

13. Adjuvant systemisk behandling

For skjematisk oversikt over anbefalt behandling henvises til tabellarisk oversikt sist i dette kapitlet

Risikoen for senere metastaser etter kun lokal behandling av brystkreft (kirurgi +/- stråleterapi) øker med økende tumorstørrelse, ved lymfeknutespredning og økende antall affiserte lymfeknuter¹. 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 østrogenreseptor 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 er behov for prediktive faktorer for valg av nivå og type adjuvant systemisk behandling. Østrogenreseptorstatus er en viktige prediktiv faktorer for effekt av endokrin behandling. HER2 tilhører EGF reseptor familien og har tyrosin kinase aktivitet. HER2 amplifikasjon/overekspressjon 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 HER2 positive svulster som har gjennomført 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. Mange av de publiserte molekylære genprofiler som gir prognostisk/biologisk/prediktiv informasjon, har som fellesnevner informasjon om proliferativ status⁹. Bruk av Ki67 oppfattes som et alternativ for å estimere proliferasjon i tumor. St Gallen konsensus fra 2009 og fra 2011 støtter bruk av Ki67 til å estimere proliferasjonsgrad og som en prediktiv faktor for bruk av kjemoterapi^{10 11}

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 behandling¹². 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>), selv om dette ikke tar hensyn til østrogenreseptornivå, HER2 eller proliferasjonsgrad.

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-c (tumorstørrelse 1-20 mm) og samtidig HER2+ og/eller hormonreseptor negativ og/eller høy Ki67. 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 (hvis ikke grunnlag i henhold til over):
 - pT1a-b (tumorstørrelse 1-10 mm) og samtidig Grad 2 eller 3

Avhengig av alder, østrogen - og progesteronreseptorstatus, HER2 status og Ki67 ekspresjon vil systemisk adjuvant behandling være forskjellig og i tråd med 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 (ATAC¹³, BIG 1 98¹⁴), AI i 2-3 år etter 2-3 år med Tam (IES¹⁵, ABCSG/ARNO¹⁶), AI i 3(5) år etter 5 år med Tam (MA17¹⁷) sammenlignet med placebo. Alle studiene viser resultater i favør av AI.

Hazard ratio (*HR*) for pasientene i AI-armene i studiene sammenlignet med 5 års tamoxifen, fordeler seg slik ("intention to treat"):

		Median FU	HR DFS (CI) ¹	HR OS ² (CI)
ATAC	Anastrozol i 5 år	100 mnd	0.90 ³ (0.82-0.99)	1.0 (0.80-1.12)
BIG 1 98	Letrozol i 5 år	51 mnd	0.82 (0.71-0.95)	0.91(0.75-1.11)
IES	Tam 2-3 y→Exe 2-3 y	56 mnd	0.76 (0.66-0.88)	0.85(0.71-1.02) ⁴
ABCSG/ARNO	Tam 2 y → Ana 3 y	28 mnd	0.60 (0.44-0.81)	⁵
MA17	Tam 5 y→Letro 5(3)y	64 mnd	0.37 (0.23-0.61)	0.30(0.17-0.53)

¹95% konfidensintervall. DFS = disease free survival.

²OS = overall survival.

³Hazard ratio for kun hormonreseptor positive pasienter 0.85 (0.76-0.94)

⁴Hazard ratio for kun hormonreseptor positive pasienter 0.83 (0.69-1.00)

⁵Hazard ratio for overall survival ikke oppgitt, overlevelsesanalyser viser ikke signifikant forskjell, men flere døde i 5 års tamoxifenarmen (p=0.16)

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.

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 (vist i flere av studiene)
3. Modne 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 nylig presentert ytterligere resultater fra BIG 1-98 studien (som inkluderte totalt 8010 pasienter)¹⁸. Denne studien var fire-armet (5 års tamoxifen armen og 5 års letrozole armen er allerede publisert tidligere) og inneholdt også en tredje arm med tamoxifen i 2 år etterfulgt av letrozole i 3 år og en fjerde arm med letrozole i 2 år etterfulgt av tamoxifen i 3 år. Det er nå rapportert overlevelsesdata for disse armene med sammenligning mot letrozole i fem år. I tillegg er de øvrige resultatene oppdatert etter 76 mnd median FU. Resultatene viser at letrozole i 5 år, sammenlignet med tamoxifen i 5 år, gir redusert risiko for tilbakefall (HR 0.88, CI 0.78-0.99, ITT, p=0.03) og grensesignifikant for total død (HR 0.87, CI 0.75-1.02, ITT, p=0.08). Sammenligning av tamoxifen i 2 år etterfulgt av letrozole i 3 år versus letrozole i 5 år viser en liten (ikke-signifikant) reduksjon i risiko for tilbakefall og død ved letrozole i 5 år. Sammenligning av letrozole i 2 år etterfulgt av tamoxifen i 3 år versus letrozole i 5 år, viser at resultatene er like gode. Studien støtter bruk av letrozole fra dag 1 av den adjuvante behandling, men finner ingen forskjell mellom deretter (etter 2 år) å benytte tamoxifen i 3 år og å fortsette med letrozole i ytterligere 3 år.

