

6 Medicinsk behandling

6.1 Udvælgelse til systemisk behandling

6.1.1 Resumé af DBCG's anbefalinger

Formål

At sikre alle patienter med operabel brystkræft tilbud om en optimal systemisk behandling.

Metode

Retningslinier udarbejdet på basis af en gennemgang af litteraturen. Eksisterende udenlandske retningslinier har været vejledende.

Rekommandationer

- Lavrisikogruppen omfatter patienter med alderssvarende dødelighed og en 10-års recidivrisiko under 10 %. Patienter der er 60 år eller ældre, er uden lymfeknudemetastaser og har en tumor der er 10 mm eller mindre indgår således i lavrisikogruppen hvis tumoren har en gunstig histologisk type (duktal grad 1, lobulær grad 1 eller 2, eller anden type), er udtalt østrogen receptor (ER) positiv ($\geq 10\%$) og HER2 negativ. Andre prognostiske markører eller profiler anbefales ikke til rutinemæssig klinisk brug.
- Patienter med ER positive tumorer bør tilbydes endokrin terapi, medmindre patienten tilhører lavrisikogruppen.
- Patienter med HER2 positive tumorer bør under hensyn til evt. komorbiditet tilbydes kemoterapi og trastuzumab.
- Patienter med tumorer der er ER negative ($< 1\%$) eller svagt ER positive (1 - 10 %) bør under hensyn til evt. komorbiditet tilbydes kemoterapi.
- Patienter med en udtalt ($\geq 10\%$) ER positiv tumor bør under hensyn til evt. komorbiditet tilbydes kemoterapi, hvis
 - patienten er under 40 år,
 - patienten er 40 – 49 år med risikofaktor (tumor over 10mm eller node positiv eller duktal grad 2 – 3 eller lobulær grad 3),
 - patienten er ≥ 50 år og postmenopausal med risikofaktor (Q2 – Q4 eller ≥ 4 positive lymfeknuder).

6.1.2 Ansvarlig

Dette kapitel er udarbejdet og senere opdateret af DBCG's medicinske udvalg.

6.1.3 Baggrund

Den oprindelige litteratursøgning blev udført i februar 2002 via MEDLINE CancerLit og Cochrane Library. Litteraturen er siden kontinuerligt blevet opdateret men kun peer-reviewed publikationer på engelsk eller dansk er medtaget systematisk. Data publiceret i tidsskrifter der ikke registreres i PubMed, data publiceret efter ovennævnte dato og ikke publicerede data er dog alene medtaget på baggrund af ekspertisen hos de enkelte medlemmer i medicinsk udvalg og kan derfor være selekteret. De centrale arbejder har været St. Gallen konsensus i 2011 og meta-analysen publiceret af Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) i 2008 og 2012 (1-3).

I februar 1998 blev der på den 6th International Conference on Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer i St. Gallen opnået konsensus om, at medicinsk behandling ikke skulle anbefales til patienter med med 10 års risiko for recidiv der var mindre end 10%. Patienterne i denne lavrisikogruppe blev afgrænset vha. en række risikofaktorer. I 2005 blev der dog tilføjet nye risiko-kriterier men deres betydning for den samlede recidivrisiko i lav-risiko gruppen blev ikke vurderet (4). På den 11th St. Gallen konsensus konference i 2009 blev lavrisikogruppen dog indskrænket betydeligt, idet der var konsensus om at anbefale endokrin terapi til alle patienter med østrogen receptor positive tumorer, medmindre patienten også uden medicinsk behandling har en overordentlig god prognose (5). I St. Gallen blev der dog ikke fastlagt kriterier for hvordan gruppen med god prognose skal udvælges.

- **Lavrisikogruppen omfatter patienter med alderssvarende dødelighed og en 10-års recidivrisiko under 10 %. Patienter der er 60 år eller ældre, er uden lymfeknudemetastaser og har en tumor der er 10 mm eller mindre indgår således i lavrisikogruppen hvis tumoren har en gunstig histologisk type (duktal grad 1, lobulær grad 1 eller 2, eller anden type), er udtalt østrogen receptor (ER) positiv ($\geq 10\%$) og HER2 negativ. Andre prognostiske markører eller profiler anbefales ikke til rutinemæssig klinisk brug.**

I DBCG's register er der identificeret en kohorte af danske patienter som ikke modtog systemisk behandling efter operation for brystkræft (6,7). Patienterne i kohorten var uden lymfeknudemetastaser og som havde hormonreceptor positive tumorer. Patienter med medullære karcinomer indik dog i kohorten uanset receptor status. Efter en median opfølgning på 15 år var dødeligheden højere end baggrundbefolkningens, hvis tumoren var større end 10 mm eller hvis patienten var yngre end 60 år uanset andre gunstige karakteristika (6,7). En alderssvarende dødelighed blev dog vist hos de patienter der var 60 år eller ældre, og som havde små (≤ 10 mm) tumorer samt gunstig histologi og malignitetsgrad (duktal grad 1 eller lobulær grad 1-2). I et tidligere arbejde fra DBCG er det vist at fravær af lymphovaskulær invasion ikke alene kan identificere patienter der uden systemisk behandling har en god prognose (8). Studierne har dog flere begrænsninger og specielt at der for patienterne i studierne ikke er kendt HER2, Ki67 eller genetiske profiler.

- **Patienter med østrogen receptor (ER) positive tumorer bør tilbydes endokrin terapi, medmindre patienten tilhører lavrisikogruppen.**

Der er evidens (niveau 1) for, at effekten af tamoxifen og ovariectomi er koblet til tilstedeværelsen af østrogenreceptorer i tumorcellerne (10). Beslutningen om at tilbyde disse behandlinger til en patient bør derfor baseres på hormonreceptorstatus i tumorvævet. Hvis der ikke er tilgængeligt væv, behandles patienten som værende hormonreceptor positiv. Baggrunden gennemgås detaljeret i afsnit 6.2.

- **Patienter med HER2 positive tumorer bør under hensyn til evt. komorbiditet tilbydes kemoterapi og trastuzumab.**

Ved St. Gallen mødet i 2011 var der konsensus om at patienter med tidlig og HER2 positiv brystkræft bør tilbydes 1 års behandling med trastuzumab (1). De gennemførte adjuverende forsøg har ikke inkluderet lymfeknude-negative patienter med tumorer mindre

end 1 cm, og der var ikke enighed om hvorvidt disse patienter bør tilbydes trastuzumab. Hvis kemoterapi anses for indiceret anså majoriteten af konsensus panelet det dog for indiceret også at tilbyde trastuzumab. Baggrunden gennemgås detaljeret i afsnit 6.3.

- **Patienter med tumorer der er ER negative eller svagt ER positive (< 10 %) bør under hensyn til evt. komorbiditet tilbydes kemoterapi.**
- **Patienter med en udtalt (≥ 10 %) ER positiv tumor bør under hensyn til evt. komorbiditet tilbydes kemoterapi, hvis**
 - **patienten er under 40 år,**
 - **patienten er 40 – 49 år med risikofaktor (tumor over 10mm eller node positiv eller duktal grad 2 – 3 eller lobulær grad 3),**
 - **patienten er ≥ 50 år og postmenopausal med risikofaktor (Q2 – Q4 eller ≥ 4 positive lymfeknuder).**

Kemoterapi er hjørnестenen i den adjuverende medicinske behandling til patienter med tumorer der ikke er tilgængelig for individualiseret og målrette behandling eller som ikke har tilstrækkelig effekt af målerettet behandling.

EBCTCG meta-analysen publiceret i 2012 viste at kemoterapi forhindrer ca. en tredjedel af de dødsfald som brystkræft forårsager (2). Effekten er i store træk uafhængig af alder, lymfeknudestatus, tumors størrelse og malignitetsgrad. Effekten vurderes bedst på baggrund af den absolutte risiko som patienten har uden kemoterapi, men med optimal endokrin terapi hos patienter der hormonreceptor positive tumorer. Da effekten således primært skal ses i forhold til risikoen for at dø af brystkræft har medicinsk udvalg valgt at basere retningslinjerne for kemoterapi på patientens forventede overdødelighed i forhold til baggrundsbefolkningen. Beregningen er baseret på følgende faktorer: alder, tumor størrelse, lymfeknude status, histologisk type, malignitetsgrad, lymfovaskulær invasion, og ER status. Overdødeligheden grupperes i kvartiler og angives som lav risiko (Q1), intermediær lav (Q2), intermediær høj (Q3) og høj (Q4). For patienter med en udtalt receptor positiv tumor er beregningen foretaget på restrisikoen efter optimal endokrin terapi, og patienter der klassificeres som Q2 – Q4 anbefales kemoterapi under hensyn til evt. co-morbiditet.

Hos den enkelte patient kan effekten af de forskellige systemiske behandlinger hverken forudses eller evalueres. Prædiktive faktorer, dvs. faktorer, som kan indikere, om en patient vil have gavn af behandlingen, har været genstand for en betydelig forskningsindsats. Hverken enkeltmarkører eller profiler er dog klar til klinisk brug. I afsnit 6.4. gennemgås valget af kemoterapi regimet i detaljer.

Referencer:

1. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thurlimann B, Senn HJ. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 2011; 22(8):1736-1747.
2. Peto R, Davies C, Godwin J et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012; 379(9814):432-444.

