

13. Adjuvant systemisk behandling

For skjematisk oversikt over anbefalt behandling henvises til tabellarisk oversikt sist i dette kapitlet eller til NBCGs flowskjema for adjuvant behandling av brystkreft (som vedlegg).

Risikoen for senere metastaser etter kun lokal behandling av brystkreft (kirurgi +/- stråleterapi) øker med økende tumorstørrelse og ved lymfeknutespredning¹. Men selv pasienter med små tumores uten lymfeknutemetastaser kan utvikle fjernspredning². Histologisk gradering kan benyttes til å bedre skille ut risiko for senere tilbakefall i denne gruppen og benyttes rutinemessig i mange land, i tillegg til tumorstørrelse og lymfeknutestatus, for seleksjon av pasienter til systemisk adjuvant behandling³. Effekt av systemisk adjuvant behandling på overlevelse har vært testet ut i en rekke store randomiserte studier, - hvor resultatene fra enkeltstudier i tillegg har blitt registrert i European Breast Cancer Trialist Collaborative Group's (EBCTCG) database. Dette har ført til at data har kunnet analyseres fra mer enn 140.000 kvinner i randomiserte studier med klinisk oppfølging over mer enn 15 år⁴. Resultatene viser at kjemoterapi reduserer relativ årlig dødsrate av brystkreft med 38% for pasienter <50 år, mens effekten på pasienter mellom 50-69 år er 20%. Endokrin behandling i form av tamoxifen i 5 år hos estrogen-reseptor positive pasienter fører til 31% relativ mortalitetsreduksjon. For hormonreseptor positive pasienter som mottar både kjemoterapi og tamoxifen kan mortalitetsreduksjonen etter 15 år forventes å bli mellom 45 og 57%. Den absolutte nytteeffekten for den enkelte pasient vil være avhengig av hvor god prognose pasienten har uten systemisk behandling. Denne kan for enkelte undergrupper komme ned mot 3 %.

Det finnes i dag ingen prediktive faktorer klare til rutinebruk for utvelgelse av pasienter med sikker nytte av kjemoterapi. Derimot er ER og PgR viktige prediktive faktorer for effekt av endokrin behandling. Her-2 tilhører EGF reseptor familien og har tyrosin kinase aktivitet. Her-2 amplifikasjon/overekspresjon har vært oppfattet som en negativ prognostisk faktor assosiert med mer aggressiv sykdom⁵. I løpet av de siste årene har det blitt publisert overbevisende resultater ved bruk av ett års adjuvant behandling med trastuzumab av pasienter med Her-2 positive svulster som gjennomfører kjemoterapi^{6, 7, 8}. Studiene har ennå kort observasjonstid, men det er rapportert reduksjon i risiko for tilbakefall på cirka 50%. Dette har gjort at NBCG i tillegg til kjemoterapi og hormonbehandling har inkludert bruk av trastuzumab i de adjuvante behandlingsanbefalingene.

NBCGs anbefalinger baserer seg på vurdering av dokumentasjonen for nytteeffekt av de enkelte adjuvante behandlingsmuligheter, den absolutte risiko for residiv hos pasienten, bivirkningsnivået og gjennomførbarheten av den aktuelle behandling. NBCG vurderer også sine anbefalinger opp mot internasjonale anbefalinger om indikasjon for adjuvant behandling⁹. NBCGs anbefalinger for bruk av adjuvant systemisk behandling inkluderer pasienter ned til cirka 10% risiko for fjernspredning i løpet av 10 år, uten bruk av adjuvant systemisk behandling. Dette er i tråd med internasjonal praksis. Risikovurderinger for den enkelte pasient og absolutte nytteeffekter av en foreslått behandling kan belyses gjennom bruk av dataverktøyet Adjuvant!Online (<https://www.adjuvantonline.com/breast.jsp>).

Pasienter med følgende tumorkarakteristika er kandidater for adjuvant systemisk behandling:

- Alle lymfeknute-positive pasienter (største tumorområde > 0.2 mm), ie pN1-3.
- Alle lymfeknutenegative pasienter (pN0) med en av følgende primærtumorkarakteristika:
 - pT2 (tumorstørrelse > 20 mm) uavhengig av grad
 - pT1c (tumorstørrelse (11-20 mm) og samtidig Grad 2 eller 3
 - pT1a-b (tumorstørrelse 1-10 mm) og samtidig HER2+ og/eller hormonreseptor negativ. Hormonreseptor negative og/eller HER2 positive pasienter finnes nærmest utelukkende ved histologisk grad 2-3.
- Lymfeknutenegative pasienter (pN0) med alder < 35 år og følgende primærtumorkarakteristika:
 - pT1a-b (tumorstørrelse 1-10 mm) og samtidig Grad 2 eller 3

Avhengig av alder, østrogen - og progesteronreseptorstatus samt Her-2 status vil systemisk adjuvant behandling anbefales etter følgende:

Hormon-behandling

Brystkjertelvevets vekst og funksjon er avhengig av et komplekst samspill mellom mange hormoner. Denne følsomheten for hormoner vil et tumorvev beholde i varierende grad. Det vært kjent i snart 100 år at man oppnår effekter på brystkreftsykdommen ved å påvirke kroppens østrogenbalanse. Ny forskning har bidratt til bedre forutsetninger for endokrin behandling, gjennom både utvikling av nye medikamenter og ved økt kunnskap om østrogen effekter ved hormonpåvirkelig brystkreft. Tilstedeværelse av østrogen- og progesteronreseptorer i tumor indikerer sannsynlighet for respons på hormonell behandling. De viktigste medikamentgruppene til bruk i adjuvant behandling er anti-østrogen (tamoxifen (TAM)) og aromataseinhibitorer/inaktivatorer. Adjuvant tamoxifen i 5 år har vist betydelige effekter på overlevelse og er det viktigste enkeltmedikamentet ved slik behandling (kfr over). Tamoxifen har i tillegg en rekke østrogene effekter, spesielt hos postmenopausale kvinner. Dette synes å gi positive «bivirkninger» på skjelettet og lipidstoffskiftet. Videre reduserer tamoxifen risikoen for kontralateral brystkreft.

Aromataseinhibitor/inaktivator (AI) er aktuelt kun hos postmenopausale. Flere store studier har vist at AI gir høyere sykdomsfri overlevelse enn tamoxifen.

Studiene har sett på effekten av AI fra start i 5 år (ATAC¹⁰, BIG 1 98¹¹), AI i 2-3 år etter 2-3 år med Tam (IES¹², ABCSG/ARNO¹³), AI i 3(5) år etter 5 år med Tam (MA17¹⁴) sammenlignet med placebo. Alle studiene viser resultater i favør av AI.

Hazard ratio (HR) for pasientene i AI-armene i studiene fordeler seg slik:

		HR DFS ¹	HR OS ²
ATAC	Anastrozol i 5 år	0.87 ³	0.97
BIG 1 98	Letrozol i 5 år	0.81	0.86
IES	Tam 2-3 y → Exe 2-3 y	0.68	0.88
ABCSG/ARNO	Tam 2 y → Ana 3 y	0.60	0.76
MA17	Tam 5 y → Letro 5 (3) y	0.58	0.82

¹Ingen av 95% konfidensintervallene i studiene passerer 1.0 (alle studiene viser signifikante forskjeller). DFS = disease free survival.

