

Systemisk behandling av brystkraft



ERIK WIST

Gjennom 34 år har NCBG holdt utkikk og forsøkt å gjøre behandlingen av brystkreft i Norge så god som mulig!





NBCGs styringsgruppe

Vi menn prøver jo å leve oss inn hvordan det er å være kvinne



Steinar Lundgren Ellen Schlichting Erik Wist Bjørn Naume Turid Aas



NBCGs AU

NBCG's HISTORIE



Begynnelsen



- Arbeidet for felles behandlingsprinsipper i behandlingen av cancer mammae startet i forbindelse med et møte om multisenterundersøkelser ved Det Norske Radiumhospital 22 – 23 mars 1979



Fortsettelsen



- Det ble nedsatt et utvalg bestående av kirurger, onkologer og patolog som la fram sine anbefalinger på Kirurgisk høstmøte 1979
- Den første Blåbok kom i 1981 utgitt av Landsforeningen mot Kreft og Norsk kirurgisk forening
- Dette var kimen til NBCG

Det foreliggende behandlingsforslag er veiledende og ikke bindende for den enkelte avdeling. Det vil imidlertid være en forutsetning at de avdelinger som blir med i multisenterundersøkelser og de avdelinger som mottar pasienter til postoperativ behandling følger de felles behandlingsprinsipper.

Vi håper at kirurger vil finne et behandlingsopplegg utarbeidet i felles regi nyttig, og at så mange som mulig vil finne anvendelse for de behandlingsprinsipper som her foreslås. Vi forutsetter at behandlingsprinsippene fra tid til annen blir revidert. Det foreliggende opplegg omfatter

Retningslinjene er utarbeidet av et arbeidsutvalg som ble nedsatt på

Overlege Ivar O. Brennhovd, Kir.avd.,
Det Norske Radiumhospital

Ass. overlege Stein Gundersen,
Alm.avd., Det Norske Radiumhospital

Reservelege, dr.med. Thorstein B. Harbitz,
Kir.avd., Aker sykehus

Overlege, dr. med. Renato Capoferro,
Kir.avd., Sentralsykehuset i Nordland

Overlege Steinar Hagen,
Avd. for stråleterapi, Ullevål sykehus

Ass. overlege, dr. med. Johan Høie,
Kir.avd., Det Norske Radiumhospital

bare primærbehandlingen av mamma-karsinomer. Forslag til behandlingen av pasienter med residiv vil komme senere.

Som vanlig i et slikt arbeide er det noen som har påtatt seg store deler av arbeidsbyrden, og utvalget vil derfor spesielt takke Stein Gundersen, Thorstein B. Harbitz og Johan Høie som har utgjort utvalgets sekretariat.

Bergen/Bodø/Lillehammer/Oslo/Tromsø/Trondheim

februar 1981

Norsk Kirurgisk Forenings høstmøte 1979, og som har bestått av:

Professor, dr.med. Herman Høst,
Alm.avd., Det Norske Radiumhospital

Overlege Arne Næss,
Kir.avd., Lillehammer sykehus.

Professor, dr.med. Bengt Rosengren,
Onkologisk avd., Haukeland sykehus

Professor Axel Sanderud,
Kir.avd., Regionsykehuset i Trondheim.

Professor, dr.med. Helge Stalsberg,
Patologisk anatomisk avd.,
Regionsykehuset i Tromsø.

Reservelege Jan Erik Varhaug,
Kir.avd., Haukeland sykehus.

Blåbøkene



2003

Adjuvant kjemoterapi 1981

- Gis til kvinner <70 år

Dag	Medikamenter	Dosering
Operasjonsdagen	Oncovin Sendoxan (Cyklofosfamid) 5-FU	1 mg 400 mg 500 mg
7. postoperative dag	Oncovin Sendoxan Mastotrexat	1 mg 400 mg 50 mg

Adjuvant kjemoterapi

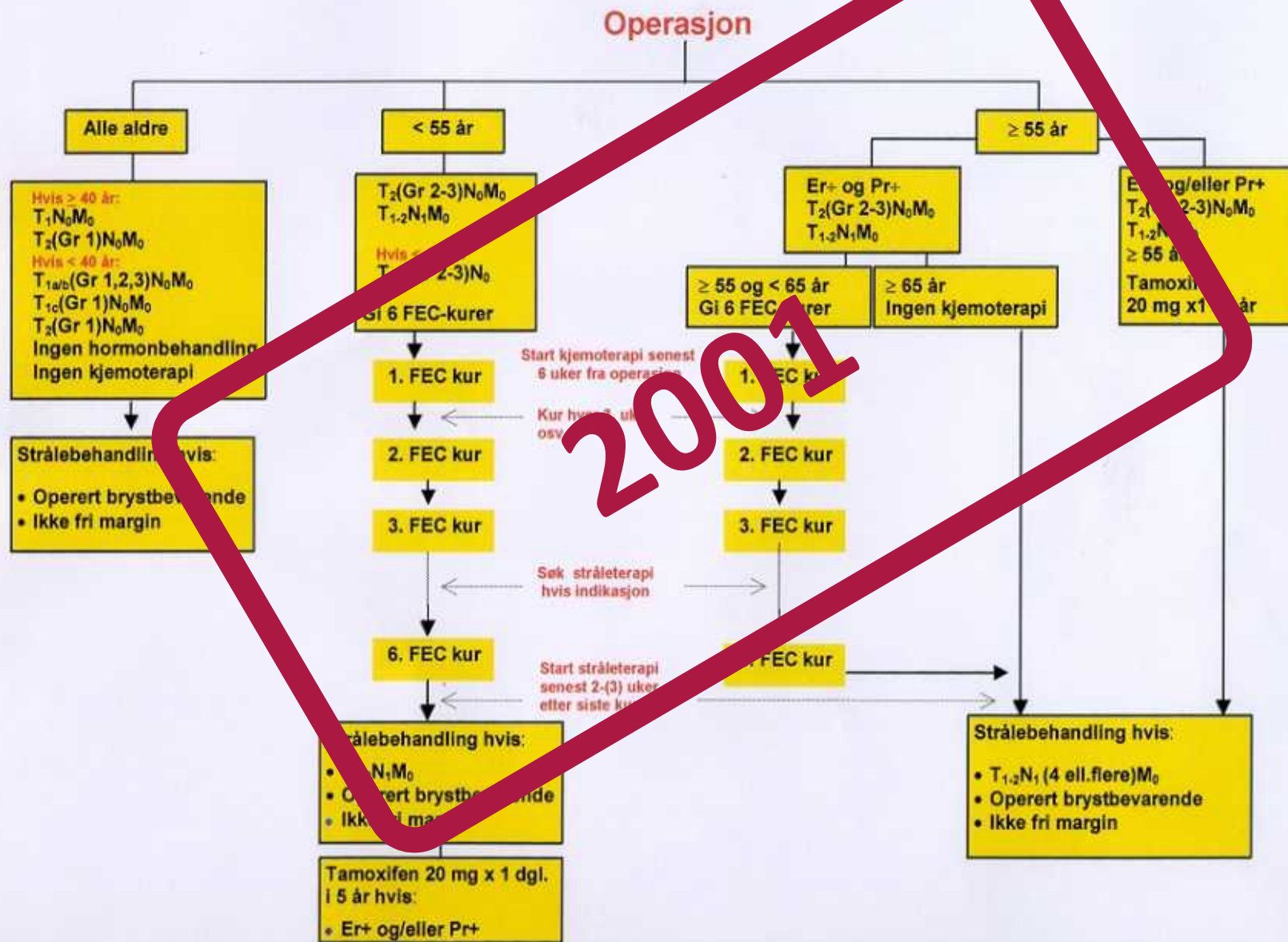
- Kvinner < 55 år
 - Metastaser til axillære lymfeknuter (pN+)
 - Pasienter uten lymfeknutemetastasering (pNo), men med primærtumor 2-5 cm og histologisk grad II eller III

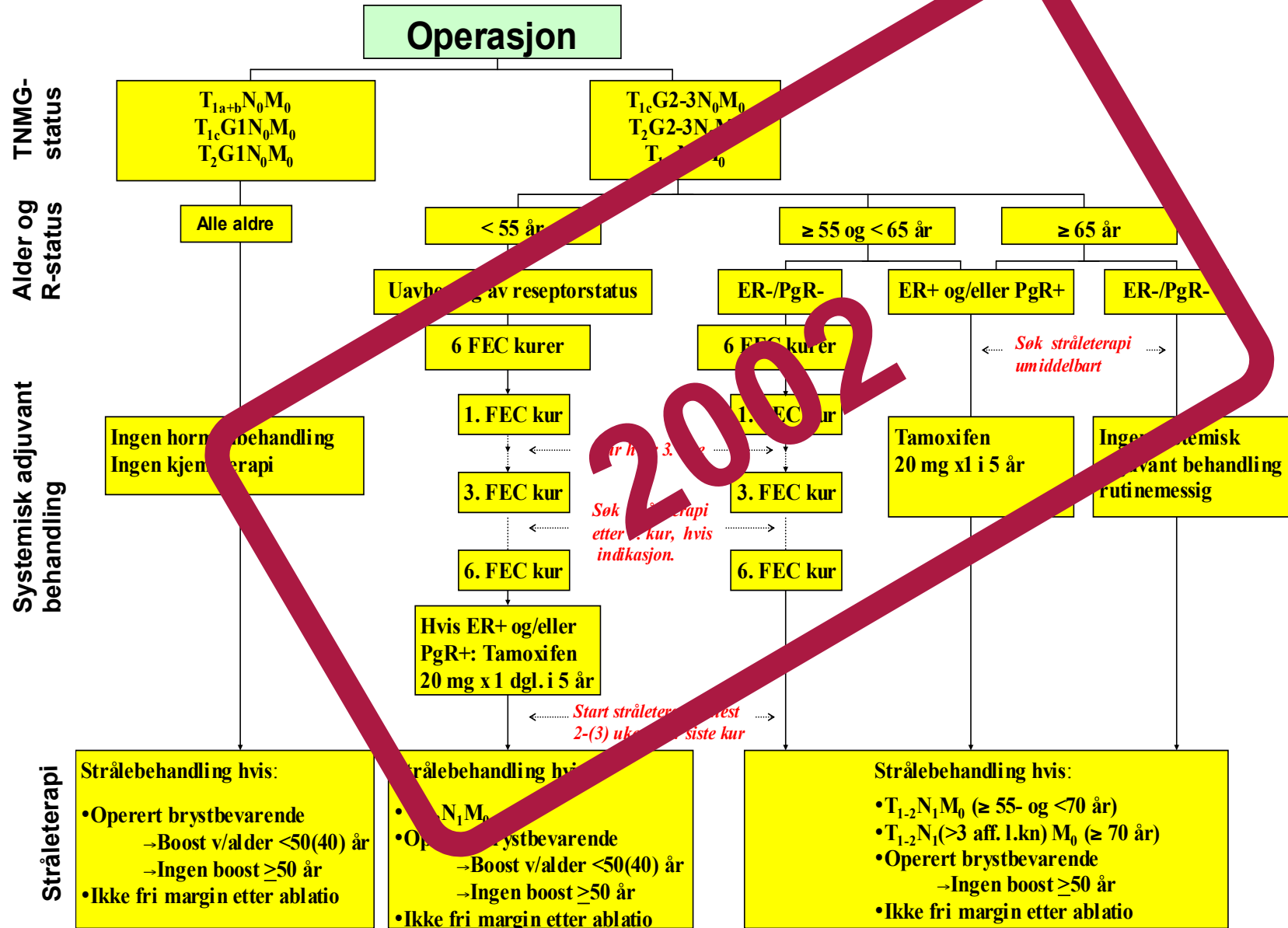
Dag	Medikament	Dosering
1	Cyklofosfamid Methotrexat 5-Fluoro-uracil	600 mg/m ² i.v. 40 mg/m ² i.v. 600 mg/m ² i.v.

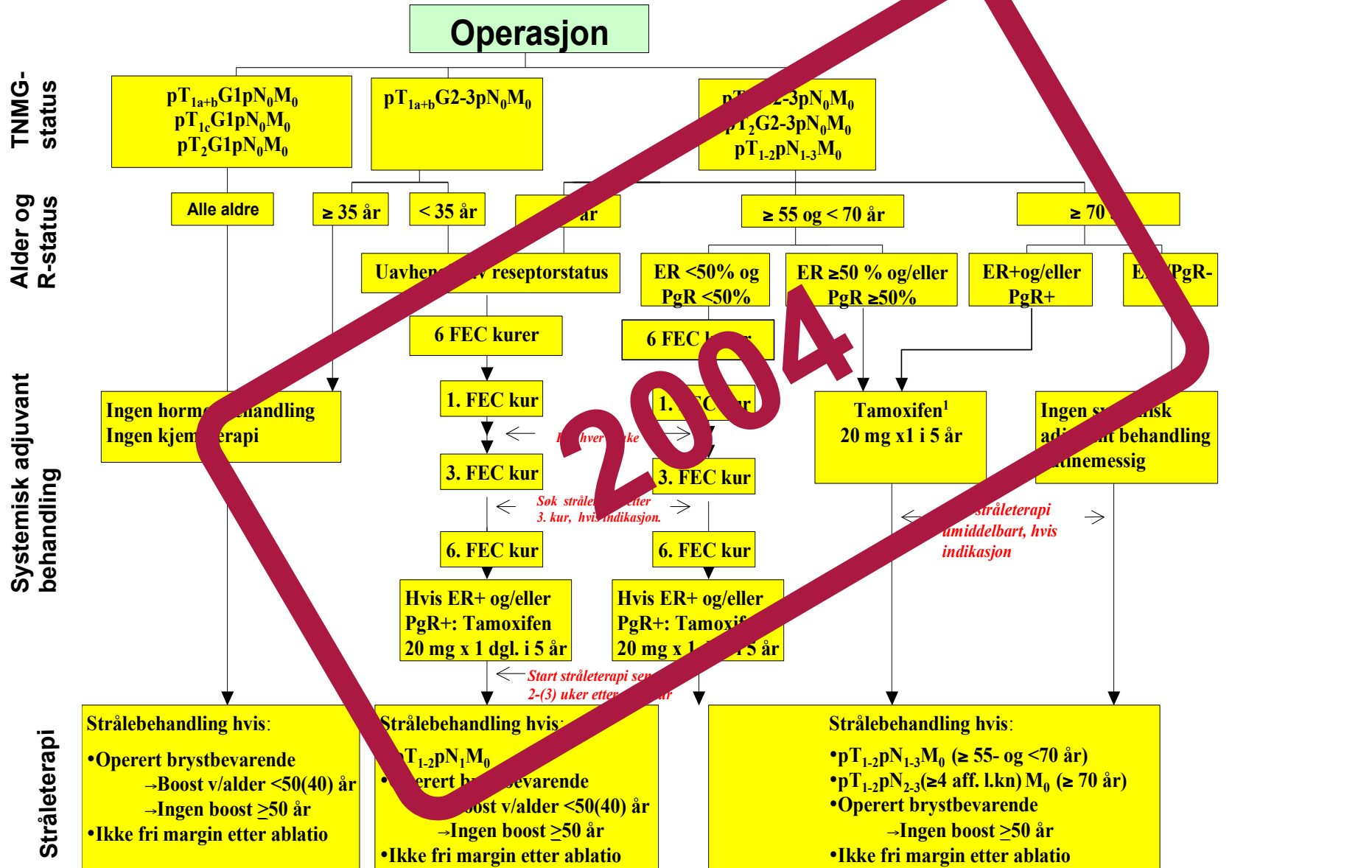
DEN FØRSTE BEHANDLINGSALGORITME

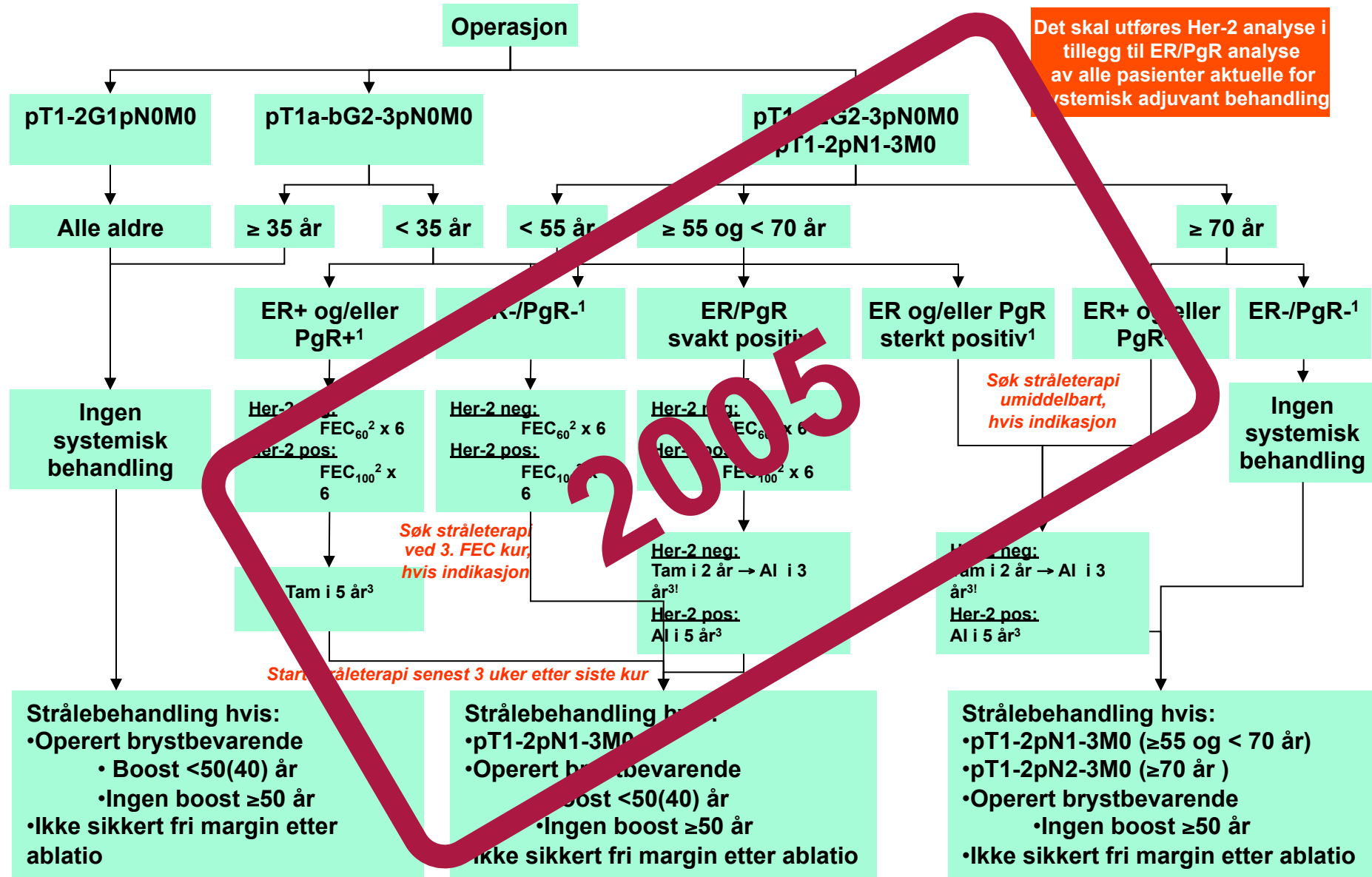
Lymfeknute -status (pN) / tumor- status	<55 år		≥55 år ER+	55 – 65 år ER-	≥65 år ER-
	ER+	ER-			
pN+	CMF/Tam	CMF	Tam	CMF	Ingen
pNo, pT2, Grad II og III	CMF/Tam	CMF	Tam	CMF	Ingen
pNo, pT1 og 2 (Grad I)	Ingen				

1998





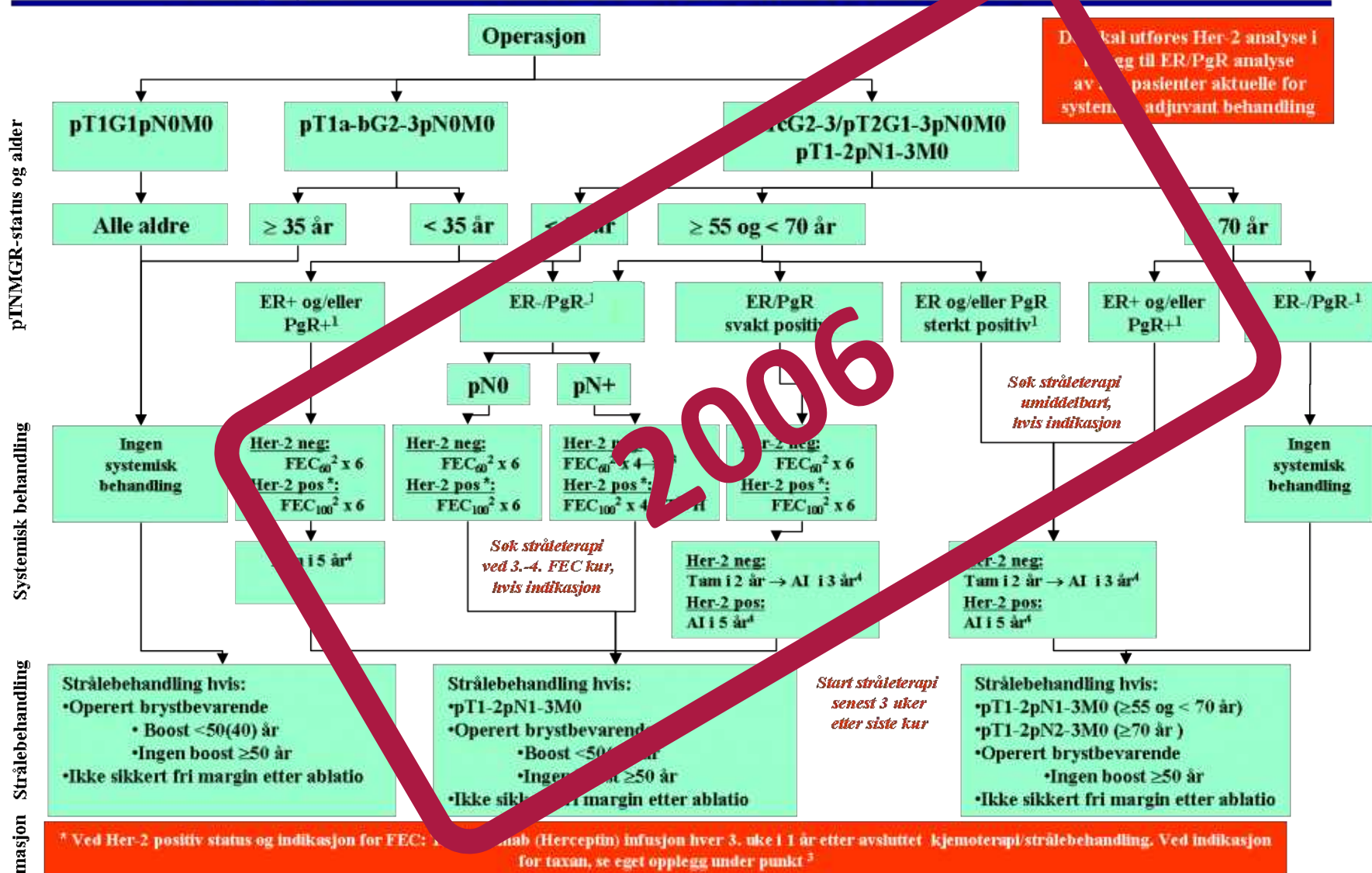
¹Ved postmenopausal status og disposisjon for DVT eller lungeemboli bør Arimidex



¹Hormonreseptorgradering: ER-/PgR-=begge <10%, ER+ og/eller PgR+= en eller begge ≥10-100%, ER/ PgR svakt positiv= en eller begge ≥10% men < 50%, ER og/eller PgR sterkt positiv=en eller begge ≥50%

²FEC gies hver 3. uke, FEC₆₀: Epirubicin doseres til 60 mg/m², FEC₁₀₀: Epirubicin doseres til 100 mg/m²

³Tam=Tamoxifen 20 mg x 1, AI=Aromatase inhibitor/inaktivator (anastrozole 1 mg x 1, exemestane 25 mg x 1, letrozole 2.5 mg x 1). Vurder forsiktighetsregler/kontraindikasjoner. Ved AI må det gjøres bentetthetsmålinger ved oppstart, etter 1 år og deretter annethvert år inntil avslutning. Benytt VitD+Calsium profylaktisk. ¹Der hvor Tam er gitt i >2<5 år, bytt til AI i 3 år



¹Hormonreseptor: ER-/PgR= begge <10%, ER+ og/eller PgR+= en el begge ≥10-100%, ER/ PgR svakt pos= en el begge ≥10% men < 50%, ER og/eller PgR sterkt pos=en el begge ≥50%

²FEC gies hver 3. uke, FEC₆₀: Epirubicin doseres til 60 mg/m², FEC₁₀₀: Epirubicin doseres til 100 mg/m²

³T: Docetaxel 100 mg/m² hver tredje uke x 4 eller paclitaxel 80 mg/m² hver uke x 12. Ved Her2-positiv status gies Herceptin parallelt med taxan og strålebehandlingen.