Reseptorstatus, HER2 status og Ki67 ekspresjon skal alltid analyseres. Hormonreseptor negative pasienter har ikke nytte av adjuvant endokrin behandling.

Anbefalt hormonbehandling ved hormonreseptor positiv sykdom

Hva oppfattes som hormonreseptor positivt?

I tråd med internasjonal konsensus¹⁹ endres grensen for østrogenreseptor (ER) positivitet til tilstedeværelse av ER ekspresjon uavhengig av andel positive celler (praktisk cut off ≥ 1 %). Ved komplett ER negativitet, vil PgR ekspresjon $\geq 10\%$ også gjøre at tumor oppfattes som hormonreseptor positiv. Men hormonreseptorundersøkelse bør da gjentas for å utelukke falskt positivt resultat.

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 endometriecancer. 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 tamoxifen²⁰.

Postmenopausale kvinner

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

Data fra både ATAC og BIG1-98 (se tidligere) viser klare effekter på sykdomsfri overlevelse og i BIG 1-98 grensesignifikant effekt på totaloverlevelse ved å gi aromatasehemmer i 5 år fra dag 1. Det er internasjonal konsensus på at adjuvant endokrin behandling i de fleste tilfellene bør inkludere en aromatasehemmer (St Gallen 2007 og 2009). BIG 1-98 studien understøtter grunnlaget for å benytte aromatasehemmer først (2 år), for deretter å vurdere skifte til tamoxifen. Slik behandling sidestilles effektivt med aromatasehemmer i 5 år. Vurderingen av hva som bør benyttes i det enkelte tilfelle, kan være avhengig av bivirkningssituasjon, økonomi eller andre forhold.

NBCGs anbefaling ved indikasjon for adjuvant endokrin behandling er følgende:

- Aromatasehemmer i 2 år etterfulgt av tamoxifen i 3 år, eller
- Aromatasehemmer i 5 år

Tilleggsopplysninger:

- Kvinner som allerede har stått på tamoxifen i 2 til 5 år, anbefales å 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.

Det er ennå ikke publisert data fra sammenlignende (head to head) studier av aromatasehemmerne. Selv om grunnlaget for dagens anbefaling er resultater fra BIG1-98 studien (letrozole), kan ikke de data som til nå foreligger med sikkerhet avklare innbyrdes effekter i adjuvant situasjon. Dette gjør at NCCG ikke vil gi ytterligere spesifikk anbefaling om bruk av et preparat fremfor et annet.

Aktuelle preparater 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

I forbindelse med oppstart av AI 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 bisfosfonat 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

Det er publisert en metaanalyse som omhandler toksisitet ved aromatasehemmer sammenlignet med tamoxifen²¹. Konklusjonen av studien er at bytting ("switch") mellom aromatasehemmer og tamoxifen (2-3 år med hvert medikament) kan gi den beste balansen mellom effekt og toksisitet. Man skal være bevisst bruken av både aromatasehemmer og tamoxifen. Bivirkningsvurdering bør skje både i forkant av oppstart av behandlingen og i forløpet av behandlingen, slik at utformingen av den endokrine behandling tar hensyn til disse forhold.