3. Clarke M, Coates AS, Darby SC et al. Adjuvant chemotherapy in oestrogen-receptor-poor breast cancer: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2008; 371(9606):29-40.
4. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol* 2005; 16(10):1569-1583.
5. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol* 2009; 20(8):1319-1329.
6. Christiansen P, Bjerre K, Ejlertsen B et al. Mortality rates among early-stage hormone receptor-positive breast cancer patients: a population-based cohort study in Denmark. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103(18):1363-1372.
7. Kroman N, Jensen MB, Wohlfahrt J, Mouridsen HT, Andersen PK, Melbye M. Factors influencing the effect of age on prognosis in breast cancer: population based study. *BMJ* 2000; 320(7233):474-478.
8. Ejlertsen B, Jensen MB, Rank F et al. Population-based study of peritumoral lymphovascular invasion and outcome among patients with operable breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(10):729-735.
9. Harris L, Fritsche H, Mennel R et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(33):5287-5312.
10. Davies C, Godwin J, Gray R et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011; 378(9793):771-784.

6.2 Antihormonel behandling ved operabel brystkræft

6.2.1 Resumé af DBCG's anbefalinger

Formål

At sikre alle patienter med operabel brystkræft et tilbud om en optimal antihormonel behandling.

Metode

Retningslinier udarbejdet på basis af en gennemgang af litteraturen, internationale konsensus dokumenter^{1;2}, metaanalyser^{3;4}, og udenlandske retningslinier⁵⁻⁸.

Rekommandationer

- Tamoxifen anbefales til præmenopausale kvinder med hormonreceptor-positiv tumor.
- Tamoxifen anbefales til postmenopausale kvinder med hormonreceptor-positiv tumor, hvis der er kontraindikation for aromatasehæmmer.
- Den anbefalede varighed af behandling med tamoxifen er 10 år, enten alene, efter kemoterapi eller ovariektomi for patienter med udtalt ER positive tumorer ($\geq 10\%$).
- Patienter der er præmenopausale på diagnosetidspunktet og som fortsat er præmenopausale efter fem års tamoxifen bør informeres om mulighed for at fortsætte tamoxifen under individuelt hensyn til forventet effekt og senere ændring i menopausestatus til en samlet behandlingsvarighed på 10 år. For tamoxifen anbefales en daglig dosis på 20 mg.
- Ovariel suppression (kirurgisk, aktinisk eller medicinsk) anbefales til præmenopausale kvinder med hormonreceptor-positiv tumor, som ikke ønsker kemoterapi, hvis der er kontraindikation for tamoxifen.
- Ovariel suppression anbefales ikke til patienter, der samtidigt modtager kemoterapi.
- Aromatasehæmmer anbefales som antihormonel behandling af postmenopausale kvinder med hormon-receptor-positiv tumor.
- Ved behandling med aromatasehæmmer anbefales den at blive givet initialt.
- Letrozol anbefales som aromatasehæmmer.
- 5 års behandling anbefales med letrozol.
- Præmenopausale patienter, der efter fem års behandling med tamoxifen er blevet postmenopausale, anbefales yderligere fem års behandling med aromatasehæmmer (letrozol) hvis tumor var axillymfeknude positiv (mikro- og makromatastaser). Aromatasehæmmerbehandling anbefales ikke til præmenopausale kvinder.
- Tilbud om DXA-skanning og relevant intervention i henhold til T-score anbefales til patienter i aromatasehæmmerbehandling.
- Anbefalingen af tamoxifen eller aromatasehæmmere er uafhængig af, om patienten tidligere har modtaget strålebehandling eller kemoterapi.
- Antihormonel behandling bør først starte efter afsluttet kemoterapi.

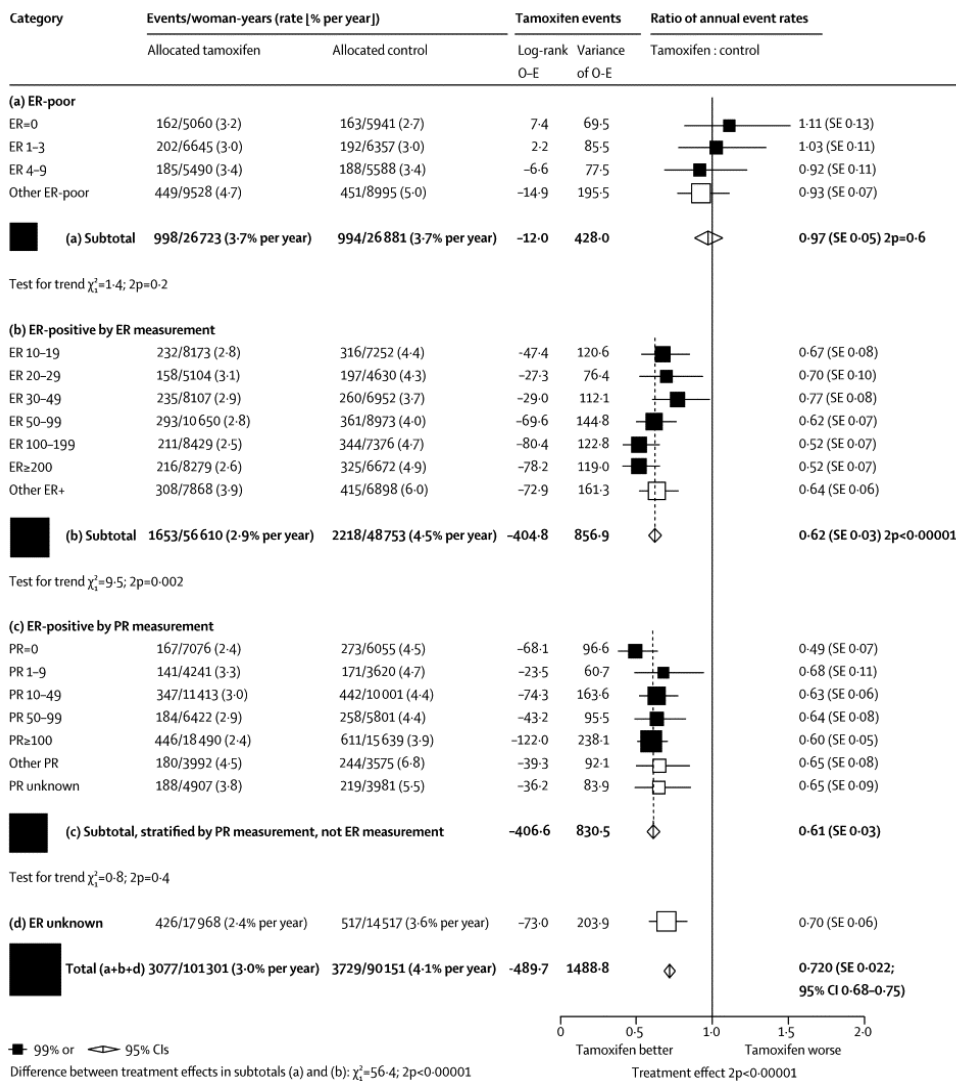
6.2.2 Baggrund for anbefalingerne

Udvælgelse til endokrin terapi er beskrevet i afsnit 6.1.

- **Tamoxifen anbefales til præmenopausale kvinder med hormonreceptor-positiv tumor.**
- **Tamoxifen til postmenopausale kvinder med hormonreceptor-positiv tumor, hvis der er kontraindikation for aromatasehæmmer.**

EBCTCG indsamlede i 2000 individuelle data på alle kvinder, der før 1995 indgik i et randomiseret forsøg af tamoxifen vs. ingen tamoxifen. EBCTCG publicerede data i 2005 omfattende 80.000 kvinder fra 71 randomiserede undersøgelser³. Opfølgning og metaanalyse på individuelle patientdata fra 20 studier inkluderende 21.457 kvinder er foretaget i 2011 omhandlende omkring 5 års tamoxifen vs. ingen behandling⁴. I denne opdatering er effekten af tamoxifen relateret til niveauet af østrogenreceptor-ekspression, brug af kemoterapi og andre faktorer. 10.645 kvinder havde ER-positiv sygdom. Der sås ingen effekt af tamoxifen på den relative risiko for recidiv hos kvinder med lav ER eller PgR (≤ 10 fmol/mg cytosol protein), hvorfor de resterende analyser udelukkende er udført på de 10.645 kvinder med ER-positiv sygdom, figur 6.2.1.

Figur 6.2.1: EBCTCG's 2011 meta-analyse⁴, relevans af kvantitativ ER og PgR måling (fmol/mg cytosol protein) for tamox



Relevance of quantitative ER and PR measurement (fmol/mg cytosol protein) to the tamoxifen versus control recurrence rate ratio

Outcome by allocated treatment in trials of about 5 years of adjuvant tamoxifen. Other ER poor includes ER-negative by immunohistochemistry and ER unspecified, but less than 10 fmol/mg. ER=estrogen receptor. PR=progesterone receptor. O-E=observed minus expected.