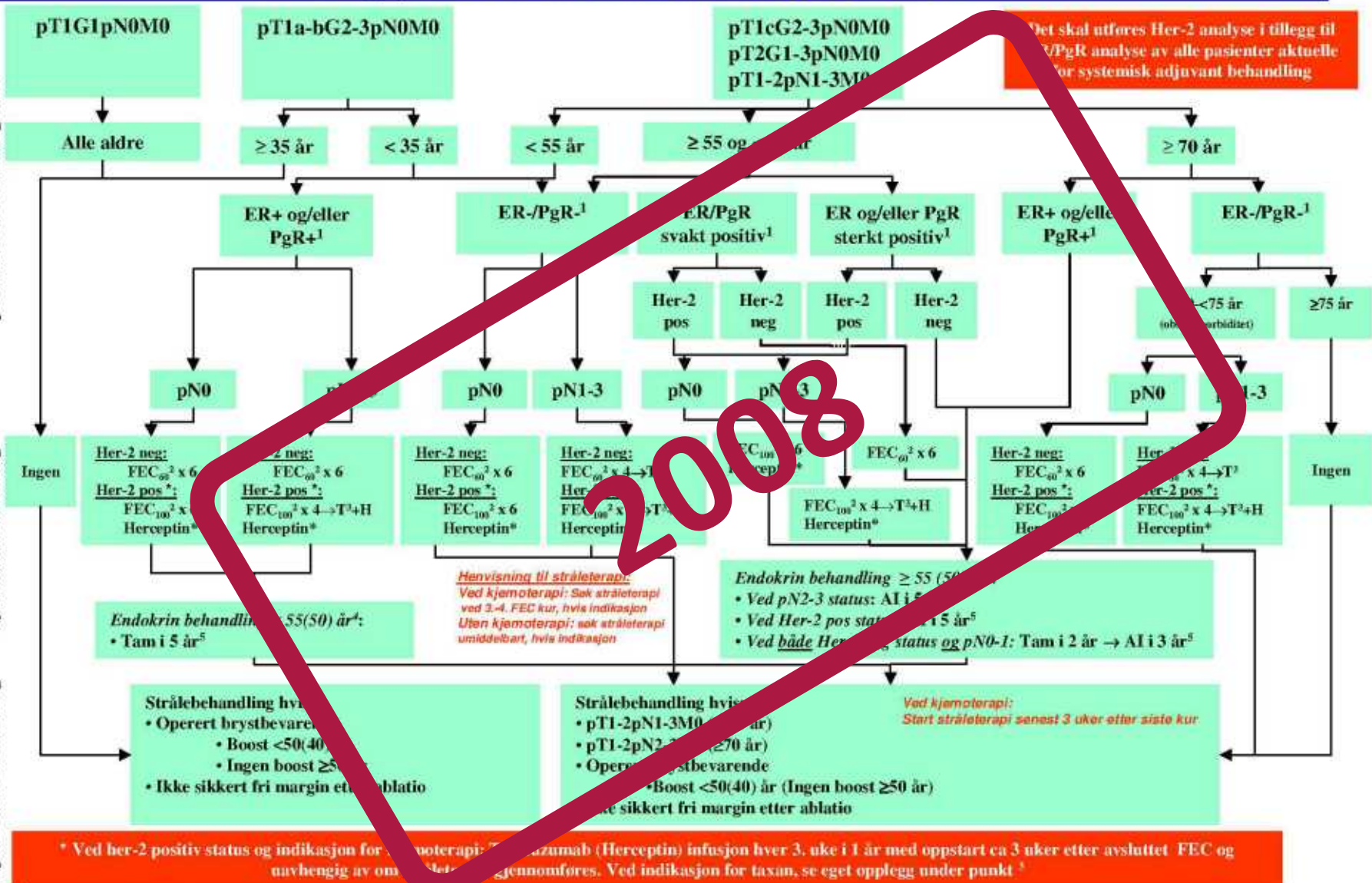
⁴Tam=Tamoxifen 20 mg x 1, AI=Aromatase inhibitor/inaktivator (anastrozole 1 mg x 1, exemestane 25 mg x 1, letrozole 2.5 mg x 1). Der hvor Tam er gitt i >2-5 år, bytt til AI i 3 år. Ved AI må det gjøres bentetthetsmålinger ved oppstart, etter 1 år og deretter annethvert år inntil avslutning. Benytt VitD+Calcium profylaktisk.

pTNMGRHer-status og alder

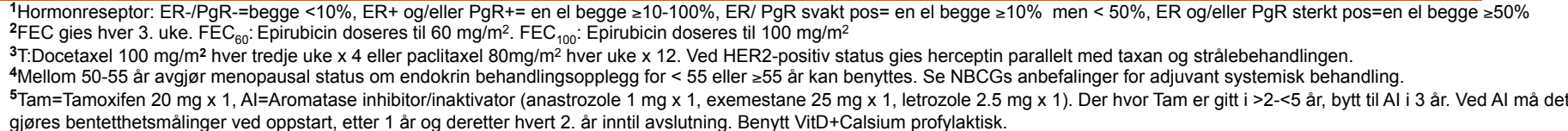
Systemisk behandling

Strålebehandling

Tilleggsinformasjon



¹Hormonreseptor: ER-/PgR- = begge $<10\%$, ER+ og/eller PgR+ = en el begge $\geq 10-100\%$, ER/ PgR svakt pos = en el begge $\geq 10\%$ men $< 50\%$, ER og/eller PgR sterkt pos = en el begge $\geq 50\%$
²FEC gies hver 3. uke. FEC_{60} : Epirubicin doseres til 60 mg/m², FEC_{100} : Epirubicin doseres til 100 mg/m²
³T: Docetaxel 100 mg/m² hver tredje uke x 4 eller paclitaxel 80mg/m² hver uke x 12. Ved Her2-positiv status gies herceptin parallelt med taxan og strålebehandlingen.
⁴Mellom 50-55 år avgjør menopausal status om endokrin behandlingsopplegg for < 55 eller ≥ 55 år kan benyttes. Se NBCGs anbefalinger for adjuvant systemisk behandling.
⁵Tam = Tamoxifen 20 mg x 1, AI = Aromatase inhibitor/inaktivator (anastrozole 1 mg x 1, exemestane 25 mg x 1, letrozole 2.5 mg x 1). Der hvor Tam er gitt i $>2- <5$ år, bytt til AI i 3 år. Ved AI må det gjøres bentetthetsmålinger ved oppstart, etter 1 år og deretter hvert 2. år inntil avslutning. Benytt VitD+Calcium profylaktisk.



pTGpN	Alder	HER2	ER-status#	Ikke-hormonell behandling	Endokrin behandling*	Stråleterapi
pT1G1pN0	Alle aldre	HER2-	ER positiv ≥10%	Ingen	Ingen	Strålebehandling hvis: 1. Operert brystbevarende 2. Boost ≥50(40) år Ingen boost ≥50 år 3. Ikke sikkert fri margin eller ablatio Henvisning til stråleterapi: Ved kjemoterapi: Søk stråleterapi ved 3.-4. FEC kur, hvis indikasjon Uten kjemoterapi: søk stråleterapi umiddelbart, hvis indikasjon
			ER positiv 1-10%	<75 år ¹ : FEC60 ² x6	Ja	
			ER negativ	<75 år ¹ : FEC60 ² x6	Nei, unntatt hvis PgR ≥10%	
		HER2+	ER positiv ≥10%	<70 år ¹ : FEC100 ² x6→H ³	Ja	
			ER positiv 1-10%	<75 år ¹ : FEC100 ² x6→H ³	Ja	
			ER negativ	<75 år ¹ : FEC100 ² x6→H ³	Nei, unntatt hvis PgR ≥10%	
pT1a-bG2-3pN0	≥35år	HER2-	ER positiv ≥10%	Ingen	Ingen	
			ER positiv 1-10%	<75 år ¹ : FEC60 ² x6	Ja	
			ER negativ	<75 år ¹ : FEC60 ² x6	Nei, unntatt hvis PgR ≥10%	
		HER2+	ER positiv ≥10%	<70 år: FEC100 ² x6→H ³	Ja	
			ER positiv 1-10%	<75 år ¹ : FEC100 ² x6→H ³	Ja	
			ER negativ	<75 år ¹ : FEC100 ² x6→H ³	Nei, unntatt hvis PgR ≥10%	
	<35år	HER2-	ER positiv ≥1%	FEC60 ² x6	Ja	
			ER negativ	FEC60 ² x6	Nei, unntatt hvis PgR ≥10%	
			ER positiv ≥1%	FEC100 ² x6→H ³	Ja	
pT1cG2-3pN0	<55år	HER2-	ER positiv ≥1%	FEC60 ² x6	Ja	
			ER negativ	FEC60 ² x6	Nei, unntatt hvis PgR ≥10%	
		HER2+	ER positiv ≥1%	FEC100 ² x6→H ³	Ja	
			ER negativ	FEC100 ² x6→H ³	Nei, unntatt hvis PgR ≥10%	
	55-70år	HER2-	ER positiv ≥50%	Ingen	Ja	
			ER positiv 1-50%	FEC60 ² x6	Ja	
			ER negativ	FEC60 ² x6	Nei, unntatt hvis PgR ≥10%	
		HER2+	ER positiv ≥1%	FEC100 ² x6→H ³	Ja	
			ER negativ	FEC100 ² x6→H ³	Nei, unntatt hvis PgR ≥10%	
	>70år	HER2-	ER positiv ≥10%	Ingen	Ja	
			ER positiv 1-10%	<75 år ¹ : FEC60 ² x6	Ja	
			ER negativ	<75 år ¹ : FEC60 ² x6	Nei, unntatt hvis PgR ≥10%	
		HER2+	ER positiv ≥10%	Ingen	Ja	
			ER positiv 1-10%	<75 år ¹ : FEC100 ² x6→H ³	Ja	
			ER negativ	<75 år ¹ : FEC100 ² x6→H ³	Nei, unntatt hvis PgR ≥10%	

pTGpN	HER2	Alder	ER-status	Ki67	Ikke-hormonell behandling	Endokrin behandling	Stråleterapi
pT1-2pN1-3	HER2-	<55år	ER positiv $\geq 10\%$	$\leq 15\%$	FEC60 ² x6	Ja	Det er indikasjon for stråleterapi for alle pN1-3 Henvi til stråleterapi: Uten kjemoterapi: Søk stråleterapi ved 3.-4. FEC kur, hvis indikasjon Uten kjemoterapi: søk stråleterapi umiddelbart, hvis indikasjon
			ER positiv $\geq 10\%$	$> 15\%$	FEC60 ² x4→T ⁴	Ja	
			ER positiv 1-10%		FEC60 ² x4→T ⁴	Ja	
			ER negativ		FEC60 ² x4→T ⁴	Nei, unntatt hvis PgR $\geq 10\%$	
		55-70år	ER positiv $\geq 50\%$	$\leq 15\%$	Ingen	Ja	
			ER positiv $\geq 50\%$	$> 15\%$	FEC60 ² x4→T ⁴	Ja	
			ER positiv 10-50%	$\leq 15\%$	FEC60 ² x6	Ja	
			ER positiv 10-50%	$> 15\%$	FEC60 ² x4→T ⁴	Ja	
			ER positiv 1-10%		FEC60 ² x4→T ⁴	Ja	
			ER negativ		FEC60 ² x4→T ⁴	Nei, unntatt hvis PgR $\geq 10\%$	
		>70år	ER positiv $\geq 10\%$		Ingen	Ja	
			ER positiv 1-10%		<75 år ¹ :FEC60 ² x4→T ⁴	Ja	
			ER negativ		<75 år ¹ :FEC60 ² x4→T ⁴	Nei, unntatt hvis PgR $\geq 10\%$	
	HER2+	≤70år	ER positiv $\geq 1\%$		FEC100 ² x4→T ⁴ /H ³ →H ³	Ja	
			ER negativ		FEC100 ² x4→T ⁴ /H ³ →H ³	Nei, unntatt hvis PgR $\geq 10\%$	
		>70år	ER positiv $\geq 10\%$		Ingen	Ja	
			ER positiv 1-10%		<75 år ¹ : FEC100 ² x4→T ⁴ /H ³ →H ³	Ja	
			ER negativ		<75 år ¹ : FEC100 ² x4→T ⁴ /H ³ →H ³	Nei, unntatt hvis PgR $\geq 10\%$	
			ER positiv 1-10%		<75 år ¹ : FEC100x6→H	Ja	
			ER negativ		<75 år ¹ : FEC100x6→H	Nei, unntatt hvis PgR $\geq 10\%$	

Det skal utføres HER2-, ER/PgR- og Ki67 analyse av alle pasienter aktuelle for systemisk adjuvant behandling

Det skal utføres HER2-, ER/PgR- og Ki67 analyse av alle pasienter aktuelle for systemisk adjuvant behandling

Ingen

<75 År: $\text{FeC60}^{\text{+}}\text{x4} \rightarrow \text{T}^{\text{+}}$
<75 År: $\text{FeC60}^{\text{+}}\text{x6}$
<75 År: $\text{FeC60}^{\text{+}}\text{x6} \rightarrow \text{T}^{\text{+}}$
<75 År: $\text{FeC60}^{\text{+}}\text{x4}$
<75 År: $\text{FeC60}^{\text{+}}\text{x4} \rightarrow \text{T}^{\text{+}}$
<75 År: $\text{FeC60}^{\text{+}}\text{x4} \rightarrow \text{T}^{\text{+}}/\text{H}^{\text{+}} \rightarrow \text{H}^{\text{+}}$
<75 År: $\text{FeC60}^{\text{+}}\text{x4} \rightarrow \text{T}^{\text{+}}/\text{H}^{\text{+}} \rightarrow \text{H}^{\text{+}}$
$\text{FeC60}^{\text{+}}\text{x4} \rightarrow \text{T}^{\text{+}}$
$\text{FeC60}^{\text{+}}\text{x6}$

Strålebehandling hvis:

1. Operert for å bevareende
2. Boost ≥ 40 år
3. Boost ≥ 50 år

Ikke sikkert fri margin etter ablatio

**Henvi sning til
stråleterapi (hvis
indikasjon):**
Ved kjemoterapi: Søk
stråleterapi ved 3.-4.
FEC kur.
Uten kjemoterapi: Søk
stråleterapi umiddelbart.

NBCGs retningslinjer for ADJUVANT BEHANDLING VED BRYSTKREFT (gjeldende fra 01.09.11, med tilleggendring fra 01.01.12)

Det skal utføres HER2-, ER/PgR- og Ki67 analyse av alle pasienter aktuelle for systemisk adjuvant behandling.

pTgPn	Alder	HER2	ER-status	Ki67	Ikke-hormonell systembehandling	Endokrin systembehandling	Stråleterapi
pT1-2pN1-3	<55år	HER2-	ER positiv ≥10%	≤15%	FEC60 ² x6	Ja	Det er indikasjon for stråleterapi for alle pN1-3
			ER positiv 1-10%	>15%	FEC60 ² x4→T ⁴	Ja	
			ER negativ		FEC60 ² x4→T ⁴	Nei, unntatt hvis PgR ≥10% ³	
		HER2+	ER positiv ≥1%		FEC100 ² x4→T ⁴ /H ³	Ja	
			ER negativ		FEC100 ² x4→T ⁴ /H ³ →H ³	Nei, unntatt hvis PgR ≥10% ³	
	≥55 år	HER2-	ER positiv ≥50%	≤15%	Ja ¹ ; FEC60 ² x4→T ⁴	Ja	<u>Henvisning til stråleterapi (hvis indikasjon):</u> Ved kjemoterapi: Søk stråleterapi ved 3.-4. LVEF kur. Ved kjemoterapi: Søk stråleterapi umiddelbart.
			ER positiv 10-50%	≤15%	<75 år ¹ ; FEC60 ² x6	Ja	
			ER positiv 1-10%	>15%	<75 år ¹ ; FEC60 ² x4→T ⁴	Ja	
		HER2+	ER positiv ≥1%		<75 år ¹ ; FEC60 ² x4→T ⁴ /H ³	Ja	
			ER positiv 1-10%		<75 år ¹ ; FEC60 ² x4→T ⁴ /H ³ →H ³	Ja	
			ER negativ		<75 år ¹ ; FEC100 ² x4→T ⁴ /H ³	Nei, unntatt hvis PgR ≥10% ³	

¹PgR status har kun betydning for anbefalinger når ER er negativ og da kun som grunnlag for endokrin behandling. PgR status kommer derfor inn i vurderingen under kolonnen "Endokrin behandling".

²Ki67 proliferasjonsindeks. Ki67 positive celler) 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 pN0 brystkreft. For pN+ pasienter er det valgt å benytte 15% som cut-off, da dette for tilbakefall er klart høyere ved pN+ status, og gjennomsnittssvaktten av å legge til taxaner er betydelig (ca 20% relativ reduksjon). Dersom Ki67 er lav hos ER+ pasienter, er det hos lymfeknute positive likevel ikke funnet tilleggseffekt av å legge til taxaner. For pN0 pasienter er prognosen generelt bedre og absolutt nytteeffekt av systemisk behandling høyere enn hos pN+. Det foreligger heller ikke publiserte studier som omhandler betydningen av Ki67 på effekt av å legge til taxaner hos pN0. Men det er sannsynlig at relativ risikoreduksjon er tilsvarende som for pN+ pasienter ved samme tumorbiologiske utgangspunkt. Det er valgt å benytte både Ki67 15% og 30% som grenseverdier ved pN0 i tråd med folkeskolen. For ER+HER2- pasienter med små tumores (pT1a+b) eller grad 1 pT1 er prognosen i utgangspunktet så god at det ikke oppfattes å være grunnlag for kjemoterapi ved Ki67≤30%. Endokrin behandling bør benyttes dersom Ki67>15% (taler for at risiko for tilbakefall likevel er stor nok for at slik behandling bør gis). Å benytte Ki67 grense på 30% for å gi kjemoterapi til denne gruppen reduserer samtidig risiko for overbehandling, der eventuell kjemoterapi ellers kun hviler på Ki67 analysen (som kan være vanskelig for patologer å estimere nøyaktig). For de øvrige pN0 pasienter (som generelt har høyere risiko for tilbakefall enn foregående gruppe) vil det være grunnlag for endokrin og/eller kjemoterapi uavhengig av Ki67. Ved alder <55år anbefales kjemoterapi (+ evt endokrin behandling). Ved alder ≥55år utelates kjemoterapi til HER2- ER+≥50% med Ki67≤15%. Ved Ki67>30% er det grunnlag for å legge til taxaner for alle pN0 pasienter.

³Endokrin behandling <55(50) år: Tamoxifen (Tam) 20 mg x 1 i 5 år. Endokrin behandling ≥55(50) år: Ett av følgende: Aromataseinhibitor/inaktivator (AI, anastrozole 1 mg x 1, exemestane 25 mg x 1, letrozole 2.5 mg x 1) i 5 år → Tam i 3 år eller AI i 5 år. Mellom 50-55 år gjør menopausal status om endokrin behandlingsopplegg for <55 eller ≥55 år kan benyttes. Endokrin behandling oppstartes etter kjemoterapi er avsluttet. Der hvor Tam er valgt i >2-5 år, bytt til AI i 3 år. Ved AI må det gjøres bentetthetsmålinger ved oppstart, etter 1 år og deretter hvert 2. år inntil avslutning. Benytt Vitamin D og calcium profylaktisk.

⁴Vurder alltid comorbiditet ved alder mellom 70-75 år.

⁵FEC gies hver 3. uke. FEC60: Epirubicin doseres til 60 mg/m². FEC100: Epirubicin doseres til 100 mg/m².

⁶Ved 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. Ved indikasjon for taxaner, se eget opplegg under 3.4.

⁷T: Docetaxel 100 mg/m² hver tredje uke x 4 eller paclitaxel 100 mg/m² hver uke x 12. Ved HER2-positiv status: gi herceptin parallelt med taxan og gjør LVEF måling før oppstart av FEC.

⁸Dersom ER er negativ og PgR er positiv, bør reseptorundersøkelsene gjentas for å avdekke med sikkerhet om endokrin behandling er aktuelt.

⁹Lymfeknute-positive pasienter som er enten HER2 positive eller trippel negative bør metastasescreenes, dersom dette ikke nevneverdig forsinker tidspunkt for behandlingsstart.