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 østrogenproduksjon ved oppstart av AI. Dette tilsier forsiktighet jo lavere alderen er, og gjør at gjentatt FSH/LH og østradiol analyse kan være ønskelig²². 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)²³. 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 behandlingsslengde 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 død²⁴. Adjuvant kjemoterapi i 4-6 mnd anses å være adekvat behandlingsslengde. 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 yngre²⁵, og i denne aldersgruppen er det er klart grunnlag for effekt av kjemoterapi for hormonreseptor negative pasienter og lymfeknutepositive pasienter^{26 27}. Hormonreseptor positive postmenopausale pasienter har generelt mindre nytte av adjuvant kjemoterapi. Reseptornivået kan hos disse pasientene benyttes i vurderingen av grunnlaget for bruk av kjemoterapi²⁸. Østrogenreseptor 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 tumores²⁹. EBCTCG overview analysen viser at ER negative (eller ER svake) som er PgR positive, ikke har noen sikker nytte av tamoxifen alene³⁰ (+Peto SABCs2007, "The world wide overview. Update 2005-6"). Postmenopausale sterkt PgR positive pasienter som har svak ER ekspresjon eller er ER negative og hvor det er indikasjon for systemisk adjuvant behandling, bør således kunne tilbys kjemoterapi. Dette vil best sikre optimal adjuvant behandlingseffekt av denne gruppen (som oppfattes som mindre endokrint sensitive). ER negativitet og samtidig PgR positivitet kan være et falskt positivt resultat, og undersøkelsen bør gjentas. I tillegg til disse forhold, er det grunnlag for å vurdere kjemoterapi ved høy proliferasjonsgrad i tumor (målt for eksempel med Ki67).³¹

Antracyclin-holdige kurer med høyere epirubicindose eller mer dose-tett behandling (14 dagers intervall i stedet for 3 ukers intervall) gir bedret overlevelse i høyrisikogrupper³². 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 prognosen³³. Analyser av HER2 status innenfor randomiserte studier har vist at HER2 amplifikasjon/overekspresjon er assosiert med bedre effekt av mer intensivert antracyclin-holdig kjemoterapi³⁴. 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 negative³⁵.

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 pasienter³⁶. 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 review om taxaner i adjuvant konkluderte blant annet med følgende³⁷:

- 19% relativ bedring 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 hormonreseptorstatus³⁸, noe som er videre rapportert om i en samleanalyse av PACS01 og BCIRG001 studien (ASCO2007; Andre et al, PASC0 2007, Abs 537). Men nye analyser fra BCIRG001 studien viser at hormonreseptor positive pasienter som er både HER2 negative og har Ki67 ekspresjon <14%, ikke har tilleggseffekter av taxaner (se nedenfor). Berry et al utførte subgruppeanalyse på østrogenreseptorstatus i tre større tidligere publiserte studier³⁹ som inkluderte lymfeknute positive pasienter, med følgende resultat⁴⁰:

- 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 (eller senere) 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 pasienter⁴¹. 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 antracyclin⁴², men en nylig publisert studie (BIG 02-98) indikerer at sekvensiell behandling kan gi bedring i DFS i forhold til samtidig bruk⁴³. I 2007 publiserte NICE (National Institute of Health and Clinical Excellence) rapporter som anbefalte bruk av docetaxel sammen med antracyclin og cyclofosamid (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 kurer⁴⁴. BIG 02-98 studien har benyttet andre regimer. I tillegg viste resultater fra E1199 studien (n=4950) at ukentlig paclitaxel (for DFS og OS) og tre-ukentlig docetaxel (for DFS) gav bedre overlevelse enn tre-ukentlig paclitaxel⁴⁵.

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 at taxaner først og fremst bør benyttes til undergrupper. Grunnen for dette er at det er dokumentasjon for at pasienter med hormonreseptor positive tumores med lav proliferasjonsgrad (for eksempel lav Ki67) ikke har ekstra effekt av å legge til taxaner. Den største erfaringen med taxaner er foreløpig hos lymfeknute positive, men fravær av lymfeknutemetastaser tilsier ikke alene annen tumorbiologi enn hos lymfeknute positive. Dog har lymfeknute negative generelt en bedre prognose som sannsynliggjør mindre absolutt nytte-effekt av taxaner. Der hvor det er utført analyser på subgruppenivå, kan det oppsummeres følgende effekter av å legge til taxaner til antracyclinholdig kjemoterapi^{46,47,48}:

- Bedret overlevelse
 - for hormonreseptor-negative pasienter
 - for HER2-positive pasienter (grensesignifikant)
 - for hormonreseptor-positive pasienter med $\geq 14\%$ Ki67 positive celler (BCIRG001) eller $\geq 20\%$ Ki67 positive celler (PACS01) i tumor
- Ingen overlevelsesforskjell
 - for HER2-negative ER positive pasienter med <14% Ki67 positive celler (BCIRG001) eller ER positive pasienter med <20% Ki67 positive celler (PACS01) i tumor

Basert på en helhetsvurdering av de tilgjengelige adjuvante kjemoterapistudier mener NBCG det er grunn for å vurdere bruk av kjemoterapi (inkludert taxan) ut i fra kombinasjonen av hormonreseptorstatus, Ki67 status og HER2 status, i tråd med den tabellariske oversikt over behandlingsanbefalingene nedenfor (konferer også fotnoten i tabellen for ytterligere bakgrunn for anbefalingene).

