

Retningslinjer for adjuvant systemisk behandling dersom det ikke foreligger grunnlag for Prosigna test eller slik test ikke er utført (01.02.20 – med korreksjon 04.06.20)

| 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, alternativt TC x 4) |
| | | pN2-3 | EC90 x 4 eller TC x 4 etterfulgt av endokrin behandling Zoledronsyre ved postmenopausal status | Spesielt omfattende lymfeknutemetastasering 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 eller TC x 4) Individuell vurdering av grunnlag for systembehandling kan gjøres ved små pT1apN0 tumores |
| | | pT1c-pT2 pN0 pT1-2pN1-3 | EC90 x 4 eller TC 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 (alternativt TC x 6 dersom ikke beh.plan er lagt som følge av mange lymfeknutemetastaser) |
| 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 |
| | | pT2pN0 | EC90 x 4 → taxan/trastuzumab etterfulgt av trastuzumab og endokrin behandling Zoledronsyre ved postmenopausal status | |
| | | pT1-2pN1-3 | EC90 x 4 → taxan/trastuzumab/pertuzumab etterfulgt av trastuzumab/pertuzumab 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 |
| | | pT2pN0 | EC90 x 4 → taxan/trastuzumab etterfulgt av trastuzumab Zoledronsyre ved postmenopausal status | |
| | | pT1-2pN1-3 | EC90 x 4 → taxan/trastuzumab/pertuzumab etterfulgt av trastuzumab/pertuzumab Zoledronsyre ved postmenopausal status | |
| HR- HER2- | | | EC90 x 4 → taxan Zoledronsyre ved postmenopausal status | TC x 6 er et akseptabelt alternativ ved mindre omfattende lymfeknutemetastaser og med kardiale risikofaktorer som gjør at man vil unngå antracycliner. Lav proliferasjonsgrad og histologisk grad kan gi grunnlag for å utelate taxaner (evt kun gi TC x 4) Individuell vurdering av grunnlag for systembehandling kan gjøres ved små pT1apN0 tumores |

Se spesifikasjoner/kommentarer på neste side

Retningslinjer for adjuvant systemisk behandling dersom det ikke foreligger grunnlag for Prosigna test eller slik test ikke er utført (01.02.20 – med korleksjon 04.06.20)

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).

Genekspresjonstester anbefales benyttet til å vurdere bruk av kjemoterapi for pasienter med HR+HER2- pT1-2pN0 status da slike tester gir sikrest prognostisk (og prediktiv) informasjon med lav interlaboratorievariabilitet. Dersom Prosigna test utføres, henvises til egen oversikt over retningslinjer, hvor testsvaret er inkludert i vurderingsgrunnlaget.

Vurdering av proliferasjon og Luminal subtyper dersom genekspresjonstest ikke er utført: 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 ≥ 30 %, mens verdier ≤ 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. Grad 3 og klart forhøyet proliferasjonsgrad taler for større nytte av intensivert kjemoterapi.

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 til stede*, som tilsier bruk av ovariefunksjonsuppresjon i kombinasjon med aromatasehemmer (primært) eller tamoxifen (subsidiært). 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 sikker 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 aromatasehemmer (AI)(primært) eller tamoxifen (subsidiært). 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.

Ikke-hormonell behandling. EC90 (epirubicin 90 mg/m² + cyklofosamid 600 mg/m²) gis hver 3. uke. TC i form av docetaxel 75 mg/m² + cyklofosamid 600 mg/m² gis også hver 3. uke. Det gis G-CSF som primærprofylakse mot febrile neutropenier. NBCG har valgt å angi paklitaxel 80mg/m² hver uke som alternativ til docetaxel hver 3. uke i TC regimet. I så fall gis ikke G-CSF som primærprofylakse.

Ved indikasjon for taxan i sekvens med EC90: 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 eller trastuzumab+pertuzumab infusjon hver 3. uke i 1 år med oppstart samtidig med taxanbehandlingen. Gjør LVEF måling før oppstart av EC90, før oppstart av anti-HER2 behandling, deretter hver 3. mnd til avsluttet behandling. Følg egen algoritme for vurdering av LVEF i forhold til anti-HER2-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 og planlagt 12 ukers behandlingsperiode, henvis til stråleterapi i forbindelse med eller 3 uker etter oppstart av behandlingen. Dersom det er planlagt 18-24 ukers behandlingsperiode, henvis til stråleterapi midtveis i behandlingen. Dersom det ikke er indikasjon for kjemoterapi, henvis til stråleterapi umiddelbart.