

Statusartikel

Medicinsk behandling af tidlig brystkræft

Christina Annette Bjerre¹, Jeanette Dupont Rønlev² & Ann Sjøgaard Knop^{1, 3}

1) Afdeling for Kræftbehandling, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 2) Onkologisk Afdeling, Odense Universitetshospital, 3) Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG)

Ugeskr Læger 2024;186:V02230095. doi: 10.61409/V02230095

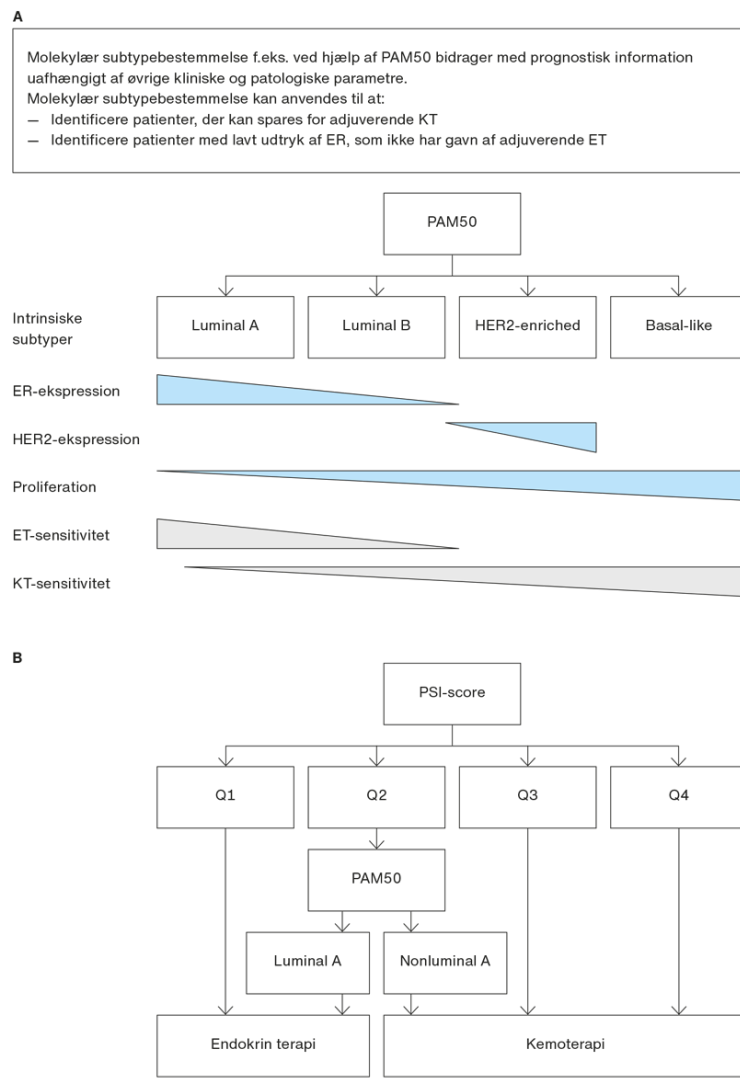
HOVEDBUDSKABER

- En bred vifte af forskellige behandlinger nedsætter risikoen for recidiv og død af brystkræft.
- Omfang af behandling fastlægges ud fra menopausestatus, tumorkarakteristika, komorbiditet og patientens præferencer.
- Der er mulighed for deeskalering af behandling til udvalgte patienter.

Medicinsk behandling af tidlig brystkræft omfatter en bred vifte af behandlinger: kemo- og immunterapi, endokrin terapi samt behandlinger med henholdsvis human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-rettede antistoffer, antistof-lægemiddel-konjugater og bisfosfonat. Internationalt anvendes desuden cyklinkinasehæmmere (CDK4/6i) og poly-ADP-ribose-polymerasehæmmere (PARPi).

Brystkræft kan inddeles i flere subtyper med udgangspunkt i udtryk af østrogenreceptor (ER) og HER2 i tumorcellerne og genekspressionsprofiler f.eks. Prediction Analysis of Microarray 50 (PAM50) (Figur 1 A). Behandlingsvalg afhænger af subtype, individuel risikostratificering (Tabel 1) og komorbiditet, hvor effekten af behandlingen skal afvejes over for den samlede bivirkningstygde, som behandlingen medfører. Patientens præferencer inddrages, inden der træffes en fælles beslutning om behandling.