Der det er indikasjon for taxan, bør det tilbys *sekvensiell behandling med 4 FEC kurer etterfulgt av 12 ukers taxanbehandling (i kombinasjon trastuzumab ved HER2 positivitet, konferer under).*

Ved indikasjon, anbefales det adjuvant kjemoterapi opp til 75 år. Mellom 70-75 år må behandling med kjemoterapi vurderes nøye i forhold til komorbiditet og leveutsikter - og individuell tilpasning av behandlingssopplegget kan være nødvendig. Det anbefales spesiell årvåkenhet for eventuell kardiovaskulær morbiditet. MUGA eller EKKO bør benyttes på liberal indikasjon.

MUGA eller EKKO cor bør uavhengig av alder tas av pasienter som skal ha høydose FEC (FEC100). Dette for å best mulig avdekke kardial status og tolerabilitet av behandlingen.

Trastuzumab

Pasienter med tumores med HER2 amplifikasjon/overekspressjon (dvs pasienter med IHC 3+ eller FISH-positive) har et mer aggressivt sykdomsforløp⁴⁹. 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 foreligger⁵⁰. 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 Kunnskapscenteret i 2006 hvor konklusjonen er at trastuzumab viser en klar høy signifikant effekt på sykdomsfri overlevelse og overlevelse uten fjernspredning versus kjemoterapi alene⁵¹. 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. Studiene som har kombinert bruk av taxan og trastuzumab har de største reduksjoner i hazard ratio⁵². 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 studier⁵³. Relevansen av denne studien avventes til etter at data fra to års behandling med herceptin foreligger.

NBCG mener at kombinasjonen av taxan og trastuzumab bør være det generelle utgangspunktet for behandling av HER2 positive.

Anbefalt ikke hormonell (og hormonell) behandling

Basert på overstående gjennomgang anbefaler NBCG adjuvant systemisk behandling i tråd med følgende tabellariske oversikt (kfr også fotnote):

NBCGs retningslinjer for ADJUVANT BEHANDLING VED BRYSTKREFT (gjeldende fra 01.09.11, med tilleggending fra 01.01.12)

Det skal utføres HER2-, ER/PgR- og Ki67 analyse av alle pasienter aktuelle for systemisk adjuvant behandling..

