

Oversikt NBCGs retningslinjer for adjuvant systemisk behandling.

Gjelder fra 01.09.13 (versjon 01.02.15)

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+≥50% 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%	FEC60 x 6 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		FEC60 x 6 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		FEC60 x 6 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	
En av følgende til stede: 1) Hotspot Ki67 ≥30% eller 2) Grad 3 og pN2-3 eller 3) HR+ ≥1-<10% og pN2-3		FEC60 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	
HR+ HER2+			FEC100 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 Endokrin behandling
HR- HER2+			FEC100 x 4 →taxan/trastuzumab etterfulgt av trastuzumab Zoledronsyre ved alder ≥55år	Individuell vurdering av grunnlag for systembehandling kan gjøres ved meget små pT1apN0 tumores	Optimalisert kjemoterapi med HER2-rettet behandling
HR- HER2-	Begge følgende til stede: Hotspot Ki67 <30% og pN0		FEC60 x 6 Zoledronsyre ved alder ≥55år	Individuell vurdering av grunnlag for systembehandling kan gjøres ved meget små pT1apN0 tumores	Kjemoterapi
	pN1 med begge følgende: Hotspot Ki67 <30% og Grad 1-2		FEC60 x 6 Zoledronsyre ved alder ≥55år		Kjemoterapi
	Hotspot Ki67 ≥30%		FEC60 x 4 →taxan Zoledronsyre ved alder ≥55år	Individuell vurdering av grunnlag for systembehandling kan gjøres ved meget små pT1apN0 tumores	Optimalisert kjemoterapi
	Begge følgende til stede: pN1 grad 3 (uavhengig av Ki67)		FEC60 x 4 →taxan Zoledronsyre ved alder ≥55år		Optimalisert kjemoterapi
	pN2-3 (uavhengig av andre faktorer)		FEC60 x 4 →taxan Zoledronsyre ved alder ≥55år		Optimalisert kjemoterapi

Spesifikasjoner/kommentarer til retningslinjene.

Metastaseutredning: Lymfeknute-positive pasienter som enten er HER2 positive eller trippel negative bør metastasescreenes, dersom dette ikke nevneverdig forsinker 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. 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.
- 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 behandlingsmuligheter 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:

- FEC gies hver 3. uke. FEC60: Epirubicin doseres til 60 mg/m^2 . FEC100: Epirubicin doseres til 100 mg/m^2 .
- Ved indikasjon for taxan: Docetaxel 100 mg/m^2 hver tredje uke x 4 eller paclitaxel 80 mg/m^2 hver uke x 12.
- 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 FEC, 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 leveutsikter - og individuell tilpasning kan være nødvendig.

Strålebehandling: Aktuelt hvis 1) operert brystbevarende, 2) ikke fri margin etter ablatio, eller 3) pN1($> 2 \text{ mm}$)-pN3. Ved indikasjon for kjemoterapi, henvis til stråleterapi ved 3.-4. FEC kur. Dersom det ikke er indikasjon for kjemoterapi, henvis til stråleterapi umiddelbart.