

Oversikt NBCGs retningslinjer for adjuvant systemisk behandling.

Gjelder fra 18.11.15

Hoved-gruppe	Subgruppering ved undersøkelser av tumor	Ytterligere subgruppering	Type terapi	Kommentar	Terapikategori
HR+ HER2-	Alle følgende karakteristika til stede: HR+≥10% og Hotspot Ki67<30% og pN0-1	pT1a-b pN0	Ingen behandling	Ved G3 og <35 år bør endokrin behandling vurderes	Generelt meget liten absolutt nytte av behandling
		pT1c pN0 grad 1	Ingen behandling		Generelt meget liten absolutt nytte av behandling
		HR+≥250% og en av følgende: 1) pT2 pN0 og grad 1 2) pN1 og grad 1 3) pT1c-T2 pN0 og grad 2 og Ki67<15% 4) pN1 og grad 2 og Ki67<15%	Kun endokrin behandling Zoledronsyre ved alder ≥55år		Hjørnestein: Endokrin behandling
		pT1c-pT2 pN0 eller pT1-2 pN1, med en av følgende: 1) Grad 3 2) Grad 2 og Ki67 ≥15-<30% 3) HR+ ≥10-<50%	EC90 x 4 etterfulgt av endokrin behandling Zoledronsyre ved alder ≥55år		Hjørnestein: Endokrin behandling Kjemoterapi til nytte
	Alle følgende til stede: HR+≥10% og Hotspot Ki67<30% og pN2-3 og grad 1-2	EC90 x 4 etterfulgt av endokrin behandling Zoledronsyre ved alder ≥55år		Hjørnestein: Endokrin behandling og kjemoterapi	
	Alle følgende til stede: HR+ 1-10% og Hotspot Ki67 <30% og pN0-1	EC90 x 4 etterfulgt av endokrin behandling Zoledronsyre ved alder ≥55år	Individuell vurdering av grunnlag for systembehandling kan gjøres ved meget små pT1apN0 tumores	Hjørnestein: Kjemoterapi. Endokrin behandling til nytte	
HR+ HER2+	pT1a-bpN0	EC90 x 4 → taxan etterfulgt av endokrin behandling Zoledronsyre ved alder ≥55år	Individuell vurdering av grunnlag for systembehandling kan gjøres ved meget små pT1apN0 tumores	Hjørnestein: Optimalisert kjemoterapi Endokrin behandling til nytte	
	Alle andre	taxan/trastuzumab etterfulgt av trastuzumab og endokrin behandling Zoledronsyre ved alder ≥55år	Individuell vurdering av grunnlag for systembehandling kan gjøres ved meget små pT1apN0 tumores	Hjørnestein: Optimalisert kjemoterapi med HER2-rettet behandling Endokrin behandling	
HR- HER2+	pT1a-bpN0	EC90 x 4 → taxan/trastuzumab etterfulgt av trastuzumab og endokrin behandling Zoledronsyre ved alder ≥55år	Individuell vurdering av grunnlag for systembehandling kan gjøres ved meget små pT1apN0 tumores	Hjørnestein: Optimalisert kjemoterapi med HER2-rettet behandling	
	Alle andre	taxan/trastuzumab etterfulgt av trastuzumab og endokrin behandling Zoledronsyre ved alder ≥55år	Individuell vurdering av grunnlag for systembehandling kan gjøres ved meget små pT1apN0 tumores	Hjørnestein: Optimalisert kjemoterapi med HER2-rettet behandling	
HR- HER2-	Begge følgende til stede: Hotspot Ki67 <30% og pN0	EC90 x 4 Zoledronsyre ved alder ≥55år	Individuell vurdering av grunnlag for systembehandling kan gjøres ved meget små pT1apN0 tumores	Hjørnestein: Kjemoterapi	
	pN1 med begge følgende: Hotspot Ki67 <30% og Grad 1-2	EC90 x 4 Zoledronsyre ved alder ≥55år		Hjørnestein: Kjemoterapi	
	Hotspot Ki67 ≥30%	EC90 x 4 → taxan Zoledronsyre ved alder ≥55år	Individuell vurdering av grunnlag for systembehandling kan gjøres ved meget små pT1apN0 tumores	Hjørnestein: Optimalisert kjemoterapi	
	Begge følgende til stede: pN1 grad 3 (uavhengig av Ki67)	EC90 x 4 → taxan Zoledronsyre ved alder ≥55år		Hjørnestein: Optimalisert kjemoterapi	
	pN2-3 (uavhengig av andre faktorer)	EC90 x 4 → taxan Zoledronsyre ved alder ≥55år		Hjørnestein: Optimalisert kjemoterapi	

Spesifikasjoner/kommentarer til retningslinjene.