pTgPn	Alder	HER2	ER-status [#]	Ki67 [#]	Ikke-hormonell systembehandling	Endokrin systembehandling*	Stråleterapi
pT1G1pN0	Alle aldre	HER2-	ER positiv ≥10%	≤15%	Ingen	Ingen	Strålebehandling hvis: 1. Operert brystbevarende 2. Boost <50(40) år Ingen boost ≥50 år 3. Ikke sikkert fri margin etter ablatio Henvisning til stråleterapi (hvis indikasjon): Ved kjemoterapi: Søk stråleterapi ved 3.-4. FEC kur. Uten kjemoterapi: Søk stråleterapi umiddelbart.
				15-30%	Ingen	Ja	
				>30%	<75 år ¹ : FEC60 ² x4→T ⁴	Ja	
			ER positiv 1-10%	≤30%	<75 år ¹ : FEC60 ² x6	Ja	
				>30%	<75 år ¹ : FEC60 ² x4→T ⁴	Ja	
				ER negativ	≤30%	<75 år ¹ : FEC60 ² x6	
		>30%	<75 år ¹ : FEC60 ² x4→T ⁴		Nei, unntatt hvis PgR ≥10% ⁵		
		HER2+	ER positiv ≥1%	<75 år ¹ : FEC100 ² x4→T ⁴ /H ³ →H ³	Ja		
ER negativ	<75 år ¹ : FEC100 ² x4→T ⁴ /H ³ →H ³		Nei, unntatt hvis PgR ≥10% ⁵				
pT1a-bG2-3pN0	≥35år	HER2-	ER positiv ≥10%	≤15%	Ingen	Ingen	
				15-30%	Ingen	Ja	
				>30%	<75 år ¹ : FEC60 ² x4→T ⁴	Ja	
			ER positiv 1-10%	≤30%	<75 år ¹ : FEC60 ² x6	Ja	
				>30%	<75 år ¹ : FEC60 ² x4→T ⁴	Ja	
				ER negativ	≤30%	<75 år ¹ : FEC60 ² x6	Nei, unntatt hvis PgR ≥10% ⁵
		>30%	<75 år ¹ : FEC60 ² x4→T ⁴		Nei, unntatt hvis PgR ≥10% ⁵		
		HER2+	ER positiv ≥1%	<75 år: FEC100 ² x4→T ⁴ /H ³ →H ³	Ja		
	ER negativ		<75 år ¹ : FEC100 ² x4→T ⁴ /H ³ →H ³	Nei, unntatt hvis PgR ≥10% ⁵			
	<35år	HER2-	ER positiv ≥1%	≤30%	FEC60 ² x6	Ja	
			ER negativ	>30%	FEC60 ² x4→T ⁴	Ja	
				≤30%	FEC60 ² x6	Nei, unntatt hvis PgR ≥10% ⁵	
				>30%	FEC60 ² x4→T ⁴	Nei, unntatt hvis PgR ≥10% ⁵	
		HER2+	ER positiv ≥1%	FEC100 ² x4→T ⁴ /H ³ →H ³	Ja		
			ER negativ	FEC100 ² x4→T ⁴ /H ³ →H ³	Nei, unntatt hvis PgR ≥10% ⁵		
				FEC60 ² x6	Ja		
FEC60 ² x4→T ⁴				Ja			
pT1cG2-3pN0 pT2G1-3pN0	<55år	HER2-	ER positiv ≥1%	≤30%	FEC60 ² x6	Ja	
			ER negativ	>30%	FEC60 ² x4→T ⁴	Ja	
				≤30%	FEC60 ² x6	Nei, unntatt hvis PgR ≥10% ⁵	
				>30%	FEC60 ² x4→T ⁴	Nei, unntatt hvis PgR ≥10% ⁵	
		HER2+	ER positiv ≥1%	FEC100 ² x4→T ⁴ /H ³ →H ³	Ja		
			ER negativ	FEC100 ² x4→T ⁴ /H ³ →H ³	Nei, unntatt hvis PgR ≥10% ⁵		
	≥55 år	HER2-	ER positiv ≥50%	≤15%	Ingen	Ja	
				15-30%	<75 år ¹ : FEC60 ² x6	Ja	
				>30%	<75 år ¹ : FEC60 ² x4→T ⁴	Ja	
			ER positiv 1-50%	≤30%	<75 år ¹ : FEC60 ² x6	Ja	
>30%	<75 år ¹ : FEC60 ² x4→T ⁴			Ja			
ER negativ	≤30%			<75 år ¹ : FEC60 ² x6	Nei, unntatt hvis PgR ≥10% ⁵		
	>30%	<75 år ¹ : FEC60 ² x4→T ⁴	Nei, unntatt hvis PgR ≥10% ⁵				
HER2+	ER positiv ≥1%	<75 år ¹ : FEC100 ² x4→T ⁴ /H ³ →H ³	Ja				
	ER negativ	<75 år ¹ : FEC100 ² x4→T ⁴ /H ³ →H ³	Nei, unntatt hvis PgR ≥10% ⁵				

NBCGs retningslinjer for ADJUVANT BEHANDLING VED BRYSTKREFT (gjeldende fra 01.09.11, med tilleggendring fra 01.01.12)

Det skal utføres HER2-, ER/PgR- og Ki67 analyse av alle pasienter aktuelle for systemisk adjuvant behandling.

pTGpN	Alder	HER2	ER-status	Ki67	Ikke-hormonell systembehandling	Endokrin systembehandling	Stråleterapi
pT1-2pN1-3	<55år	HER2-	ER positiv ≥10%	≤15%	FEC60 ² x6	Ja	Det er indikasjon for stråleterapi for alle pN1-3 Henvisning til stråleterapi (hvis indikasjon): Ved kjemoterapi: Søk stråleterapi ved 3.-4. FEC kur. Uten kjemoterapi: Søk stråleterapi umiddelbart.
				>15%	FEC60 ² x4→T ⁴	Ja	
			ER positiv 1-10%		FEC60 ² x4→T ⁴	Ja	
			ER negativ		FEC60 ² x4→T ⁴	Nei, unntatt hvis PgR ≥10% ⁵	
		HER2+	ER positiv ≥1%		FEC100 ² x4→T ⁴ /H ³ →H ³	Ja	
			ER negativ		FEC100 ² x4→T ⁴ /H ³ →H ³	Nei, unntatt hvis PgR ≥10% ⁵	
	≥55 år	HER2-	ER positiv ≥50%	≤15%	Ingen	Ja	
				>15%	<75 år ¹ : FEC60 ² x4→T ⁴	Ja	
			ER positiv 10-50%	≤15%	<75 år ¹ : FEC60 ² x6	Ja	
				>15%	<75 år ¹ : FEC60 ² x4→T ⁴	Ja	
		HER2+	ER positiv 1-10%		<75 år ¹ : FEC60 ² x4→T ⁴	Ja	
			ER negativ		<75 år ¹ : FEC60 ² x4→T ⁴	Nei, unntatt hvis PgR ≥10% ⁵	
HER2+	ER positiv ≥1%		<75 år ¹ : FEC100 ² x4→T ⁴ /H ³ →H ³	Ja			
	ER negativ		<75 år ¹ : FEC100 ² x4→T ⁴ /H ³ →H ³	Nei, unntatt hvis PgR ≥10% ⁵			