²Alle 95% konfidensintervallene passerer 1.0 (ikke signifikante forskjeller). OS = overall survival.

³HR for kun hormonreseptor positive pasienter 0.83.

Den absolutte effekt på residivhyppighet i studiene ligger mellom 2.6 % og 6 % i favør av AI armene. *Det er ikke mulig å sammenligne verken hazard ratios eller absolutte forskjeller mellom studier hvor AI er introdusert på forskjellige tidspunkter, da pasientutvelgelsen er klart forskjellig ved disse studiedesignene.* Det er foreløpig begrenset observasjonstid for de fleste av studiene. ATAC studien har 68 måneders *oppfølging* (FU), men oppfattes ikke å ha lang nok observasjonstid for å få sikre data vedrørende *total dødelighet*. MA17 studien har publisert signifikante overlevelseshdata i favør av AI for undergruppen N+. Oppdatering av IES studien er nylig publisert. Etter median 56 mnd FU ble det rapportert signifikant bedret overlevelse ved analyse av gruppen hormonreseptor positive/ukjent ($p=0.05$, HR 0.76), men ikke for intention to treat gruppen ($p=0.08$)¹⁵.

På grunn av manglende langtidsobservasjon er det likevel fremdeles ikke avklart i hvilken grad den bedre sykdomsfrie overlevelse vil avtegne seg i overall survival.

Ut i fra de foreliggende data kan vi kun registrere forskjellig hyppighet av følgende alvorlige bivirkninger:

	Favør av:	Studie som signifikant støtter dette
Tromboemb. sykdom	AI	ATAC, IES, ARNO/ABCSG
Endometrie cancer	AI	ATAC, BIG1 98
Cerebrovasculære events	AI	ATAC
Cardiale events	Tam	BIG 1 98

Når det gjelder andre viktige bivirkninger registreres forskjellig hyppighet av følgende:

	Favør av:	Studie som signifikant støtter dette
Hetetokter	AI	ATAC, BIG1 98
Vaginal blødning	AI	ATAC, IES, BIG1 98, MA17 ¹
Artralgi	Tam	BIG1 98, IES, ATAC, MA17 ¹
Frakturer	Tam	ATAC, IES, BIG1 98, ARNO/ABCSG

¹For MA17 er kontrollarmen placebo, ikke tamoxifen

Status for AI i adjuvant situasjon er således:

1. Klare effekter på DFS i alle settinger
2. Effekt på systemisk DFS
3. Total-dødelighetsdata mangler for flere av studiene
4. Fremdeles ikke avklart langtidseffekter
5. Reduksjon av enkelte viktige bivirkninger
6. God tolerabilitet, men frakturrisiko og økt hyppighet av artralgi

Det er ingen av de store adjuvante aromatasehemmerstudiene som så langt har vist at AI kun har fordeler i visse subgrupper. Vi avventer fremdeles sammenligningen av AI fra start med AI etter 2-3 års bruk av tamoxifen (BIG1 98), før en endelig vurdering av eventuell bruk av AI til alle fra start. En stor retrospektiv studie har likevel påvist at HER2 positive pasienter

har dårlig prognose på tamoxifen, og at dette spesielt gjelder de PgR-negative¹⁶. Videre vet vi fra 2 mindre neoadjuvante studier at Her-2 positive pasienter synes å ha best effekt av AI¹⁷. Selv om det nylig har blitt presentert data som taler for at AI reduserer residivrisiko både hos HER2 positive og HER2-negative (BIG1 98)¹⁸, er det på grunn av den høyere risikoen grunnlag for å benytte seg av AI fra start hos HER2 positive pasienter. I tillegg har pasienter med pN2-3 lymfeknutestatus den høyeste risiko for tidlige tilbakefall og dårligst prognose. Den absolutte nytteeffekten av AI fra start vil være størst i en slik risikogruppe. For pasientgrupper med lavere risiko, vil den absolutte nytteeffekten av AI fra start være liten, og resultater fra sammenligning av bytte til AI etter 2-3 år med AI fra dag 1 avventes (BIG 1-98) for denne gruppen.

For HER2negative pasienter og pN0-1 status er det grunnlag for å beholde tamoxifen de første 2 år, noe som støttes av den brede dokumentasjonen (som inkluderer langtidsobservasjon) som finnes for tamoxifen og manglende langtidsobservasjon for AI.

Reseptorstatus og HER2 status skal alltid analyseres. Hormonreseptor negative pasienter har ikke nytte av adjuvant endokrin behandling.

Anbefalt behandling ved hormonreseptor positiv sykdom

Premenopausale kvinner:

Behandlingen starter opp etter at adjuvant kjemoterapi er avsluttet. Behandling med tamoxifen 20 mg x 1 daglig i 5 år anbefales til premenopausale kvinner. Ved residiv i behandlingsperioden seponeres preparatet.

Bivirkningene er vanligvis moderate. Hyppigst rapporteres kvalme, abdominelt ubehag (medikamentet kan da forsøksvis tas om kvelden) og hetetokter. Andre bivirkninger er vaginalblødninger (også ved seponering), lett vektøkning, kolpitt og pruritus vulvae. Ca 50 % av kvinnene kan miste menstruasjonen (obs. graviditet må unngås), 20 % får uregelmessig menstruasjon og 30 % beholder en normal menstruasjon ved hormonell behandling alene. Dette vil være avhengig av kvinnens alder, yngre kvinner vil ha større tilbøyelighet til å opprettholde menstruasjonen enn kvinner som er nær menopausen. Tamoxifen medfører en liten økt risiko for dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE). I tillegg er det en økt risiko for endometrie-cancer. Det anbefales årlig gynekologisk undersøkelse under tamoxifenbehandlingen.

Dersom pasienter motsetter seg å benytte kjemoterapi, vil et alternativ for disse pasientene være goserelin injeksjoner i 3 år, - i tillegg til tamoxifen i 5 år. Det mangler ennå sikre data på hvordan effekten av denne kombinasjonen er i forhold til bruk av kjemoterapi etterfulgt av tamoxifen¹⁹.

Postmenopausale kvinner

Dersom det er aktuelt med adjuvant kjemoterapi, startes hormonbehandlingen opp etter at kjemoterapien er avsluttet.

- Hvis tumor er HER2 negativ og har pN0-1 lymfeknutestatus, skal pasienten behandles med tamoxifen i 2 år. Deretter skal man skifte over til en aromataseinhibitor/inaktivator (AI) i 3 år.