NBCG's retningslinjer for ADJUVANT BEHANDLING VED BRYSTKREFT (gjældende fra 1.1.13 – ændring i form)
 Det skal udføres HER2-, ER/PgR- og Ki67 analyse af alle patienter aktuelle for systemisk adjuvant behandling.

pT/pN	Alder	HER2	ER-status ^a	Ki67 ^a	Ikke-hormonell systembehandling	Endokrin behandling ^a	Zoledronsyre ^a	Stråleterapi
pT1G1pN0	Alle aldre	HER2-	ER positiv ≥10%	≤15%	Ingen	Ingen	Nei	Strålebehandling hvis: Operert brystet uændet eller Ikke fjernet helt Uden igensetning til stråleterapi (hvis indikationen) Ved igensetning: Søt stråleterapi ved 1.-4. FEC kur. Uden igensetning: Søt stråleterapi umiddelbart.
				>15-≤30%	Ingen	Ja	Ja v/≥55 år	
			ER positiv 1-10%	>30%	<75 år: FEC60 ^a x4 → T ^a	Ja	Ja v/≥55 år	
				≤30%	<75 år: FEC60 ^a x6	Ja	Ja v/≥55 år	
		HER2+	ER positiv ≥1%	>30%	<75 år: FEC60 ^a x4 → T ^a	Ja	Ja v/≥55 år	
				≤30%	<75 år: FEC60 ^a x6	Nei, unntatt hvis PR ≥10% ^b	Ja v/≥55 år og <75 år ^a ei PR ≥10%	
			ER negativ	>30%	<75 år: FEC60 ^a x4 → T ^a	Nei, unntatt hvis PR ≥10% ^b	Ja v/≥55 år og <75 år ^a ei PR ≥10%	
				≤30%	<75 år: FEC100 ^a x4 → T ^a /H ² → H ²	Ja	Ja v/≥55 år	
pT1a-bG2-3pN0	≥35 år	HER2-	ER positiv ≥10%	≤15-≤30%	Ingen	Ingen	Nei	Strålebehandling hvis: Operert brystet uændet eller Ikke fjernet helt Uten igensetning til stråleterapi (hvis indikationen) Ved igensetning: Søt stråleterapi ved 1.-4. FEC kur. Uten igensetning: Søt stråleterapi umiddelbart.
				>30%	<75 år: FEC60 ^a x4 → T ^a	Ja	Ja v/≥55 år	
			ER positiv 1-10%	≤30%	<75 år: FEC60 ^a x6	Ja	Ja v/≥55 år	
				>30%	<75 år: FEC60 ^a x4 → T ^a	Ja	Ja v/≥55 år	
		HER2+	ER positiv ≥1%	≤30%	<75 år: FEC60 ^a x6	Nei, unntatt hvis PR ≥10% ^b	Ja v/≥55 år og <75 år ^a ei PR ≥10%	
				>30%	<75 år: FEC60 ^a x4 → T ^a	Nei, unntatt hvis PR ≥10% ^b	Ja v/≥55 år og <75 år ^a ei PR ≥10%	
			ER negativ	>30%	<75 år: FEC60 ^a x4 → T ^a	Nei, unntatt hvis PR ≥10% ^b	Ja v/≥55 år og <75 år ^a ei PR ≥10%	
				≤30%	<75 år: FEC100 ^a x4 → T ^a /H ² → H ²	Ja	Ja v/≥55 år	
		HER2-	ER positiv ≥1%	≤30%	FEC60 ^a x6	Ja	Nei	
				>30%	FEC60 ^a x4 → T ^a	Nei, unntatt hvis PR ≥10% ^b	Nei	
			ER negativ	≤30%	FEC60 ^a x6	Nei, unntatt hvis PR ≥10% ^b	Nei	
				>30%	FEC60 ^a x4 → T ^a	Nei, unntatt hvis PR ≥10% ^b	Nei	
		HER2+	ER positiv ≥1%	≤30%	FEC100 ^a x4 → T ^a /H ² → H ²	Ja	Nei	
				>30%	FEC100 ^a x4 → T ^a /H ² → H ²	Nei, unntatt hvis PR ≥10% ^b	Nei	
			ER negativ	≤30%	FEC100 ^a x4 → T ^a /H ² → H ²	Nei, unntatt hvis PR ≥10% ^b	Nei	
				>30%	FEC100 ^a x4 → T ^a /H ² → H ²	Nei, unntatt hvis PR ≥10% ^b	Nei	
pT1cG2-3pN0 pT2G1-3pN0	<55 år	HER2-	ER positiv ≥1%	≤30%	FEC60 ^a x6	Ja	Nei	Strålebehandling hvis: Operert brystet uændet eller Ikke fjernet helt Uten igensetning til stråleterapi (hvis indikationen) Ved igensetning: Søt stråleterapi ved 1.-4. FEC kur. Uten igensetning: Søt stråleterapi umiddelbart.
				>30%	FEC60 ^a x4 → T ^a	Ja	Nei	
			ER negativ	≤30%	FEC60 ^a x6	Nei, unntatt hvis PR ≥10% ^b	Nei	
				>30%	FEC60 ^a x4 → T ^a	Nei, unntatt hvis PR ≥10% ^b	Nei	
		HER2+	ER positiv ≥1%	≤30%	FEC100 ^a x4 → T ^a /H ² → H ²	Ja	Nei	
				>30%	FEC100 ^a x4 → T ^a /H ² → H ²	Nei, unntatt hvis PR ≥10% ^b	Nei	
			ER negativ	≤30%	FEC100 ^a x4 → T ^a /H ² → H ²	Nei, unntatt hvis PR ≥10% ^b	Nei	
				>30%	FEC100 ^a x4 → T ^a /H ² → H ²	Nei, unntatt hvis PR ≥10% ^b	Nei	
	≥55 år	HER2-	ER positiv ≥10%	≤15%	Ingen	Ingen	Ja	
				>15-≤30%	<75 år: FEC60 ^a x6	Ja	Ja	
			ER positiv 1-50%	>30%	<75 år: FEC60 ^a x4 → T ^a	Ja	Ja	
				≤30%	<75 år: FEC60 ^a x6	Ja	Ja	
		HER2+	ER positiv ≥1%	>30%	<75 år: FEC60 ^a x4 → T ^a	Ja	Ja	
				≤30%	<75 år: FEC60 ^a x6	Nei, unntatt hvis PR ≥10% ^b	Ja v/<75 år ^a ei PR ≥10%	
			ER negativ	>30%	<75 år: FEC60 ^a x4 → T ^a	Nei, unntatt hvis PR ≥10% ^b	Ja v/<75 år ^a ei PR ≥10%	
				≤30%	<75 år: FEC100 ^a x4 → T ^a /H ² → H ²	Ja	Ja	

NBCG's retningslinjer for ADJUVANT BEHANDLING VED BRYSTKREFT (publisert 01.01.13 – endring i format)
 Det skal utføres HER2-, ER/PgR- og Ki67 analyse av alle pasienter aktuelle for systemisk adjuvant behandling.

pT/pN	Alder	HER2	ER-status	Ki67	Ikke-hormonell systembehandling	Endokrin systembehandling	Zoledronsyre ¹	Stråleterapi
pT1-2/pN1-3	<55 år	HER2-	ER positiv ≥10%	≤15%	FEC60 ² x6	Ja	Nei	Stråleterapi for alle pN1-3 og pN3
			ER positiv 1-10%	>15%	FEC60 ² x4 → T ³	Ja	Nei	
			ER negativ		FEC100 ³ x4	Ja	Nei	
			ER negativ		FEC100 ³ x4 → T ³ /H ⁴ → H ⁴	Nei, unntatt hvis PR ≥10% ⁵	Nei	
		HER2+	ER positiv ≥1%		FEC100 ³ x4 → T ³ /H ⁴ → H ⁴	Ja	Nes	Hormonell systembehandling
			ER negativ		FEC100 ³ x4 → T ³ /H ⁴ → H ⁴	Nei, unntatt hvis PR ≥10% ⁵	Nei	
	≥55 år	HER2-	ER positiv ≥50%	≤15%	Ingen	Ja	Ja	Ved kjemoterapi: Søk stråleterapi ved 3-4. FEC line.
			ER positiv 1-10%	≤15%	<75 år: FEC60 ² x4 → T ³	Ja	Ja	
			ER positiv 1-10%	>15%	<75 år: FEC60 ² x6	Ja	Ja	
			ER negativ		<75 år: FEC60 ² x4 → T ³	Ja	Ja	
		HER2+	ER positiv ≥1%		<75 år: FEC100 ³ x4 → T ³ /H ⁴ → H ⁴	Ja	Ja	Uten kjemoterapi: Søk stråleterapi umiddelbart.
			ER negativ		<75 år: FEC100 ³ x4 → T ³ /H ⁴ → H ⁴	Nei, unntatt hvis PR ≥10% ⁵	Ja vs <75 år el. PR ≥10%	

¹Fragestøttestatus og PR status har kun betydning for anbefalinger når ER er negativt og da kun som grunnlag for endokrin behandling. PR status kommer derfor kun i vurderingen under kolonnen endokrin behandling.

²Ki67 proliferasjonsindeks (% Ki67 positive celler) benyttes for å skille spesielt mellom utvalgte og utvalgte typer av brystkreft (ER positive subtyper), men hvor det også er viktig å benytte analysen for å estimere proliferasjonsgrad ved trippel negativ pN0 brystkreft. For pN+ pasienter er Ki67 analysen valgt å benytte 15% som cut-off, da risiko for tilbakefall er høyere ved pN+ status, og gjennomsnittseffekten av å legge til taxaner er betydelig (ca 20% relativ risiko reduksjon). Dersom Ki67 er lav hos ER+ pasienter, er det lavt sannsynlighet for tilbakefall. Både funnet tilleggseffekt av å legge til taxaner. For pN0 pasienter er prognosen generelt bedre og det er høyere sannsynlighet for systemisk behandling lavere enn hos pN+. Det er heller ikke publiserte studier som behandler betydningen av Ki67 på effekt av å legge til taxaner hos pN0 pasienter, men det er sannsynlig at relativ risiko reduksjon er tilsvarende som hos pN+ pasienter ved samme tumorbiologiske utgangspunkt. Det er valgt å benytte både Ki67 15% og 30% som grenseverdier ved pN0 i tråd med følgende: For ER-HER2- pasienter med små tumorer (pT1a-b) eller grad 1 pT1 er prognosen i utgangspunktet så god at det ikke oppfattes å være grunnlag for kjemoterapi ved Ki67 ≤30%, men endokrin behandling benyttes dersom Ki67 >15% (taker for et risiko for tilbakefall som er stor nok for at slik behandling bør gis). Å benytte Ki67 grense på 30% for å gi kjemoterapi til denne gruppen vil være samtidig risiko for overbehandling, der eventuelt kjemoterapi ellers kan hvile på Ki67 analysen (som kan være vanskelig for patologene å estimere nøyaktig). For ER+ HER2- pasienter (som generelt har høyere risiko for tilbakefall enn de andre gruppene) vil det være grunnlag for endokrin og/eller kjemoterapi uavhengig av Ki67. Ved pT1a-b er anbefales kjemoterapi (+ evt endokrin behandling). Ved alder ≥55 år benyttes kjemoterapi til HER2-, ER+ ≥50% med Ki67 ≤15%. Ved Ki67 >10% er det grunnlag for å gi taxaner for alle pN0 pasienter.

³Endokrin behandling < 55(50) år: Tamoxifen (Tam) 20 mg x 1 i 5 år. Endokrin behandling ≥ 55 (50) år: Ett av følgende: selektive oestrogenreseptorinhibitorer (AI, anastrozole 1 mg x 1, exemestane 25 mg x 1, letrozole 2,5 mg x 1) i 5 år → Tam i 3 år eller AI i 5 år. Mellom 50-55 år er gjor menopausal status. Endokrin behandlingsopplegg for < 55 eller ≥55 år kan benyttes. Endokrin behandling oppstartes etter at kjemoterapi er avsluttet. Der hver Tam er gitt i >2-5 år, bytt til AI. Ved AI må det gjøres densitetsskanninger ved oppstart, etter 1 år og deretter hvert 2. år innstil avslutningspunktet. Ved AI må det gjøres densitetsskanninger ved oppstart, etter 1 år og deretter hvert 2. år innstil avslutningspunktet.

⁴Zoledronsyre gis i.v. i dosering 4 mg i 15 minutt ved avdeling som vanligvis gir kjemoterapi. Behandlingen pågår 5 år. Behandlingen er kun aktuell for sikker postmenopausale pasienter ≥55 år som skal gjennomføre systemisk adjuvant behandling.

⁵Ved indikasjon, bør i utgangspunktet de tilsvarende adjuvante kjemoterapi gis opp til minst 5 års alder. Men det anbefales ikke å benytte høy alder alene som grunn for å utsette bruk av kjemoterapi. Ved alder >70 år må behandling vurderes nøye i forhold til tumorbidet og levestilsket - og individuell tilpassning kan være nødvendig.

⁶FEC gies hver 3. uke. FEC60: Epirubicin dosert på 60 mg/m². FEC100: Epirubicin dosert på 100 mg/m².

⁷Ved HER2 positiv status og indikasjon for kjemoterapi: Trastuzumab (Herceptin) gis i.v. i 1 år med oppstart ca 3 uker etter avsluttet FEC og uavhengig av om stråleterapi gjennomføres. Ved indikasjon for taxaner, se eget kapittel under punkt 4.

⁸T.Docetaxel 100 mg/m² hver tredje uke x 4 eller paclitaxel 80 mg/m² hver tredje uke x 12. Ved HER2 positiv status: gi herceptin parallelt med taxan og gjør LVEF måling før oppstart av FEC.

⁹Dersom ER er negativ og PgR er positiv, bør reseptorinhibitorer benyttes for å ødekke med sikkerhet om endokrin behandling er aktuell.

¹⁰Lymfektate positive pasienter som er enten HER2 positiv eller trippel negativ bør monitorense, dersom dette ikke er uroveidig forstørrelse tidspunkt for behandlingstans.

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		Hjernestein: Endokrin behandling
		pT1c-pT2 pN0 eller pT2 pN1, med en av følgende: 1) Grad 3 2) Grad 2 og Ki67 ≥15-<30% 3) Grad 1 og Ki67 ≥10-<50%	FEC60 x 6 etterfulgt av endokrin behandling Zoledronsyre ved alder ≥55år		Hjernestein: 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		Hjernestein: Endokrin behandling 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	Hjernestein: Kjemoterapi. Endokrin behandling til nytte
HR+ HER2+	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	Hjernestein: Optimalisert kjemoterapi Endokrin behandling til nytte
			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	Hjernestein: 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 <u>begge</u> 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 metastaseses, 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 ofte påtrykk 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 kan velges 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 uker tamoxifenbehandling. Ved hot spot Ki67 verdi $< 30\%$ bør beslutning om bruk av kjemoterapi baseres på andre tumorkarakteristika og sykdoms stadium. Med hot Ki 67 verdi $< 15\%$ hos pasienter hvor tumor er både Grad 1-2 og HR positiv $\geq 50\%$ og HER2 negativ, identifiserer en undergruppe som 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/Calcium 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, eller 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 benyttes som adjuvant behandling bør det gjøres bentetthetsmålinger ved oppstart, etter 1 år og deretter hvert 2. år inntil avsluttet av AI.

Zoledronsyre: Zoledronsyre gis i.v. i dosering 4 mg hver 6. måned ved avdeling som vanligvis er kjemoterapi. Behandlingslengde 5 år.

Behandlingen er kun aktuell for sikkert postmenopausale pasienter ≥ 55 år som skal gjennomgå systemisk adjuvant behandling. Tannstatus bør vurderes før oppstart av behandlingen.

Kjemoterapi/immunoterapi:

- FEC gies hver 3. uke. FEC60: Epirubicin doseres til 60 mg/m². FEC100: Epirubicin doseres til 100 mg/m².
- Ved indikasjon for taxan: Docetaxel 100 mg/m² hver tredje uke x 4 eller paclitaxel 80mg/m² 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. Gjør 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 65 år, men det anbefales ikke å benytte høy alder alene som grunn for å utelate bruk av kjemoterapi/zoledronsyre. Ved alder > 70 -75 år behandling vurderes nøye i forhold til komorbiditet og levetidsutsikter - og individuell tilpasning kan være nødvendig.

Strålebehandling: 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 3.-4. FEC kur. Dersom det ikke er indikasjon for kjemoterapi, henvis til stråleterapi umiddelbart.

Adjuvant behandling er å jage bort den trussel som lurar i dypet!



**Når vi gir tilleggsbehandling ser vi ikke poå forhånd
hvem som kan ha nytte av behandlingen. Alle ser like ut.**



Hvordan kan man identifisere de 24 – 25 som har nytte av tilleggsbehandlingen?



Gullstandarden i adjuvant endokrin behandling fram til 1. mars 2005



**Tamoxifen
20 mg i 5 år**





”Mirakelmedisinen”

Adjuvant endokrin behandling 1981



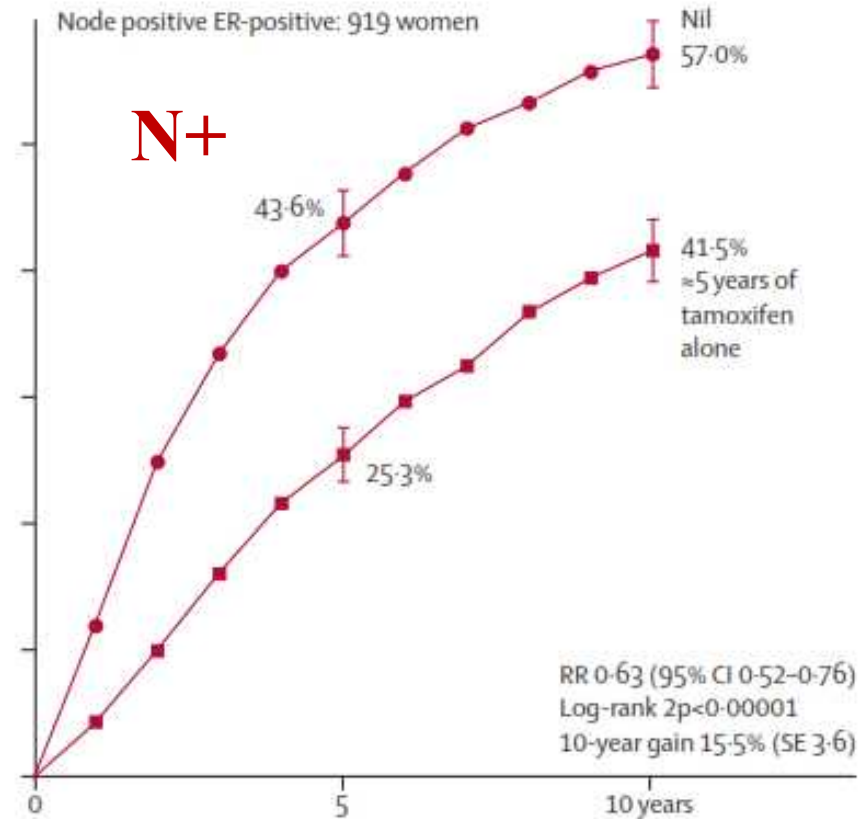
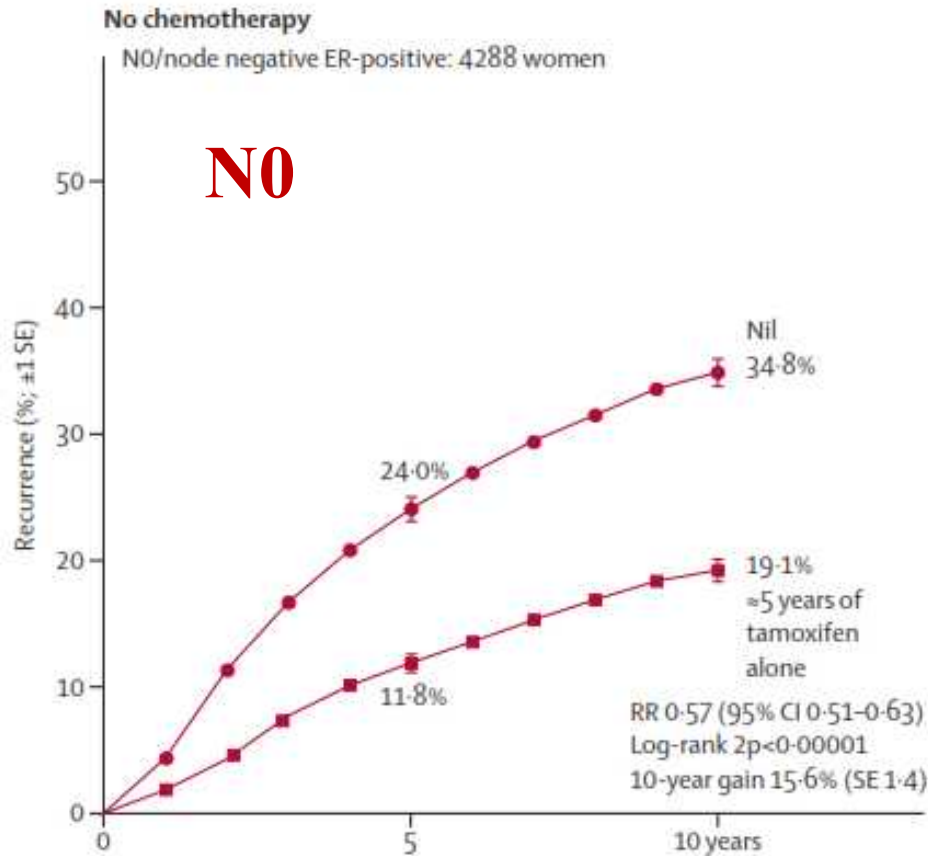
- Adjuvant hormonbehandling gis til pasienter < 70 år som er østrogenreseptor positive (>10 pmol/g protein) og
 - Svulster av typen T₃ og T₄
 - Regional metastasering av typen N₂ og N₃
 - 4 eller flere lymfeknutemetastaser i axillen
- N₂: Fikserte axillære lymfeknuter
- N₃: Supra-/infraclavikulære metasaser el. lymfødem

Adjuvant endokrin behandling 1981



- Postmenopausale
 - Tamoxifen 10 mg x 2 i 3 år
- Pre- og perimenopausale
 - De som skal ha behandling med antiøstrogen skal kastreres enten kirurgisk eller røntgenologisk (10 – 12 Gy)

Ingen kjemoterapi



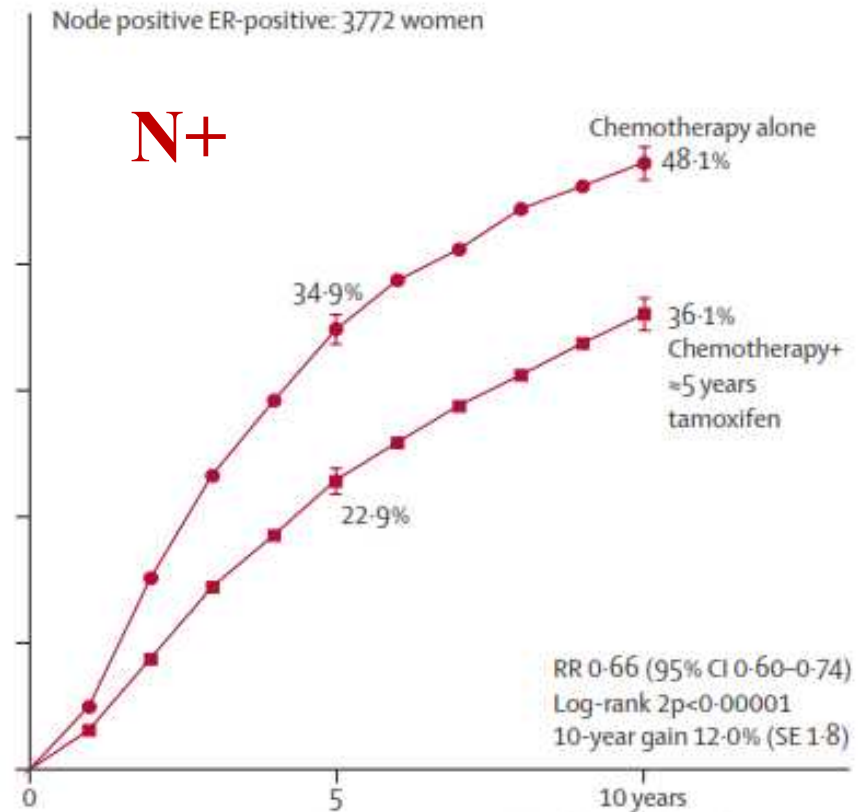
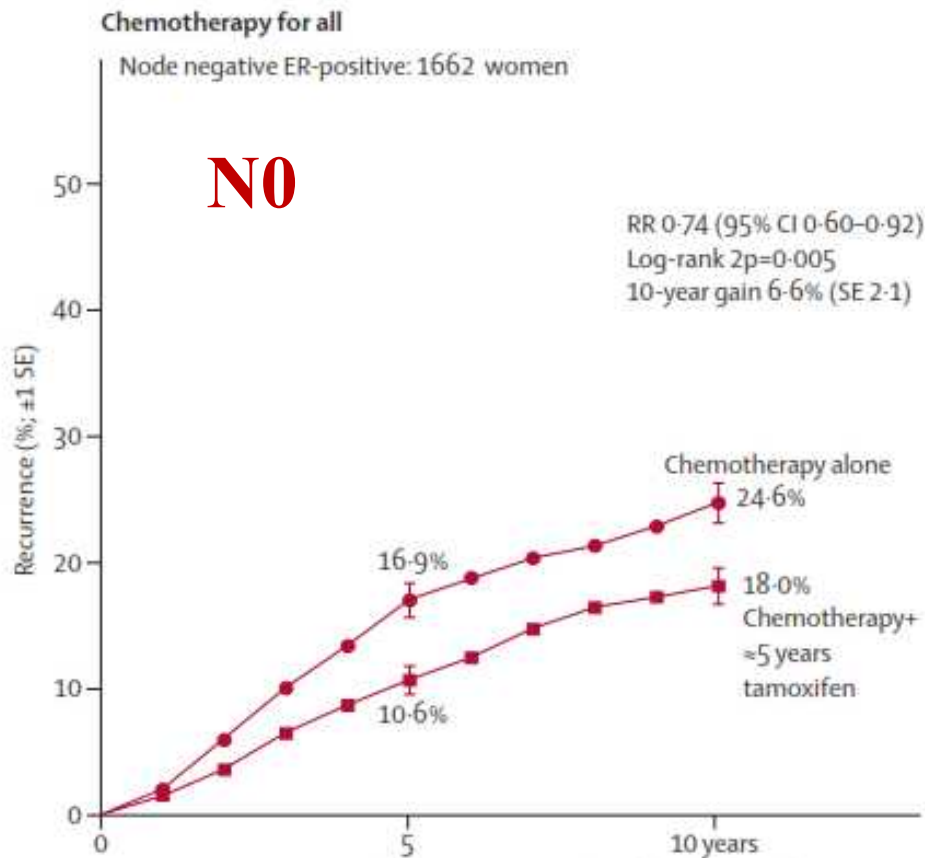
Recurrence rates (% per woman-year) and log-rank analyses

