

Oversikt NBCGs retningslinjer for adjuvant systemisk behandling.

Gjelder fra 01.02.18.

Hoved-gruppe	Subgruppering ved undersøkelser av tumor	Ytterligere subgruppering	Generell terapi-anbefaling	Grunnlag for annet terapi-valg
HR+ HER2-	Lum A-liknende* *Følgende karakteristika: Lav proliferasjon, G1-2, HR>50%, <u>og</u> HER2-	pT1a-b pN0	Ingen behandling	
		pT1c pN0 grad 1	Ingen behandling	
		pT1c grad 2 pN0 pT2pN0 pT1-2pN1	Endokrin behandling Zoledronsyre ved postmenopausal status	Tumorstørrelse og omfang av lymfeknutemetastaser kan gi grunnlag for kjemoterapi (EC90 x 4)
		pN2-3	EC90 x 4 etterfulgt av endokrin behandling Zoledronsyre ved postmenopausal status	Spesielt omfattende lymfeknutemetastaser sykdom kan gi grunnlag for å gi EC90 x 4 → taxan
	LumB-liknende* *Følgende karakteristika: høy proliferasjon <u>og</u> G2-3 eller HR<50%	pT1a-b pN0	Endokrin behandling Zoledronsyre ved postmenopausal status	Lav HR positivitet eller høyere proliferasjonsgrad kan gi grunnlag for kjemoterapi (EC90 x 4) Individuell vurdering av grunnlag for systembehandling kan gjøres ved små pT1apN0 tumores
		pT1c-pT2 pN0 pT1-2pN1-3	EC90 x 4 etterfulgt av endokrin behandling Zoledronsyre ved postmenopausal status	Høyere proliferasjonsgrad og/eller mange lymfeknutemetastaser kan gi grunnlag for å gi EC90 x 4 → taxan
HR+ HER2+		pT1pN0	Taxan/trastuzumab etterfulgt av trastuzumab og endokrin behandling Zoledronsyre ved postmenopausal status	Individuell vurdering av grunnlag for systembehandling kan gjøres ved små pT1apN0 tumores Spesielt høy risikoprofil kan gi grunnlag for EC90 x 4 → taxan/trastuzumab
		Alle andre	EC90 x 4 → taxan/trastuzumab etterfulgt av trastuzumab og endokrin behandling Zoledronsyre ved postmenopausal status	
HR- HER2+		pT1pN0	Taxan/trastuzumab etterfulgt av trastuzumab Zoledronsyre ved postmenopausal status	Individuell vurdering av grunnlag for systembehandling kan gjøres ved små pT1apN0 tumores Spesielt høy risikoprofil kan gi grunnlag for EC90 x 4 → taxan/trastuzumab
		Alle andre	EC90 x 4 → taxan/trastuzumab etterfulgt av trastuzumab Zoledronsyre ved postmenopausal status	
HR- HER2-			EC90 x 4 → taxan Zoledronsyre ved postmenopausal status	Lav proliferasjonsgrad og histologisk grad kan gi grunnlag for å utelate taxaner Individuell vurdering av grunnlag for systembehandling kan gjøres ved små pT1apN0 tumores

Se spesifikasjoner/kommentarer på neste side

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).