- Hvis tumor er HER2 positiv, bør pasienten behandles med en AI i 5 år fra umiddelbart etter kirurgi eller kjemoterapi.
- Hvis det foreligger pN2-3 lymfeknutestatus, bør pasienten behandles med en AI i 5 år fra umiddelbart etter kirurgi eller kjemoterapi.
- Kvinner som allerede har stått på tamoxifen i 2 til 5 år, skal også skifte over til AI i 3 år.
- Kvinner som har gjennomført 5 år med tamoxifen og som har hatt en lengre behandlingsfri periode, tilbys ikke videre behandling med AI. Der hvor pasienter i en slik situasjon selv tar opp spørsmålet og er sterkt motivert for aromatasehemmer, bør de informeres om sjansen for effekt og bivirkninger av behandlingen. Hvis pasienter etter dette fremdeles ønsker slik behandling, kan det imøtekommes..
- Kvinner som er disponert for DVT eller LE, bør få AI fra umiddelbart etter kirurgi eller kjemoterapi.
- Kvinner som får DVT eller LE under pågående tamoxifenbehandling, bør skifte over til AI.

NBCG har stilt de tre AI som er registrert på markedet likt når det gjelder forventede effekter:

Disse er: Anastrozol (Arimidex) 1 mg daglig
 Exemestan (Aromasin) 25 mg daglig
 Letrozol (Femar) 2.5 mg daglig

Det henvises for øvrig til Felleskatalogen for indikasjonsstilling og refusjonsregler for de enkelte AI.

For oversikt over de viktigste bivirkninger ved bruk av AI, se tidligere i kapitlet. Følgende forholdsregel gjelder for alle som benytter AI i adjuvant sammenheng:

Bentetthetsmåling

Før behandling med AI begynner skal det gjøres bentetthetsmåling (DEXA-scan). Dette gjentas etter 1 år og deretter hvert 2. år.

- Osteoporose og meget uttalt osteopeni på et hvilket som helst tidspunkt under pågående AI tilsier bruk av bifosfonat
- Lett til moderat osteopeni ved oppstart tilsier ny vurdering ved bentetthetsmåling om ett år. Ved fall i BMD på $\geq 10\%$ bør bifosfonat oppstartes
- VitD/Calcium skal gies til alle som står på AI i adjuvant uavhengig av BMD (Lønning et al). F.eks. Calcigran forte tyggetabletter 1 tablett x 2 daglig kan benyttes

Definisjon av postmenopausal:

Alle med alder > 55 år.

Pasienter mellom 50 og 55 år som har hatt amenorre > 1 år før diagnose.

Pasienter mellom 50 og 55 år som får tamoxifen i 2 år og ikke har hatt menstruasjon i denne perioden. Det skal da sjekkes FSH/LH status etter 2-3 måneders AI bruk. Det er rapportert at pasienter med kjemoterapiindusert amenorre kan få indusert ovarial estrogenproduksjon ved oppstart av AI. Dette tilsier forsiktighet jo lavere alderen er, og gjør at gjentatt FSH/LH og

østradiol analyse kan være ønskelig²⁰. Der hvor det er tvil om sikker postmenopausal status, tross disse forholdsregler, kan goserelin benyttes i tillegg til AI.

Ikke hormonell behandling

Kjemoterapi

Det finnes en rekke kjemoterapiregimer i bruk ved adjuvant behandling. Bruk av kombinasjon av flere cytostatika er vist å være mer effektivt enn bruk av ett enkelt cytostatikum (EBCTCG overview)²¹. I litteraturen skilles det grovt mellom kurer som benytter kombinasjonen av cyclofosamid, metotrexate og fluorouracil (CMF), antracyclin-holdige kurer (i form av moderat doserte eller høyt doserte kurer (AC, FEC, FAC, EC) og kurer som inkluderer taxaner (paclitaxel eller docetaxel) enten samtidig med eller i sekvens med antracyclin-holdig kjemoterapi. Det benyttes forskjellig dosenivå og også forskjellig behandlingstid innenfor disse hovedgrupper. Sammenlignende studier av cirka 6 mnd behandling med antracyclin-holdig polykjemoterapi mot samme lengde CMF behandling viser en 16% relativ reduksjon i risiko for død²². Adjuvant kjemoterapi i 4-6 mnd anses å være adekvat behandlingstid. Effekten av kjemoterapi er større hos pasienter under 50 år enn gruppen mellom 50 og 69 år. Effekten avtar gradvis. Sett under ett antyder EBCTCG overview analysen hazard ratio for residiv og død for aldersgruppen ≥ 70 år i samme område som for 60-69 år (henholdsvis 0.87/0.88 for sykdomsfri overlevelse/død), men det er få pasienter som er inkludert i denne aldersgruppen og konfidensintervallene passerer 1.0²². Pasienter over 70 år har ikke nødvendigvis en bedre prognose enn yngre eller en biologisk forskjellig tumor fra yngre²³, og i denne aldersgruppen er det er klart grunnlag for effekt av kjemoterapi for hormonreseptor negative pasienter og lymfeknutepositive pasienter^{24 25}. Hormonreseptor positive postmenopausale pasienter har generelt mindre nytte av adjuvant kjemoterapi. Reseptornivået kan hos disse pasientene benyttes i vurderingen av grunnlaget for bruk av kjemoterapi²⁶. Hormonreseptor svakt positive postmenopausale pasienter bør tilbys kjemoterapi, da denne gruppen oppfattes å ha størst sannsynlighet for nytteeffekt. HER2 positivitet og samtidig hormonreseptor positiv status medfører redusert overlevelse ved bruk av kun endokrin behandling (se referanse 16). Det er derfor grunnlag for å gi kjemoterapi til postmenopausale pasienter med HER2 positive tumores²⁷.

Antracyclin-holdige kurer med høyere epirubicindose eller mer dose-tett behandling (14 dagers intervall i stedet for 3 ukers intervall) gir bedret overlevelse i høyrisikogrupper²⁸. Det rapporteres forskjellig nytte av intensivert kjemoterapi hos hormonreseptor positive og hormonreseptor negative pasienter. Hormonreseptorpositive pasienter har lite eller usikker nytte av mer intensivert kjemoterapi mens hormonreseptor negative pasienter kan oppleve en betydelig bedring i prognosen²⁹. Analyser av HER2 status innenfor randomiserte studier har vist at HER2 amplifikasjon/overekspressjon er assosiert med bedre effekt av mer intensivert antracyclin-holdig kjemoterapi³⁰. Dette støttes også av en mindre neoadjuvant studie, som viser betydelig forskjell i responsrate ved høydosert FEC sammenlignet med moderat dosert FEC for de HER2 positive, mens en slik forskjell ikke ble observert hos HER2 negative³¹.