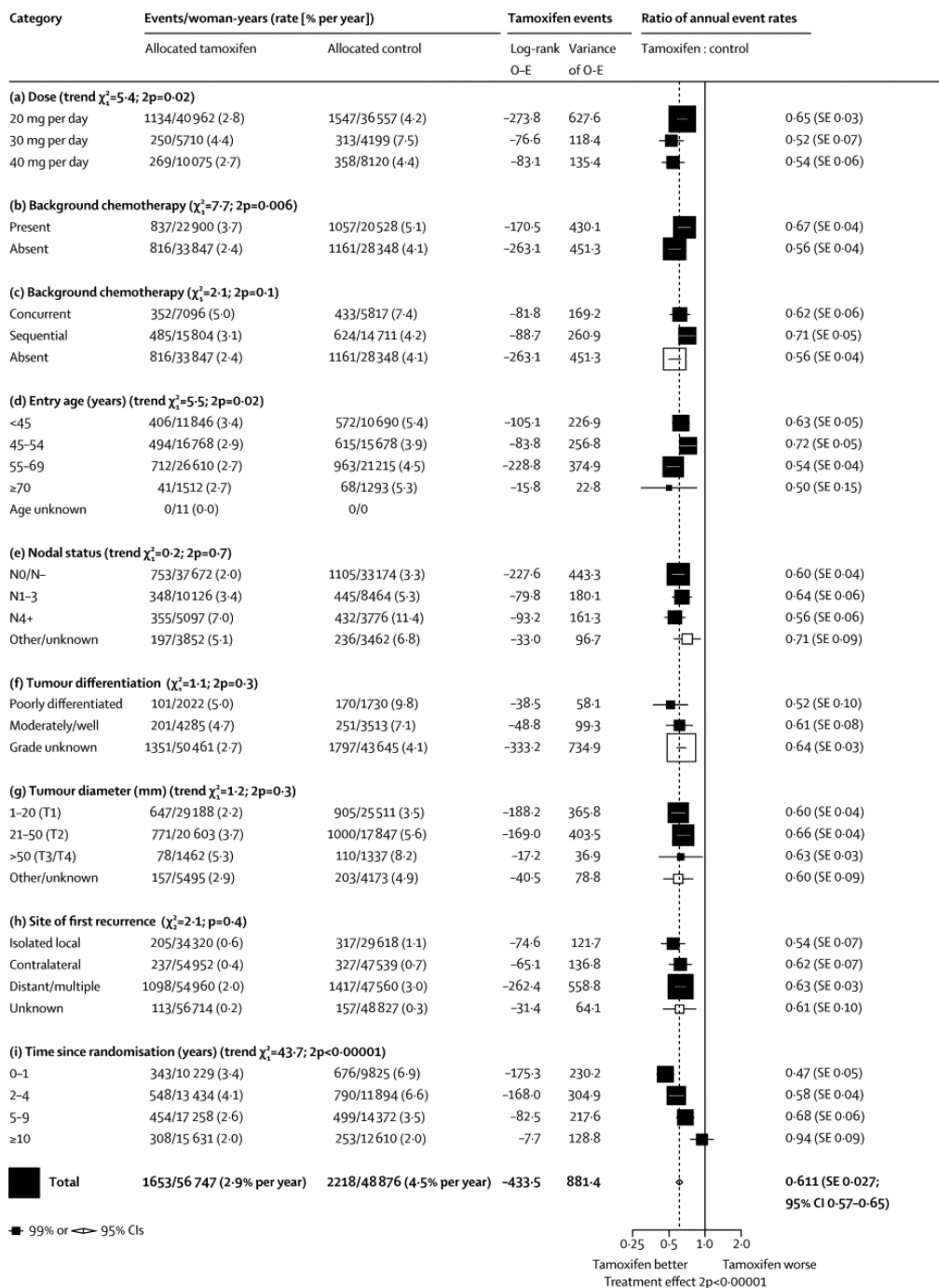
ifen vs. kontrol recidiv rate ratio

Den mediane opfølgning er 13 år.

EBCTCG analysen viser, at behandling med tamoxifen i 5 år medfører en højsignifikant reduktion af risikoen for recidiv (15 års absolut gevinst 13,2%; SE 1,1) og død (15 års absolut gevinst 9,2 %; SE 1,0). Figur 6.2.2. viser, at for østrogen receptor (ER) positive patienter er effekten af tamoxifen uafhængig af alder, lymfeknudestatus, differentiering, tumorstørrelse og administration af kemoterapi. Behandlingseffekten er vedvarende og

voksende helt op til 15 års follow-up, svarende til en konstant hazard-ratio (HR), som ikke ændrer sig efter behandlingsophør.

Figur 6.2.2



Subgroup analyses of the tamoxifen versus control recurrence rate ratio, for ER-positive disease

Outcome by allocated treatment in trials of about 5 years of adjuvant tamoxifen. ER=estrogen receptor. O-E=observed minus expected, with variance V.

Den proportionale reduktion i recidivrisiko forårsaget af tamoxifen er højsignifikant ($2p < 0,00001$) i alle aldersgrupper, og ses både hos kvinder under 40 år, og kvinder ældre end 70 år. Effekten er omtrent lige stor hos kvinder med node-negative og node-positive tumorer, med en absolut risikoreduktion på 15,6 og 15,5% over 10 år^{3,4}. Tillæg af tamoxifen til kemoterapi medførte en absolut risikoreduktion på 6,6% hos kvinder med node-negative tumorer, og en gevinst på 12% hos kvinder med node-positive tumorer. EBCTCG analysen publiceret i 2005, og opdateret i 2011, dokumenterer (evidens niveau 1a), at tamoxifen har en signifikant effekt på både recidivrate og dødelighed hos alle patienter med primær brystkræft, når tumoren er ER-positiv. Tamoxifen kan derfor anbefales til alle patienter med en forventet overlevelse ringere end baggrundsbefolkningens, såfremt tumor ikke er receptor-negativ. Resultaterne fra DBCG 77-1c og 82-b er inkluderet i EBCTCG analysen og modsiger ikke den samlede konklusion^{9,10}.

Det østrigske studie ABSCG12 randomiserede 1803 østrogen-receptor-positive, præmenopausale kvinder med brystkræft stadie I-II i et 2 X 2 faktorielt design til enten tamoxifen eller anastrozol med eller uden zolendronat i 3 år. Alle fik goserelin. Efter 62 måneders median follow-up var der ingen forskel i sygdomsfri overlevelse mellem patienter behandlet med tamoxifen alene sammenlignet med anastrozol (HR = 1,08, 95 % CI = 0,81-1,44; $p = 0,59$), men den totale overlevelse var dårligere med anastrozol end med tamoxifen, HR = 1,75, 95 % CI = 1,08-2,83; $p = 0,02$ (evidens niveau 1b)¹¹.

Senere randomiserede forsøg (se nedenfor) har vist, at behandling med aromatasehæmmere til postmenopausale kvinder er mere effektiv end tamoxifen. Tamoxifen kan dog anbefales til postmenopausale kvinder, hvis aromatasehæmmere er kontraindiceret.

- **Den anbefalede varighed af behandling med tamoxifen er 10 år, enten alene, efter kemoterapi eller ovariektomi for patienter med udtalt ER positive tumorer (≥ 10 %).**
- **Patienter der er præmenopausale på diagnosetidspunktet og som fortsat er præmenopausale efter fem års tamoxifen bør informeres om mulighed for at fortsætte tamoxifen under individuelt hensyn til forventet effekt og senere ændring i menopausestatus, uanset lymfeknude status på diagnosetidspunktet.**

Indirekte sammenligninger i EBCTCG meta-analysen tyder på, at tamoxifen givet i to år eller kortere er mindre effektivt end tamoxifen givet i 5 år³.

Tre publicerede randomiserede forsøg af 2 vs. 5 års tamoxifen bekræfter resultatet af EBCTCG meta-analysen¹²⁻¹⁵. Der er ingen randomiserede forsøg, der kan afklare den optimale varighed af tamoxifen efter forudgående kemoterapi hos præmenopausale patienter.

Tidligere undersøgelser har ikke givet ikke holdepunkter for behandling med tamoxifen ud over 5 år^{16;17}. Data fra ATLAS og aTTom, som randomiserede tilsammen mere end 20.000 kvinder til 5 eller 10 års tamoxifen har imidlertid vist en statistisk signifikant reduktion i den brystkræft specifikke mortalitet på henholdsvis 17 % og 18 %^{18;19}; 37 % og 60 % af patienterne i de to studier var hormonreceptor ukendte, og de anførte reduktioner i mortaliteten kan derfor betragtes som minimumstal. En nyere metaanalyse omfattende otte randomiserede forsøg med 29.138 patienter over fem versus ti års tamoxifen viste for patienter med hormonreceptorpositive tumorer (ER cut-off limit formodentlig 10 %) en forbedret total overlevelse (OR 0,89; 95 % CI: 0,80-0,99), brystkræftspecifik overlevelse (OR 0,78; 95 % CI: 0,69-0,90) og recidivfri overlevelse (OR 0,72; 95%CI: 0,56-0,92) (Petrelli F et al., Breast Cancer Res Treat, published online 17 juli 2013).

Selvom behandling med tamoxifen umiddelbart ikke er ledsaget af svære gener, er ti års behandling forbundet med væsentlig påvirkning af kvindens liv (bivirkninger, øget risiko for c. corporis uteri, ønske om graviditet(er) mv.). Efter fem år behandling med tamoxifen bør patienten orienteres om mulighed for fortsat behandling med tamoxifen til i alt ti år under individuelt hensyn til patienten situation, graden af hormonreceptorpositivitet, alder og primære tumorkarakteristika (prognostiske faktorer).