FIGUR 1 A. Prediction Analysis of Microarray 50 (PAM50)-subtypebestemmelse og sammenhængen mellem østrogenreceptor (ER)- og human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-ekspression, proliferation og følsomhed for endokrin terapi (ET) og kemoterapi (KT). **B.** Algoritme for anvendelse af Prognostisk Score Indeks (PSI)-score. PSI-score er konstrueret ud fra en population af danske postmenopausale patienter med ER $\geq 10\%$, HER2normale tumorer og spredning til ≤ 3 lymfeknuder, der alene har modtaget endokrin behandling. PSI-score inddeler patienter i kvartiler ved hjælp af standardiseret mortalitetsratio (SMR), således at patienter med den laveste risiko (Q1) har en mortalitet svarende til baggrundsbefolkningen med SMR på 0,96. Patienter i Q2 har SMR 1,58. Patienter i Q3 har SMR 2,43, men patienter i Q4 har den højeste overdødelighed med SMR på 5,86 og anvendes til at understøtte anbefalingen om ET alene eller KT efterfulgt af ET. PSI kombineres med molekylær subtypebestemmelser, således at patienter med Q-score 2 får lavet PAM50-subtypebestemmelse. Hvis tumor er luminal A, har patienten ikke gavn af adjuverende kemoterapi.



TABEL 1 Risikostratificering og behandling for patienter. Oversigt over 1) præmenopausale patienter med østrogenreceptorpositiv (ER+) og human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-normal, tidlig brystkræft; 2) postmenopausale patienter med ER+ og HER2normal, tidlig brystkræft; 3) patienter med HER2+, tidlig brystkræft og 4) patienter med ER- og HER2normal, tidlig brystkræft

Patientstatus Menopausestatus Alder	Tumor- størrelse, mm	N-status	Andet ^a	ER-status ^b	TNM- klassifikation ^c	Behandling
ER+ og HER2normal, tidlig brystkræft						
Præmenopausal < 40 år	-	-	-	-	-	KT × 6 + ET
40-49 år	≤ 10	Negativ	IDC I/ILC I-II Og ER ≥ 10%	-	T1abN0M0	ET
			IDC II-III/ILC III Eller ER: 1-9% luminal A/B	-	T1abN0M0	KT × 6 + ET
	> 10	Positiv	-	-	T1abN1M0	KT × 6 + ET
			-	-	T1cN0-1M0	KT × 6 + ET
≥ 50 år	≤ 20	Negativ	IDC I/ILC I-II Og ER ≥ 10%	-	T1N0M0	ET
			IDC II-III/ILC III Eller ER: 1-9% luminal A/B	-	T1N0M0	KT × 6 + ET
	> 20-50	Positiv	-	-	T1N1M0	KT × 6 + ET
			-	-	T2N0-1M0	KT × 6 + ET
Alle	> 50	-	-	-	T3N0-2M0	NeoKT × 8 + ET
					pN2-3	KT × 8 + ET
ER+ og HER2normal, tidlig brystkræft						
Postmenopausal						
≤ 50	0-3N+	-	PSI 1 PSI 2 luminal A	-	T1-2N0-1M0	ET + Z
			PSI ≥ 3 PSI 2 nonluminal A ER: 1-9% luminal A/B	-	T1-2N0-1M0	KT × 6 + ET + Z
	> 50	0-3 N+	PSI 1 PSI 2 luminal A	-	T3N0-1M0	ET + Z
			PSI ≥ 3 PSI 2 nonluminal A ER: 1-9% luminal A/B	-	T3N0-1M0	KT × 6 + ET + Z
Alle	≥ 4 positive lymfeknuder	-	-	-	T3N1-2M0	NeoKT × 8 + ET + Z
					pN2-3	KT × 8 + ET + Z
HER2+, tidlig brystkræft						
Præmenopausal						
≤ 10	Negativ	-	-	Positiv	T1abN0M0	KT × 4 + T + ET
				Negativ	T1abN0M0	KT × 8 + T
	Positiv	-	-	-	T1abN1M0	NeoKT × 8 + T + P ET hvis ER+
				-	T1cN0M0	KT × 8 + T ET hvis ER+
> 10-20	Negativ	-	-	-	T1cN0M0	KT × 8 + T ET hvis ER+
				-	T1cN1M0	NeoKT × 8 + T + P ET hvis ER+
> 20	-	-	-	-	T2-3N0-2M0	NeoKT × 8 + T + P ET hvis ER+
				-	T2-3N0-2M0	NeoKT × 8 + T + P ET hvis ER+
Postmenopausal	≤ 20	Negativ	-	Positiv	T1N0M0	KT × 4 + T + ET + Z
				Negativ	T1N0M0	KT × 8 + T + Z
	Positiv	-	-	-	T1N1M0	NeoKT × 8 + T + P ET hvis ER+, + Z
				-	T2-3N0-2M0	NeoKT × 8 + T + P ET hvis ER+, + Z
> 20	-	-	-	-	T3N0-2M0	NeoKT × 8 + T + P ET hvis ER+, + Z
				-	T3N0-2M0	NeoKT × 8 + T + P ET hvis ER+, + Z
ER- og HER2normal, tidlig brystkræft						
Alle						
≤ 20	Negativ	-	-	-	T1N0M0	KT × 8 Z hvis postmenopausal
					T1N1M0	NeoKT × 8, evt. carboplatin Z hvis postmenopausal
	> 20	-	-	-	-	T2-3, (N0-2)M0