En rekke kliniske studier har testet ut effekten av å legge til taxaner (paclitaxel og docetaxel) i adjuvant behandling, for det meste hos lymfeknute positive pasienter. Det er publisert en metaanalyse basert på disse studiene, som inkluderer til sammen mer enn 15.000 pasienter³². Cirka 2/3 av disse pasientene var lymfeknutepositive. Resultatene av studien viste en reduksjon i HR for DFS på 0.86 (0.84 for N+) og for OS 0.87 (0.84 for N+). Dette kan oversettes i en 3.3 % absolutt 5 års DFS benefit ved bruk av taxaner (4.4% for N+) og en

2.0% absolutt OS benefit (2.8% for N+). Det er fremhevet at subgruppeanalyse på hormonreseptor er helt nødvendig, da effekten ved bruk av taxaner på hormonreseptor positive kan være mindre. En cochrane rapport om taxaner i adjuvant er nylig lagt frem (www.cochranelibrary.com, 2007 Issue 4), som konkluderer blant annet med følgende:

- 19% relativ reduksjon i både sykdomsfri overlevelse og totaloverlevelse ved bruk av taxaner (median 5 års FU)
- Ingen forskjell i effekter innen subgrupper, men ikke utført analyse mot reseptorstatus og HER2 status
- Ingen sikre opplysninger om optimal dosering eller ”regime”

BCIRG001 studien som benytter docetaxel (TAC vs FAC), har vist effekter uavhengig av hormonreseptorstatus³³, noe som er videre rapportert om i en samleanalyse av PACS01 og BCIRG001 studien (ASCO2007; Andre et al, PASCO 2007, Abs 537). Berry et al utførte subgruppeanalyse på østrogenreseptorstatus i tre større tidligere publiserte studier³⁴ som inkluderte lymfeknute positive pasienter, med følgende resultat³⁵:

- Østrogenreseptor positive pasienter synes ikke å ha nytte av paclitaxel i tillegg til moderat dosert antracyclin-holdig kjemoterapi.
- Østrogenreseptor negative pasienter oppnår en absolutt overlevelsesgevinst på 7.4% ved 5 år, ved å legge paclitaxel til antracyclinholdig kjemoterapi.

St Gallen konsensus 2007 inneholder ikke generelle anbefalinger om bruk av taxaner i adjuvant behandling av brystkreft, men medikamentgruppen er inkludert som en behandlingsopsjon. Det er oppfattet at hormonreseptor positive pasienter kan tilbys mindre intensiv kjemoterapi enn hormonreseptor negative pasienter³⁶. Det er fremdeles begrenset grunnlag for å kunne gi anbefalinger om type taxan, hvilket regime eller om dette skal gies i sekvens eller samtidig med antracyclin³⁷, men en nylig publisert studie (BIG 02-98) indikerer at sekvensiell behandling kan gi bedring i DFS i forhold til samtidig bruk³⁸. I 2007 publiserte NICE (National Institute of Health and Clinical Excellence) rapporter som anbefalte bruk av docetaxel sammen med antracyclin og cyclofosfamid (6 kurer TAC) i adjuvant behandling mens sekvensiell bruk av paclitaxel (4 AC etterfulgt av 4 paclitaxel kurer med 3 ukers intervall) ikke ble anbefalt. Grunnlaget for dette standpunktet var at det ikke ble ansett sikkert at 4 AC kurer etterfulgt av paclitaxel var bedre enn for eksempel 6 FEC kurer. På den annen side har PACS 01 studien rapportert at 3 FEC kurer etterfulgt av 3 docetaxelkurer gir bedre overlevelse enn 6 FEC kurer³⁹. BIG 02-98 studien har benyttet andre regimer. I tillegg ble det presentert på San Antonio Breast Cancer Symposium 2005 resultater fra E1199 studien som ikke viste signifikante forskjeller mellom paclitaxel og docetaxel benyttet sekvensielt, og at det var en trend ($p=0.06$) mot at ukentlig paclitaxel gav bedre overlevelse enn tre-ukentlig paclitaxel⁴⁰.

*NBCG konkluderer med at antracyclin-holdig kjemoterapi (vanligvis FEC) danner generell basis for adjuvant kjemoterapi i Norge. Økt dose av antracyclin bør gies til HER2 positive pasienter. Selv om det synes å være klare effekter av å legge til taxaner i adjuvant, mener NBCG det fremdeles er grunnlag for å avvende bruk av taxaner på generelt grunnlag, - men at taxaner bør benyttes til undergrupper. Grunnen for dette er at det finnes data som sår tvil om taxaner er til nytte hos alle. Den største erfaringen med taxaner er foreløpig hos lymfeknute positive, og lymfeknute negative har generelt en bedre prognose som sannsynliggjør mindre absolutt nytte-effekt av taxaner. Så langt er fordelene av å legge til taxaner mest entydig for hormonreseptor-negative pasienter. Det er nylig publisert en studie som også analyserer effekter av taxan avhengig av HER2 status og hormonreseptorstatus⁴¹, som konkluderer med at *HER2-negative ER positive pasienter ikke har nytte av paclitaxel*. Dette gir grunnlag for å hevde at denne pasientgruppen sannsynligvis ikke trenger tillegg av taxaner. Når det gjelder*

HER2-positive hormonreseptor positive pasienter er det for tidlig å fastslå om de har nytte av å legge til taxaner (grensesignifikante resultater i referanse 42). Men de publiserte amerikanske studier på trastuzumab i adjuvant til HER2 positive taler for at kombinasjonen av taxan og trastuzumab er effektiv, noe som støttes av prekliniske analyser av synergi mellom taxaner og trastuzumab. *Basert på en helhetsvurdering av de tilgjengelige adjuvante taxandata mener NBCG det er grunn for å reservere bruk av taxan til 1) lymfeknute positive hormonreseptor negative pasienter (både HER2 positive og HER2 negative) og 2) til lymfeknute positive, HER2 positive, hormonreseptor positive pasienter.* I påvente av ytterligere data, bør taxaner gies på en måte som er mest mulig tilpasses den øvrige behandling. Ved indikasjon for taxan bør det tilbys *sevensiell behandling med 4 FEC kurer etterfulgt av 12 ukers taxanbehandling (i kombinasjon trastuzumab ved HER2 positivitet, konferer under)*. NBCG mener at det er riktig å åpne for taxaner trinnvis i tråd med den dokumentasjon som til enhver kommer. Dette må sees i lys av den økende kunnskap om at subgrupper av pasienter synes å ha forskjellig effekt av kjemoterapi.

Trastuzumab

Pasienter med tumores med HER2 amplifikasjon/overekspressjon (dvs pasienter med IHC 3+ eller FISH-positive) har et mer aggressivt sykdomsforløp⁴². Blokkering av aktivitet overført gjennom HER2 (knyttet til reseptorens tyrosin kinase aktivitet) har vært forsøkt påvirket gjennom bruk av det humaniserte monoklonale antistoffet trastuzumab. Etter å ha påvist betydelige objektive responser ved kombinasjon med kjemoterapi i metastatisk situasjon har effektene av tillegg av trastuzumab i adjuvant behandling vært utprøvet. Resultatene fra 4 store randomiserte undersøkelser foreligger⁴³. Studiene har vurdert effekten av trastuzumab benyttet i totalt ett år, oppstartet enten i kombinasjon med taxanbasert behandling (NCCTCG-N9831/NSABP B31) eller etter avsluttet kjemoterapi (HERA/BIG01-01 studien). Studiene har inkludert både lymfeknute positive og lymfeknute negative pasienter. Studiene har ennå kort observasjonstid, noe som understreker at overlevelsedata og toksisitetsdata fremdeles ikke er konklusive. HERA studien inneholdt også en to års behandlingsarm, men resultatene fra denne er ennå ikke publisert. Effektene av trastuzumab i adjuvant behandling av brystkreft har vært gjennomgått av Kunnskapssenteret i 2006 hvor konklusjonen er at trastuzumab viser en klar høy signifikant effekt på sykdomsfri overlevelse og overlevelse uten fjernspredning versus kjemoterapi alene⁴⁴. Studiene viser en cirka 50% reduksjon i risiko for tilbakefall ved bruk av trastuzumab. De fleste av residivene er fjernmetastaser. Den absolutte forskjell i sykdomsfri overlevelse er mellom 7.5 og 8.4% etter 2 år og mellom 11.0 og 19.0% etter 4 år. Trastuzumab var assosiert med en økt forekomst av alvorlige kardiovaskulære hendelser (0.5–4% versus 0-1.0% i kontrollgruppen). Det er kjent at behandlingen kan gi asymptomatisk nedgang i hjertefunksjonen, som ved god overvåking kan føre til normalisering ved tidlig seponering av medikamentet. En mindre studie har rapportert at 9 ukers trastuzumab-behandling kombinert med kjemoterapi gir reduksjon i risiko for tilbakefall av tilsvarende størrelse som for de over nevnte studier⁴⁵. Relevansen av denne studien avventes til etter at data fra to års behandling med herceptin foreligger.