	Years 0-4	Years 5-9	Year 10+
Tamoxifen	2.56 (254/9916)	1.83 (152/8326)	1.66 (183/11018)
Control	5.55 (508/9154)	3.13 (218/6968)	1.94 (174/8954)
Rate ratio	0.46 (0.05)	0.57 (SE 0.08)	0.85 (SE 0.10)
(O-E)/V	-139.3/181.2	-49.8/89.1	-14.2/85.5

Recurrence rates (% per woman-year) and log-rank analyses

	Years 0-4	Years 5-9	Year 10+
Tamoxifen	6.03 (121/2008)	4.99 (68/1363)	3.05 (37/1214)
Control	12.22 (193/1580)	5.63 (50/888)	2.19 (18/821)
Rate ratio	0.48 (SE 0.09)	0.88 (SE 0.19)	1.41 (SE 0.35)
(O-E)/V	-50.2/69.0	-3.1/25.3	4.0/11.7

Kjemoterapi til alle



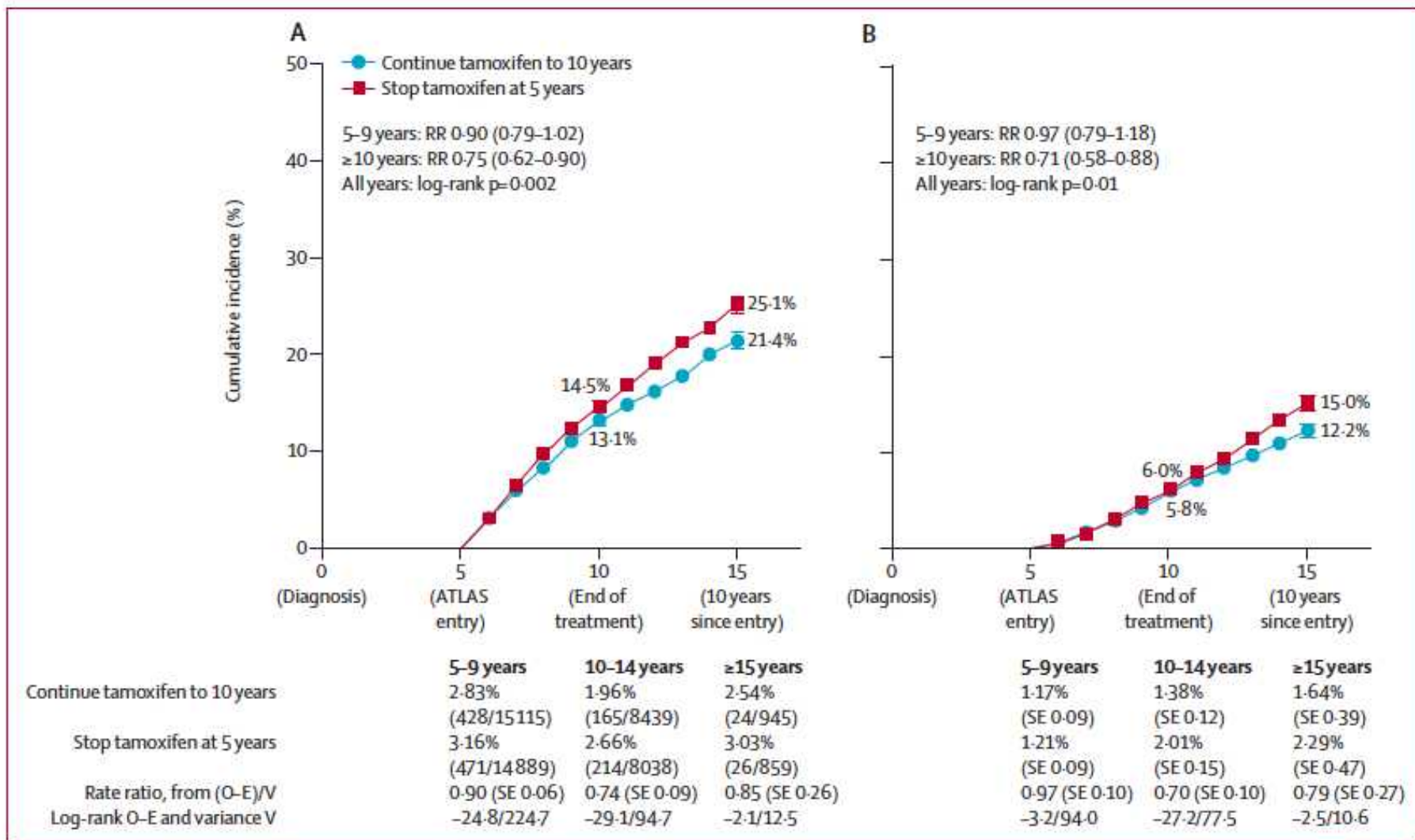


Figure 3: Recurrence (A) and breast cancer mortality (B) by treatment allocation for 6846 women with ER-positive disease

Bars show SE. Recurrence rates are percentage per year (events/patient-years of follow-up). Death rates (overall rate - rate in women without recurrence) are percentage per year (SE). ATLAS=Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter.

Adjuvant endokrin behandling premenopausale

- Kvinner med hormonreseptor positiv brystkreftsykdom og som er pre- eller perimenopausal bør tilbys:
- A: Tamoxifen for en startperiode på 5 år.
- B: Etter 5 år, bør kvinnene motta tilleggsbehandling basert på menopausal status
 - Hvis kvinnen på det tidspunktet er pre- eller perimenopausal eller har ukjent menopausal status eller det ikke kan bestemmes, bør kvinnen fortsette med tamoxifen i ytterligere 5 år.
 - Hvis kvinnen er sikkert postmenopausal, bør kvinnen tilbys skifte til aromatasehemmer i 5 år, subsidiært fortsette med tamoxifen i ytterligere 5 år.



Adjuvant endokrin behandling

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.

Grunnlaget for endokrin behandlingstid ut over 5 år vil kunne påvirkes av tolerabilitet/sannsynlig absolutt nytteverdi.



Postmenopausale kvinner med hormonreseptor positiv brystkreftsykdom



Aromatasehemmernes inntogsmarsj 2005

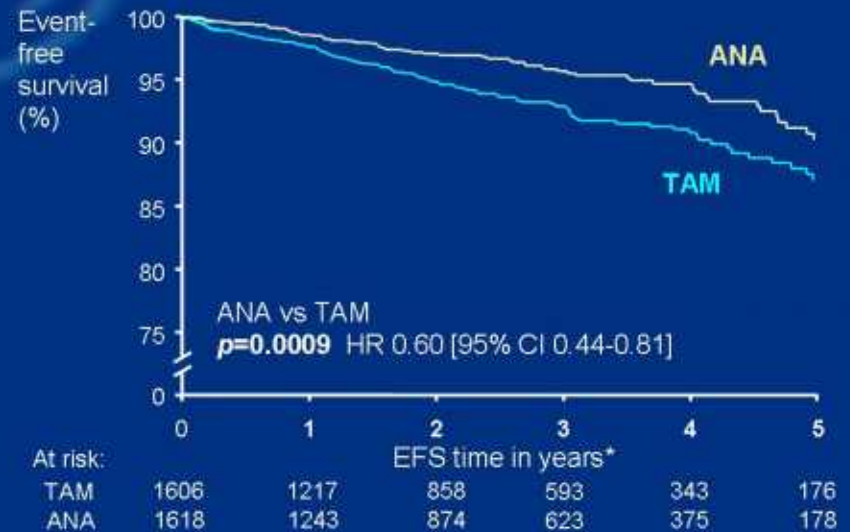


Bare for kvinner som har passert overgangsalder

3 aromatasehemmere ble hver for seg sammenlignet med Tamoxifen.
Alle var signifikant bedre.

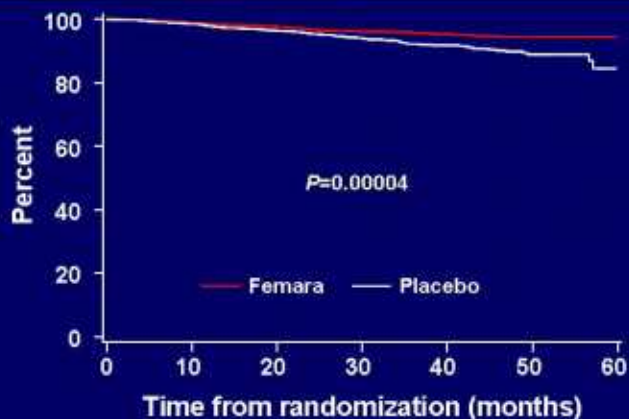
NBCG sidestilte de tre da man oppfattet det som en gruppeeffekt

Event-free survival

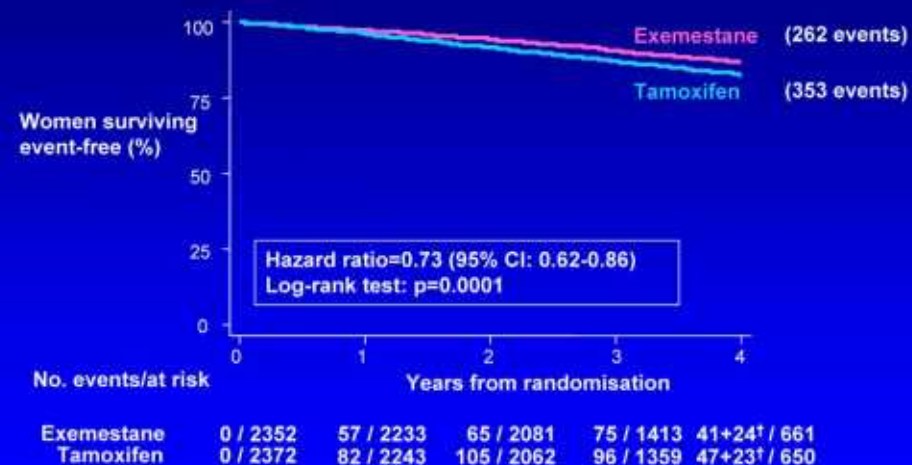


*Zero point = 2 years after surgery

DFS: Femara Significantly Decreased Risk of Recurrence



IES: DISEASE FREE SURVIVAL

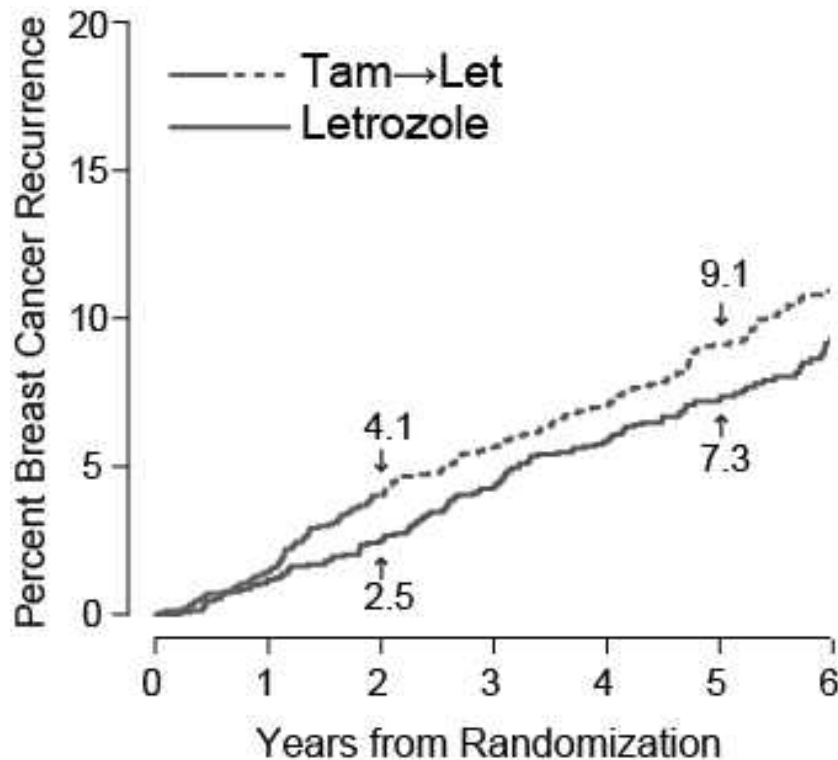


† events occurring more than 4 years after randomisation

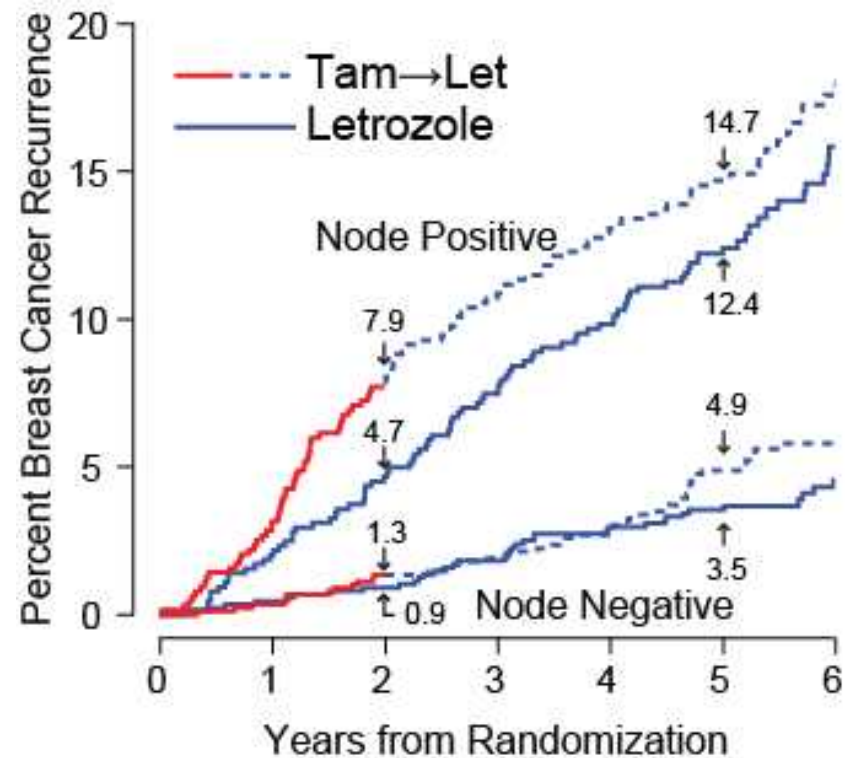
Breast Cancer Events

Tam→Let vs. Let

Overall



By Nodal Status*

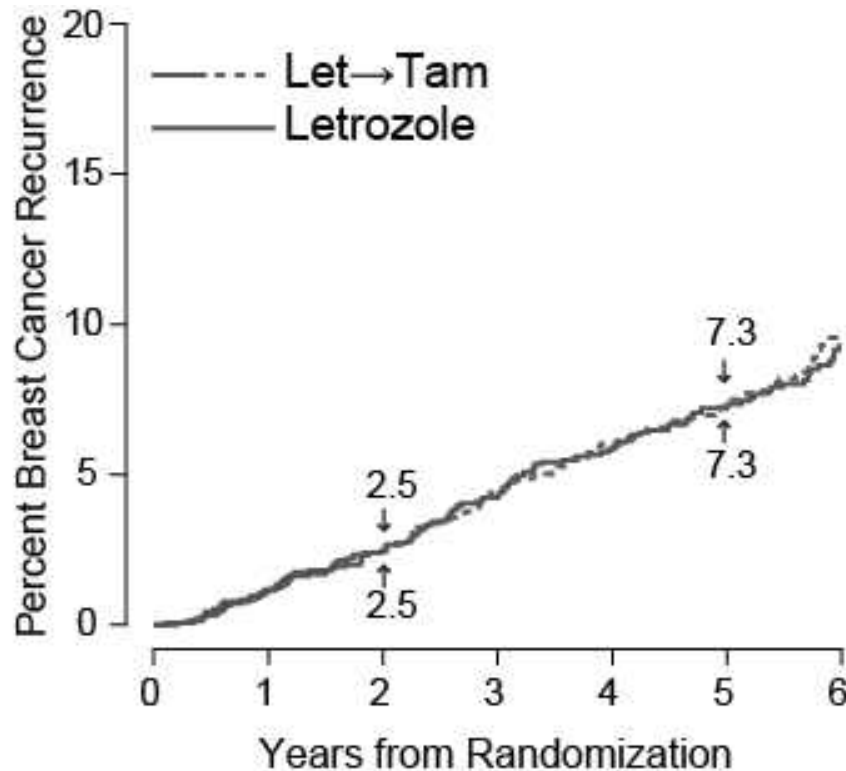


42% of the population is node positive; 58% node negative

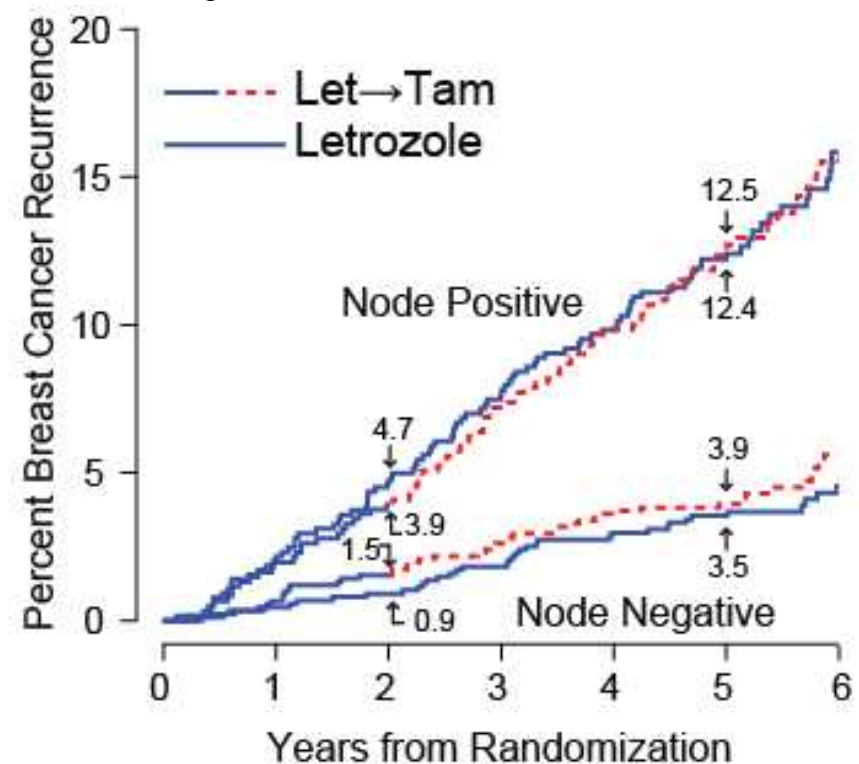
Breast Cancer Events

Let→Tam vs. Let

Overall



By Nodal Status*



42% of the population is node positive; 58% node negative

Postmenopausale kvinner med hormonreseptor positiv brystkreftsykdom

Aromatasehemmer i 5 år,

Aromatasehemmer i 2-3 år etterfulgt av tamoxifen i 3-2 år
(5 års behandlingstid)



Varianter

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).

Der det er besluttet å oppstarte tamoxifen primært og AI ikke er ønsket benyttet:

- Tamoxifen i 10 år



Varianter

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

Adjuvant zoledronsyre

- Zoledronsyre 4mg 2 ganger per år til postmenopausale kvinner (>55 år) som får annen (endokrin og/eller kjemoterapi) adjuvant behandling.

ORIGINAL ARTICLE

Breast-Cancer Adjuvant Therapy with Zoledronic Acid

Robert E. Coleman, M.B., B.S., M.D., Helen Marshall, M.Sc., David Cameron, M.B., B.S., M.D., David Dodwell, M.B., Ch.B., M.D., Roger Burkinshaw, B.Sc., Maccon Keane, M.D., Miguel Gil, M.D., Stephen J. Houston, M.B., B.S., M.D., Robert J. Grieve, M.B., Ch.B., Peter J. Barrett-Lee, M.B., B.S., M.D., Diana Ritchie, M.B., Ch.B., M.D., Julia Pugh, C.I.M.Dip., Claire Gaunt, B.Sc., Una Rea, B.Sc., Jennifer Peterson, B.App.Sc., Claire Davies, B.Sc., Victoria Hiley, B.Sc., Walter Gregory, Ph.D., and Richard Bell, M.B., B.S., for the AZURE Investigators*

ABSTRACT

The authors' affiliations are listed in the Appendix. Address reprint requests to Dr. Coleman at the Academic Unit of Clinical Oncology, Weston Park Hospital, Sheffield S10 2SJ, United Kingdom, or at r.e.coleman@sheffield.ac.uk.

*Additional Investigators in the Adjuvant Zoledronic Acid to Reduce Recurrence (AZURE) trial are listed in the Supplementary Appendix, available at NEJM.org.

This article (10.1056/NEJMoa1105195) was published on September 25, 2011, at NEJM.org.