Vurdering av proliferasjon og Luminal subtyper: Ki67 proliferasjonsindeks (estimeres som % Ki67 positive celler i hot spot) kan i tillegg til histologisk grad bidra til å skille mellom Luminal A liknende og Luminal B liknende subtyper av brystkreft (ER positive subtyper). Ki67 kan også benyttes for å estimere proliferasjonsgrad ved trippel negativ brystkreft. Ki67 score bør tolkes i lys av lokale laboratorieverdier, hvor median Ki67 verdi ved laboratoriet kan benyttes som et utgangspunkt for å definere arbitrære grenser for klart høy eller klart lav proliferasjonsgrad. I henhold til St Gallen Consensus guidelines vil for eksempel en hormonreseptor positiv svulst analysert ved et laboratorium som har en median Ki-67 score på 20%, kunne vurderes som klart høy proliferasjonsgrad ved verdier $\geq 30\%$, mens verdier $\leq 10\%$ anses klart lav. For verdier av Ki67 mellom klart lav eller klart høy Ki67, bør vurderingen av høy eller lav proliferasjonsgrad og skille mellom Luminal A liknende og Luminal B liknende subtyper vurderes ut i fra helheten av de analyser som er tilgjengelig. I noen tilfeller kan PgR bidra til å skille mellom disse subtypene (Lum B: $< 20\%$ PgR ekspresjon). Grad 3 og klart forhøyet proliferasjonsgrad taler for større nytte av intensivert kjemoterapi i form av 4 EC90 kurer etterfulgt av 12 ukers taxanbehandling.

Genprofiltester (slik som Oncotype Dx/Mammaprint/Prosigna) kan benyttes for å klargjøre adjuvant behandlingsbeslutning ved ER+HER2- pN0 status. Testene har god dokumentasjon for å gi prognostisk informasjon ut over tradisjonelle histopatologiske analyser og kan bidra til beslutning om kjemoterapi bør benyttes, innenfor selekterte pasientgrupper. Testene kan være nyttige verktøy for å skille ut pasienter med høy og lav risiko (proliferasjon) hos pasienter med ER+HER2- status, samt for å skille mellom Luminal A og Luminal B (Prosigna). Der det er aktuelt å benytte genprofiltest bør analysen gjennomføres som ledd i et kvalitetssikringsprosjekt, hvor analyseresultatet sammenholdes med tradisjonell histopatologi og immunhistokjemiske undersøkelser.

Endokrin behandling:

- Endokrin behandling premenopausal: 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 dersom tolerabilitet/sannsynlig absolutt nytteverdi underbygger dette.. 3) Pasienter som har benyttet tamoxifen i mindre enn 5 år og som er vurdert å være postmenopausal kan skifte til aromatasehemmer i 5 år på et tidligere tidspunkt.

**Ovariefunksjonsuppresjon (OFS) med goserelin anbefales til pasienter under 35 år (ved høy risikoprofil kan det være individuelt grunnlag for å gi goserelin også ved alder over 35 år, men effekten reduseres gradvis med økende alder), og ut i fra risikoprofil hos pasienter over 35 år som etter kjemoterapi fremdeles menstruerer eller gjenvinner menstruasjon i løpet av 8 måneder. Dette skal kombineres med tamoxifen eller aromatasehemmer (AI). 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.*

- Endokrin behandling ved 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. Foreliggende data gir ikke generelt grunnlag for utvidet behandling etter 5 år med aromatasehemmer. Men enkelte pasienter med høy risikoprofil, sterk hormonreseptorpositivitet og god toleranse kan vurderes for videre aromatasehemmerbehandling i 2-5 år. 2) Aromatasehemmer i 2-3 år etterfulgt av tamoxifen i 2-3 år. 3) Der det er besluttet å oppstarte tamoxifen primært (av medisinske eller pasientrelaterte årsaker): Tamoxifen i 2-5 år etterfulgt av aromatasehemmer i 5 år hvor 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 aromatasehemmer ikke er ønsket benyttet: tamoxifen i 10 år hvor grunnlaget for endokrin behandlingstid ut over 5 år vil kunne påvirkes av tolerabilitet/sannsynlig absolutt nytteverdi. 5) Der det er startet opp aromatasehemmer 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, hvor 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 eller unge kvinner som benytter goserelin: 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 pasienter med postmenopausal status som skal gjennomføre systemisk adjuvant behandling. Tannstatus bør vurderes før oppstart av behandlingen.

Kjemoterapi/immunterapi:

- EC90 (epirubicin 90 mg/m² + cyklofosamid 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 EC90 og uavhengig av om stråleterapi gjennomføres. Gi trastuzumab parallelt med taxan. Gjør LVEF måling før oppstart av EC90, 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 (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.