Anbefalt ikke hormonell behandling.

Ved indikasjon, anbefales det adjuvant kjemoterapi opp til 75 år, men mellom 70 og 75 år kun i tilfeller hvor det ikke er indikasjon for endokrin behandling (hormonreseptor negativ status). Da datagrunnlaget for pasienter over 70 år er sparsomt og økt toksisitet kan forventes, er det usikkert om kjemoterapi gir tilleggseffekter til endokrin behandling i denne aldersgruppen. Over 70 år må behandling med kjemoterapi vurderes nøye i forhold til komorbiditet og leveutsikter - og individuell tilpasning av behandlingsopplegget kan være nødvendig. Det

anbefales spesiell årvåkenhet for eventuell cardiovasulær morbiditet. MUGA eller EKKO bør benyttes på liberal indikasjon.

Basert på overstående gjennomgang har NBCG kommet frem til følgende anbefaling der det er indikasjon for adjuvant behandling:

Ved Her-2 negativ hormonreseptor positiv status og alder under 55 år:

- Seks kurer med FEC₆₀ (Epirubicindosering 60 mg/m²) gitt med tre ukers intervall.
- Oppstart av hormonbehandling etter avslutning av kjemoterapien

Ved Her-2 negativ hormonreseptor svakt positiv status og alder 55 år-<70 år:

- Seks kurer med FEC₆₀ (Epirubicindosering 60 mg/ m²) gitt med tre ukers intervall.
- Oppstart av hormonbehandling etter avslutning av kjemoterapien

Ved Her-2 negativ hormonreseptor negativ og lymfeknute negativ status < 75 år:

- Seks kurer med FEC₆₀ (Epirubicindosering 60 mg/ m²) gitt med tre ukers intervall

Ved Her-2 negativ hormonreseptor negativ og lymfeknute positiv status < 75 år:

- Fire kurer med FEC₆₀ (Epirubicindosering 60 mg/ m²) etterfulgt av
- 12 ukers behandling med et taxan (docetaxel hver 3. uke eller paclitaxel hver uke)

Ved Her-2 positiv, hormonreseptor positiv (både svak og sterk) lymfeknute negativ status og alder under 70 år:

- Seks kurer med FEC₁₀₀ (Epirubicindosering 100 mg/ m²) gitt med tre ukers intervall.
- Trastuzumab 6 mg/kg (første dose 8 mg/kg) hver 3. uke i ett år (totalt 17 kurer).
- Oppstart av hormonbehandling etter avslutning av FEC₁₀₀

Ved Her-2 positiv, hormonreseptor positiv (både svak og sterk) lymfeknute positiv status og alder under 70 år:

- Fire kurer med FEC₁₀₀ (Epirubicindosering 100 mg/ m²) etterfulgt av
- 12 ukers behandling med et taxan (docetaxel hver 3. uke eller paclitaxel hver uke) og samtidig behandling med trastuzumab 6 mg/kg (første dose 8 mg/kg) hver 3. uke i ett år (totalt 17 kurer)..
- Oppstart av hormonbehandling etter avslutning av kjemoterapi.

Ved Her-2 positiv hormonreseptor negativ og lymfeknute negativ status < 75 år:

- Seks kurer med FEC₁₀₀ (Epirubicindosering 100 mg/ m²) gitt med tre ukers intervall.
- Trastuzumab 6 mg/kg (første dose 8 mg/kg) hver 3. uke i ett år (totalt 17 kurer).

Ved Her-2 positiv hormonreseptor negativ og lymfeknute positiv status < 75 år:

- Fire kurer med FEC₁₀₀ (Epirubicindosering 100 mg/ m²) etterfulgt av
- 12 ukers behandling med et taxan (docetaxel hver 3. uke eller paclitaxel hver uke) og samtidig behandling med trastuzumab 6 mg/kg (første dose 8 mg/kg) hver 3. uke
- i ett år (totalt 17 kurer).

- Trastuzumab 6 mg/kg gies hver 3. uke i totalt ett år, inkludert perioden gitt sammen med taxan (totalt 17 kurer).

Spesielle instruksjoner ved ikke-hormonell behandling

Dosering av cytostatika

- Dosering beregnes ut fra pasientens kroppsoverflate. Bruk nomogram; en pasient som er 160 cm høy og veier 60 kg har en kroppsoverflate på 1,6.
- FEC gies med tre ukers mellomrom.
- Docetaxel gies med tre ukers mellomrom.
- Paclitaxel gies ukentlig.

Spesifikasjon av FEC

Stoff	Dose mg/m ²	Utblanding	Infusjonstid	Kurdag
5-FU	600	100 ml NaCl 9 mg/ml	Bolus	1
Epirubicin	HER2 neg: 60 Her2 pos: 100	100 ml glukose 50 mg/ml	3 – 5 min	1
Cyklofosfamid	600	100 ml glukose 50 mg/ml	3 – 5 min	1

Doser av cyclofosfamid og 5-fluorouracil avrundes oppover til nærmeste nivå delelig med 50, dosen av epirubicin avrundes oppover til nærmeste nivå delelig med 5.

Spesifikasjon av docetaxel.

Stoff	Dose mg/m ²	Utblanding	Infusjonstid	Kurdag
Docetaxel	100	250ml NaCl 9 mg/ml	1 time	1

Det gies dexametason 8 mg x 2 i tre døgn, eller metylprednisolon 32 mg x 2 i tre døgn, med oppstart kvelden før kur.

Spesifikasjon av paclitaxel.

Stoff	Dose mg/m ²	Utblanding	Infusjonstid	Kurdag
Paclitaxel	80	500ml NaCl 9 mg/ml	1 time	1

Dexametason 8 mg i.v. 30-40 min. før kur de første 2 kurene. Hvis ingen reaksjon 4 mg i.v. de neste 2 kurer. Hvis ingen reaksjon seponeres dexametason deretter.

Antihistamin gies i tillegg som premedikasjon (for eksempel dexklorfeniramin 5 mg iv).

Zantac® 50 mg gies i.v. 30 min. før kur.

