

Oversikt NBCGs retningslinjer for adjuvant systemisk behandling.

Gjelder fra 01.09.13.

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 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 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 i 5 år.
- Endokrin behandling $\geq 55(50)$ år: Ett av følgende: Aromatasehemmer (AI, anastrozole 1 mg x 1, exemestane 25 mg x 1, letrozole 2.5 mg x 1) i 2 år etterfulgt av 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. VitD/Calsium bør benyttes sammen med AI.
- Det er grunnlag for å vurdere utvidet adjuvant behandling av premenopausale pasienter < 50 år etter gjennomført 5 år med tamoxifen, enten i form av tamoxifen i 5 år (for pasienter < 40 år eller premenopausal status og alder mellom 40 og 50 år) eller AI i 3-5 år (for pasienter mellom 40 og 50 år, dersom postmenopausal status ved start utvidet adjuvant behandling). Ved perimenopausal status benyttes tamoxifen, eventuelt senere etterfulgt av AI dersom pasienten blir postmenopausal.

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/immunterapi:

- 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.