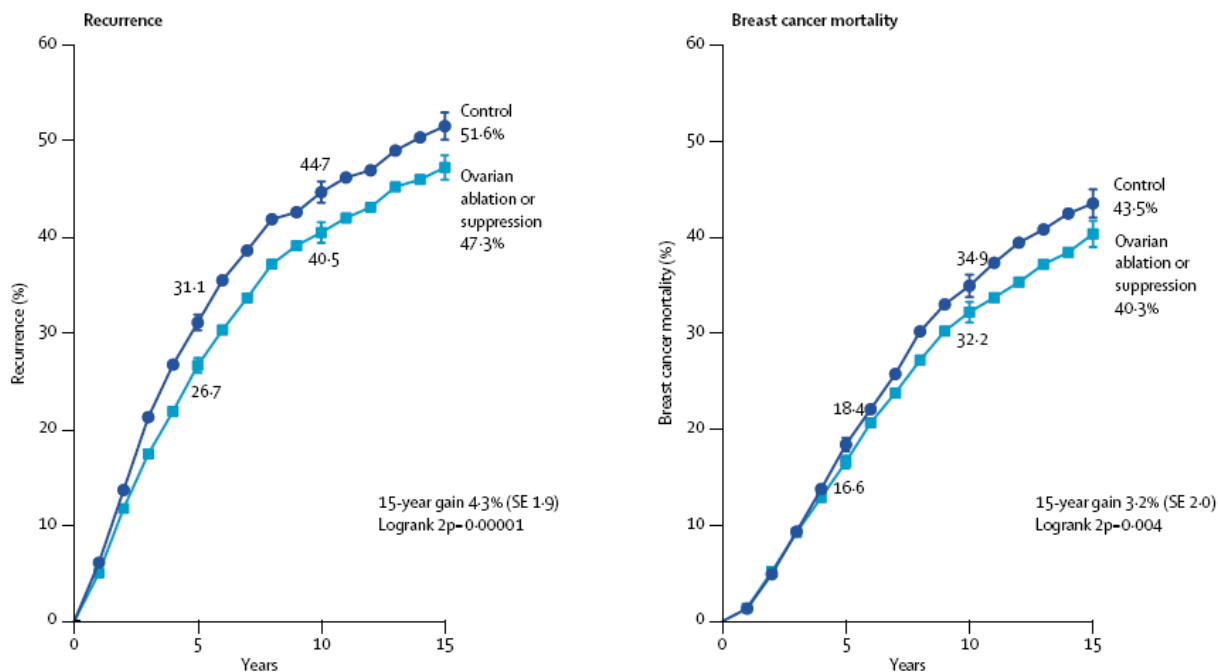
- **For tamoxifen anbefales en daglig dosis på 20 mg.**

Ingen randomiserede forsøg har undersøgt betydningen af dosis, men indirekte sammenligninger i EBCTCG meta-analysen viser, at en daglig dosis tamoxifen på 20 mg giver en effekt i samme størrelsesorden som 30 – 40 mg dagligt (Figur 6.2.1)³. En daglig dosis tamoxifen på 20 mg anbefales (evidens niveau 2a), da effekten i indirekte sammenligninger er den samme som effekten af højere doser.

- **Ovariel suppression (kirurgisk, aktinisk eller medicinsk) anbefales til præmenopausale kvinder med hormonreceptor-positiv tumor, som ikke ønsker kemoterapi, hvis der er kontraindikation mod tamoxifen.**

I meta-analysen af EBCTCG³, baseret på individuelle data indsamlet i 2000 fra 8.000 patienter under 50 år med receptor-positiv eller ukendt sygdom er det vist, at ovariel suppression forlænger den recidivfrie overlevelse og totale overlevelse (evidens niveau 1a). Meta-analysen inkluderer 15 af 17 kendte forsøg med randomisering til ovariektomi vs. ingen ovariektomi, og 6 af 11 forsøg omhandlende medicinsk suppression (LHRH agonist). Ovariektomi medfører en højsignifikant reduktion i recidivraten (HR 0,83; $p < 0,00001$) og i dødeligheden (HR 0,87; $p < 0,004$). Den absolutte forbedring af overlevelsen efter 15 år er 3,2 %. Blandt disse patienter er andelen af hormon-receptor-ukendte 47 %. Figur 6.2.3 og figur 6.2.4 er gengivet fra overview undersøgelsen.

Figur 6.2.3



EBCTCG meta-analysen indeholder ingen direkte sammenligning imellem ovariektomi og kemoterapi.

En anden meta-analyse fra 2007 omfatter 11.906 præmenopausale patienter med ER-positiv tidlig brystkræft randomiseret i 16 forskellige studier til +/-LHRH-agonist, i de fleste tilfælde goserelin givet i to år (evidens level Ia)²⁰. Fokus for studierne var LHRH agonist vs. observation (fem studier); som tillæg til tamoxifen (fem studier); som tillæg til kemoterapi (syv studier); som tillæg til kemoterapi plus tamoxifen (fire studier); over for kemoterapi (fire studier); eller i kombination med tamoxifen overfor kemoterapi (tre studier).

Man fandt her ingen signifikant effekt af LHRH vs. observation på recidivrisiko (HR = 0,72; 95 % CI = 0,49 – 1,04; p = 0,08) eller død efter recidiv (HR = 0,84; CI = 0,47 – 1,04; p = 0,49), men kun 338 patienter indgik i undersøgelsen.

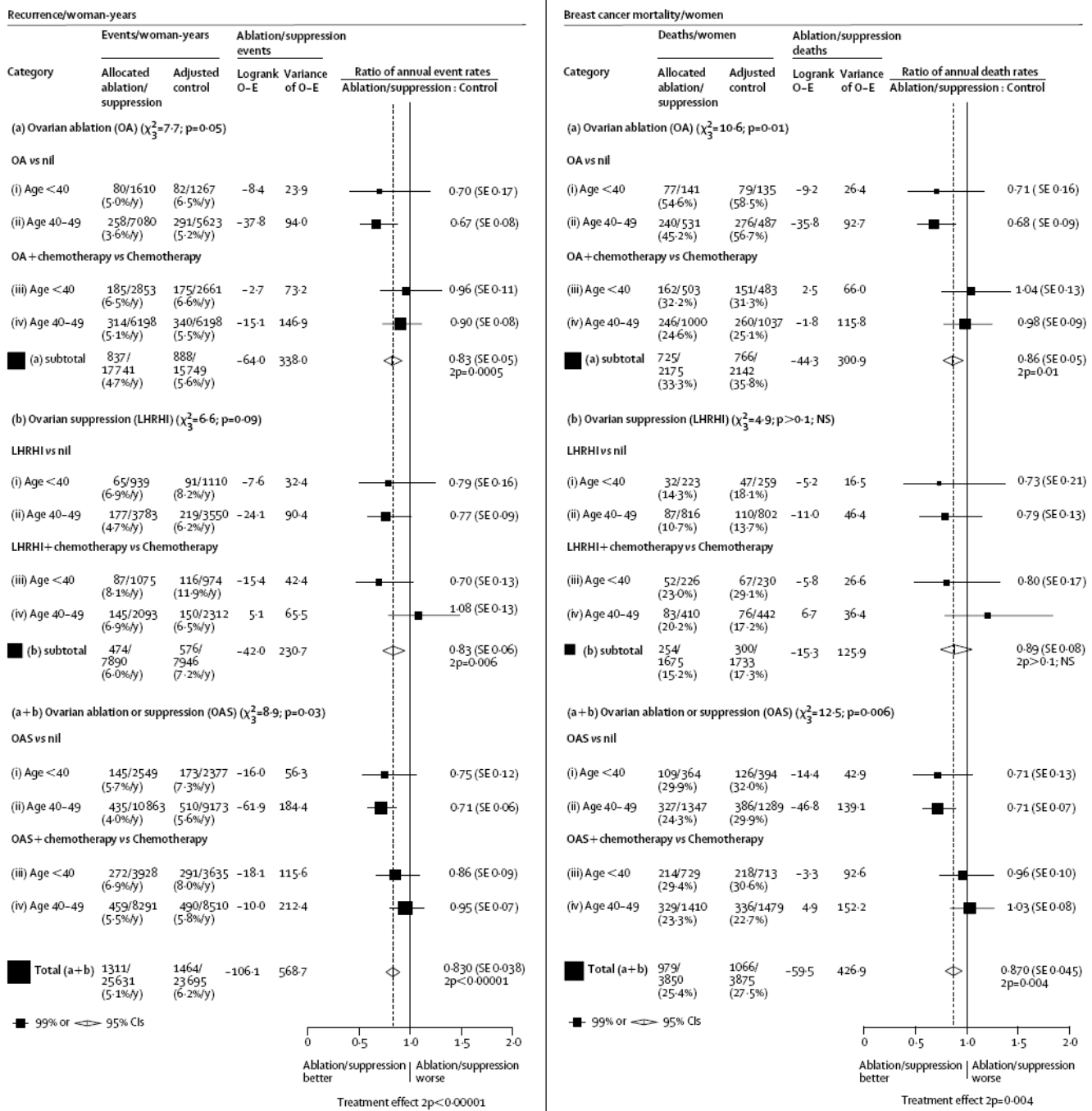
I alt 3.184 patienter indgik i randomisering til (hovedsagligt) CMF kemoterapi eller LHRH-agonist. Der fandtes ingen forskel mellem de to behandlinger hvad angik recidivrisiko (HR = 1,04; CI 0,92 – 1,17; p = 0,52) eller død efter recidiv (HR = 0,93; CI 0,79 – 1,10; p = 0,40).