Noen viktige bivirkninger - overvåking og håndteringen av disse

(for fullstendig oversikt over bivirkninger henvises det til felleskatalogen eller cytostatikahåndboka)

Neutropeni

Sett under ett, taler dagens kunnskap for at det er gunstig å opprettholde dosenivå/intensitet i standard behandlingen, i alle fall for de hormonreseptor negative/(svake). Neutropeni er den

vanligste dosebegrensende årsak, dersom ingen støttebehandling igangsettes. G-CSF kan effektivt begrense komplikasjoner av neutropeni.

NBCG anbefaler nå at vurdering av leukocytter før kur erstattes med vurdering av neutrofile granulocytter, med følgende konsekvens:

- Nederste akseptable grense for å gi kur er *neutrofile granulocytter* $1.0 \times 10^9/l$.
- Ved verdier under 1.0 utsettes kur i 2-7 dager inntil de *neutrofile* er steget **over 1.0**. For FEC eller docetaxel gitt hver 3. uke gies deretter med tillegg av G-CSF (gjelder alle de resterende kurer).
- Ved FEC eller docetaxel gitt hver 3. uke og *neutrofile mellom 1.0 og 1.5 og forutgående febril neutropeni-episode*, gis G-CSF ved de påfølgende kurer (sekundær profylakse).

Trombocytopeni

Trombocytopeni utgjør sjeldent et problem ved adjuvant kjemoterapi, men generelt bør ikke kur gis ved verdier under 50.

Øvrige bivirkninger

Alle de aktuelle kurene til bruk i adjuvant behandling av brystkreft gir håravfall hos de fleste av pasientene. Pasienten må informeres om dette og om at håret kommer tilbake etter at behandlingen er avsluttet.

Cyclofosfamid og 5-fluorouracil gir kvalme og brekninger hos minst 50% av pasientene. Symptomene kan komme fra 1 til flere timer etter infusjonen. 5HT3-reseptorblokkere er idag standard antiemetisk behandling i forbindelse med FEC - kurene. I tillegg gies vanligvis dexamethason. Ytterligere tiltak/medikasjon bør vurderes avhengig av den individuelle tolerabilitet. Docetaxel og paclitaxel gir vanligvis lite eller ingen kvalme.

Docetaxel og paclitaxel kan begge gi hypersensitivitetsreaksjoner/anafylaktoide reaksjoner. Overvåkning er derfor nødvendig, spesielt ved de første kurene. Det henvises til kurskjema (Nasjonalt Register for Medikamentell Kreftbehandling eller Cytodose) for spesifikt opplegg. Risikoen for alvorlige reaksjoner er minimal hvis glucokortikoid benyttes i tilslutning til kurene, i henhold til spesifikasjonen nevnt over. Hvis reaksjoner oppstår, stoppes infusjonen midlertidig, og relevant behandling gies. Når symptomene går tilbake, igangsettes infusjonen med redusert dråpetakt, med gradvis økning av takten hvis ikke symptomene kommer tilbake.

Ved **sepsis eller blødninger** må individuelle hensyn tas før neste kur gis. EKG må tas ved mistanke om hjertesykdom. Epirubicin er meget vevstoksisk og må bare gis gjennom en sikker intravenøs tilgang for å unngå ekstravasasjon

Spesielle forhold for adjuvant behandling med trastuzumab

Kandidater for trastuzumab er utelukkende pasienter med HER2 positiv sykdom (FISH/CISH+ eller IHC 3+) som har gjennomført en av følgende behandlinger:

- Adjuvant FEC₁₀₀ kjemoterapi
- Adjuvant FEC₁₀₀ kjemoterapi etterfulgt av taxan + trastuzumab
- Neoadjuvant FEC₁₀₀ kjemoterapi
- Neoadjuvant FEC₁₀₀ kjemoterapi etterfulgt av taxan + trastuzumab

Hvem skal IKKE skal ha trastuzumab adjuvant

- Pasienter som oppfyller ett av de følgende kriterier:
- HER2 negative tumores
- Kumulative Epirubicindose overstiger 720 mg/m². (Det vil ikke skje hvis pasienten er behandlet i henhold til NBCG's anbefalinger (kumulativ dose 600 mg/m²).
- Alvorlig hjertesykdom som for eksempel dokumentert hjertesvikt, høy risiko for ukontrollerte arrytmier, medisinkrevende angina pectoris, klaffesykdom, transmuralt hjerteinfarkt, dårlig kontrollert hypertensjon (Systolisk > 180, diastolisk > 100).
- Alvorlig lungesykdom
- En av følgende blodverdier
 - Bilirubin > 2.0 x øvre normalgrense
 - ALAT eller ASAT > 2.5x ULN
 - ALP > 2.5 x ULN
 - Kreatinin > 2 ULN
 - Neutrofile < 1.5 x 10⁹/L
 - Trombocytter < 100 x 10⁹/L
- Graviditet

Nødvendige for-undersøkelser

- Hematologiske prøver: ASAT, ALAT, ALP, kreatinin, bilirubin
- EKG
- Bestemmelse av LVEF ved MUGA-scan eller Echo. Det kreves en LVEF på 50 % for å kunne starte trastuzumab

Behandlingsopplegg -trastuzumab

Ved indikasjon for kun FEC kjemoterapi:

Behandlingen begynner 3(-4) uker etter siste adjuvante FEC kur, uavhengig av om pasienten skal ha strålebehandling. Hvis LVEF <50%, avventes behandlingen til etter avsluttet stråleterapi når det er indikasjon for dette, med ny kontroll av LVEF. Dersom det ikke er indikasjon for stråleterapi gjøres en ny MUGA eller Echo etter 3-6 uker.

Ved indikasjon for taxan-basert kjemoterapi:

Behandlingen begynner samtidig med taxanbehandlingen som kombinasjonsterapi og fortsetter videre som monoterapi, uavhengig av om strålebehandling gies.

Behandlingen går over ett år.

Man starter med en loadingdose 8 mg/kg. Deretter gis kur hver 3 uke i en dose på 6 mg/kg.

Til sammen 17 kurer.

MUGA-scan/Ekkocardiografi gjøres hver 12 uke. Justering i behandlingsopplegget som følge av denne undersøkelsen skjer i henhold til nedenforstående behandlingsalgoritme

<http://www.nbcg.net/filer/57.ppt>.