I-III = malignitetsgrad I-III; ER = østrogenreceptor; ET = endokrin terapi; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; IDC = invasivt duktalt karcinom; ILC = invasivt lobulært karcinom; KT = kemoterapi; neoKT = neoadjuverende kemoterapi; P = pertuzumab; T = trastuzumab; Z = zoledronsyre.

a) PSI er nærmere beskrevet i Figur 1 B.

b) ER+: ER ≥ 10% eller ER: 1-9% med luminal A/B-subtype; ER-: ER < 1% eller ER: 1-9% med nonluminal subtype.

c) Tumor-lymfeknude-metastase.

Alle patienter med tidlig brystkræft gennemgås på multidisciplinære konferencer, og anbefaling om behandling følger de danske retningslinjer, der kan tilgås via Danish Breast Cancer Cooperative Groups (DBCG) hjemmeside [1].

I Danmark får ca. 4.800 kvinder om året konstateret tidlig brystkræft. En lille gruppe af de kvinder, der opereres for brystkræft, vil have en særdeles god prognose med en alderssvarende dødelighed og en risiko for recidiv < 10% efter ti år. Der er tale om ca. 240 kvinder om året svarende til ca. 6% af det samlede antal patienter [2], og de anbefales ikke adjuverende medicinsk behandling. De øvrige patienter med tidlig brystkræft anbefales (neo)adjuverende medicinsk behandling med det formål at mindske risikoen for tilbagefald og forbedre

overlevelsen. Anbefaling om endokrin terapi gælder for ca. 3.200 patienter om året, mens det for kemoterapi, immunterapi og HER2-rettet behandling gælder for ca. 2.200 patienter om året.

Adjuverende medicinsk behandling gives postoperativt. Neoadjuverende behandling gives præoperativt og blev oprindeligt indført med det formål at gøre inoperabel/lokal fremskreden brystkræft operabel. Præoperativ behandling finder i stigende omfang anvendelse også til patienter med primært operabel sygdom, især ved HER2+ og ER- (dvs. ER < 1%), HER2normal sygdom, da det muliggør individualiseret adjuverende behandling afhængig af respons på præoperativ behandling og downstaging med mulighed for mindsket kirurgisk indgreb.

ØSTROGENRECEPTORPOSITIV, HER2NORMAL BRYSTKRÆFT

Endokrin behandling

Alle patienter med ER+ (dvs. ER \geq 10% eller ER: 1-9% med luminal A/B-subtype) sygdom, der ikke tilhører lavrisikogruppen, tilbydes som udgangspunkt endokrin behandling. Hos patienter, hvor tumor har lavt udtryk af ER: 1-9%, foretages molekyler subtypebestemmelse. Hvis tumor er nonluminal (Tabel 1), anbefales ikke endokrin behandling.