Meta-analysen har kun inkluderet patienter fra de oprindelige undersøgelser med kendt ER-positiv sygdom, hvilket udgjorde 75 % af populationen. Der var ingen effekt af LHRH-agonist hos patienter med ER-negativ sygdom.

En Cochrane analyse fra 2009²¹ vurderer effekten af LHRH-agonist. Der foretages ikke meta-analyse, men data fra 14 studier gennemgås kritisk. Effekten af LHRH-agonist findes

på samme niveau som kemoterapi med CMF.

Figur 6.2.4



Kun to randomiserede forsøg har sammenlignet effekten af ovariektomi med kemoterapi hos præmenopausale patienter. Et skotsk forsøg randomiserede 167 patienter til ovariektomi, medens 165 blev randomiseret til kemoterapi med CMF i et faktorielt 2 x 2 design. Af de 167 patienter randomiseret til ovariektomi blev 82 samtidigt randomiseret til 7,5 mg prednisolon dagligt i 5 år, mens 83 af de 165, der var randomiseret til CMF, samtidigt blev randomiseret til prednisolon. Efter en median observationstid på næsten 6 år var der ingen forskel i recidivfri eller total overlevelse²².

DBCG's 89-b protokol blev gennemført i perioden 1990 til 1998. Efter primær kirurgi blev 732 præmenopausale patienter med ER-positive tumorer randomiseret til ovariectomi (kirurgisk eller aktinisk) eller 6 måneders kemoterapi med CMF. Patienterne havde operabel brystkræft med tumorspredning til de samsidige aksillymfeknuder eller primærtumor > 50mm (DBCG højrisikogruppe). I en opdateret analyse fra 2008 sås ingen forskel i DFS inden for 5 år efter operation (HR = 0,93; 95 % CI = 0,78 – 1,11). Derimod var der en tendens til dårligere effekt af ovariel ablation mere end 5 år postoperativt (HR = 1,37; 95 % CI = 1,02 – 1,83; p = 0,04)²³.

Ovariel suppression har således hos kvinder med primær brystkræft og ER-positive tumorer en effekt, der er sammenlignelig med CMF (evidens niveau 1c), og kan anbefales til kvinder, der ikke ønsker kemoterapi (evidens niveau 1a). Der foreligger ikke data, der kan belyse, om effekten af ovariel suppression er sammenlignelig med effekten af CEF (cyklofosamid, epirubicin, 5-fluorouracil), om ovariel suppression givet i tillæg til kemoterapi forbedrer overlevelsen, eller om forbigående behandling med gonadotropin-analoger har samme effekt som kirurgisk og aktinisk ovariectomi.

- **Ovariel suppression anbefales ikke til patienter, der samtidigt modtager kemoterapi.**

Meta-analysen fra EBCTCG³ viste ikke signifikante forskelle på recidivrate eller dødelighed i sammenligningen mellem ovariel suppression plus kemoterapi vs. kemoterapi alene (Figur 6.2.3). INT 0101 studiet randomiserede 1.502 præmenopausale, ER-positive patienter til CAF (cyklofosamid, adriamycin, 5-fluorouracil) x 6 vs. CAF x 6 + 5 års goserelin vs. CAF x 6 + 5 års goserelin + 5 års tamoxifen. Med en median follow-up på 9,6 år var CAF + G ikke bedre end CAF alene, mens CAF + G + T medførte en signifikant forbedring af DFS (HR 0,74; p < 0,01), men ikke af OS (HR 0,91; p = 0,21)²⁴ Tillæg af ovariel suppression til kemoterapi anbefales derfor ikke.

- **En aromatasehæmmer anbefales som endokrin behandling af postmenopausale kvinder med hormonreceptor-positiv tumor.**

Der har været tre 3. generations aromatasehæmmere i klinisk afprøvning som adjuverende behandling: Anastrozol (ATAC, ITA, ABCSG 8/ARNO 95, ABCSG 6A), letrozol (BIG 1-98, MA-17) og exemestan (IES, B33, TEAM), men der foreligger fortsat ingen publicerede studier som direkte randomiserer mellem dem. Mere end 27.000 kvinder med tidlig brystkræft har deltaget i de 9 studier.

Tre hovedstrategier er undersøgt:

- Initial behandling i stedet for tamoxifen (ATAC, BIG 1-98, TEAM; i TEAM 5 års exemestan vs. tamoxifen 2.5-3 år efterfulgt af exemestan i 2.5-2 år).
- Sekventiel behandling med aromatasehæmmer i 2 – 3 år efter 2 – 3 års behandling med tamoxifen (ITA, IES, ABCSG 8/ARNO 95, BIG 1-98, TEAM) eller med tamoxifen 3 år efter behandling med aromatasehæmmer i 2 år (BIG 1-98). Der skelnes mellem 2 designs: Switch-design med randomisering på tidspunktet for overkrydsning (ITA, IES, ARNO95) og sekvens-design med randomisering initialt (ABCSG8, BIG 1-98). Analyserne er tilsvarende foretaget fra henholdsvis tidspunktet for overkrydsning og fra tidspunktet for start på den initiale behandling

(dog for ABCSG8 i den kombinerede ABCSG8/ARNO95 analyse fra tidspunktet for overkrydsning).

- Forlænget behandling efter 5 års tamoxifen (MA-17, ABCSG 6A, NSABP B-33).

Et resumé af patientkarakteristika i studierne kan ses i tabel 6.4.1 a - c.

Tabel 6.2.1a: Initial behandling

	ATAC ²⁵	BIG 1-98 ²⁶	TEAM ²⁷
Behandlings-strategi	tamoxifen 5 år vs. anastrozol 5 år	tamoxifen 5 år vs. letrozol 5 år	exemestan 5 år vs tamoxifen 2.5-3 år + exemestan 2.3 -2 år
Antal patienter	6241	4922	9779
Medianalder	64	61	64
Lymfeknude-negative %	61	59	52
ER-positive	84	100	100
Kemoterapi %	21	25	36

Tabel 6.2.1b: Sekventiel behandling

	ITA ²⁸	IES ²⁹	ABCSG 8/ ARNO 95 ³⁰	BIG 1-98 ²⁶	TEAM ²⁷ M
Behandlings-strategi	tamoxifen 5 år vs. tamoxifen 2 - 3 år + anastrozol 2 - 3 år	tamoxifen 5 år vs. tamoxifen 2 - 3 år + anastrozol 2 - 3 år	tamoxifen 5 år vs. tamoxifen 2 - 3 år + anastrozol 2 - 3 år	tamoxifen eller letrozol 5 år vs. tamoxifen 2 år + letrozol 3 år vs. letrozol 2 år + tamoxifen 3 år	exemestan 5 år vs. tamoxifen 2.5-3 år + 2.5-2 år exemestan
Antal patienter	448	4.724	3.224	6.182	9779
Medianalder	63	64	62	61	64
Lymfeknude-negative %	0	52	74	59	52
ER-positive %	91	88	96	100	100
Kemoterapi %	67	33	0	25	36

Tabel 6.2.1c: Forlænget behandling

	MA-17 ³¹	ABCSG 6A ³²	B-33 ³³
Behandlings-strategi	letrozol 5 år vs. placebo	anastrozol 3 år vs. placebo	exemestan 5 år vs. placebo
Antal patienter	5187	860	1598
Medianalder	62	68	60
Lymfeknude-negative %	50	67	52
ER positive	97	96	100
Kemoterapi %	45	0	55

6.2.2.1 Aromatasehæmmere, effekt, initial behandling

ATAC

ATAC-studiet inkluderede postmenopausale kvinder. Studiet tillod indgang uafhængigt af receptorstatus, men under forløbet indgik primært patienter med receptor-positive tumorer, således at 84% af tumorer var receptor-positive, 8 % receptor-negative og 8 % receptor-

ukendte. Fra juli 1996 til marts 2000 blev 9.366 patienter randomiseret i det dobbeltblinde studie til 5 års behandling med tamoxifen eller anastrozol eller kombinationen af de to stoffer. Resultaterne er opgjort med 33, 47, 68 og 100 måneders observationstid^{25;34-36}. Ved den første analyse fandt man identiske resultater for tamoxifen-armen og armen med kombination af tamoxifen og anastrozol, for alle end-points, og de følgende opgørelser vedrører alene de 6.241 patienter, randomiseret til de to enkeltstof behandlinger. Ved 68 måneders opfølgningstid var der registreret 654 events i tamoxifen-gruppen og 575 i anastrozol-gruppen. Forskellen er signifikant ($p = 0,01$) med en HR på 0,87 (0,78 - 0,97). For den receptor-positive subpopulation (84 % af patienterne) var HR 0,83 (0,73 - 0,94), hvilket svarer til en absolut reduktion af recidivraten på 3,7 %. I den samme undergruppe sås en ikke signifikant forbedring af tid til fjernrecidiv (HR 0,84; 0,70 - 1,00). Risikoen for kontralateral brystkræft var reduceret med 42 % (12 - 62 %). I alt 831 dødsfald blev observeret. Der var ikke forskelle i overlevelsen (HR 0,97; 0,85 - 1,12; $p = 0,7$).