Tabellarisk oversikt over NBCGs retningslinjer for adjuvant systemisk behandling ved operabel brystkreftsykdom (klinisk T1-2N0-1)

pTNM (hovedinndeling)	Alder (år)	ER/PgR- status (HR-status)*	Annet (alder)	HER2 status	pN- status	Systemisk behandling
pT1a-cG1 [#] pN0	Alle aldre	HR positiv (≥ 10 %)		HER2-		Ingen
pT1a-bG2-3 [#] pN0	≥ 35	HR positiv (≥ 10 %)		HER2-		Ingen
		HR negativ (< 10 %)	<75 år	HER2-		FEC
			>75 år	HER2+		FEC → Trastuzumab
		HR positiv (≥ 10 %)	<55 år	HER2+/-		Ingen
			55-70 år	HER2+		FEC → Trastuzumab/Tamoxifen
			>70 år	HER2+		FEC → Trastuzumab/AI
	< 35	HR negativ (< 10 %)		HER2-		FEC
		HR positiv (≥ 10 %)		HER2+		
					HER2-	
				HER2+		FEC → Trastuzumab/Tamoxifen
pT1cG2-3 [#] pN0 pT2G1-3pN0 pT1-2G1-3pN1-3	<55	HR positiv (≥ 10 %)		HER2-	pN0-3	FEC → TAM
				HER2+	pN0	FEC → Trastuzumab/Tamoxifen
					pN1-3	FEC → Taxan/Trastuzumab → Trastuzumab/Tamoxifen
		HR negativ (< 10 %)		HER2-	pN0	FEC
					pN1-3	FEC → Taxan
				HER2+	pN0	FEC → Trastuzumab
					pN1-3	FEC → Taxan/Trastuzumab → Trastuzumab
	55-70	HR sterkt positiv (≥ 50 %)		HER2-	pN0-1	Tamoxifen → AI
					pN2-3	AI
				HER2+	pN0	FEC → Trastuzumab/AI
					pN1-3	FEC → Taxan/Trastuzumab → Trastuzumab/AI
		HR svakt positiv (10-50 %)		HER2-	pN0-1	FEC → Tamoxifen → AI
					pN2-3	FEC → AI
				HER2+	pN0	FEC → Trastuzumab/AI
					pN1-3	FEC → Taxan/Trastuzumab → Trastuzumab/AI
		HR negativ (< 10 %)		HER2-	pN0	FEC
					pN1-3	FEC → Taxan
				HER2+	pN0	FEC → Trastuzumab
					pN1-3	FEC → Taxan/Trastuzumab → Trastuzumab
>70	HR positiv (≥ 10 %)		HER2-	pN0-1	Tamoxifen → AI	
				pN2-3	AI	
	HR negativ (< 10 %)		HER2+	pN0-3	AI	
				HER2-	pN0	FEC
				70-75 år	pN1-3	FEC → Taxan
			HER2+	pN0	FEC → Trastuzumab	
				pN1-3	FEC → Taxan/Trastuzumab → Trastuzumab	
				≥75 år	HER2+/-	pN0-3

*ER og PgR negativ = HR negativ, ER og/eller PgR svakt positiv = HR svakt positiv, ER og/eller PgR sterkt positiv = HR sterkt positiv

[#]HR negative og/eller HER2 positive pasienter finnes nærmest utelukkende ved histologisk grad 2-3. Ved pT1cG2-3pN0 og ved pT1a-bG2-3pN0 med alder under 35 år, bestemmes systemisk adjuvant behandling ut fra grad alene, uavhengig av HR status og HER2 status.

Referanser

- ¹ Quiet et al: Natural history of node-negative breast cancer: A study of 826 patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol* 13:1144-1151, 1995
- Rosen et al, J Clin Oncol, 1989*
- ² Hanrahan EO et al. Prognosis and management of patients with node-negative invasive breast carcinoma that is 1 cm or smaller in size (stage 1; T1a,bN0M0): a review of the literature. *J Clin Oncol.* 2006 May 1;24(13):2113-22.).
- ³ Reed et al. *Cancer* (2000)88:804-13. Grogan et al, *BJS*, 2001, Rosen et al. *J Clin Oncol.*1993
- ⁴ EBCTCG. *Lancet* 2005, 365: 1687-1717
- ⁵ Slamon et al. *Science.* 1987; 235:177-182. Slamon et al. *Science.* 1989; 244:707-712.
- ⁶ Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE, Tan-Chiu E, Martino S, Paik S, Kaufman PA, Swain SM, Pisansky TM, Fehrenbacher L, Kutteh LA, Vogel VG, Visscher DW, Yothers G, Jenkins RB, Brown AM, Dakhil SR, Mamounas EP, Lingle WL, Klein PM, Ingle JN, Wolmark N. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005 Oct 20;353(16):1673-84.
- ⁷ Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, Gianni L, Baselga J, Bell R, Jackisch C, Cameron D, Dowsett M, Barrios CH, Steger G, Huang CS, Andersson M, Inbar M, Lichinitser M, Lang I, Nitz U, Iwata H, Thomssen C, Lohrisch C, Suter TM, Ruschoff J, Suto T, Greatorex V, Ward C, Strahle C, McFadden E, Dolci MS, Gelber RD; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005 Oct 20;353(16):1659-72.
- ⁸ Slamon et al. BCIRG006 study. *SABCS2005.*
- ⁹ Goldhirsch et al. Progress and promise: Highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Annals of Oncology* 2007; 18:1133-1144.
- ¹⁰ Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF, Hocht-Boes G, Houghton J, Locker GY, Tobias JS; ATAC Trialists' Group. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet.* 2005 Jan 1-7;365(9453):60-2
- Baum M, Budzar AU, Cuzick J, Forbes J, Houghton JH, Klijn JG, Sahmoud T; ATAC Trialists' Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet.* 2002 Jun 22;359(9324):2131-9.
- ¹¹ Thurlimann B, Keshaviah A, Coates AS, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, Paridaens R, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Rabaglio M, Smith I, Wardley A, Price KN, Goldhirsch A; Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med.* 2005 Dec 29;353(26):2747-57.
- ¹² Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, Paridaens R, Jassem J, Delozier T, Jones SE, Alvarez I, Bertelli G, Ortmann O, Coates AS, Bajetta E, Dodwell D, Coleman RE, Fallowfield LJ, Mickiewicz E, Andersen J, Lonning PE, Cocconi G, Stewart A, Stuart N, Snowdon CF, Carpentieri M, Massimini G, Bliss JM, van de Velde C; Intergroup Exemestane Study . A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer *N Engl J Med.* 2004 Mar 11;350(11):1081-92.
- Study
- ¹³ Jakesz R, Jonat W, Gnant M, Mittlboeck M, Greil R, Tausch C, Hilfrich J, Kwasny W, Menzel C, Samonigg H, Seifert M, Gademann G, Kaufmann M, Wolfgang J; ABCSG and the GABG. Related Articles, Links
- Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet.* 2005 Aug 6-12;366(9484):455-62
- ¹⁴ Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, Castiglione M, Tu D, Shepherd LE, Pritchard KI, Livingston RB, Davidson NE, Norton L, Perez EA, Abrams JS, Therasse P, Palmer MJ, Pater JL. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med.* 2003 Nov 6;349(19):1793-802.
- Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, Castiglione M, Tu D, Shepherd LE, Pritchard KI, Livingston RB, Davidson NE, Norton L, Perez EA, Abrams JS, Cameron DA, Palmer MJ, Pater JL. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst.* 2005 Sep 7;97(17):1262-71
- ¹⁵ Coombes et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007 Feb 17;369(9561):559-70. Erratum in: *Lancet.* 2007 Mar 17;369(9565):906..
- ¹⁶ Arpino et al. *JNCI*, 2005, 97:1254-1261
- ¹⁷ Ellis et al, *Cancer Res* 63:6523-31, 2003, Zhu et al, *Clin Cancer Res* 10:4639-44, 2004
- ¹⁸ Rassmussen et al, *Proceedings ASCO* 2007, Abstract 538