Præ- og perimenopausale patienter anbefales tamoxifen i fem år, som giver en absolut reduktion i risikoen for tilbagefald på 12% og en relativ reduktion af brystkræftspecifik mortalitet på 30% ved 15-årsopfølgning samt 38% relativ risiko-reduktion for kontralateral brystkræft [3]. Patienter med lymfeknudepositiv brystkræft uden tilbagefald efter fem år anbefales forlænget endokrin behandling til i alt ti år [4]. Patienter, som bliver postmenopausale under den endokrine behandling, kan skifte til behandling med aromatasehæmmer i fem år.

Præmenopausale kvinder under 35 år anbefales behandling med exemestan og en gonadotropin-releasing hormone (GnRH)-analog i fem år. Præmenopausale kvinder i alderen 35-40 år med tumor > 2 cm eller malignitetsgrad 3, alternativt lymfeknudepositiv sygdom, anbefales ligeledes behandling med exemestan og en GnRH-analog i fem år.

Postmenopausale kvinder anbefales behandling med en aromatasehæmmer i fem år. Aromatasehæmmere reducerer dødeligheden med yderligere 15% sammenlignet med tamoxifen ved tiårsfollowup [5].

Kemoterapi

Patienter med øget dødelighed trods endokrin behandling anbefales adjuverende kemoterapi, der nedsætter risikoen for brystkræftspecifik mortalitet med ca. en tredjedel [6]. Der anvendes 6-8 serier kombinationskemoterapi med taxan og antracyclin/cyclophosphamid givet sekventielt eller antracyclinrit regime med taxan og cyclophosphamid [1, 7]. Antracyclin/cyclophosphamid gives fortrinsvis som dose-dense kemoterapi, dvs. med kortere interval mellem behandlingerne (14 dage i stedet for 21 dage), da det mindsker risiko for recidiv og død [8]. Det samlede forløb med kemoterapi strækker sig over 18-24 uger.

Prognostisk Score Indeks-score [9] (Figur 1 B) og molekyler subtypebestemmelse (Figur 1 A) anvendes til at identificere postmenopausale patienter, som ikke har gavn af adjuverende kemoterapi, og dermed kan behandlingen deeskaleres for ca. 200 patienter årligt [10].

Neoadjuverende behandling med otte serier antracyclin/cyclophosphamid og taxanbaseret kemoterapi anbefales til patienter med lokalt fremskreden sygdom (T0-3N2M0 og T3N0-2M0) (Tabel 2). Til operable patienter, som under alle omstændigheder anbefales kemoterapi, kan neoadjuverende behandling anvendes, hvis det skønnes at gavne patienten, f.eks. med mulighed for at konvertere mastektomi til brystbevarende operation. Neoadjuverende kemoterapi gives over en periode på 20-24 uger.

TABEL 2 Klinisk tumor-lymfeknude-metastase (TNM)-klassifikation i henhold til American Joint Committee on Cancer 8th ed.

TNM	Beskrivelse
<i>T</i>	
T0	Ingen synlig tumor
T1	Tumorstørrelse ≤ 20 mm
T1mic	Tumorstørrelse ≤ 1 mm
T1a	Tumorstørrelse > 1 og ≤ 5 mm
T1b	Tumorstørrelse > 5 og ≤ 10 mm
T1c	Tumorstørrelse > 10 og ≤ 20 mm
T2	Tumorstørrelse > 20 og ≤ 50 mm
T3	Tumorstørrelse > 50 mm
T4	Tumor af enhver størrelse med indvækst i thoraxvæg og/eller hud, inflammatorisk sygdom
<i>N</i>	
N0	Ingen spredning til lokoregionale lymfeknuder
N1	Spredning til ipsilaterale aksil, niveau 1 og 2
N2	Spredning til fikserede lymfeknuder i ipsilaterale aksil, niveau 1 og 2, eller parasternalt
N3	Spredning til lymfeknuder infra- eller supraklavikulært
<i>M</i>	
M0	Ingen kliniske eller radiologiske tegn til fjernmetastaser
M1	Fjernmetastaser

Til præmenopausale kvinder med ønske om fremtidig graviditet kan der gives en GnRH-analog under kemoterapi i ægbeskyttende øjemed [11].