¹PgR status har kun betydning for anbefalinger når ER er negativ og da kun som grunnlag for endokrin behandling. PgR status kommer derfor inn i vurderingen under kolonnen "Endokrin behandling".

²Ki67 proliferasjonsindeks (% Ki67 positive celler) benyttes for å skille spesielt mellom Luminal A of Luminal B subtyper av brystkreft (ER positive subtyper), men hvor det også er valgt å benytte analysen for å estimere proliferasjonsgrad ved trippel negativ pN0 brystkreft. For pN+ pasienter er det valgt å benytte 15% som cut-off, da risiko for tilbakefall er klart høyere ved pN+ status, og gjennomsnittseffekten av å legge til taxaner er betydelig (ca 20% relativ risikoreduksjon). Dersom Ki67 er lav hos ER+ pasienter, er det hos lymfeknute positive likevel ikke funnet tilleggseffekt av å legge til taxaner. For pN0 pasienter er prognosen generelt bedre og absolutt nytteeffekt av systemisk behandling lavere enn hos pN+. Det foreligger heller ikke publiserte studier som omhandler betydningen av Ki67 på effekt av å legge til taxaner hos pN0. Men det er sannsynlig at relativ risikoreduksjon er tilsvarende som for pN+ pasienter ved samme tumorbiologiske utgangspunkt. Det er valgt å benytte både Ki67 15% og 30% som grenseverdier ved pN0 i tråd med følgende: For ER+HER2- pasienter med små tumores (pT1a+b) eller grad 1 pT1 er prognosen i utgangspunktet så god at det ikke oppfattes å være grunnlag for kjemoterapi ved Ki67≤30%, men endokrin behandling bør benyttes dersom Ki67>15% (taler for at risiko for tilbakefall likevel er stor nok for at slik behandling bør gis). Å benytte Ki67 grense på 30% for å gi kjemoterapi til denne gruppen reduserer samtidig risiko for overbehandling, der eventuell kjemoterapi ellers kun hviler på Ki67 analysen (som kan være vanskelig for patologene å estimere nøyaktig). For de øvrige pN0 pasienter (som generelt har høyere risiko for tilbakefall en foregående gruppe) vil det være grunnlag for endokrin og/eller kjemoterapi uavhengig av Ki67. Ved alder <55år anbefales kjemoterapi (+ evt endokrin behandling). Ved alder ≥55år utelates kjemoterapi til HER2- ER+≥50% med Ki67≤15% (god prognosegruppe). Ved Ki67>30% er det grunnlag for å legge til taxaner for alle pN0 pasienter.

³Endokrin behandling < 55(50) år: Tamoxifen (Tam) 20 mg x 1 i 5 år. Endokrin behandling ≥ 55 (50) år: Ett av følgende: Aromataseinhibitor/inaktivator (AI, anastrozole 1 mg x 1, exemestane 25 mg x 1, letrozole 2.5 mg x 1) i 2 år → Tam i 3 år eller AI i 5 år. Mellom 50-55 år avgjør menopausal status om endokrin behandlingsopplegg for < 55 eller ≥55 år kan benyttes. Endokrin behandling oppstartes etter at kjemoterapi er avsluttet. Der hvor Tam er gitt i >2-<5 år, bytt til AI i 3 år. Ved AI må det gjøres bentetthetsmålinger ved oppstart, etter 1 år og derefter hvert 2. år inntil avslutning. Benytt VitD/Calsium profylaktisk.

⁴Vurder alltid comorbiditet ved alder mellom 70-75 år.

⁵FEC gies hver 3. uke. FEC60: Epirubicin doseres til 60 mg/m². FEC100: Epirubicin doseres til 100 mg/m².

⁶Ved HER2 positiv status og indikasjon for kjemoterapi: Trastuzumab (Herceptin) infusjon hver 3. uke i 1 år med oppstart ca 3 uker etter avsluttet FEC og uavhengig av om stråleterapi gjennomføres. Ved indikasjon for taxan, se eget opplegg under punkt 4.