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

Hormonreseptorstatus: Dersom ER er negativ og PR er positiv, bør reseptorundersøkelsene gjentas for å avdekke med sikkerhet om endokrin behandling er aktuelt. Pgr positivitet/ER negativitet er sjelden og oftest uttrykk for falsk positivitet (for PR) eller falsk negativitet (for ER).

Ki67 analyse: Ki67 proliferasjonsindeks (estimeres som % Ki67 positive celler i hot spot) benyttes for å skille spesielt mellom Luminal A og Luminal B subtyper av brystkreft (ER positive subtyper), men hvor det også er valgt å benytte analysen for å estimere proliferasjonsgrad ved trippel negativ brystkreft. Hotspot Ki67 $\geq 30\%$ gir grunnlag for å gi kjemoterapi i form av 4 FEC kurer etterfulgt av 12 ukers taxanbehandling. Ved hotspot Ki67 verdi $< 30\%$ bør beslutning om bruk av kjemoterapi basere seg på andre tumorkarakteristika og sykdomsstadium. Hotspot Ki 67 verdi $< 15\%$ hos pasienter hvor tumor er både Grad 1-2 og HR positiv $\geq 50\%$, og HER2 negativ, identifiserer en undergruppe hvor bruk av adjuvant kjemoterapi kan utelates.

Endokrin behandling:

- Endokrin behandling $< 55(50)$ år: Tamoxifen (Tam) 20 mg x 1 for en startperiode på 5 år dersom ikke noen av faktorene nevnt nedenfor er tilstede*, som tilsier bruk av ovariefunksjonsuppresjon i kombinasjon med tamoxifen eller aromatasehemmer*. Etter 5 år bør kvinnene motta videre adjuvant behandling basert på menopausal status på følgende måte: 1) Hvis kvinnen på det tidspunktet er pre- eller perimenopausal eller har ukjent menopausal status eller det ikke kan bestemmes, bør det fortsettes med tamoxifen i ytterligere 5 år (dersom tolerabilitet/sannsynlig absolutt nytteverdi underbygger dette). 2) Hvis kvinnen er sikkert postmenopausal, bør kvinnen tilbys skifte til aromatasehemmer i 5 år, subsidiært fortsette med tamoxifen i ytterligere 5 år. 3) Pasienter som har benyttet tamoxifen i mindre enn 5 år og som er vurdert å være postmenopausale kan skifte til aromatasehemmer i 5 år på et tidligere tidspunkt.

**Ovariefunksjonsuppresjon (OFS) med goserelin anbefales til pasienter under 35 år. Ut i fra risikoprofil bør pasienter > 35 år som ikke mister menstruasjonen etter kjemoterapi eller hvor menstruasjon kommer tilbake innen 8 måneder etter kjemoterapi også vurderes for OFS i tillegg til tamoxifen eller AI (AI kun aktuelt dersom OFS oppstartes, og startes 6-8 uker etter oppstart OFS). Vurdering av subtype brystkreft (lumA vs lumB), Pgr/Ki67 og stadium kan bidra til å avklare absolutte nytteeffekter og understøtte et behandlingsvalg. Pasienter som er klart overvektige bør få tamoxifen. Dersom AI velges er det viktig å monitorere hormonstatus for eventuelt å oppdage inadekvat OFS (tilsier i så fall bruk av tamoxifen). Obs bivirkninger! Pasientene må få god oppfølging. Bentetthetsmålinger anbefales.*