Behandling med cyklinkinasehæmmere 4/6

CDK4/6i har vist overbevisende resultater i behandlingen af metastatisk ER+, HER2normal brystkræft med forbedring af progressionsfri overlevelse og overall survival (OS) [12].

Flere studier har undersøgt tillæg af CDK4/6i til endokrin standardbehandling af tidlig brystkræft hos patienter med høj risiko for tilbagefald [13-15]. To års adjuverende behandling med abemaciclib er godkendt af Food and

Drug Administration (FDA) i USA og European Medicines Agency (EMA) på baggrund af data fra MonarchE-studiet, hvor tillæg af abemaciclib øgede invasive disease-free survival (IDFS) signifikant fra 79,4% til 85,8%, mens data for OS fortsat er umodne, og indtil videre er der ingen forbedring af OS [13]. Medicinrådet anbefaler ikke brug af adjuverende abemaciclib på grund af de umodne data for OS og risiko for alvorlige bivirkninger.

HUMAN EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR 2-POSITIV BRYSTKRÆFT

Alle patienter med tidlig, HER2+ brystkræft anbefales HER2-rettet behandling i kombination med kemoterapi. Behandling med monoklonale antistoffer og antistof-lægemiddel-konjugater rettet mod HER2 har forbedret prognosen væsentligt for patienter med tidlig, HER2+ brystkræft. Tillæg af trastuzumab til kemoterapi mindsker signifikant den relative risiko for recidiv og død med > 30% [16]. Det samlede behandlingsforløb med kemoterapi og HER2-rettet behandling strækker sig over ca. 12 måneder.

Patienter, der primært opereres, anbefales adjuverende behandling med otte serier antracyclin/cyclophosphamid og taxanbaseret kemoterapi samt HER2-rettet behandling med trastuzumab eller et deeskaleret regime med fire serier paclitaxel og 17 serier trastuzumab [17, 18] jf. Tabel 1.

Til patienter med T > 20 mm og/eller spredning til lokoregionale lymfeknuder eller lokalt fremskreden sygdom anbefales som standard neoadjuverende behandling med otte serier antracyclin/cyclophosphamid og taxanbaseret kemoterapi samt dobbelt HER2-rettet behandling med trastuzumab og pertuzumab. Samme behandling kan tilbydes patienter med T > 10 mm, hvis det skønnes, at præoperativ behandling er gunstig for patienten.

Komplet patologisk respons (pCR), hvor der ikke findes resttumor i bryst eller lymfeknuder, ses hos ca. 60% af patienterne og er associeret med særdeles gunstig prognose. Ved pCR gives adjuverende trastuzumab til i alt 17 serier. Ved non-pCR erstattes adjuverende trastuzumab med antistof-lægemiddel-konjugatet trastuzumab emtansin (TDM-1). Ved at udskifte trastuzumab med TDM-1 opnås forbedret IDFS (88,3% vs. 77,0%) [19].

ØSTROGENRECEPTORNEGATIV, HUMAN EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR 2-NORMAL BRYSTKRÆFT

Patienter med T1N0-sygdom opereres primært og anbefales postoperativ, adjuverende behandling med otte serier antracyclin/cyclophosphamid og taxanbaseret kemoterapi, mens patienter med minimum T2-sygdom og/eller lymfeknudeinvolvering anbefales neoadjuverende behandling med samme kemoterapi og tillæg af carboplatin. Carboplatin øger sandsynligheden for pCR, men øger også risikoen for hæmatologiske bivirkninger [20, 21]. pCR ses hos 40-50% af patienterne, og det prædikerer outcome, så de patienter, der opnår pCR, har betydeligt bedre event-free survival end patienter med non-pCR (hazard ratio = 0,25; 95% konfidens-interval: 0,18-0,34) [22].

For patienter med non-pCR forbedrer adjuverende, postoperativ behandling med otte serier capecitabin såvel IDFS (69,8% vs. 56,1%) som OS (78,8% vs. 70,3%) [23].