⁷T: Docetaxel 100 mg/m² hver tredje uke x 4 eller paclitaxel 80mg/m² hver uke x 12. Ved HER2-positiv status: gi herceptin parallelt med taxan og gjør LVEF måling før oppstart av FEC.

⁸Dersom ER er negativ og PgR er positiv, bør reseptorundersøkelsene gjentas for å avdekke med sikkerhet om endokrin behandling er aktuelt.

⁹Lymfeknute-positive pasienter som er enten HER2 positive eller trippel negative bør metastasescreenes, dersom dette ikke nevneverdig forsinker tidspunkt for behandlingsstart.

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 – 10 min	1
Cyklofosamid	600	100 ml glukose 50 mg/ml	3 – 10 min	1

Doser av cyclofosamid 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. Neutropeni påvises ved måling av *neutrofile granulocytter*. G-CSF kan effektivt begrense komplikasjoner av neutropeni.

Ved kurer med tre ukers intervall anbefaler NBCG å vurdere grunnlaget for kur og eventuelt støttbehandling med G-CSF på følgende måte:

- Nederste akseptable grense for å gi kur uten G-CSF er *neutrofile granulocytter* $1.0 \times 10^9/l$.
- Ved verdier under 1.0 vil oftest kur kunne gies med tillegg av G-CSF. Er det grunner som taler i mot (meget lave neutrofile/usikkerhet om neutrofile granulocytter er stigende), vurderes pasienten på nytt etter 1-3 dager, med mål om å gi kur med tillegg av G-CSF.
- Ved forutgående febril neutropeni-episode, gis G-CSF ved de påfølgende kurer (sekundær profylakse).

For ukentlig behandling må nederste akseptable grense for å gi kur vurderes ut i fra forløpet av et eventuelt fall i neutrofile granulocytter. Det vil ofte være mulig å gi kur ved neutrofile granulocyttdverdier $\geq 0.7 \times 10^9/l$. Det er gies ikke G-CSF ved ukentlige kurer. Dersom kur må utsettes bør pasienten vurderes på nytt etter 1-3 dager.

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.

Cyclofosamid 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 kursjema (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 (øvre normalgrense)
 - ALP > 2.5 x ULN
 - Kreatinin > 2 ULN
 - Neutrofile < 1.0 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. Trastuzumab behandling krever ikke blodprøver bortsett fra før oppstart. På det tidspunktet er grense for å gi kur neutrofile granulocytter ≥ 1.0 x 10⁹/l.

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>.

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 *Wirapati P, Sotiriou C, Kunkel S, Farmer P, Pradervand S, Haibe-Kains B, Desmedt C, Ignatiadis M, Sengstag T, Schütz F, Goldstein DR, Piccart M, Delorenzi M. Meta-analysis of gene expression profiles in breast cancer: toward a unified understanding of breast cancer subtyping and prognosis signatures. Breast Cancer Res. 2008;10(4):R65. Epub 2008 Jul 28*
- ¹⁰ Goldhirsch et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol.* 2009 Aug; 20(8):1319-29
- ¹¹, Goldhirsch et al. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol.* 2011 Aug;22(8):1736-47. Epub 2011 Jun 27.
- ¹² 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.
- ¹³ Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group, Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A, Howell A, Tobias JS, Baum M. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol.* 2008 Jan;9(1):45-53.
- ¹⁴ Coates AS, Keshaviah A, Thürlimann B, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, Paridaens R, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Colleoni M, Láng I, Del Mastro L, Smith I, Chirgwin J, Nogaret JM, Pienkowski T, Wardley A, Jakobsen EH, Price KN, Goldhirsch A. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol.* 2007 Feb 10;25(5):486-92.
- ¹⁵ Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF, Paridaens R, Coleman RE, Jones SE, Jassem J, Van de Velde CJ, Delozier T, Alvarez I, Del Mastro L, Ortmann O, Diedrich K, Coates AS, Bajetta E, Holmberg SB, Dodwell D, Mickiewicz E, Andersen J, Lønning PE, Cocconi G, Forbes J, Castiglione M, Stuart N, Stewart A, Fallowfield LJ, Bertelli G, Hall E, Bogle RG, Carpentieri M, Colajori E, Subar M, Ireland E, Bliss JM; Intergroup Exemestane Study. 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.
- ¹⁶ 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. 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
- ¹⁷ Muss HB, Tu D, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Pater JL, Whelan TJ, Palmer MJ, Piccart MJ, Shepherd LE, Pritchard KI, He Z, Goss PE. Efficacy, toxicity, and quality of life in older women with early-stage breast cancer treated with letrozole or placebo after 5 years of tamoxifen: NCIC CTG intergroup trial MA.17. *J Clin Oncol.* 2008 Apr 20;26(12):1956-64.
- ¹⁸ BIG 1-98 Collaborative Group, Mouridsen H, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, Thürlimann B, Paridaens R, Smith I, Mauriac L, Forbes JF, Price KN, Regan MM, Gelber RD, Coates AS. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *N Engl J Med.* 2009 Aug 20;361(8):766-76.
- ¹⁹ Goldhirsch et al. *Annals of Oncology* 20: 1319-1329; 2009