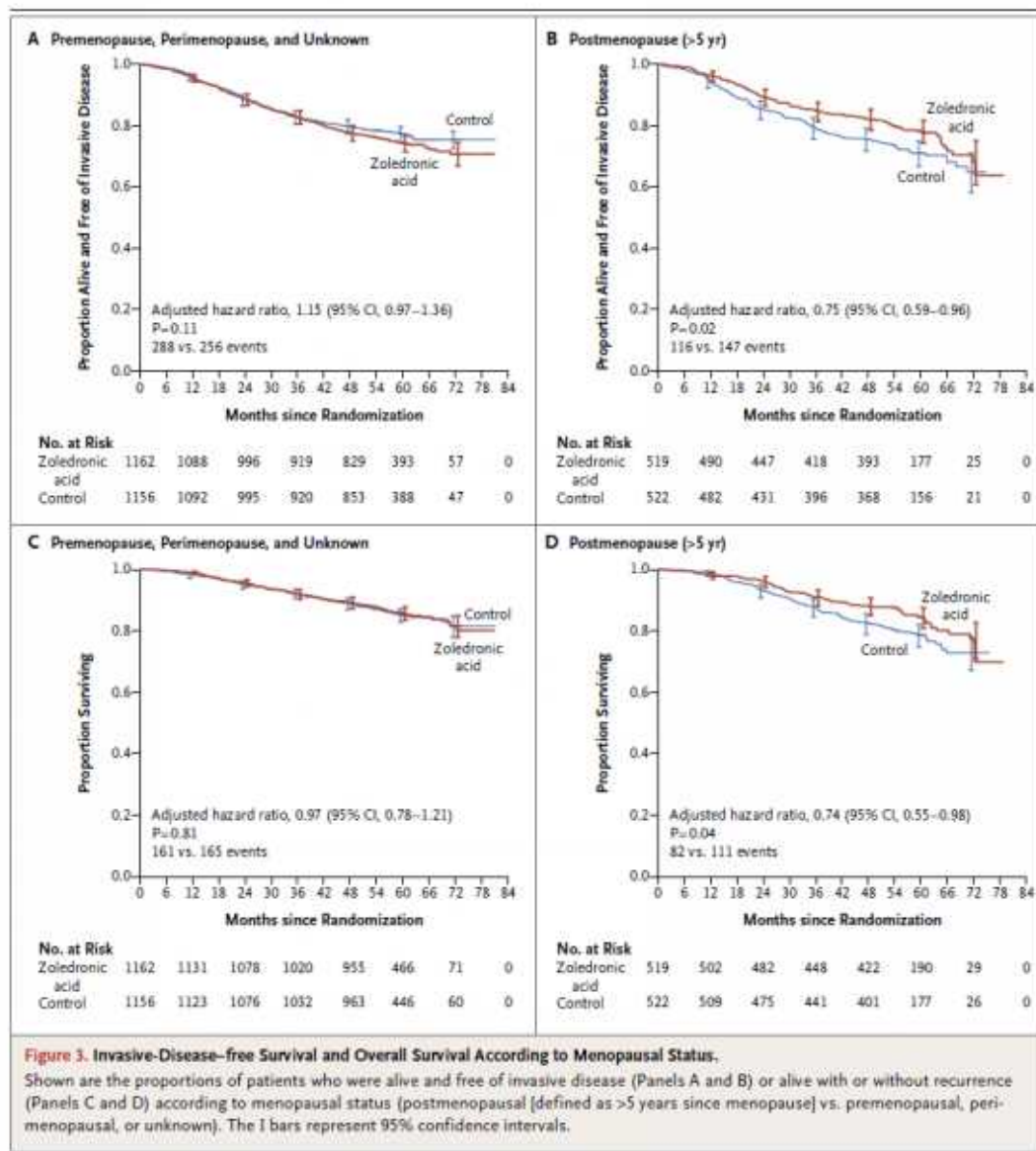
N Engl J Med 2011;365:1396-1405.

BACKGROUND

Data suggest that the adjuvant use of bisphosphonates reduces rates of recurrence and death in patients with early-stage breast cancer. We conducted a study to determine whether treatment with zoledronic acid, in addition to standard adjuvant therapy, would improve disease outcomes in such patients.

METHODS

In this open-label phase 3 study, we randomly assigned 3360 patients to receive standard adjuvant systemic therapy either with or without zoledronic acid. The zoledronic acid was administered every 3 to 4 weeks for 6 doses and then every 3 to 6 months to complete 5 years of treatment. The primary end point of the study was disease-free survival. A second interim analysis revealed that a prespecified boundary for lack of benefit had been crossed.

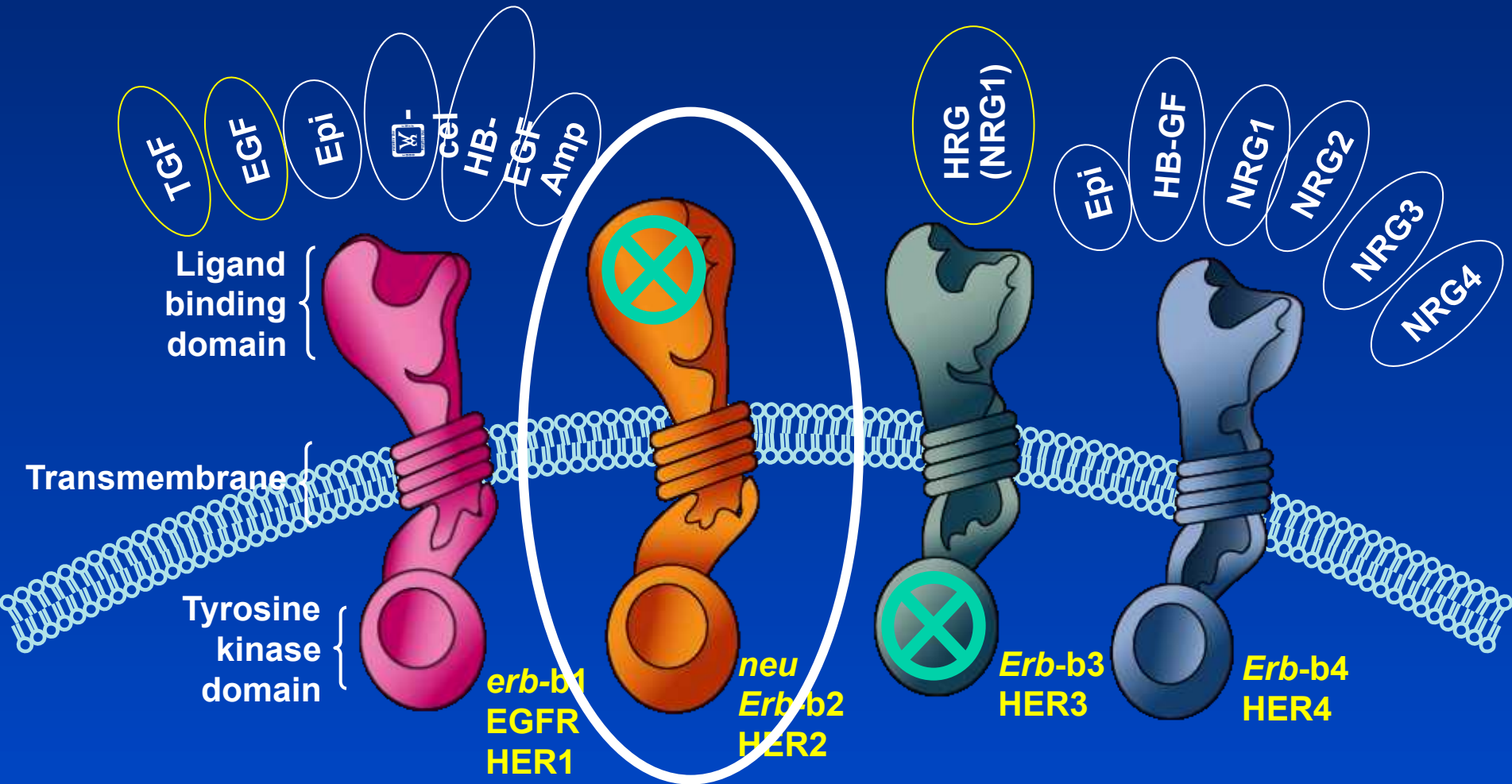


NBCG 14.06.2012

- For postmenopausale pasienter foreligger det nå god samlet dokumentasjon for at zoledronsyre gir adjuvante tilleggseffekter. Denne gruppen får også regelmessig aromatasehemmere, som gir negativ effekt på bentetthet. NBCG mener derfor det er grunnlag for å anbefale rutinemessig bruk av zoledronsyre hver 6. måned i 5 år hos postmenopausale pasienter hvor det er indikasjon for systemisk adjuvant behandling. Dette sikrer optimal benhelse og bidrar til redusert tilbakefallshyppighet. Pasienter som mottar zoledronsyre som del av adjuvant behandling trenger ikke å gjøre rutinemessige bentetthetsundersøkelser

HER2-reseptor

The EGFR/HER Family



Mendelsohn and Baselga. *Oncogene*. 2000;19:6550.

Olayioye et al. *EMBO J*. 2000;19:3159.

Prigent and Lemoine. *Prog Growth Factor Res*. 1992;4:1.

Harari and Yarden. *Oncogene*. 2000;19:6102. Erik Wist, Onkologisk avdeling, Ullevål

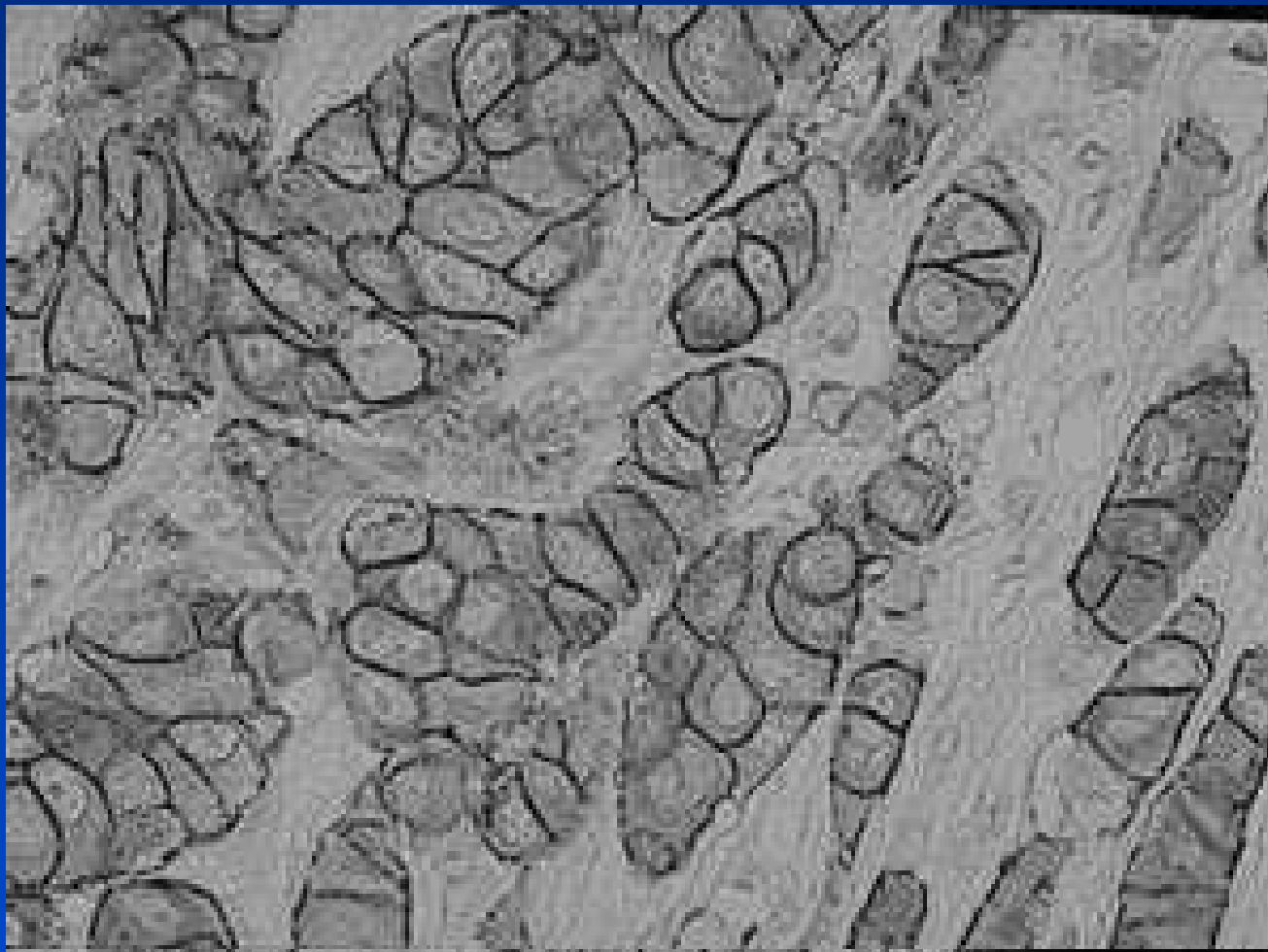
Earp et al. *Breast Cancer Res Treat*. 1995;35:115.

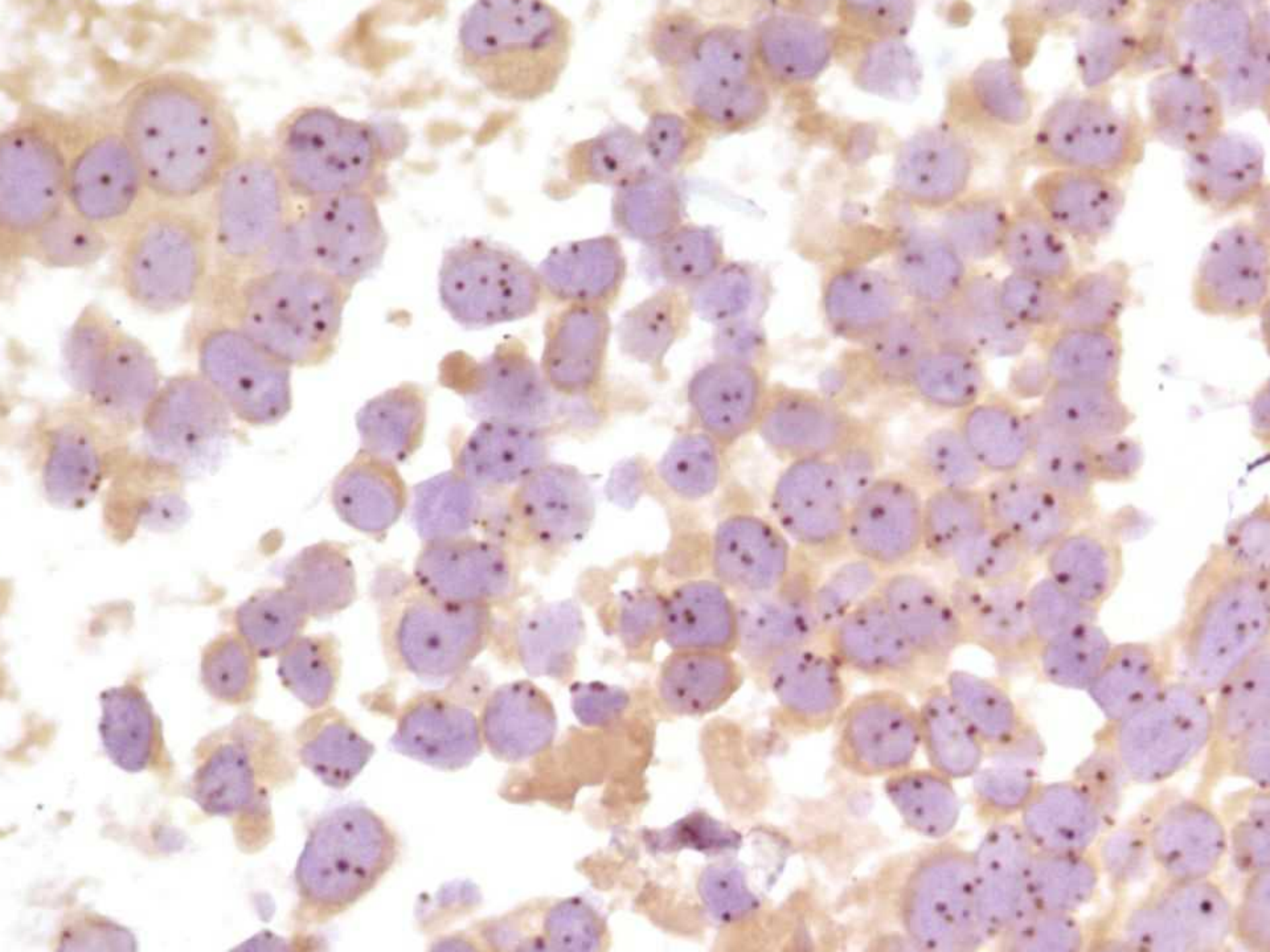
Sykehus

Herceptin: Humanisert Anti-HER2 antistoff



- Har HER2 onkoprotein som mål
- 95% human, 5% murin (mus)





Trastuzumab Plus Adjuvant Chemotherapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer: Planned Joint Analysis of Overall Survival From NSABP B-31 and NCCTG N9831

Edith A. Perez, Edward H. Romond, Vera J. Suman, Jong-Hyeon Jeong, George Sledge, Charles E. Geyer Jr, Silvana Martino, Priya Rastogi, Julie Gralow, Sandra M. Swain, Eric P. Winer, Gerardo Colon-Otero, Nancy E. Davidson, Eleftherios Mamounas, Jo Anne Zujewski, and Norman Wolmark

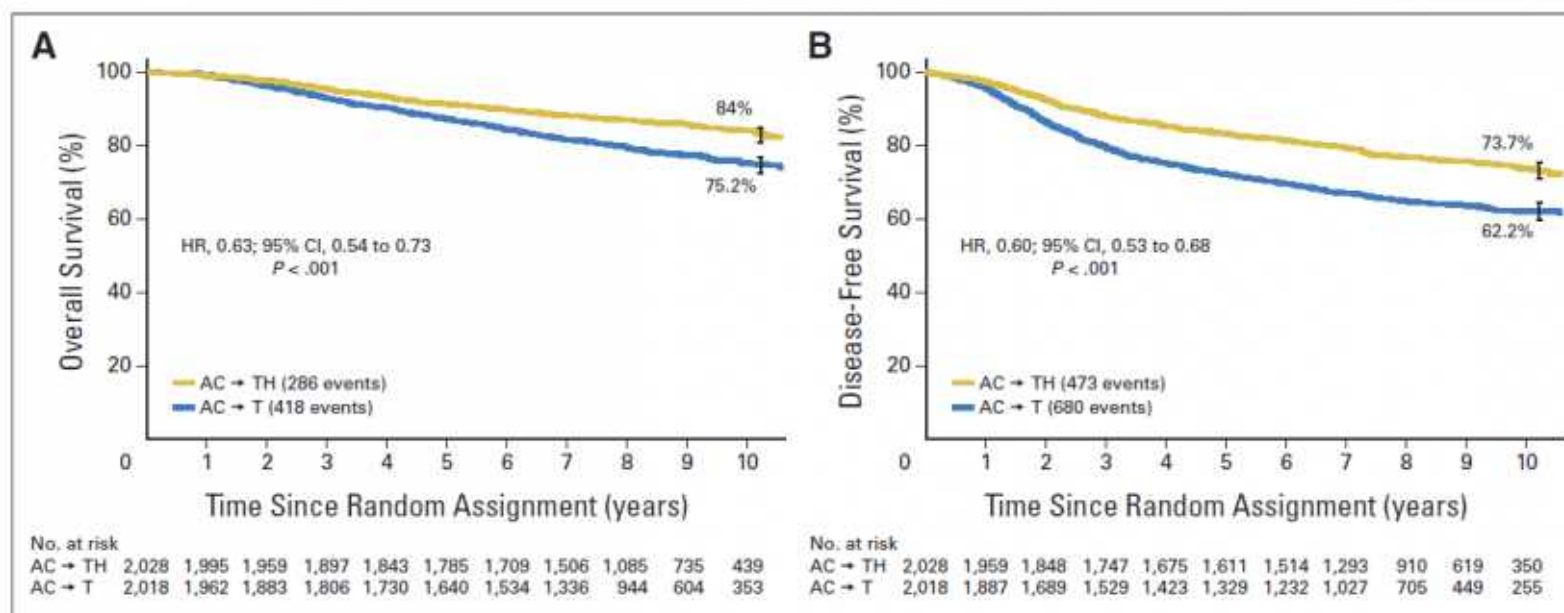


Fig 2. (A) Overall survival and (B) disease-free survival from combined data analysis for North Central Cancer Treatment Group NCCTG N9831 (Combination Chemotherapy With or Without Trastuzumab in Treating Women With HER2-Overexpressing Breast Cancer) and National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project NSABP B-31 (Doxorubicin and Cyclophosphamide Plus Paclitaxel With or Without Trastuzumab in Treating Women With Node-Positive Breast Cancer That Overexpresses HER2). AC, doxorubicin and cyclophosphamide; H, trastuzumab; HR, hazard ratio; T, paclitaxel.