Immunterapi til østrogenreceptornegativ, human epidermal growth factor receptor 2-normal brystkræft

Kombinationsbehandling med programmed death ligand 1 (PD1/PDL1)-rettede antistoffer og kemoterapi anvendes til førstelinjebehandling af metastatisk PDL1+, ER-, HER2normal brystkræft [24]. Neo- og adjuverende behandling med PD1-antistoffet pembrolizumab i tillæg til neoadjuverende kemoterapi øger pCR med en absolut forskel på 7,2% (63,4% vs. 56,2%) [25] og event-free survival (84,5% vs. 76,8%) [26] til fordel for pembrolizumab. Effekten er – i modsætning til resultaterne fra metastatisk sygdom – uafhængig af PDL1-status. Risikoen for immunrelaterede bivirkninger, herunder kroniske og/eller livstruende bivirkninger, skal overvejes nøje – i

særdeleshed i et (neo)adjuverende forløb, hvor behandling gives med helbredende sigte og forudsætter grundig information af patienten. Hvorvidt patienter med non-pCR skal tilbydes capecitabin eller pembrolizumab eller behandling med begge lægemidler er aktuelt uafklaret.

Behandling med poly-ADP-ribose-polymerasehæmmere

PARPi er godkendt af FDA og EMA til behandling af metastatisk, HER2normal brystkræft hos patienter med patogene, germ-line *BRCA1/BRCA2*-mutationer [24]. Effekten af PARPi som adjuverende behandling er undersøgt i OlympiA-studiet, hvor patienter med høj risiko for recidiv efter kemoterapi og eventuel strålebehandling blev randomiseret til et års behandling med olaparib vs. placebo [27]. Behandling med olaparib forbedrede ved 3,5-årsopfølgning OS (90% vs. 86%), IDFS (83% vs. 75%) og distant disease-free survival (87% vs. 79%) [28]. Behandling med adjuverende olaparib er godkendt af FDA og EMA og er aktuelt under behandling i Medicinrådet. Der er aktuelt ikke data, der belyser effekten af kombinationsbehandling med immunterapi og PARPi som adjuverende behandling til patienter med germ-line *BRCA1/BRCA2*-mutationer og ER-, HER2normal brystkræft.

Behandling med bisfosfonat

Behandling med bisfosfonat til postmenopausale kvinder og præmenopausale kvinder i ovariel suppression (ca. 2.500 patienter årligt) medfører 28% relativ reduktion i risiko for recidiv i knogler samt 18% relativ reduktion i brystkræftspecifik mortalitet [29]. Effekten er uafhængig af blandt andet ER-status og behandling med kemoterapi. Der anbefales behandling med zoledronsyre 4 mg i.v. hver sjette måned i tre år.

SPECIELLE SITUATIONER

Gravide

I Danmark får kun 20-25 gravide kvinder om året konstateret brystkræft. Behandlingen er samlet på Aarhus Universitetshospital, Odense Universitetshospital og Rigshospitalet og foregår i tæt samarbejde med obstetrikere og øvrige samarbejdspartnere.

Mænd

Brystkræft hos mænd er også sjælden – der diagnosticeres under 50 nye tilfælde om året i Danmark. Behandling af tidlig brystkræft hos mænd følger generelt de samme anbefalinger som ovenfor beskrevet. Dog anvendes fortrinsvis tamoxifen frem for aromatasehæmmere som endokrin behandling [12].

KONKLUSION

Mere end 90% af de patienter, der i dag får konstateret tidlig brystkræft, får (neo)adjuverende behandling for at mindske risiko for recidiv og død af brystkræft. Behandling kan omfatte kemo- og immunterapi, endokrin terapi, HER2-rettede antistoffer, antistof-lægemiddel-konjugater, GnRH-analoger og bisfosfonat afhængig af den enkelte patients risikoprofil, komorbiditet og præferencer.