Med 100 måneders opfølgning²⁵ findes i den receptor-positive subpopulation fortsat en signifikant forbedring af sygdomsfrit interval (618 vs. 702 events, HR 0,85; 0,76 - 0,94; $p = 0,003$). Tid til fjernrecidiv er nu signifikant til fordel for anastrozol (305 vs. 357 events, HR 0,84; 0,72 - 0,97; $p = 0,022$). Der er fortsat ingen effekt på overlevelse (N = 472 vs. 477; HR 0,97; 0,86 - 1,11; $p = 0,7$).

BIG 1-98

Dette studie inkluderede postmenopausale kvinder med receptor-positiv sygdom. Studiet var dobbelt-blindt. I alt indgik 8.028 patienter. Fra 1998 til 2000 blev 1.828 randomiseret til 5 års monoterapi med henholdsvis tamoxifen (A) eller letrozol (B). Fra 1999 til 2003 blev yderligere 6.182 patienter randomiseret til de samme to behandlinger eller til sekventiel behandling med enten tamoxifen i 2 år efterfulgt af letrozol i 3 år (C), eller letrozol i 2 år efterfulgt af tamoxifen i 3 år (D). Den første analyse af studiet sammenligner letrozol med tamoxifen (arm A+C vs. arm B+D, idet arm C og D er censureret på tidspunkt for overkrydsning efter 2 år). Med 26,8 måneders opfølgning er der observeret 428 events i tamoxifen-gruppen mod 351 i letrozol-gruppen³⁷. Forskellen er signifikant med en HR på 0,81 (0,70 - 0,93; $p = 0,003$), hvilket svarer til en absolut forskel på 2,6 %. Der blev observeret en signifikant forskel til fordel for letrozol i tid til fjernrecidiv (HR 0,73; 0,60 - 0,88; $p = 0,001$). Risikoen for kontralateral brystkræft blev reduceret fra 0,7 til 0,4 % (p ikke angivet). Der er observeret 166 dødsfald i letrozol-gruppen mod 192 i tamoxifen-gruppen. Denne forskel er ikke signifikant (HR 0,86; 0,70 - 1,06; $p = 0,16$).

En analyse efter 51 måneders observationstid, som alene omfatter de 2 monoterapi-arme³⁸ bekræfter resultaterne efter 26 måneders opfølgning, idet der er en forbedret sygdomsfri overlevelse (352 vs. 418 events, HR 0,82; 0,71 - 0,95; $p = 0,007$) og en forlænget tid til fjernmetastaser (193 vs. 234 events, HR 0,81; 0,67 - 0,98; $p = 0,03$). Der er registreret 9 % reduktion af dødeligheden (194 vs. 211 events, HR 0,91; 0,75 - 1,11; $p = 0,35$). Grundet afblænding af studiet (se nedenfor) er resultaterne fra nyere opdateringer af monoterapi-armene påvirket af selektiv overkrydsning.

Studiet blev afblændet efter offentliggørelse af de første resultater, der viste behandlingseffekt til fordel for letrozol, hvilket medførte, at 25 % af patienterne i tamoxifen-armen valgte at krydse over til letrozol og var i denne behandling i median 18 måneder. De overkrydsede patienter var hyppigere node positive (47 % vs. 29 %) og havde en

større andel af tumorer over 2 cm (35 % vs. 26 %). Med 76 måneders opfølgning ses fortsat en signifikant forbedring af sygdomsfri overlevelse (509 vs. 565 events, HR 0,88; 0,78 – 0,99; p ikke angivet) og tid til fjernmetastaser (257 vs. 298 events, HR 0,85; 0,72 – 1,00; p ej angivet)²⁶. Endvidere ses en tendens i retning af en overlevelsesgevinst med letrozol (303 vs. 343 events, HR 0,87; 0,75 – 1,02; p ikke angivet). Disse resultater er opnået ved en intention-to-treat analyse, som disfavoriserer letrozol, idet tamoxifen-armen inkluderer patienter behandlet med letrozol efter afblænding af tamoxifen-armen. Resultaterne er endvidere præsenteret i henhold til en censureret analyse, som bortcensurerer de 25 % af patienterne, som er selektivt overkrydset. Denne analyse er til favør for letrozol-armen, idet patienter med recidiv før afblænding ikke er krydset over og derfor ikke censureret, og deres prognose er dårligere, men den er også til favør for tamoxifen, idet overvejende patienter med dårligere prognose er censureret. Endelig er den muligvis til disfavør for tamoxifen, idet det er mere sandsynligt, at patienter med bivirkninger på tamoxifen blev overkrydset, og det er muligvis de patienter, der har bedst gavn af tamoxifen^{39;40}. Ved censurerede analyser fandtes følgende værdier for de tre end-points: sygdomsfri overlevelse HR 0,84; 0,74 – 0,95, tid til fjernrecidiv HR 0,81; 0,68 – 0,96 og overlevelse HR 0,81; 0,69 – 0,94. Der er foretaget supplerende statistiske analyser (IPCW = inverse probability of censor weighting) for bedst muligt at justere for bias, forårsaget af overkrydsning, og at en del patienter ikke følger den behandling, de er allokeret til. Estimerne for sygdomsfri overlevelse giver i denne analyse en HR på 0,83; 0,74 – 0,94 og for overlevelse en HR 0,82; 0,70 – 0,95. Dette giver det mest realistiske estimat af, hvad effekten ville have været, hvis patienterne ikke selektivt var krydset over. Den større effekt af letrozol vs. tamoxifen er vist at være uafhængig af alderen⁴¹.

I en protokol-specifik analyse efter median 8.1 års opfølgning, 12 år efter påbegyndelse af studiet⁴², er der 2074 disease-free survival events blandt 8010 patienter og 1284 døde. I sammenligningen af 5 års tamoxifen vs. 5 års letrozol er den mediane opfølgning 8.7 år, og HR for sygdomsfri overlevelse (IPCW- cox model, hvor der tages højde for overkrydsning, se ovenfor) er nu 0,82 (95 % CI = 0,74-0,92), og HR for overlevelse 0,79 (0,69-0,90) til fordel for letrozol. I intention-to-treat - analyse er HR 0.86 for DFS og 0,87 for OS, p = 0,007 og 0,048. Der var signifikant bedre effekt af letrozol både hos node-positive og node-negative.

6.2.2.2 Meta-analyser af studierne med sekventiel behandling, switch-design

Tre forsøg anvendte den sekventielle behandling med switch design, dvs randomisering først efter 2-3 års tamoxifen, med randomisering mellem fortsat tamoxifen eller aromatasehæmmer (ARNO95, IES, ITA). Disse studier, samt ABCSG8, som anvendte sekvens-design, er inkluderet i en meta-analyse omfattende i alt 9.015 patienter. Seks år efter skift til aromatasehæmmer vs. tamoxifen findes i førstnævnte gruppe en reduktion i risikoen for recidiv på 3,5 % (12,6 % vs. 16,1 %) svarende til relativ reduktion på 29 % (p < 0,00001). Brystkræft dødeligheden var reduceret med 1,6 % (6,3 % vs. 8,0 %) svarende til en relativ reduktion på 22 % (p = 0,02)⁴³.

6.2.2.3 Aromatasehæmmere, effekt, sekventiel behandling, sekventiel design

Tre forsøg (ABCSG8, BIG1-98, TEAM) anvendte sekventiel behandling med sekvens-design dvs. randomisering up-front.

ABCSG8

En opdatering af ABCSG8 blev publiceret i 2009⁴⁴. Den viser med 72 måneders median opfølgning en signifikant forbedring af sygdomsfrit interval (HR 0,82; 0,68 – 0,99; p = 0,038) og overlevelse (HR 0,77; 0,61 – 0,97; p = 0,025) ved behandling med tamoxifen efterfulgt af anastrozol vs. 5 års tamoxifen behandling.

BIG 1-98

I den sekventielle del af BIG 1-98 studiet sammenlignes monoterapi med hhv. tamoxifen eller letrozol i 5 år med 5 års sekventiel behandling med de 2 stoffer. Disse studier er designet med henblik på at teste hypotesen at sekventiel behandling er mere effektiv end enkeltstofbehandling. Pga. de multiple mulige sammenligninger er resultaterne angivet med 99 % konfidensintervaller.

I analyserne angiver en HR over 1 en effekt til fordel for enkeltstofsbehandling. Præliminære data er præsenteret med 71 måneders opfølgning²⁶. Sammenlignet med tamoxifen i 5 år er ved ITT analyse fundet samme sygdomsfri overlevelse i den sekventielle tamoxifen efterfulgt af letrozol-gruppe (HR 0,95; 99 % CI 0,76 – 1,19). Analysen er dog kompliceret af, at 35 % af patienterne i tamoxifen-armen, efter afblænding af studiet i 2003, krydsede over til letrozol. Ved censurering af disse patienter på tidspunktet for overkrydsning fås en HR på 0,88 (99 % CI 0,70 – 1,11). Med den modsatte sekvens (letrozol efterfulgt af tamoxifen) er fundet en tendens til bedre sygdomsfri overlevelse med den sekventielle behandling i forhold til monoterapi med tamoxifen, men analysen er kompliceret af overkrydsning af 35 % af patienterne (HR i henhold til ITT analysen 0,87; 99 % CI 0,69 – 1,09 og ved censureret analyse 0,80; 99 % CI 0,63 – 1,01)²⁶.

