced breast cancer. *Am J Surg* 1998; 176:502-509

13. Huang EH, Tucker SL, Strom EA, McNeese MD, Kuerer HM, Buzdar AU et al. Postmastectomy radiation improves local-regional control and survival for selected patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. *J Clin Oncol* 2004; 22:4691-4699
14. Kaufmann M, von MG, Smith R, Valero V, Gianni L, Eiermann W et al. International expert panel on the use of primary (preoperative) systemic treatment of operable breast cancer: review and recommendations. *J Clin Oncol* 2003; 21:2600-2608.
15. van der Hage JA, van d, V, Julien JP, Tubiana-Hulin M, Vandervelden C, Duchateau L. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol* 2001; 19:4224-4237
16. Abrial C, Mouret-Reynier MA, Cure H et al. Neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer. *Breast* 2006; 15:9-19
17. Miller KD, McCaskill-Stevens W, Sisk J, Loesch DM, Monaco F, Seshadri R et al. Combination versus sequential doxorubicin and docetaxel as primary chemotherapy for breast cancer: A randomized pilot trial of the Hoosier Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999; 17:3033-3037
18. Jassem J. Management of locally advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 2000; 36 (suppl. 5):S25
19. Vlastos G, Mirza NQ, Lenert JT, Hunt KK, Ames FC, Feig BW et al. The feasibility of minimally invasive surgery for stage IIA, IIB, and IIIA breast carcinoma patients after tumor downstaging with induction chemotherapy. *Cancer* 2000; 88:1417-1424
20. Semiglazov V, Kletsel A, Semiglazov V, et al. Primary endocrine therapy vs chemotherapy in postmenopausal ER-positive breast cancer patients. *Eur J Cancer* 2006;4 (suppl. 2):117 (abstr)
21. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365:1687-1717.
22. Hortobagyi GN. Developments in chemotherapy of breast cancer. *Cancer* 2000; 88:3073-3079
23. Heys SD, Sarkar T, Hutcheon AW. Primary docetaxel chemotherapy in patients with breast cancer: impact on response and survival. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 90:169-185
24. Bear HD, Anderson S, Brown A, Smith R, Mamounas EP, Fisher B et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2003; 21:4165-4174
25. Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, Miller ID, Payne S, Gilbert FJ et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol* 2002; 20:1456-1466
26. Vogel CL, Nabholz JM. Monotherapy of metastatic breast cancer: a review of newer agents. *Oncologist* 1999; 4:17-33
27. Kuerer HM, Newman LA, Smith TL, Ames FC, Hunt KK, Dhingra K et al. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999; 17:460-469.
28. Cleator S, Parton M, Dowsett M. The biology of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2002; 9:183-195
29. Knoop AS, Knudsen H, Balslev E et al. retrospective analysis of topoisomerase IIa amplifications and deletions as predictive markers in primary breast cancer patients randomly assigned to cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil or cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil: Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2005;23:7483-90.
30. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher ER et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16:2672-2685
31. Therasse P, Mauriac L, Welnicka-Jaskiewicz M, Bruning P, Cufer T, Bonnefoi H et al. Final results of a randomized phase III trial comparing cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil with a dose-intensified epirubicin and cyclophosphamide + filgrastim as neoadjuvant treatment in locally advanced breast cancer: an EORTC-NCIC-SAKK multicenter study. *J Clin Oncol* 2003; 21:843-850.
32. Bria E, Carlilini P, Nistico C, et al. Taxanes as adjuvant chemotherapy for early breast cancer: Pooled analysis of 15000 patients enrolled in 8 randomized trials (abstract 346). *European Journal of Cancer suppl* 3. 2005 (abstr)
33. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:3676-3685
34. Preece PE, Wood RA, Mackie CR, Cuschieri A. Tamoxifen as initial sole treatment of localised breast cancer in elderly women: a pilot study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;284:869-70.

35. Bates T, Riley DL, Houghton J, Fallowfield L, Baum M. Breast cancer in elderly women: a Cancer Research Campaign trial comparing treatment with tamoxifen and optimal surgery with tamoxifen alone. The Elderly Breast Cancer Working Party. *Br J Surg* 1991;78:591-94.
36. Tan SM, Cheung KL, Willsher PC, Blamey RW, Chan SY, Robertson JF. Locally advanced primary breast cancer: medium-term results of a randomised trial of multimodal therapy versus initial hormone therapy. *Eur J Cancer* 2001;37:2331-38.
37. van Dalsen AD, de Vries JE. Treatment of breast cancer in elderly patients. *J Surg Oncol* 1995;60:80-82.
38. Gazet JC, Ford HT, Coombes RC et al. Prospective randomized trial of tamoxifen vs surgery in elderly patients with breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1994;20:207-14.
39. Mustacchi G, Ceccherini R, Milani S et al. Tamoxifen alone versus adjuvant tamoxifen for operable breast cancer of the elderly: long-term results of the phase III randomized controlled multicenter GRETA trial. *Ann Oncol* 2003;14:414-20.
40. Dixon JM, Renshaw L, Bellamy C, Stuart M, Hocht-Boes G, Miller WR. The effects of neoadjuvant anastrozole (Arimidex) on tumor volume in postmenopausal women with breast cancer: a randomized, double-blind, single-center study. *Clin Cancer Res* 2000;6:2229-35.
41. Dixon JM, Love CD, Bellamy CO et al. Letrozole as primary medical therapy for locally advanced and large operable breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2001;66:191-99.
42. Miller WR, Dixon JM. Endocrine and clinical endpoints of exemestane as neoadjuvant therapy. *Cancer Control* 2002;9:9-15.
43. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol* 2001;12:1527-32.
44. Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S et al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the pre-operative "Arimidex" compared to Tamoxifen (PROACT) trial. *Cancer* 2006;106:2095-103.
45. Radioterapiudvalget, Danish Breast Cancer Cooperative Group, (DBCG). DBCG's vejledende retningslinjer for postoperativ strålebehandling af patienter med primær operabel cancer mammae. 2. udgave. 1-6-2000. Ålborg, Århus, Odense, København, Danish Breast Cancer Cooperative Group. 1-6-2000. Ref Type: Pamphlet
46. Danish Breast Cancer Cooperative Group. <http://www.dbcg.dk> . 2003. Ref Type: Electronic Citation