Det er i dag muligt at deeskalere den adjuverende behandling for udvalgte patienter, ligesom brug af neoadjuverende behandling muliggør responsguidet, adjuverende behandling efter operation. Aktuelle og kommende kliniske studier sigter mod at øge effekten af den (neo)adjuverende behandling ved at afprøve nye lægemidler eller nye kombinationer af eksisterende lægemidler. Den neoadjuverende platform giver også en unik mulighed for at søge efter prædiktive biomarkører, der kan sikre en endnu højere grad af individualiseret behandling tilpasset den enkelte patient og tumorprofil.

Danmark deltager i internationale studier omkring nye lægemidler og understøttende behandling. Derudover

har DBCG siden grundlæggelsen i 1976 selv eller i samarbejde med andre initieret nationale/internationale protokoller med henblik på at optimere den (neo)adjuverende behandling. Aktuelle studier er beskrevet i **Tabel 3** og på DBCG's hjemmeside.

TABEL 3 Tre aktive investigatorinitierede protokoller i Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). Yderligere information om protokollerne og øvrige forsøg kan ses på DBCG's hjemmeside [1].

	Protokol		
	MASTER	Nordic Trip	Cryopac
Titel	A randomized, placebo-controlled, phase III study of (neo)adjuvant atrovastatin therapy in patients with early breast cancer	A translational randomized phase III study exploring the effect of the addition of capecitabine to carboplatin based chemotherapy in early triple negative breast cancer	Effects of cryotherapy on objective and subjective symptoms of taxane-induced neuropathy in patients with early breast cancer: a national, multicenter, prospective, randomized, controlled trial
Formål	Undersøger om tillæg af atorvastatin til standardadjuverende behandling forbedrer prognosen for kvinder med ER+ ^a brystkræft	Undersøger effekten af tillæg af capecitabin til carboplatinbaseret neoadjuverende kemoterapi til behandling af ER- ^b , HER2normal tidlig brystkræft	Undersøger om kuldebehandling på hænder og fødder påvirker forekomsten af neuropati ved taxanbaseret (neo)adjuverende kemoterapi
Primært endepunkt	Overlevelse uden invsiv sygdom	pCR	Incidens af perifer neuropati 21 dage efter sidste behandling med taxan

ER = østrogenreceptor; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; pCR = komplet patologisk respons.

a) ER ≥ 10% eller ER: 1-9% med luminal A/B-subtype.

b) ER = 0% eller ER: 1-9% med nonluminal subtype.

Korrespondance Christina Annette Bjerre. E-mail: christina.annette.bjerre@regionh.dk

Antaget 22. november 2023

Publiceret på ugeskriftet.dk 18. marts 2024

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2024;186:V02230095

doi 10.61409/V02230095

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

SUMMARY

Medical treatment of early breast cancer

Adjuvant and neoadjuvant therapy of early breast cancer reduces the risk of relapse and breast cancer mortality. Treatment modalities include chemotherapy, endocrine therapy, human epidermal growth factor receptor 2-targeted agents, bisphosphonates, immunotherapy, cyclin-dependent kinase inhibitors 4/6- and poly-ADP-ribose polymerase inhibitors. All cases are reviewed at multidisciplinary breast cancer tumour boards. An individualized risk stratification model is applied in this review to optimize the risk-benefit ratio for each patient, and shared decision-making is an integrated part of (neo)adjuvant therapy. Danish guidelines for breast cancer treatment are available at Danish Breast Cancer Cooperative Group's home page.

REFERENCER

1. DBCG - Dansk Brystcancer Gruppe. Brystcancer. www.dmcg.dk/Kliniske-retningslinjer/kliniske-retningslinjer-opdelt-paa-dmcg/brystcancer/ (8. feb 2023).
2. DBCG - Dansk Brystcancer Gruppe. DBCG kvalitetsdatabase for brystkræft. National årsrapport 2021.

www.dbcg.dk/images/PDF/Rapporter/DBCG_%C3%A5rsrapport_2021_Publiceret_FINAL.pdf (10. feb 2023).