Ved sammenligning mellem letrozol i 5 år med sekventiel behandling med tamoxifen i 2 år efterfulgt af letrozol i 3 år er der fundet en HR for sygdomsfrit interval på 1,05; 0,84 – 1,32. For overlevelsen er HR 1,13; 0,83 – 1,53 og for tid til fjernmetastaser 1,22; 0,88 – 1,69. Risikoen for en brystkræft event var reduceret ved behandling med monoterapi, efter 5 år absolut 2 % og relativt 20 %. Med den modsatte sekvens (letrozol i 2 år efterfulgt af tamoxifen i 3 år) er fundet en HR for sygdomsfri overlevelse på 0,96; 0,76 – 1,21, for overlevelse 0,90; 0,65 – 1,24 og for tid til fjernmetastaser 1,05; 0,75 – 1,47. Risikoen for en brystkræft event var efter 5 år ens i de to grupper. I modsætning til den opstillede hypotese var der således en tendens til bedre overlevelse (13 %) og forlænget tid til fjernmetastaser (22 %) ved monoterapi med letrozol sammenlignet med sekventiel behandling med tamoxifen efterfulgt af letrozol. Derimod tyder de foreløbige resultater på samme effekt af behandlingen med letrozol først efterfulgt af tamoxifen i forhold til letrozol alene. Styrken af sammenligningen tillader dog ikke konklusioner angående den optimale varighed af letrozol behandling, ligesom forskellig hyppighed af selektiv forlænget behandling med aromatasehæmmer i de to arme kan have introduceret bias.

I alt 6182 patienter indgik i analyse af de sekventielle arme med median follow-up på 8,0 år. Her sammenlignes de sekventielle arme, tamoxifen efterfulgt af letrozol og letrozol efterfulgt af tamoxifen med 5 års letrozol. Sekvens-behandling og rækkefølgen af sekvensen var ikke bedre end 5 års letrozol hvad angik den sygdomsfrie overlevelse, idet HR for tam + let = 1,07 (95 % CI = 0,92-1,25), og HR for let efterfulgt af tam = 1,06 (0,91-

1,23). Ved sammenligning af de to sekventielle behandlinger, let efterfulgt af tam vs. tam efterfulgt af let var der ingen forskel i sygdomsfri overlevelse, HR= 0,99 (95% CI = 0,85-1,14), eller i total overlevelse⁴². Studiet var designet til at vise om den sekventielle behandling var bedre end monoterapi, hvorfor der ikke kunne udføres analyser til at belyse om den sekventielle behandling er ækvivalent med monoterapi, eller om den ene sekvensstrategi er bedre end den anden.

Forsøg på at korrelere niveau af ER og PgR-expression, Ki-67 labelling index og HER-2 – ekspression til effekt af letrozol for at identificere subgrupper med særlig effekt af adjuverende letrozol frem for tamoxifen gav intet entydigt resultat⁴⁵. Ved kombination af klassiske kliniske prognostiske faktorer (størrelse, nodalstatus, grad) og markører til et sammensat prognostisk indeks kunne populationen inddeles i grupper med høj, intermediær og lav recidivrisiko. For gruppen med høj risiko var der størst effekt af 5 års monoterapi med letrozol, i den intermediære gruppe var der acceptabel effekt af monoterapi med letrozol eller kombinationsregimerne, og i gruppen med lav recidiv risiko var der ingen forskel i den estimerede 5-års DFS mellem de 4 arme⁴⁵.

TEAM

Dette studie inkluderede 9779 postmenopausale kvinder, ER-positive ved lokal analyse, medianalder 64 år til initialt 5 års exemestan vs. 5 års tamoxifen. Efter publikation af resultaterne fra IES blev designet ændret, således at kvinder randomiseret til tamoxifen efter 2,5 – 3 år skiftede til exemestan til i alt 5 års behandling. 18% i den sekventielle arm skiftede ikke behandling som planlagt. Randomiseringen var åben. Primært endepunkt var sygdomsfri overlevelse efter 2,75 og 5,0 år, regnet fra tidspunkt for randomisering; sekundært endepunkt total overlevelse. Andelen af patienter, der ikke fulgte den allokerede behandling i fem år var høj – 47 % af de, der var randomiseret til sekventiel behandling og 19% i den kontinuerte arm, ophørte med behandling af anden årsag end recidiv. På opgørelsetidspunkt er 20 % stadig on-study. Efter median 5,1 års opfølgning⁴⁶ var der ingen forskel i DSF og OS med DFS på 86 og 85 % (kontinuert vs. sekventiel behandling) og en HR på 0,97, 95% CI = 0,88-1,08. Efter fem år var 91 % af patienterne i live både i den kontinuerte og den sekventielle gruppe. Der var ingen forskel på effekt af behandlingen i subgrupper, men andelen med node-positiv sygdom er mindre i TEAM-studiet end i tilsvarende andre studier, andelen der har fået kemoterapi er større og populationen er ældre^{26;27}.

6.2.2.4 Aromatasehæmmere, effekt, forlænget behandling.

MA-17

MA-17 studiet inkluderede postmenopausale kvinder med receptor-positiv sygdom, som var recidivfri efter 5 års (4,5 - 6) behandling med tamoxifen. Studiet var dobbelt-blindt og placebokontrolleret. Fra august 1998 til september 2002 blev 5.187 patienter randomiseret til 5 års behandling med letrozol vs. placebo. Resultaterne er publiceret med hhv. 2,4 års (207 events) og 4,5 års (247 events) og 5,3 år (399 events) median opfølgningstid^{31;47;48}. Med 2,5 års observationstid er der observeret en signifikant forskel i sygdomsfri overlevelse til fordel for letrozol med HR på 0,58 (0,45 - 0,76; p < 0,001), hvilket svarer til en absolut forskel efter 4 år på 4,6 %. Den signifikante effekt sås uafhængigt af lymfeknudestatus og tidligere kemoterapi, omend der kun var signifikant effekt på overlevelsen blandt node positive patienter (HR: 0,61; CI95% 0,38-0,98, p=0,04)^{31,49}.

Risikoen for fjernmetastaser blev nedsat med 40 % (16 – 57; $p=0,002$). Risikoen for kontralateral cancer mammae blev reduceret med 37 %, hvilket ikke er signifikant (HR 0,63; 0,18 - 2,21; $p = 0,12$).

På basis af ovenstående resultater blev studiet i 2003 afblændet, og patienterne i placebo-gruppen blev tilbudt letrozol i 5 år⁴⁹. Blandt 2.594 patienter i placebo-gruppen fortsatte 804 med placebo (plac–plac), medens 1.579 blev overkrydset til letrozol (plac–let). Patienterne i sidstnævnte gruppe var yngre og havde bedre performance status, en større andel havde node-positiv sygdom og havde tidligere fået kemoterapi sammenlignet med plac-plac-gruppen. I multivariat analyser er der taget højde herfor. Efter en median opfølgning på 5,3 år fandtes en signifikant forbedring af sygdomsfri overlevelse og overlevelse uden fjernmetastaser med HR på hhv. 0,37; 0,23 – 0,69; $p < 0,0001$ og på 0,39; 0,20 – 0,74; $p = 0,004$ i plac-let-gruppen vs. plac-plac-gruppen.

- **Præmenopausale patienter, der efter fem års behandling med tamoxifen er blevet postmenopausale, anbefales yderligere fem års behandling med aromatasehæmmer (letrozol) hvis tumor var axillymfeknude positiv.**

I MA-17 studiet var 877 patienter præmenopausale på tidspunktet for primær diagnose (4.984 var postmenopausale på operationstidspunktet). Efter ca. fem års adjuverende behandling indgik disse patienter – den nu var blevet postmenopausale - i MA17. I et explorativt subgruppe studie blev effekten af forlænget antihormonel behandling med letrozol analyseret i relation til menopausestatus. Forlænget letrozol var signifikant bedre end placebo med hensyn til sygdomsfri overlevelse (DFS) hos både præmenopausale patienter (HR = 0,26, 95% CI 0,13–0,55; $P = 0,0003$) og postmenopausale patienter (HR = 0,67; 95% CI 0,51–0,89; $P = 0,006$). Ved test for interaktion (menopausestatus) var effekten på DFS statistisk signifikant størst i den præmenopausale gruppe ($P = 0,03$). Hos postmenopausale patienter sås effekt af forlænget letrozol hos både node negative og node positive patienter, medens effekten på DFS hos præmenopausale patienter var afgrænset til dem med axil-positive tumorer. Forlænget letrozol havde en tilsvarende – men ikke statistisk signifikant effekt – på overlevelsen hos både præmenopausale (HR 0,43 (95% CI 0,08-2,22)) og hos postmenopausale (HR 0,83 (95% CI 0,57-1,22)), og med størst effekt på de node positive³¹.