Å finne balansepunktet mellom effekt og bivirkninger



FOKUSENDRING



EFFEKT

FOKUSENDRING



LANGTIDSBIVIRKNINGER

Behandling av metastatisk sykdom

Endokrin behandling

Å finne balansepunktet mellom effekt og bivirkninger



FOKUSENDRING



EFFEKT

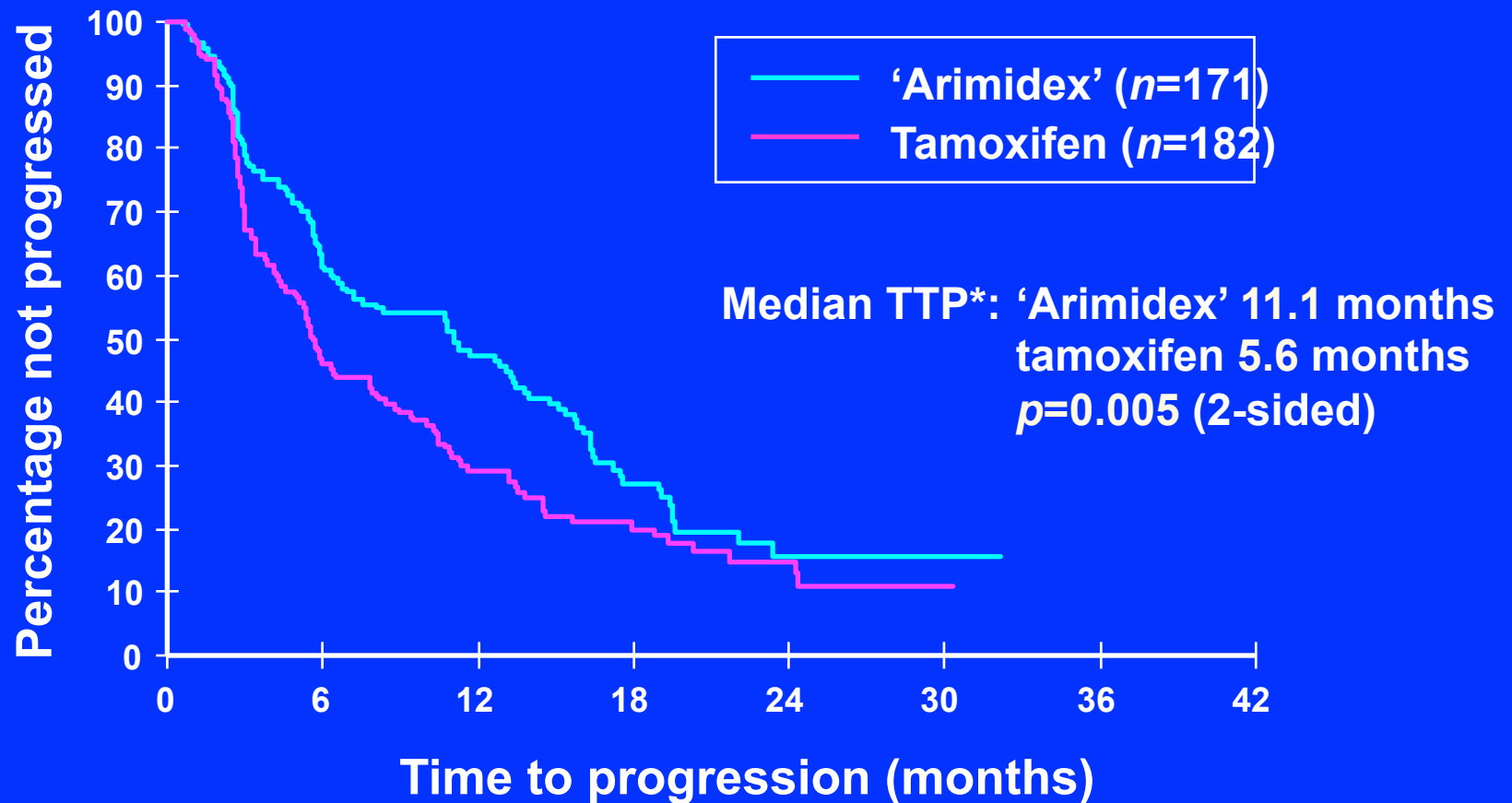
FOKUSENDRING



LANGTIDSBIVIRKNINGER

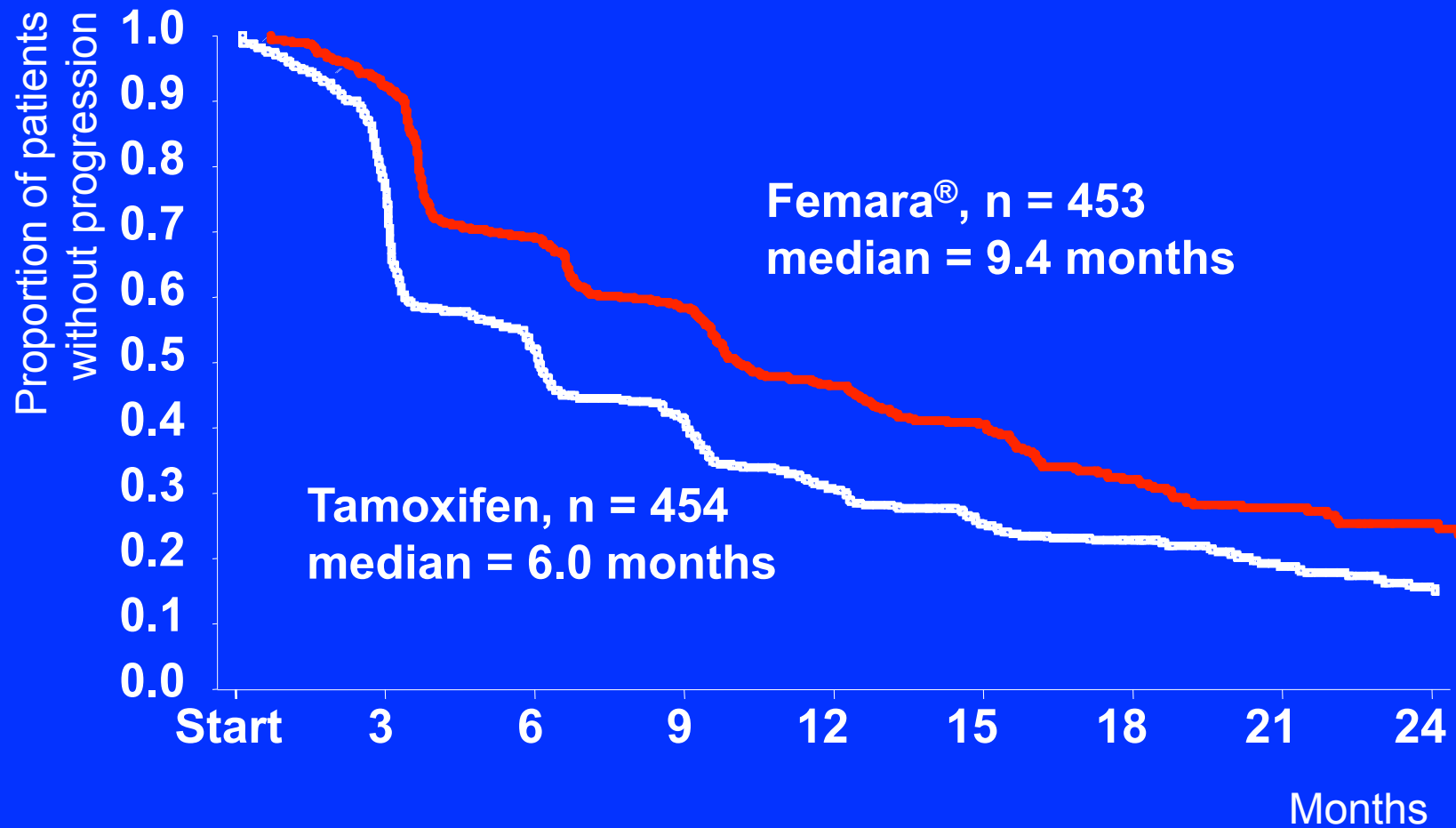
Behandling av metastatisk sykdom

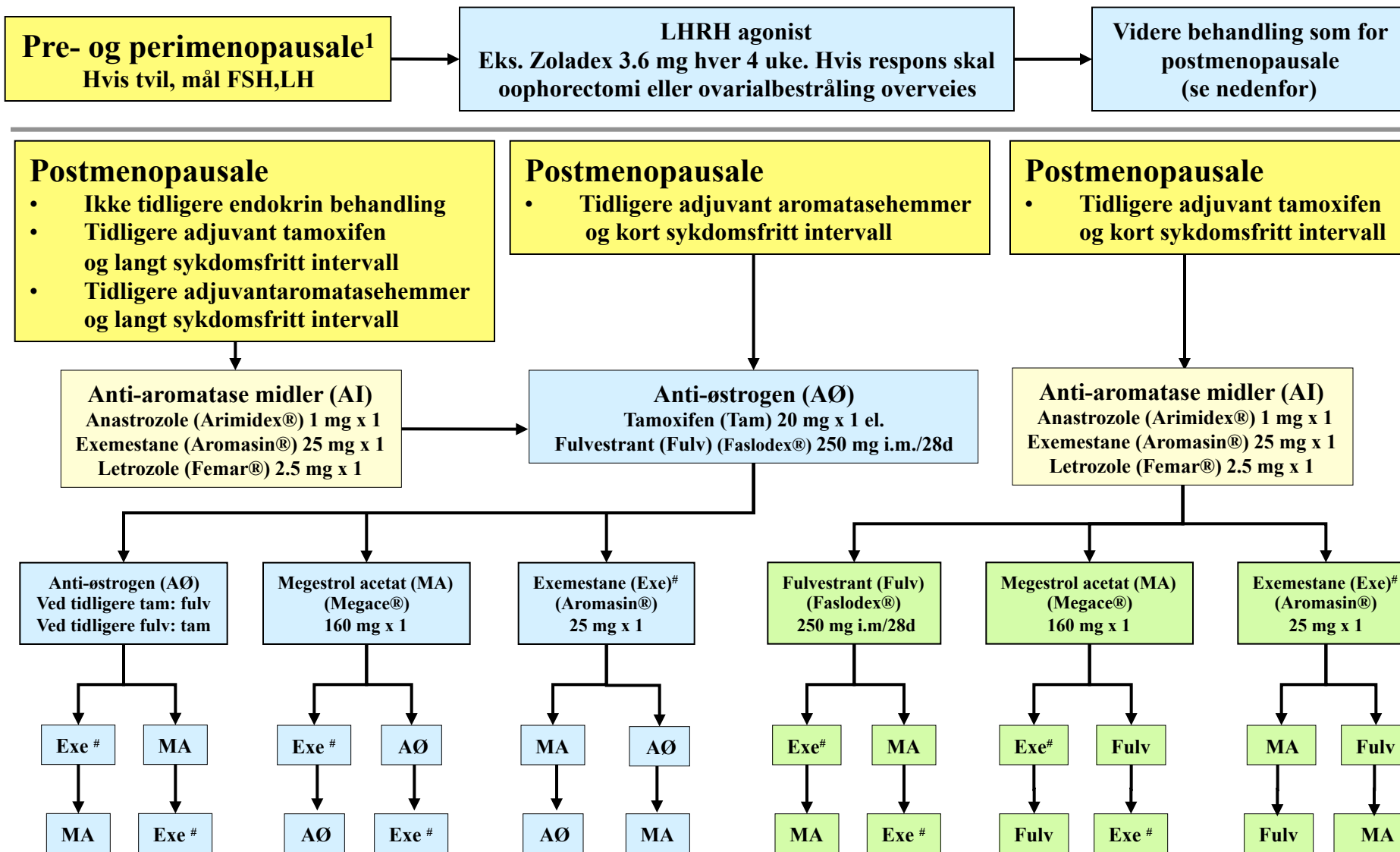
Endokrin behandling



Nabholz et al JCO 2000;18:3758-67

TTP: Kaplan-Meier Curve

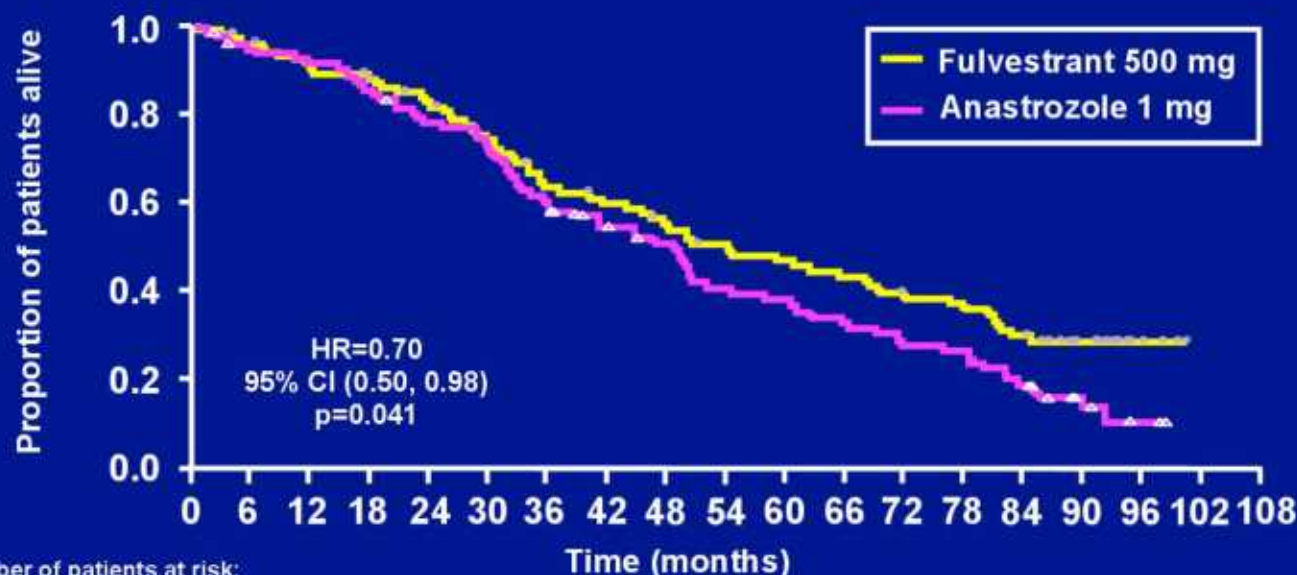




*Forutsetninger: Tumor er ER+ og/eller PgR+. Sykdomsutviklingen tillater at man avventer endokrin respons (6-8 uker).

¹Hvis det er sannsynlig at pasienten har hatt fall i østrogennivået (som ved perimenopausal status) før påvist metastase bør det vurderes å legge til behandling som for postmenopausale

FIRST: overall survival analysis



Number of patients at risk:

Months	0	12	18	24	36	48	60	72	84	96
Fulvestrant 500 mg	102	90	84	77	57	47	39	31	24	4
Anastrozole 1 mg	103	90	80	72	49	39	29	21	14	2

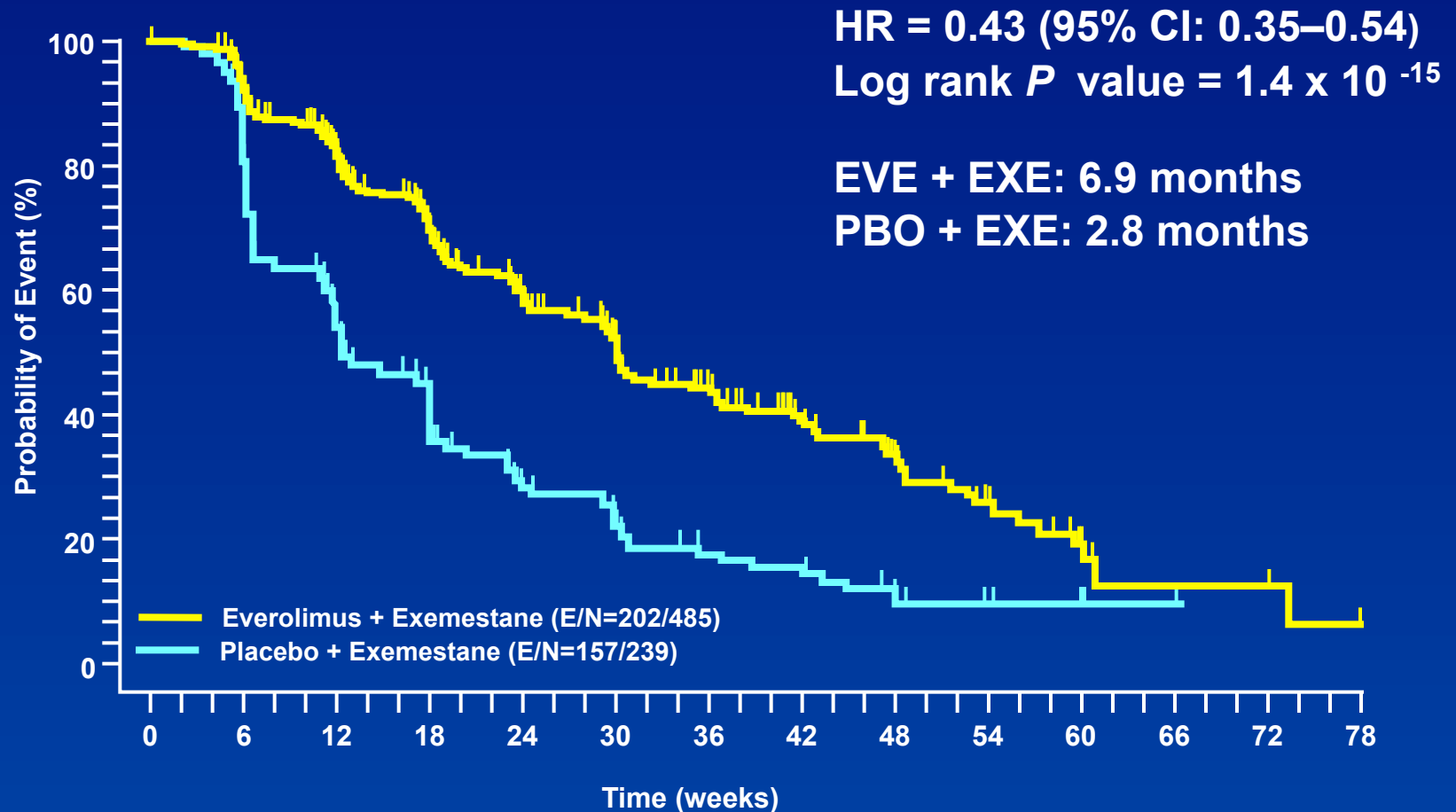
	Fulvestrant 500 mg n=102	Anastrozole 1 mg n=103
Dead, n (%)	63 (61.8)	74 (71.8)
Median OS (months)	54.1	48.4

Patients not known to have died were right-censored at the last time they were known to be alive

This presentation is the intellectual property of [John F. R. Robertson](#). Contact at John.Robertson@nottingham.ac.uk for permission to reprint and/or distribute

BOLERO-2 Primary Endpoint: PFS

Local Assessment



No. of Patients Still at Risk:

Everolimus	485	398	294	212	144	108	75	51	34	18	8	3	3	0
Placebo	239	177	109	70	36	26	16	14	9	4	3	1	0	0

NBCGs oversikt over anbefalt endokrin behandling ved metastaser gjeldende fra 1. September 2013

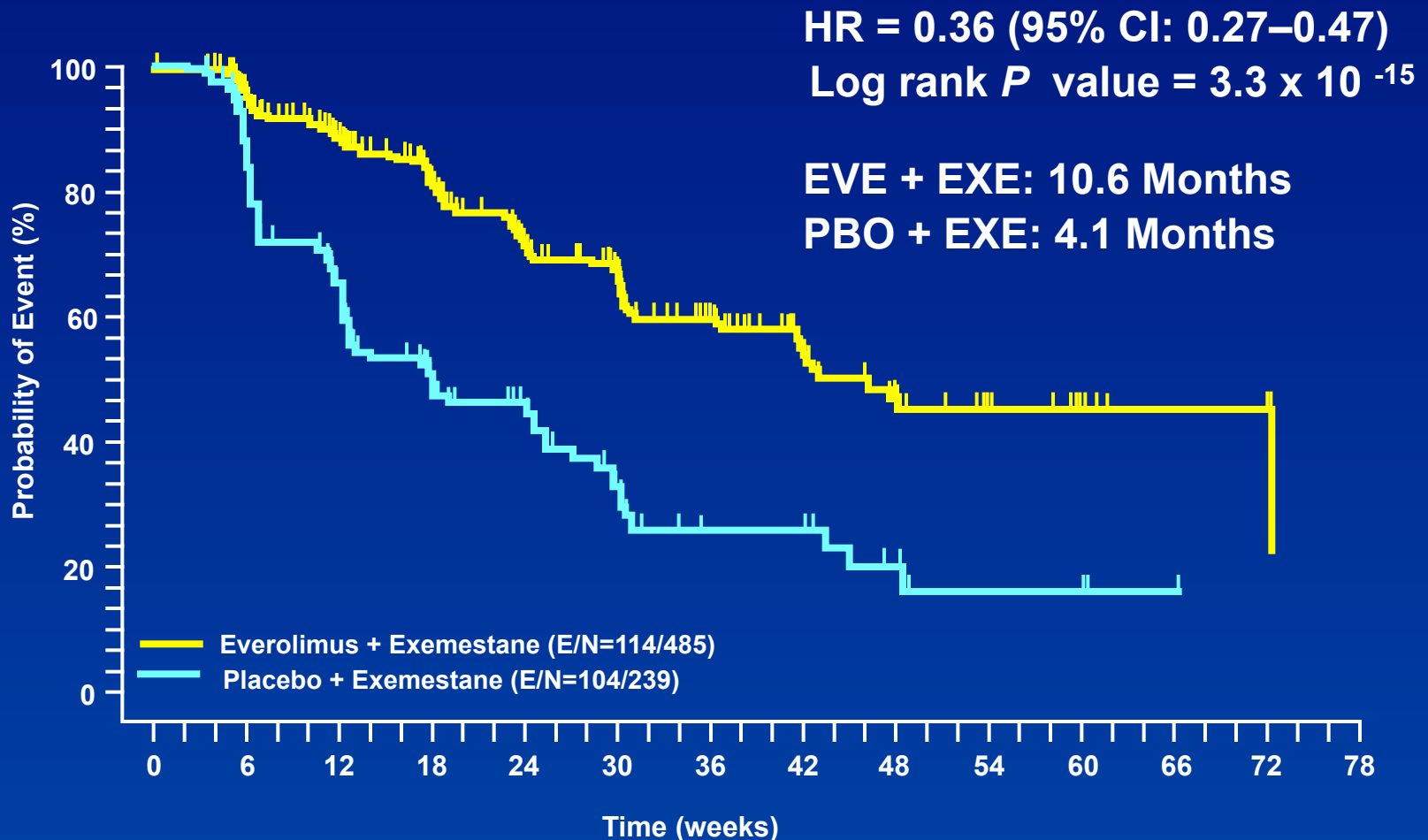
Ved premenopausal status anbefales LHRH agonist, deretter videre behandling som for postmenopausale.

Det er anført flere anbefalte behandlingsvalg i behandlingslinjene, da det ikke foreligger sikre data som tilsier at en spesiell behandlingsrekkefølge bør følges. I noen tilfeller kan det være aktuelt å starte behandling i tråd med behandlingslinje 2+3 nedenfor.

	Medikament	Spesifikasjon	Kommentar
Behandlingslinje 1	Aromatasehemmer (AI)	Ikke aktuell ved kort sykdomsfritt intervall etter adjuvant AI.	¹ Effekten av fulvestrant oppfattes sammenlignbar med AI. Tamoxifen er et sekundært alternativ, men oppfattes å ha noe mindre effekt sammenlignet med AI
	Fulvestrant (500 mg/dose ¹)	Ikke førstevalg ved kort sykdomsfritt intervall etter adjuvant tamoxifen. ³	
Behandlingslinje 2+3	Eksemestan + everolimus	Dersom tidligere progresjon på letrozol/anastrozol	Behandlingsvalg i 2. og 3. linje kan være avhengig av individuell vurdering av hva som vil være til nytte for den enkelte pasient (inkludert sykdomsstadium, forventet effekt og bivirkningsnivå) *Steroidal AI kan benyttes etter progresjon på non-steroidal AI (eller motsatt)
	Tamoxifen + everolimus	Dersom tidligere progresjon på AI og eksemestan ikke er aktuelt behandlingsvalg	
	Aromatasehemmer*	Dersom tidligere ikke benyttet eller kun en type AI er benyttet tidligere og everolimus ikke er ønsket behandling	
	Fulvestrant (eller tamoxifen)	Dersom tidligere ikke benyttet	
Behandlingslinje 4 og videre	Et av de behandlingsvalg som ikke er benyttet tidligere		
	Megestrol Acetat		
	Østrogenbehandling		Hvis aktuelt, bør slik behandling styres av onkolog med spesialkompetanse i endokrin terapi.

BOLERO-2 Primary Endpoint: PFS

Central Assessment

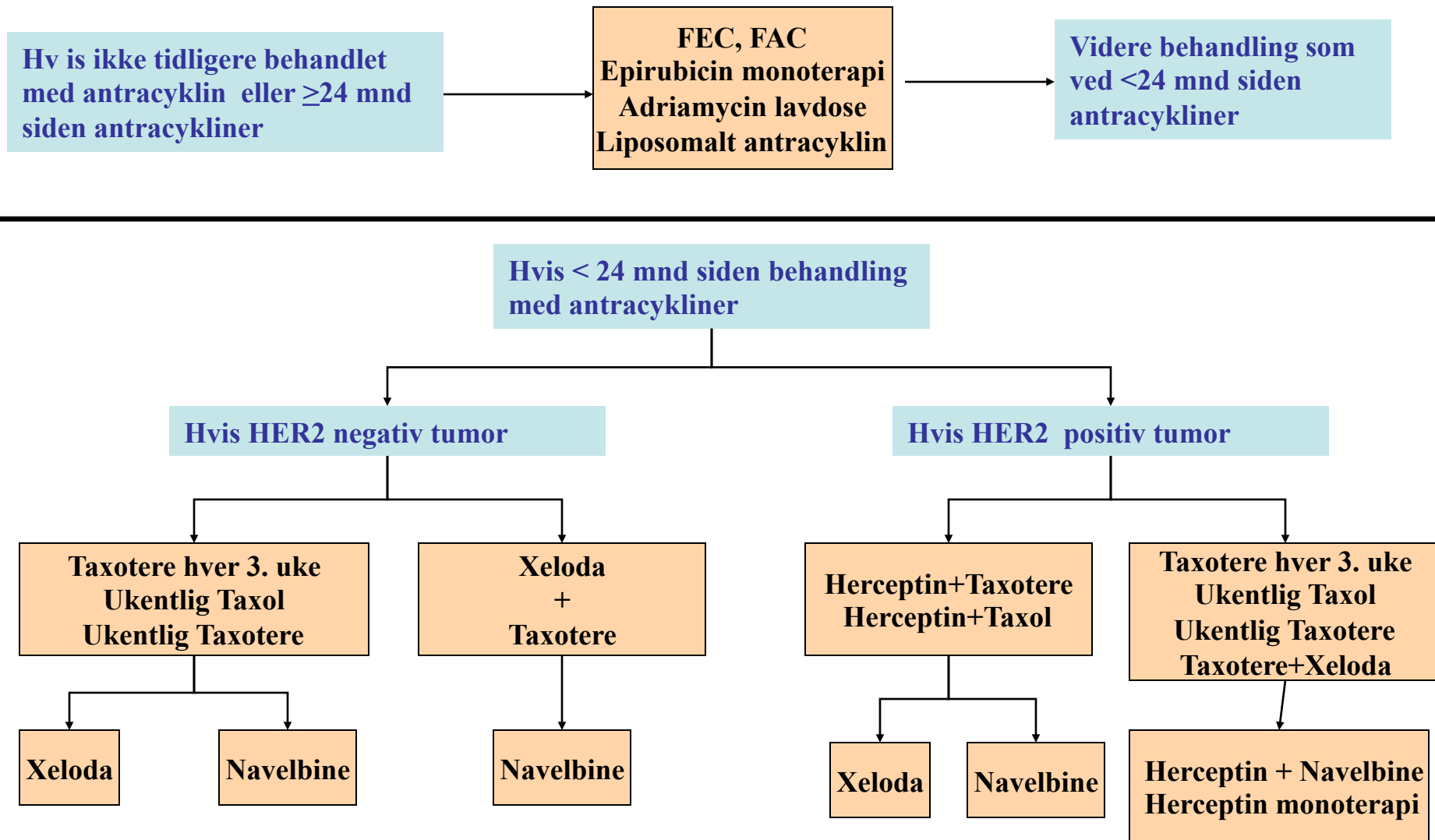


No. of Patients Still at Risk:

Everolimus	485	385	281	201	132	102	67	43	28	18	9	3	2	0
Placebo	239	168	94	55	33	20	11	11	6	3	3	1	0	0

Kjemoterapi ved metastatisk cancer





Generelle regler:

- Hvis antracycliner er gitt i adjuvant for < 24 mnd siden, anbefales ikke bruk av antracycliner på ny
- Hvis både antracycliner og taxaner er gitt i adjuvant for < 24 mnd siden, anbefales oftest ikke bruk av antracycliner eller taxaner påny

*Cytostatikabehandling er aktuell som behandling av metastatisk brystkreft når tumor er østrogenreseptor negativ og progesteronreseptor negativ. Hvis tumor initialt er hormonreseptor positiv, er cytostatikabehandling aktuell etter at endokrine regimer ikke lenger har effekt. Indikasjon for kjemoterapi må vurderes nøye, spesielt etter at flere cytostatikum er forsøkt. Antall behandlingslinjer kan derfor variere.