3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;365(9472):1687-717. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66544-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66544-0)
4. Li L, Chang B, Jiang X et al. Clinical outcomes comparison of 10 years versus 5 years of adjuvant endocrine therapy in patients with early breast cancer. *BMC Cancer*. 2018;18(1):977. doi: <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4878-4>
5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet*. 2015;386(10001):1341-1352. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61074-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61074-1)
6. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *Lancet*. 2012;379(9814):432-44. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61625-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61625-5)
7. Ejlertsen B, Tuxen MK, Jakobsen EH et al. Adjuvant cyclophosphamide and docetaxel with or without epirubicin for early TOP2A-normal breast cancer: DBCG 07-READ, an open-label, phase III, randomized trial. *J Clin Oncol*. 2017;35(23):2639-2646. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.72.3494>
8. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. *Lancet*. 2019;393(10179):1440-1452. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)33137-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)33137-4)
9. Ejlertsen B, Jensen MB, Mouridsen HT, Danish Breast Cancer Cooperative Group. Excess mortality in postmenopausal high-risk women who only receive adjuvant endocrine therapy for estrogen receptor positive breast cancer. *Acta Oncol*. 2014;53(2):174-85. doi: <https://doi.org/10.3109/0284186X.2013.850738>
10. DBCG - Dansk Brystcancer Gruppe. DBCG kvalitetsdatabase for brystkræft. National årsrapport 2022. [https://www.dbcg.dk/images/PDF/Rapporter/DBCG_%C3%A5rsrapport_2022_Publiceret_FINAL.pdf](http://www.dbcg.dk/images/PDF/Rapporter/DBCG_%C3%A5rsrapport_2022_Publiceret_FINAL.pdf) (17. aug 2023)
11. Moore HCF, Unger JM, Phillips KA et al. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med*. 2015;372(10):923-32. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1413204>
12. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1194-1220. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz173>
13. Johnston SRD, Toi M, O'Shaughnessy J et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2023;24(1):77-90. doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00694-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00694-5)
14. Loibl S, Marmé F, Martin M et al. Palbociclib for residual high-risk invasive HR-positive and HER2-negative early breast cancer - The Penelope-B Trial. *J Clin Oncol*. 2021;39(14):1518-1530. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03639>
15. Mayer EL, Dueck AC, Martin M et al. Palbociclib with adjuvant endocrine therapy in early breast cancer (PALLAS): interim analysis of a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2021;22(2):212-222. doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30642-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30642-2)
16. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Trastuzumab for early-stage, HER2-positive breast cancer: a meta-analysis of 13 864 women in seven randomised trials. *Lancet Oncol*. 2021;22(8):1139-1150. doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00288-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00288-6)
17. Tolaney SM, Barry WT, Dang CT et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(2):134-41. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406281>
18. Tolaney SM, Guo H, Pernas S et al. Seven-year follow-up analysis of adjuvant paclitaxel and trastuzumab trial for node-negative, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37(22):1868-1875. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00066>
19. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(7):617-628. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814017>
20. Poggio F, Bruzzone M, Ceppi M et al. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2018;29(7):1497-1508. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy127>
21. Petrelli F, Coinu A, Borgonovo K et al. The value of platinum agents as neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancers: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;144(2):223-32. doi: <https://doi.org/10.1007/s10549-014-2876-z>
22. Cortazar P, Zhang L, Untch M et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014;384(9938):164-72. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62422-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62422-8)
23. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. *N Engl J Med*.

2017;376(22):2147-2159. doi:

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612645>

24. Gennari A, André F, Barrios CH et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2021;32(12):1475-1495. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.019>
25. Pusztai L, Denkert C, O'Shaughnessy J et al. Event-free survival by residual cancer burden after neoadjuvant pembrolizumab + chemotherapy versus placebo + chemotherapy for early TNBC: exploratory analysis from KEYNOTE-522. *J Clin Oncol.* 2022;40(16 suppl):503-503. doi: https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.503
26. Schmid P, Cortes J, Dent R et al. Event-free survival with pembrolizumab in early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(6):556-567. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2112651>
27. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B et al. Adjuvant olaparib for patients with BRCA1- or BRCA2-mutated breast cancer. *N Engl J Med.* 2021;384(25):2394-2405. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105215>
28. Geyer CE, Garber JE, Gelber RD et al. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. *Ann Oncol.* 2022;33(12):1250-1268. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.09.159>
29. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *Lancet.* 2015;386(10001):1353-1361. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60908-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60908-4)