-
- ¹⁹ Goldhirsch et al. Meeting Highlights: International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Annals of Oncology* 2005; 16:1569-1583
- ²⁰ Smith et al. Adjuvant aromatase inhibitors for early breast cancer after chemotherapy-induced amenorrhoea: caution and suggested guidelines. *J Clin Oncol.* 2006 1;24(16):2444-7
- ²¹ EBCTCG. *Lancet* 2005, 365: 1687-1717
- ²² EBCTCG. *Lancet* 2005, 365: 1687-1717
- ²³ Bouchardy et al. *J Clin Oncol.* 2007 10;25(14):1858-69 (Review).
- ²⁴ Crivellari et al, *J Clin Oncol.* 2007 25(14):1882-90 (Review).
- ²⁵ Muss et al., *J Clin Oncol.* 2007 25(14):1870-5 (Review).
- ²⁶ Goldhirsch et al. Meeting Highlights: International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Annals of Oncology* 2005; 16:1569-1583
- ²⁷ Goldhirsch et al. Meeting Highlights: International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Annals of Oncology* 2005; 16:1569-1583
- ²⁸ Venturini M, Del Mastro L, Aitini E, Baldini E, Caroti C, Contu A, Testore F, Brema F, Pronzato P, Cavazzini G, Sertoli MR, Canavese G, Rosso R, Bruzzi P. Dose-dense adjuvant chemotherapy in early breast cancer patients: results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2005 Dec 7;97(23):1724-33.
Bonnetterre J, Roche H, Kerbrat P, Bremond A, Fumoleau P, Namer M, Goudier MJ, Schraub S, Fargeot P, Chappelle-Marcillac I. Epirubicin increases long-term survival in adjuvant chemotherapy of patients with poor-prognosis, node-positive, early breast cancer: 10-year follow-up results of the French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. *J Clin Oncol.* 2005 Apr 20;23(12):2686-93.
Trudeau M, Charbonneau F, Gelmon K, Laing K, Latreille J, Mackey J, McLeod D, Pritchard K, Provencher L, Verma S. Selection of adjuvant chemotherapy for treatment of node-positive breast cancer. *Lancet Oncol.* 2005 Nov;6(11):886-98. Review
- ²⁹ Berry DA, Cirincione C, Henderson IC, Citron ML, Budman DR, Goldstein LJ, Martino S, Perez EA, Muss HB, Norton L, Hudis C, Winer EP. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA.* 2006 Apr 12;295(14):1658-67. Erratum in: *JAMA.* 2006 May 24;295(20):2356.
Venturini M, Del Mastro L, Aitini E, Baldini E, Caroti C, Contu A, Testore F, Brema F, Pronzato P, Cavazzini G, Sertoli MR, Canavese G, Rosso R, Bruzzi P. Dose-dense adjuvant chemotherapy in early breast cancer patients: results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2005 Dec 7;97(23):1724-33.
- ³⁰ Del Mastro L, Bruzzi P, Nicolo G, Cavazzini G, Contu A, D'Amico M, et al. HER2 expression and efficacy of dose-dense anthracycline-containing adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Br J Cancer* 2005;93:7-14
Thor AD, Berry DA, Budman DR, Muss HB, Kute T, Henderson IC, Barcos M, Cirincione C, Edgerton S, Allred C, Norton L, Liu ET. erbB-2, p53, and efficacy of adjuvant therapy in lymph node-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1998 Sep 16;90(18):1346-60.
- ³¹ Petit T, Borel C, Ghnassia JP, Rodier JF, Escande A, Mors R, Haeghele P. Chemotherapy response of breast cancer depends on HER-2 status and anthracycline dose intensity in the neoadjuvant setting. *Clin Cancer Res.* 2001 Jun;7(6):1577-81
- ³² Bria E, Nistico C, Cuppone F, Carlini P, Ciccarese M, Milella M, Natoli G, Terzoli E, Cognetti F, Giannarelli D. Benefit of taxanes as adjuvant chemotherapy for early breast cancer: pooled analysis of 15,500 patients. *Cancer.* 2006 Jun 1;106(11):2337-44.
- ³³ Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005; 352: 2302-2313.
- ³⁴ Budman DR, Berry DA, Cirincione CT, et al. Dose and dose intensity as determinants of outcome in the adjuvant treatment of breast cancer: the Cancer and Leukemia Group B. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90:1205-1211.
Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, et al. Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21:976-983.
Citron ML, Berry DA, Cirincione C, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol.* 2003;21:1431-1439
- ³⁵ Berry DA, Cirincione C, Henderson IC, Citron ML, Budman DR, Goldstein LJ, Martino S, Perez EA, Muss HB, Norton L, Hudis C, Winer EP. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA.* 2006 May 24;295(20):2356.
- ³⁶ Goldhirsch et al. Progress and promises. Highlights of the International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Annals of Oncology* 2007; Jul;18(7):1133-44
- ³⁷ Piccart MJ et al. Adjuvant chemotherapy in 2005: standards and beyond. *Breast.* 2005, 14:439

-
- ³⁸ Francis et al. Adjuvant chemotherapy with sequential or concurrent anthracycline and docetaxel: Breast International group 02-98 Randomized Trial. *JNCI*. 2008. 100: 121-133.
- ³⁹ Roche H, Fumoleau P, Spielmann M, et al. Five years analysis of the PACS 01 trial: 6 cycles of FEC100 vs 3 cycles of FEC100 followed by 3 cycles of docetaxel (D) for the adjuvant treatment of node positive breast cancer. Proceedings of the San Antonio Breast Cancer Symposium. *Breast Ca Res Treat*. 2004; 88(suppl 1): S16. Abstract 27
- ⁴⁰ Sparano et al. Abs#48, SABCs, 2005.
- ⁴¹ Hayes et al. HER2 and response to paclitaxel in node positive breast cancer. *NEJM*. 2007 357: 1496-1506.
- ⁴² Slamon et al. *Science*. 1987; 235:177-182. Slamon et al. *Science*. 1989; 244:707-712.
- ⁴³ Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE, Tan-Chiu E, Martino S, Paik S, Kaufman PA, Swain SM, Pisansky TM, Fehrenbacher L, Kutteh LA, Vogel VG, Visscher DW, Yothers G, Jenkins RB, Brown AM, Dakhil SR, Mamounas EP, Lingle WL, Klein PM, Ingle JN, Wolmark N. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005 Oct 20;353(16):1673-84.
- Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, Gianni L, Baselga J, Bell R, Jackisch C, Cameron D, Dowsett M, Barrios CH, Steger G, Huang CS, Andersson M, Inbar M, Lichinitser M, Lang I, Nitz U, Iwata H, Thomssen C, Lohrisch C, Suter TM, Ruschoff J, Suto T, Gnant M, Ward C, Straehle C, McFadden E, Dolci MS, Gelber RD; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005 Oct 20;353(16):1659-72.
- Slamon et al. BCIRG006 study. SABCs2005.
- ⁴⁴ Ny medikamentell behandling av brystkreft – Adjuvant behandling med trastuzumab ved tidlig stadium brystkreft. Rapport fra Kunnskapssenteret Nr. 2 2006
- ⁴⁵ Joensuu et al. Adjuvant Docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *NEJM* 2006; 354:809-820