#For trippel negativ spesielt kan cisplatin/carboplatinholdige regimer vurderes. For eksempel i kombinasjon med gemcitabine.

HER2 negative pasienter

Antracyclinholdig kjemoterapi

- Alternative behandlingsregimer (se tekst i handlingsprogram/felleskatalog/cytostatikahåndbok for dosering)
 - FEC
 - Epirubicin monoterapi
 - Liposomalt doxorubicin
 - Lavdose doxorubicin

Taxanholdig kjemoterapi

- Alternative behandlingsregimer
 - Docetaxel 75-100 mg/m² hver 3. uke
 - Paclitaxel 80 mg/m² ukentlig
 - Docetaxel 75 mg/m² hver 3. uke + capecitabine 1000 mg/m² x 2 dag 1-14 hver 21. dag.
 - Albuminbundet paclitaxel

Ved gjennomført (eller ikke aktuelt med) antracyclinholdig eller taxanholdig kjemoterapi

- Alternative behandlingsregimer (i denne og de følgende behandlingslinjer)
 - Capecitabine 1000(-1250) mg/m² x 2 dag 1 – 14 hver 21. dag
 - Eribulin 1.23 mg/m² dag 1 og dag 8 (21 dagers syklus)
Capecitabine og eribulin vil oftest være de første behandlingsvalg
 - Vinorelbine 25 – 30 mg/m² ukentlig, alt. 25 – 35 mg/m² dag 1 og dag 8 hver 3. uke, alt. p.o. vinorelbine (60-80 mg/m² ukentlig)
 - Carboplatin/gemcitabine ved trippel negativ brystkreft[#]
 - Gemcitabine 1000 mg/m² i.v. dag 1, 8 og 15. 28 dagers syklus

Generelle regler:

- Hvis antracycliner er gitt i adjuvant for < 24 mnd siden, anbefales vanligvis ikke bruk av antracycliner på ny
- Hvis både antracycliner og taxaner er gitt i adjuvant for < 24 mnd siden, anbefales oftest ikke bruk av antracycliner eller taxaner på ny

HER2 positive pasienter**HER2-rettet terapi + kjemoterapi (1. linje)**

- Primært bør vurderes å benytte:
 - Docetaxel (75 mg/m²) + trastuzumab + pertuzumab hver 3. uke
- Alternative behandlingsregimer:
 - Docetaxel + trastuzumab hver 3. uke
 - Paclitaxel (80 mg/m²) ukentlig + trastuzumab hver 3. uke
 - Vinorelbine 30-35 mg/m² dag 1+dag 8 hver 3. uke + trastuzumab hver 3. uke

HER2-rettet terapi + kjemoterapi (2. og senere)

- Primært bør vurderes å benytte:
 - T-DM1 (3.6 mg/kg) hver 3. uke
- Alternative behandlingsregimer
 - Capecitabine 1000 mg/m² x 2 d1–14 (21d syklus) + lapatinib 1250 mg x 1 daglig.
 - Ett av de regimer (taxan eller vinorelbine i kombinasjon med trastuzumab) som ikke ble benyttet i 1. linje
 - Capecitabine 1000 mg/m² x 2 d1–14 (21d syklus) i kombinasjon med trastuzumab
 - Trastuzumab + lapatinib[#]

Antracyclinholdig kjemoterapi etter at HER2 rettet behandling ikke lenger gir effekt

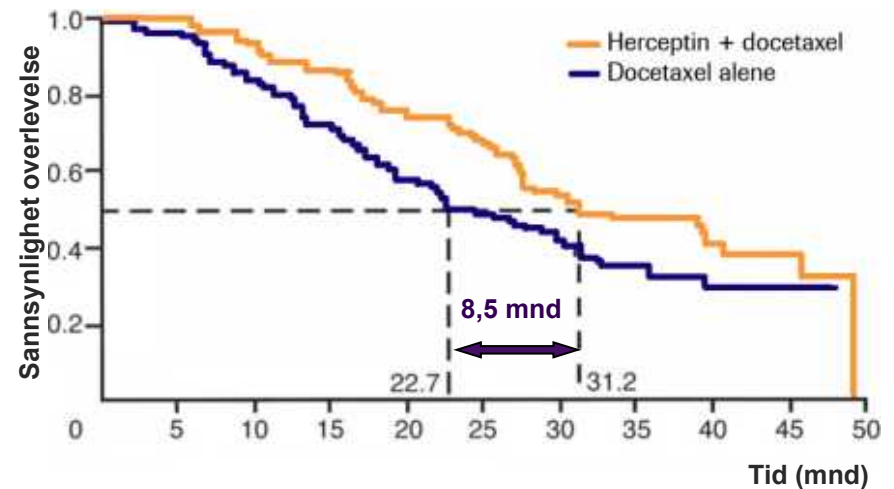
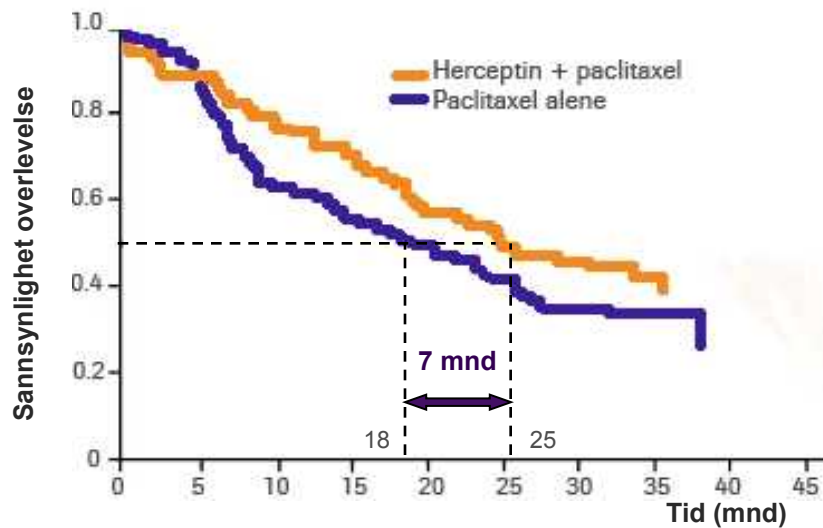
- Liposomalt doxorubicin

*Cytostatikabehandling er aktuell som behandling av metastatisk brystkreft når tumor er østrogenreseptor negativ og progesteronreseptor negativ. Hvis tumor initialt er hormonreseptor positiv, er cytostatikabehandling aktuell etter at endokrine regimer ikke lenger har effekt. Indikasjon for kjemoterapi må vurderes nøye, spesielt etter at flere cytostatikum er forsøkt. Antall behandlingslinjer kan derfor variere.

[#]Trastuzumab + lapatinib oppfattes å ha mindre effekt enn kjemoterapi + HER2-rettet behandling. Kombinasjonen er spesielt aktuelt ved langsomt utviklende sykdom og/eller manglende toleranse for kjemoterapi pga. komorbiditet.

Signifikant forlenget overlevelse

1. linje Herceptin + taxaner¹⁻³



Omlag 70 % i kontrollarmen krysset over til å få Herceptin etter sykdomsprogresjon

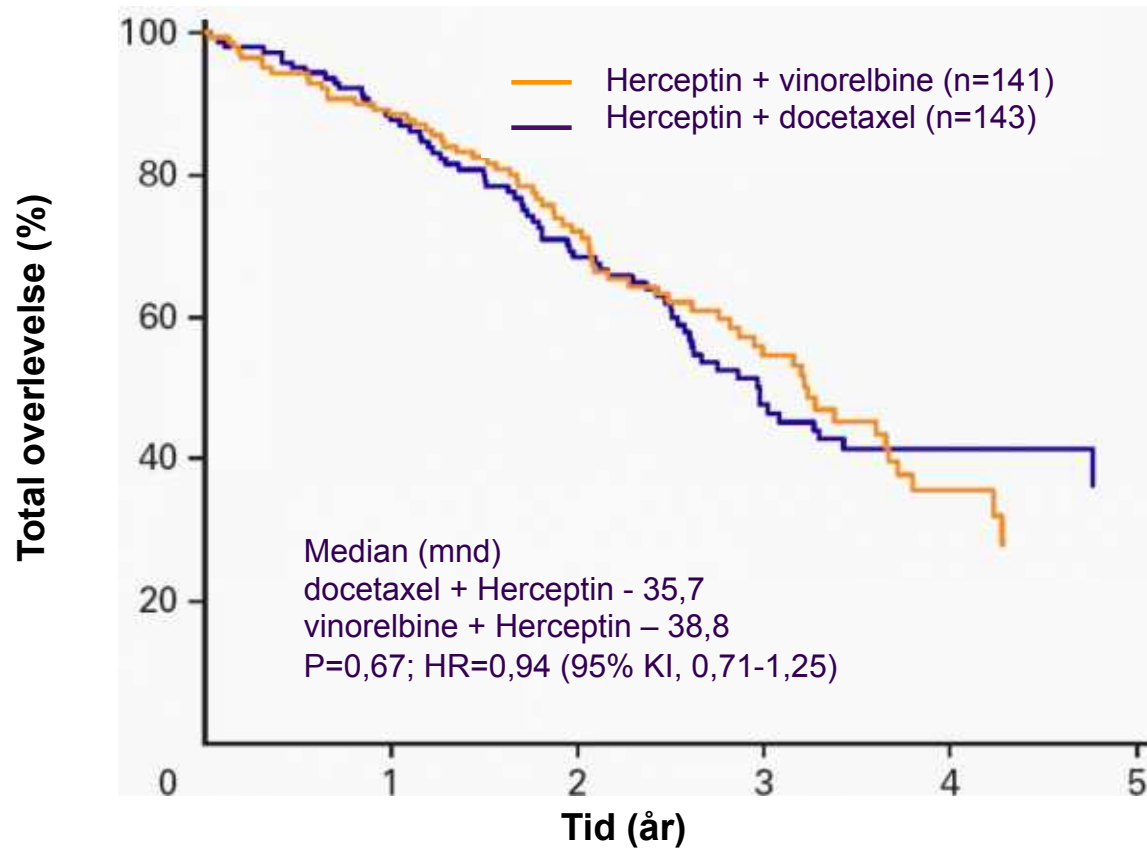


1. Slamon et al. N Engl J Med 2001;344:783–792. 2. Baselga. Oncology 2001;61 (suppl 2):14-21.
3. Marty et al. J Clin Oncol 2005;23:4265-4274.

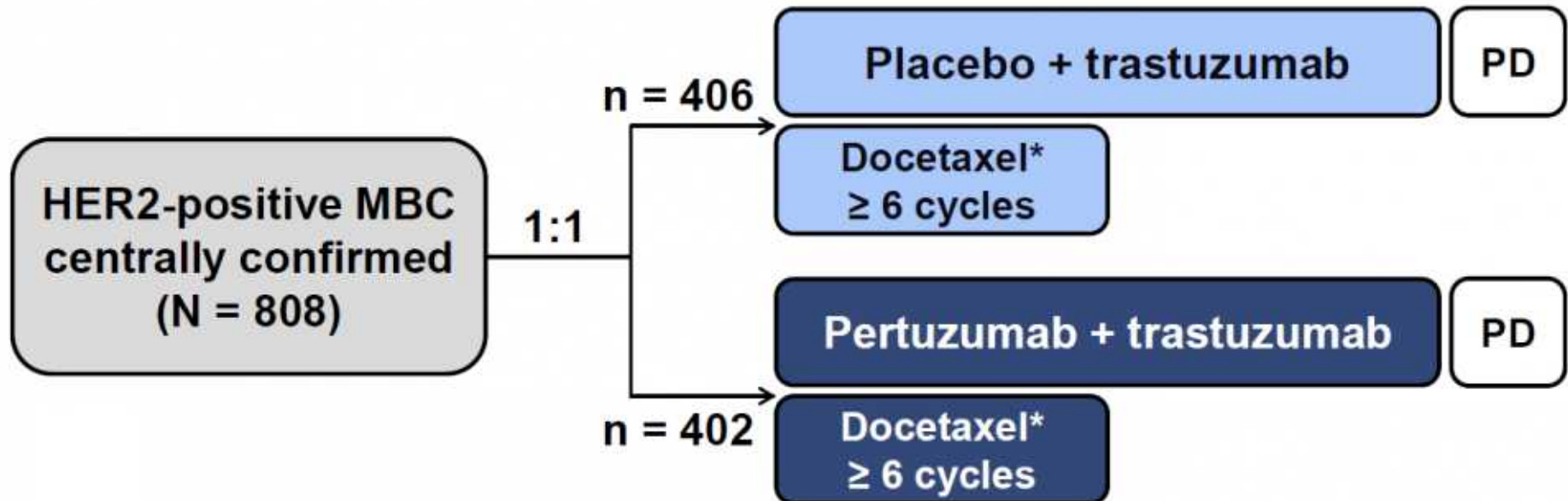


Tilsvarende Herceptin + taxan

1. linje Herceptin + vinorelbine



CLEOPATRA Study Design



- Randomization stratified by geographic region and neo/adjuvant chemotherapy
- Study dosing q3w:
 - Pertuzumab/placebo: 840 mg loading → 420 mg maintenance
 - Trastuzumab: 8 mg/kg loading → 6 mg/kg maintenance
 - Docetaxel: 75 mg/m² → 100 mg/m² escalation if tolerated

* < 6 cycles allowed for unacceptable toxicity or PD; > 6 cycles allowed at investigator discretion.

HER2, human epidermal growth factor receptor 2;

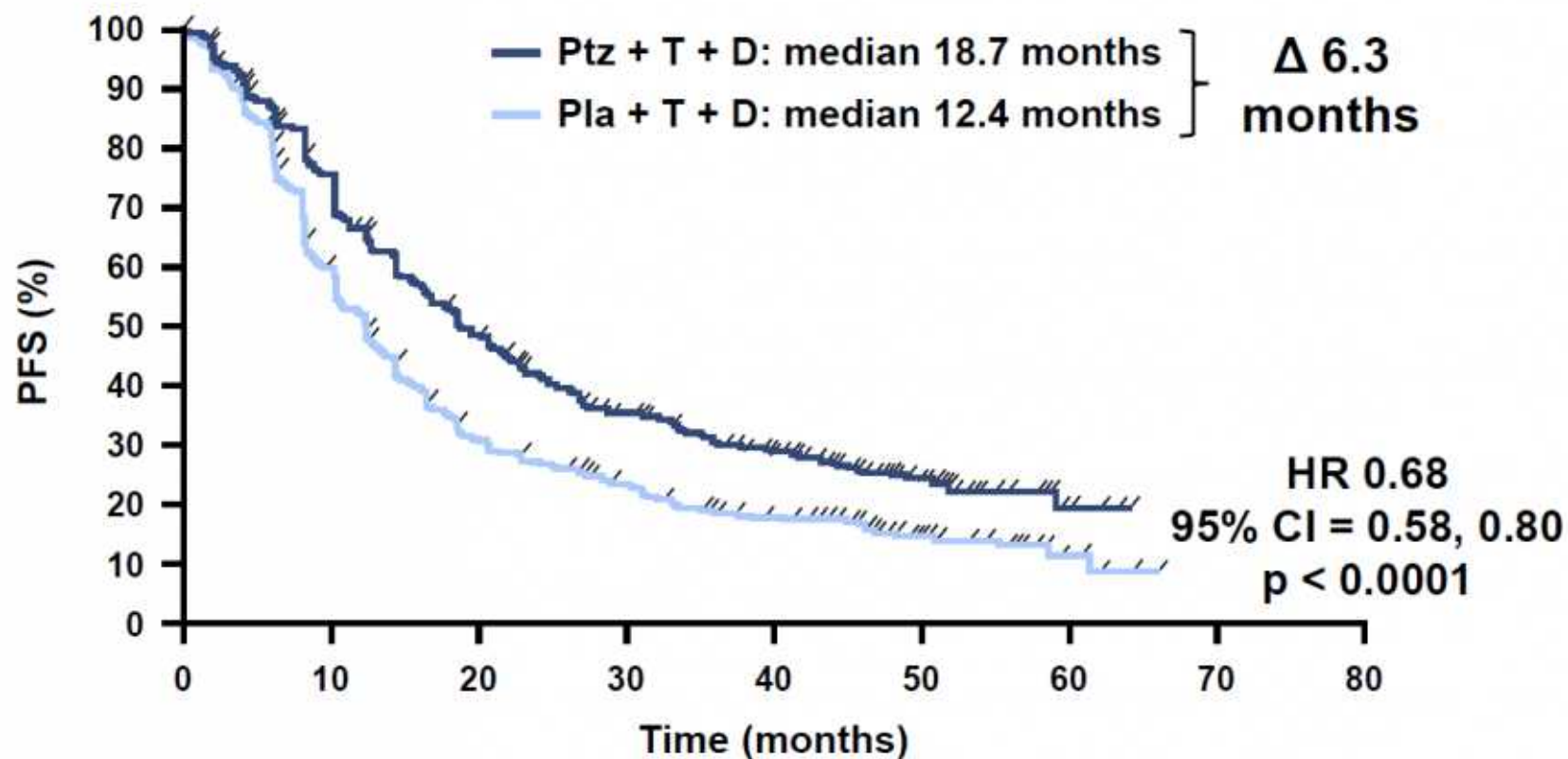
MBC, metastatic breast cancer;

PD, progressive disease.

Baselga J, et al. *N Engl J Med* 2012; **366**:109–119.

Updated PFS

Investigator-Assessed

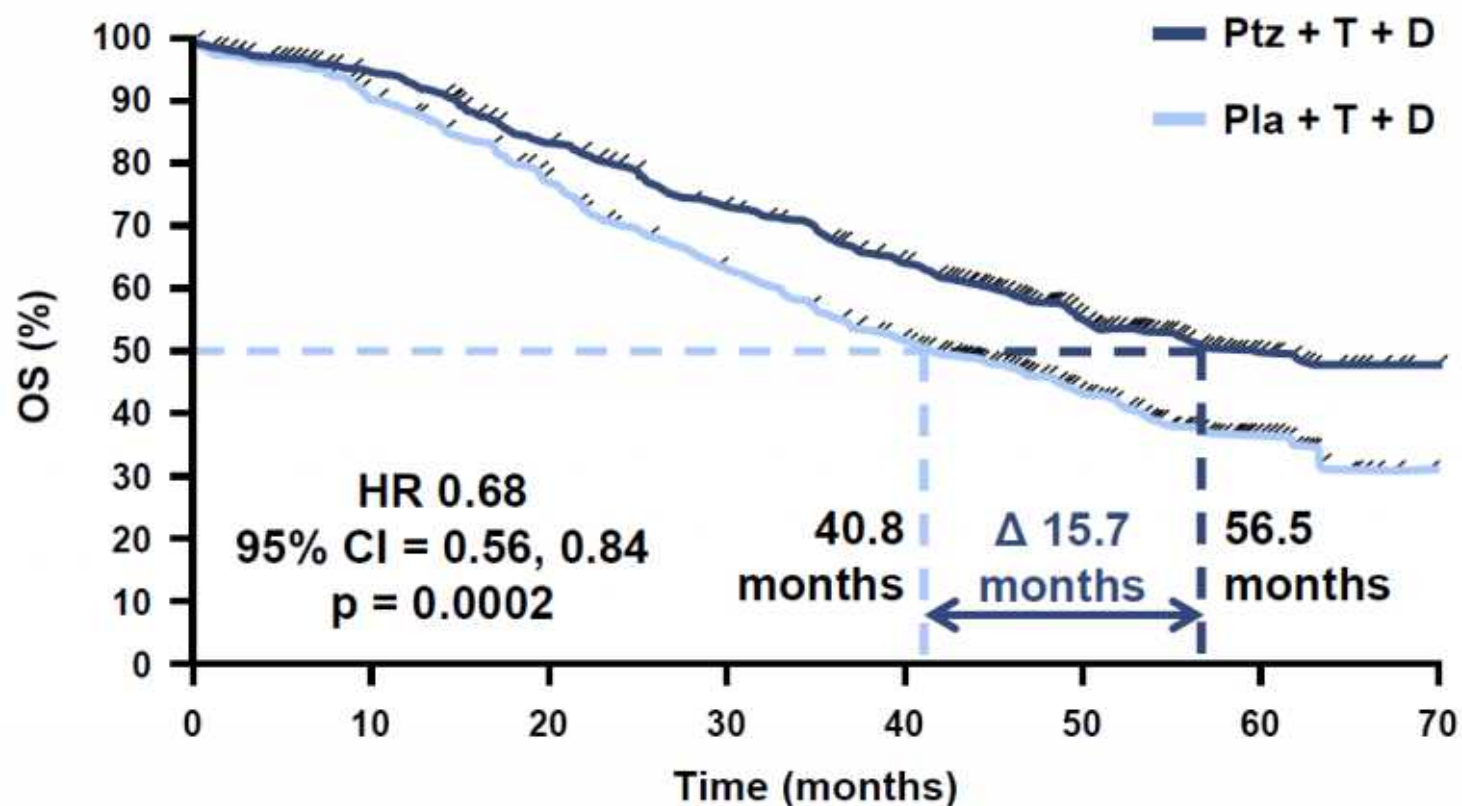


	n at risk								
— Ptz + T + D	402	284	179	121	87	37	6	0	0
— Pla + T + D	406	223	110	75	51	21	6	0	0

ITT population. Stratified by geographic region and neo/adjuvant chemotherapy.