-
- ²⁰ Goldhirsch et al. Meeting Highlights: International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Annals of Oncology* 2005; 16:1569-1583
- ²¹ Amir E, Seruga B, Niraula S, Carlsson L, Ocaña A. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2011 Sep 7;103(17):1299-309. Epub 2011 Jul 9.
- ²² 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
- ²³ EBCTCG. *Lancet* 2005, 365: 1687-1717
- ²⁴ EBCTCG. *Lancet* 2005, 365: 1687-1717
- ²⁵ Bouchardy et al. *J Clin Oncol.* 2007 10;25(14):1858-69 (Review).
- ²⁶ Crivellari et al, *J Clin Oncol.* 2007 25(14):1882-90 (Review).
- ²⁷ Muss et al., *J Clin Oncol.* 2007 25(14):1870-5 (Review).
- ²⁸ Goldhirsch et al. Meeting Highlights: International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Annals of Oncology* 2005; 16:1569-1583
- ²⁹ Goldhirsch et al. Meeting Highlights: International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Annals of Oncology* 2005; 16:1569-1583
- ³⁰ EBCTCG. *Lancet.* 2005 May 14-20;365(9472):1687-717
- ³¹ Goldhirsch et al. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol.* 2011 Aug;22(8):1736-47. Epub 2011 Jun 27.
- ³² 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
- ³³ 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.
- ³⁴ 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.
- ³⁵ Petit T, Borel C, Ghnassia JP, Rodier JF, Escande A, Mors R, Haegele 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
- ³⁶ 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.
- ³⁷ Ferguson T, Wilcken N, Vagg R, Ghersi D, Nowak AK. Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Oct 17;(4):CD004421.
- ³⁸ Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005; 352: 2302-2313.
- ³⁹ 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

⁴⁰Berry 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.

⁴¹Goldhirsch 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

⁴²Piccart MJ et al. Adjuvant chemotherapy in 2005: standards and beyond. *Breast*. 2005, 14:439

⁴³Francis et al. Adjuvant chemotherapy with sequential or concurrent anthracycline and docetaxel: Breast International group 02-98 Randomized Trial. *JNCI*. 2008. 100: 121-133.

⁴⁴Roché H, Fumoleau P, Spielmann M, Canon JL, Delozier T, Serin D, Symann M, Kerbrat P, Soulié P, Eichler F, Viens P, Monnier A, Vindevoghel A, Campone M, Goudier MJ, Bonnetterre J, Ferrero JM, Martin AL, Genève J, Asselain B. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol*. 2006 Dec 20;24(36):5664-71. Epub 2006 Nov 20.

⁴⁵Sparano JA, Wang M, Martino S, Jones V, Perez EA, Saphner T, Wolff AC, Sledge GW Jr, Wood WC, Davidson NE. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med*. 2008 Apr 17;358(16):1663-71.

⁴⁶Hayes et al. HER2 abd response to paclitaxel in node positive breast cancer. *NEJM*. 2007 357: 1496-1506.

⁴⁷Hugh et al. *JCO*, 2009, 27:1168-1176

⁴⁸Peault-Llorca et al. *JCO* 2009, 27:2809-2815

⁴⁹Slamon et al. *Science*. 1987; 235:177-182. Slamon et al. *Science*. 1989; 244:707-712.

⁵⁰Romond 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, Greatorex V, 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*.

⁵¹Ny medikamentell behandling av brystkreft – Adjuvant behandling med trastuzumab ved tidlig stadium brystkreft. Rapport fra Kunnskapssenteret Nr. 2 2006

⁵²Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, Gralow JR, Kaufman PA, Visscher DW, Chen B, Ingle JN, Dakhil SR, Zujewski J, Moreno-Aspitia A, Pisansky TM, Jenkins RB. Sequential versus concurrent trastuzumab in adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011 Dec 1;29(34):4491-7. Epub 2011 Oct 31.

⁵³Joensuu et al. Adjuvant Docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *NEJM* 2006; 354:809-820