- Endokrin behandling $\geq 55(50)$ år (postmenopausal status): NBCG anbefaler oppstart av aromatasehemmer som første valg, hvor pasientpreferanse, risikovurdering og toleranse kan påvirke behandlingsvalget eller endringer underveis. Følgende behandlingstilvalg er anbefalt: 1) Aromatasehemmer i 5 år. 2) Aromatasehemmer i 2-3 år etterfulgt av tamoxifen i 2-3 år (5 års behandlingstid) 3) Der det er besluttet å oppstarte tamoxifen primært (av medisinske eller pasientrelaterte årsaker): Tamoxifen i 2-5 år etterfulgt av AI i 5 år (grunnlaget for endokrin behandlingstid ut over 5 år vil kunne påvirkes av tolerabilitet/sannsynlig absolutt nytteverdi). 4) Der det er besluttet å oppstarte tamoxifen primært og AI ikke er ønsket benyttet: tamoxifen i 10 år (grunnlaget for endokrin behandlingstid ut over 5 år vil kunne påvirkes av tolerabilitet/sannsynlig absolutt nytteverdi). 5) Der det er startet opp AI men det på grunn av medisinske eller pasientrelaterte årsaker er skiftet til tamoxifen før 2 års behandling med AI er gjennomført: tamoxifen til totalt 10 års endokrin behandlingstid (grunnlaget for endokrin behandlingstid ut over 5 år vil kunne påvirkes av tolerabilitet/sannsynlig absolutt nytteverdi).

Calcium/VitD (1000 mg/800 IE daglig) skal i utgangspunktet gis til alle som står på AI (for eksempel Calcigran forte tyggetabletter).

Bentetthetsundersøkelser ved bruk av AI: Dersom ikke zoledronsyre benyttes som adjuvant behandling, bør det gjøres bentetthetsmålinger ved oppstart, etter 1 år og deretter hvert 2. år inntil avslutning av AI.

Zoledronsyre: Zoledronsyre gis i.v. i dosering 4 mg hver 6. måned ved avdeling som vanligvis gir kjemoterapi. Behandlingslengde 5 år. Behandlingen er kun aktuell for sikkert postmenopausale pasienter ≥ 55 år som skal gjennomføre systemisk adjuvant behandling. Tannstatus bør vurderes før oppstart av behandlingen.

Kjemoterapi/immunoterapi:

- EC90 (epirubicin 90 mg/m² + cyklofosfamid 600 mg/m²) gis hver 3. uke. Det gis G-CSF som primærprofylakse mot febrile neutropenier.
- Ved indikasjon for taxan: Docetaxel 100 mg/m² hver tredje uke x 4 eller paclitaxel 80mg/m² hver uke x 12. Ved bruk av docetaxel gis G-CSF som primærprofylakse mot febrile neutropenier.
- Ved 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. Gi trastuzumab parallelt med taxan. Gjør LVEF måling før oppstart av EC, før oppstart av trastuzumab, deretter hver 3. mnd til avsluttet behandling. Følg egen algoritme for vurdering av LVEF i forhold til trastuzumab-behandlingen.

Alder og bruk av kjemoterapi og/eller zoledronsyre: Ved indikasjon, bør i utgangspunktet den skisserte adjuvante kjemoterapi og/eller zoledronsyrebehandling gis opp til minimum 75 års alder, men det anbefales ikke å benytte høy alder alene som grunn for å utelate bruk av kjemoterapi/zoledronsyre. Ved alder $> 70-75$ år må behandling vurderes nøye i forhold til komorbiditet og levetidsutsikter - og individuell tilpasning kan være nødvendig.

Strålebehandling (for pasienter som ikke gjennomgår neoadjuvant behandling): Aktuelt hvis 1) operert brystbevarende, 2) ikke fri margin etter ablatio, eller 3) pN1(> 2 mm)-pN3. Ved indikasjon for kjemoterapi, henvis til stråleterapi ved 1.-2. EC kur hvis 4 EC90 er planlagt, ved skifte til taxan dersom 4 EC90 etterfulgt av taxan er planlagt. Dersom det ikke er indikasjon for kjemoterapi, henvis til stråleterapi umiddelbart.