Final OS Analysis

Median follow-up 50 months (range 0–70 months)

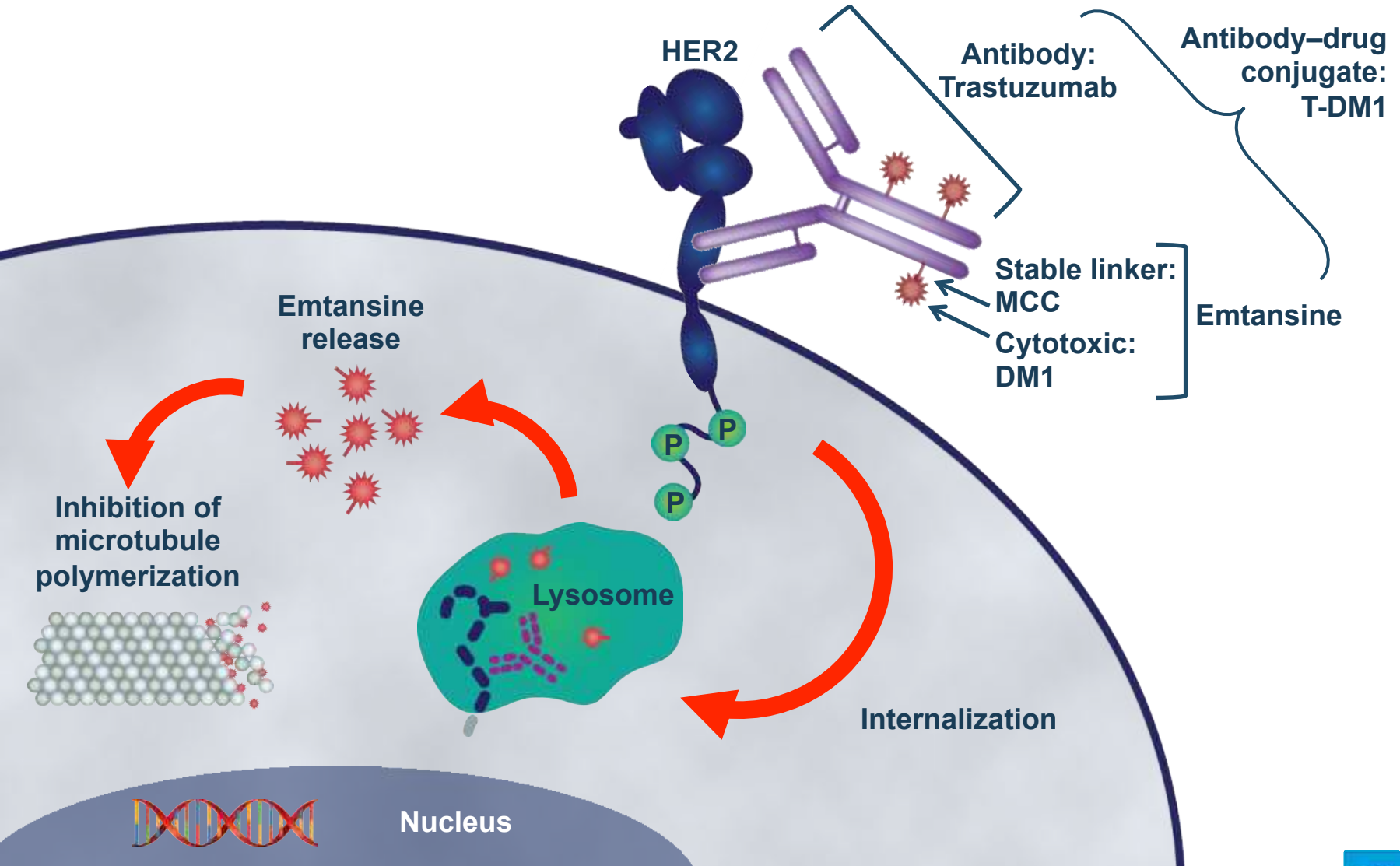


n at risk									
—	Ptz + T + D	402	371	318	268	226	104	28	1
—	Pla + T + D	406	350	289	230	179	91	23	0

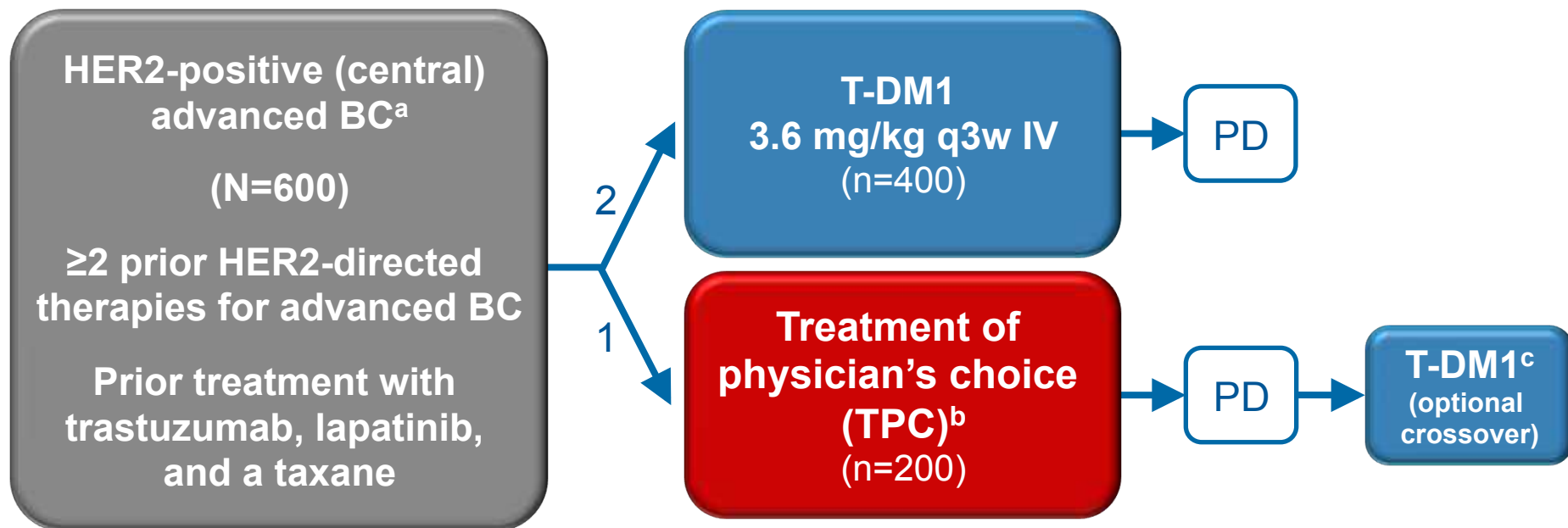
ITT population. Stratified by geographic region and neo/adjuvant chemotherapy.

CI, confidence interval; Pla, placebo; Ptz, pertuzumab.

Trastuzumab Emtansine (T-DM1): Mechanism of Action



TH3RESA Study Schema



- **Stratification factors:** World region, number of prior regimens for advanced BC,^d presence of visceral disease
- **Co-primary endpoints:** PFS by investigator and OS
- **Key secondary endpoints:** ORR by investigator and safety

^aAdvanced BC includes MBC and unresectable locally advanced/recurrent BC.

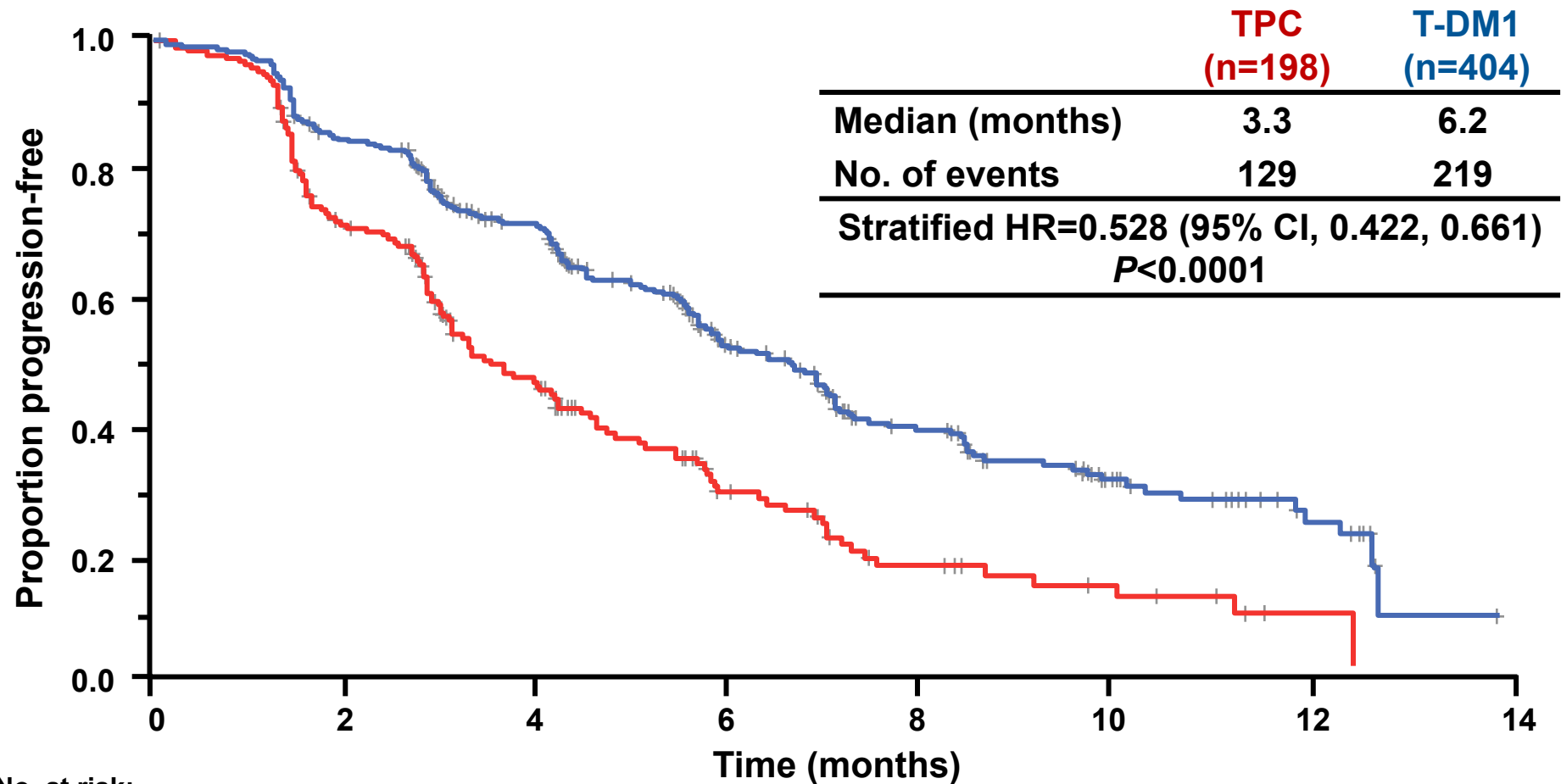
^bTPC could have been single-agent chemotherapy, hormonal therapy, or HER2-directed therapy, or a combination of a HER2-directed therapy with a chemotherapy, hormonal therapy, or other HER2-directed therapy.

^cFirst patient in: Sep 2011. Study amended Sep 2012 (following EMILIA 2nd interim OS results) to allow patients in the TPC arm to receive T-DM1 after documented PD.

^dExcluding single-agent hormonal therapy.

BC, breast cancer; IV, intravenous; ORR, objective response rate; PD, progressive disease; q3w, every 3 weeks.

PFS by Investigator Assessment

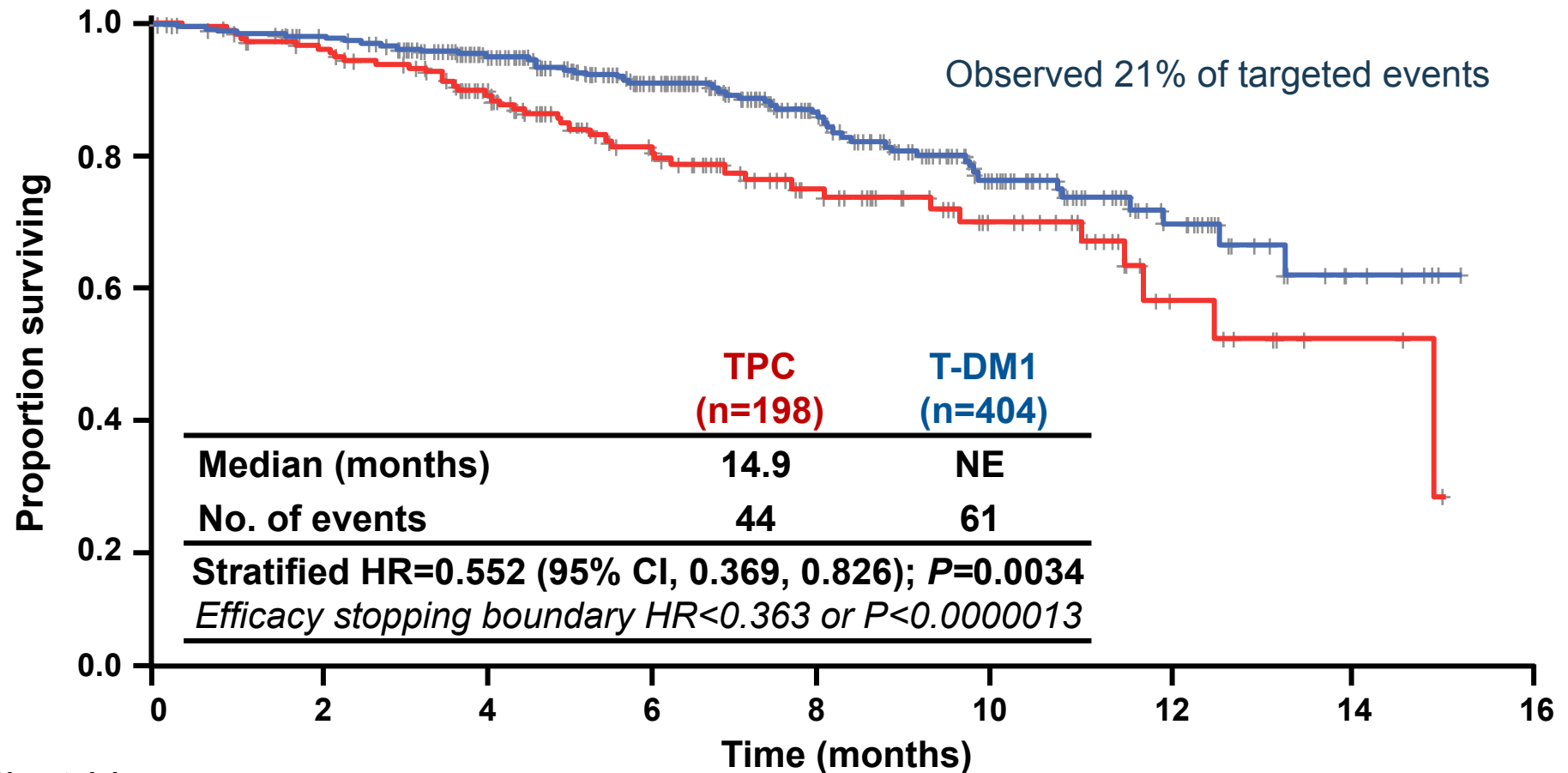


No. at risk:

TPC	198	120	62	28	13	6	1	0
T-DM1	404	334	241	114	66	27	12	0

Median follow-up: TPC, 6.5 months; T-DM1, 7.2 months.
Unstratified HR=0.521 ($P<0.0001$).

First Interim OS Analysis

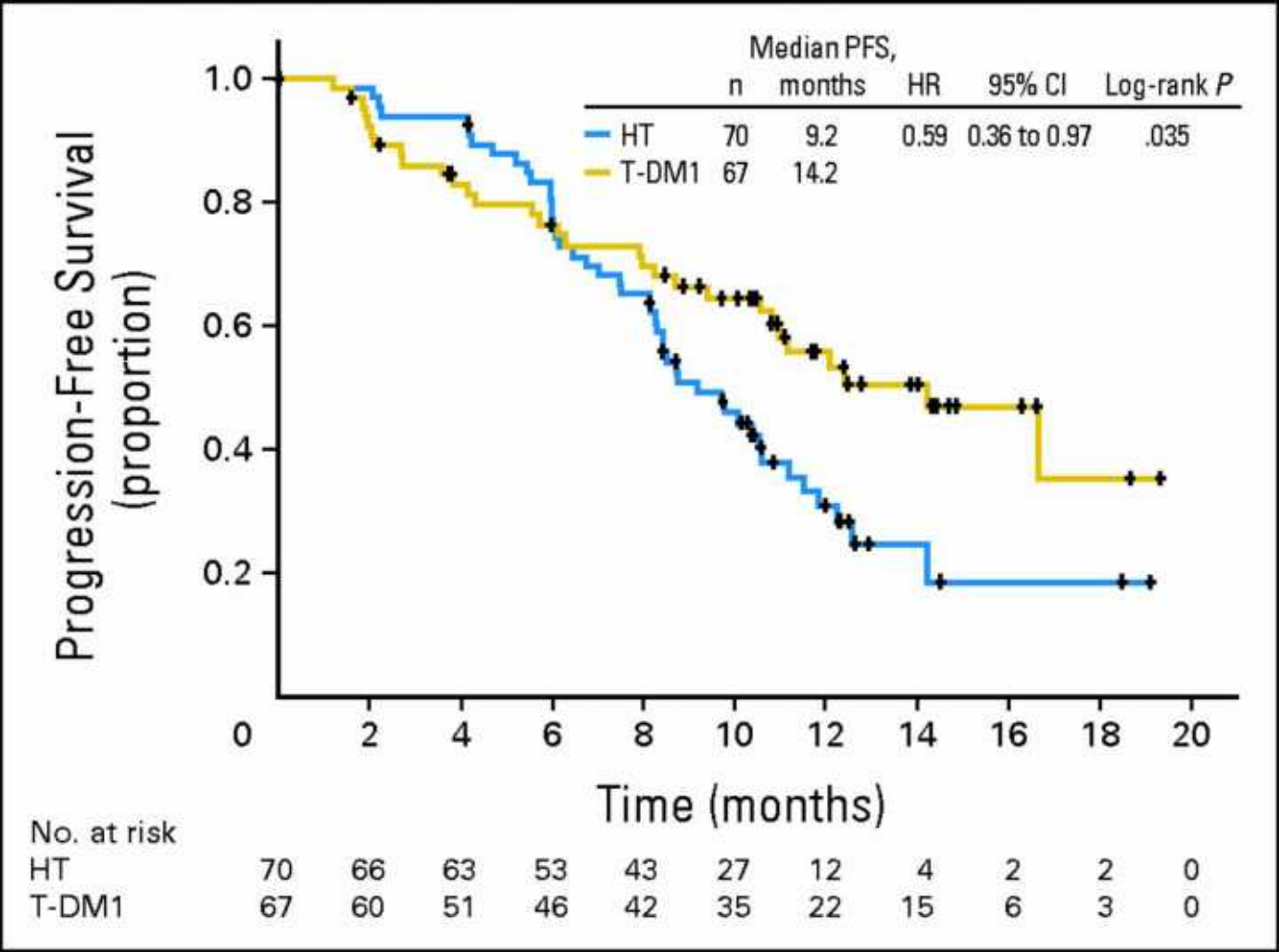


No. at risk:

TPC	198	169	125	80	51	30	9	3	0
T-DM1	404	381	316	207	127	65	30	7	0

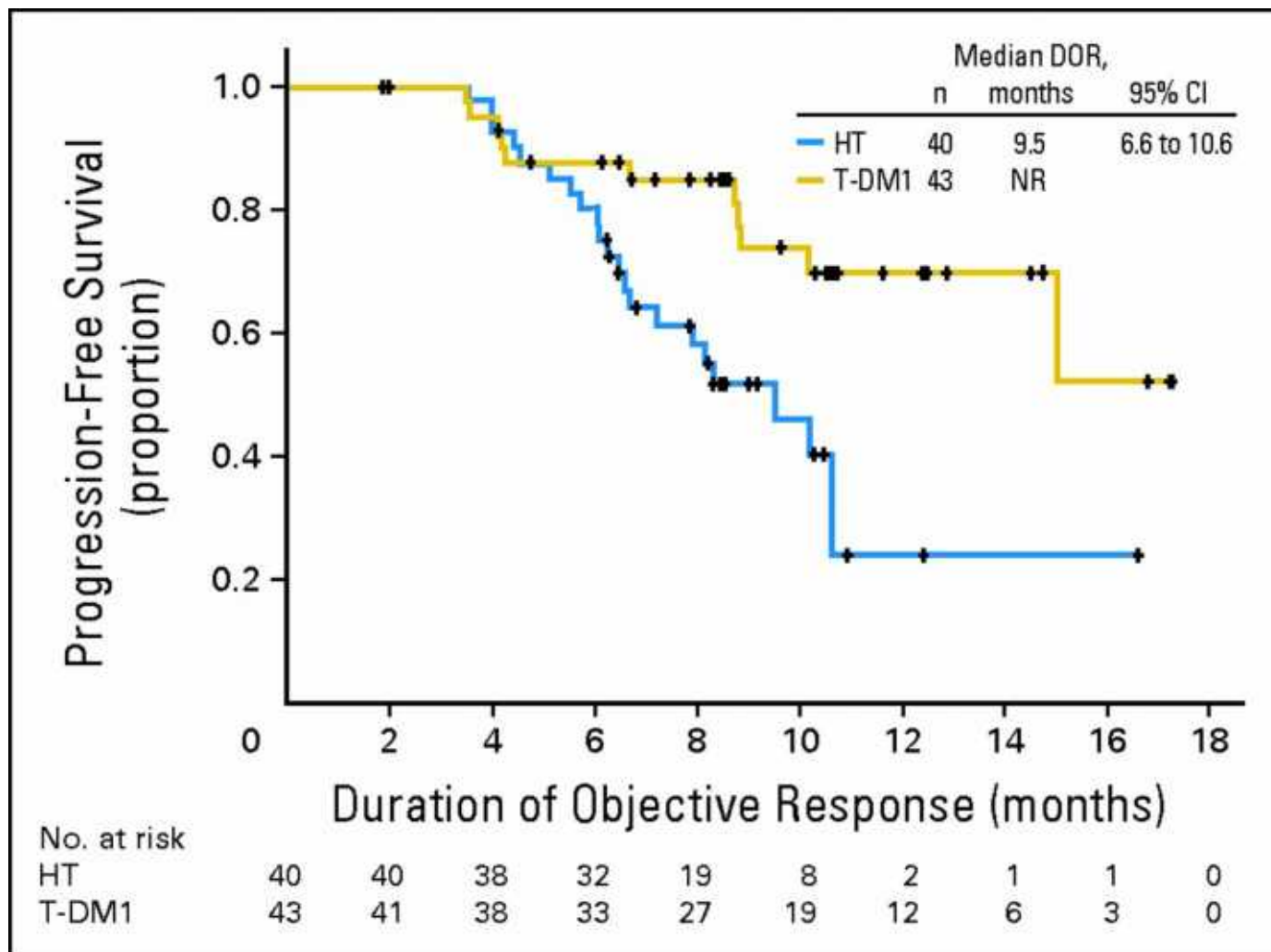
44 patients in the TPC arm received crossover T-DM1 treatment after documented progression.
 Unstratified HR=0.57 ($P=0.004$).

Kaplan-Meier estimates of progression-free survival (PFS) in the overall study population.



Hurvitz S A et al. JCO 2013;31:1157-1163

Kaplan-Meier estimates of duration of response (DOR) by investigator.



Hurvitz S A et al. JCO 2013;31:1157-1163



"En strandpromenade" (1896) By Michael Peter **Ancher**, fra Rutsker på Bornholm, Danmark (1849 - 1927)