ABCSG 6A

Dette studie³² er en fortsættelse af studiet ABCSG 6, som randomiserede patienter til tamoxifen i 5 år eller tamoxifen i 5 år + aminogluthetimid de første 2 år. Blandt de, som var recidivfri i dette studie i 5 år ($N = 1.135$), blev 860 randomiseret i ABCSG 6A, heraf 470 til placebo og 390 til anastrozol i 3 år (manglende informeret samtykke fra 285 patienter). Med en median opfølgningstid på 62,3 måneder fandtes en signifikant reduktion i risikoen for recidiv i anastrozol-armen med HR på 0,32; 0,18 – 0,58; $p < 0,001$, men ingen effekt på overlevelsen (HR 0,89; 0,59 – 1,34; $p = 0,570$).

NSABP, B33

I dette studie³³ blev patienter, der var recidivfri efter 5 års adjuverende tamoxifen-behandling, randomiseret til 5 års behandling med exemestan vs. placebo. Planen var at rekruttere 3.000 patienter, men studiet måtte afblændes i oktober 2003 efter publikation af MA-17 studiet. På dette tidspunkt var kun 1.598 patienter indgået, 72 % randomiseret til

exemestan fortsatte med exemestan, medens 44 % i placebo-gruppen valgte at krydse over til exemestan. Med mediant 30 måneders opfølgning fandtes ikke signifikant forbedring af sygdomsfri overlevelse med HR på 0,68; CI ikke angivet; $p = 0,07$. Den absolutte reduktion var 2 % (89 % vs. 91 %). Risikoen for recidiv (lokalt, regionalt, modsidige bryst) var signifikant nedsat (94 % vs. 96 %) med en relativ risiko på 0,44; CI ikke angivet; $p = 0,004$.

6.2.2.5 Aromatasehæmmere, effekt, konklusioner

De refererede studier har undersøgt effekten af aromatasehæmmere givet på forskellige tidspunkter efter operation, og i alle tilfælde er behandlingen med aromatasehæmmer, alene eller i tillæg til tamoxifen, mere effektiv end behandling med tamoxifen alene.

Initial behandling

Der er der fundet signifikant forbedring i sygdomsfri overlevelse og tid til fjernmetastaser (ATAC, BIG 1-98). Reduktionen af risikoen for fjernmetastaser ses tidligt i BIG 1-98 og sent i ATAC. I BIG 1-98 ses endvidere overlevelsesevinst.

Sekvens behandling

En nyere metaanalyse har vist at sekventiel behandling med switch-design har signifikant effekt på både recidivfri overlevelse og på den specifikke brystkræftoverlevelse⁴³.

Forlænget behandling

I flere studier (MA-17, ABCSG 8, NSABP, B33) er vist en prognoseforbedring ved forlænget behandling med aromatasehæmmer. Disse resultater er dog ikke relevante for patienter med nydiagnostiseret sygdom, da studierne henvender sig til selekterede patienter, recidivfri efter forudgående 5 års tamoxifen behandling⁵⁰.

6.2.2.6 Bivirkninger

De foreliggende data viser, at aromatasehæmmere generelt tåles godt^{50;51}. Hvad angår akutte bivirkninger medfører behandling med aromatasehæmmere i forhold til tamoxifen, noget mindre hyppighed af hedeure, men større hyppighed af artralgi^{52;53}. Hvad angår de organrelaterede bivirkninger medfører behandlingen, i overensstemmelse med virkningsmekanismen, øget risiko for osteoporose og frakturer. Internationalt anbefales daglig tilskud af calcium og D vitamin. Kendt symptomatisk osteoporose kan dog betragtes som en relativ kontraindikation for behandling for aromatasehæmmere, med mindre der samtidigt påbegyndes behandling med bisphosphonat eller denosumab. Risikoen for tromboemboli er signifikant højere ved behandling med tamoxifen. Tidligere tromboemboliske tilfælde betragtes derfor som en relativ kontraindikation for behandling med tamoxifen. Risikoen for hypercholesterolemi og kardiotoxicitet øges ikke af behandlingen med aromatasehæmmere, men tamoxifen har i begge tilfælde en protektiv effekt⁵⁴⁻⁵⁶.

Indirekte sammenligninger mellem studierne vanskeliggøres af forskelle i designs. Således kan den forudgående behandling med tamoxifen i de sekventielle studier potentielt modificere langtidsbivirkninger af den efterfølgende behandling med aromatasehæmmer. Endvidere er registrering af bivirkninger inkonsistent i de forskellige studier. Kvalitativt og

kvantitativt synes der dog ikke at være forskelle i bivirkninger med de enkelte aromatasehæmmere, men endelig vurdering heraf afventer resultatet af pågående randomiserede studier (FACE, MA-27).

- **Ved behandling med aromatasehæmmer anbefales den at blive givet initialt.**

Det er vist, at risikoen for recidiv, specielt i form af fjernmetastaser, trods behandling med tamoxifen er speciel høj 2 – 4 år efter operation⁵⁷, hvilket giver rationale for at tidlig anvendelse af en aromatasehæmmer behandling er mere effektiv end tamoxifen. Disse overvejelser er også i overensstemmelse med resultaterne i nogle af de foreliggende undersøgelser, og anbefalingen om primær aromatasehæmmer behandling er i overensstemmelse med St. Gallen konsensus konferencen fra 2009^{1;2}. Dog er der i det nyligt publicerede TEAM-studie ingen forskel mellem exemestan givet kontinuert i 5 år, eller sekvensbehandling med 2,5-3 års tamoxifen efterfulgt af 2,5-2 års exemestan⁴⁶. Ligeså kunne man i BIG 1-98 hverken påvise en forskel mellem letrozol monoterapi og de sekventielle arme og mellem de sekventielle arme indbyrdes⁴².

- **Letrozol anbefales som aromatasehæmmer.**

Blandt de tre aromatasehæmmere, som er anvendt initialt overfor tamoxifen, anastrozol letrozol og exemestan, anbefales letrozol.

Letrozol vides at være signifikant mere potent end anastrozol hvad angår suppression af aromataseaktivitet og hermed suppression af cirkulerende og intratumoral østrogen⁵⁸. De endelige svar, hvorvidt dette er relateret til større effekt og eventuelt flere bivirkninger af letrozol, afventer resultatet af et pågående randomiseret forsøg (FACE), som sammenligner letrozol med anastrozol hos postmenopausale patienter med node-positiv, receptor-positiv sygdom.

Foreløbige resultater, der foreløbigt kun foreligger i abstract form antyder dog, at den kliniske effekt af adjuverende anastrozol og exemestan er af samme størrelsesorden (NCIC CGT MA.27)⁵⁹ ligesom et neoadjuverende studie med letrozol vs. anastrozol vs. exemestan ikke har vist klinisk forskel på de tre aromatasehæmmere⁶⁰.

Der foreligger evidens fra direkte og indirekte sammenligninger for, at letrozol's højere potens er relateret til større effekt. Direkte sammenligninger ved 2. linie behandling har således vist, at letrozol (aromatasehæmning på ca. 99 %) er signifikant mere effektivt end aminoglutetimid (hæmning ca. 90 %) i alle end points⁶¹, samt at letrozol er signifikant mere effektivt end anastrozol (hæmning ca. 97 %), hvad angår responsrate (men dog ikke i det primære end point TTP)⁶².

Ved 1. linie behandling af metastaserende sygdom er letrozol signifikant mere effektivt end tamoxifen (responsrate, tid til progression), mens effekten af anastrozol og tamoxifen er sammenlignelige^{63;64}. Tilsvarende er der ved neoadjuverende behandling fundet signifikant forskel i responsrate til fordel for letrozol sammenlignet med tamoxifen, mens responsraten af anastrozol og tamoxifen er ens^{65;66}. Ved adjuverende behandling er der fundet en signifikant forbedring af sygdomsfri overlevelse med både anastrozol og letrozol sammenlignet med tamoxifen - med letrozol er der tillige fundet en tidlig reduktion af risikoen for fjernmetastaser samt en signifikant reduktion af dødeligheden, mens der med

anastrozol først sent (efter mediant 100 måneder) er set en signifikant reduktion af risikoen for fjernmetastaser og ingen effekt på overlevelsen.

Hvad angår bivirkninger afventes resultatet af FACE studiet, men ifølge indirekte sammenligninger synes der ikke at være kvantitative eller kvalitative forskelle mellem de 2 aromatasehæmmere.

- **5 års behandling anbefales med letrozol.**

Det vides endnu ikke med sikkerhed, om behandling med letrozol skal gives i 5 år eller eventuelt i en kortere periode (f.eks. to år) eller eventuelt i længere tid. Styrken i den foreliggende sammenligning er ikke tilstrækkelig stor til at det kan konkluderes, at 2 års behandling efterfulgt af 3 års tamoxifen er lige så effektiv som 5 års letrozol.

På nuværende tidspunkt er anbefalingen derfor:

- 5 års aromatasehæmmer behandling med letrozol.
 - 10 års behandling med tamoxifen, hvis der foreligger kontraindikation mod aromatasehæmmer behandling. Der bør informeres om 10 års behandling med tamoxifen under individuelt hensyn til bivirkninger og forventet effekt.
- **Tilbud om DXA-skanning og relevant intervention i henhold til T-score anbefales til patienter i aromatasehæmmerbehandling.**

Lægemedelstyrelsen anerkender behandling med aromatasehæmmere som en risikofaktor, der berettiger til enkelttilskud til behandling med lægemidler mod osteoporose. Udredning, behandling og kontrol er samlet i Dansk Knoglemedicinsk Selskabs vejledning til udredning og behandling af osteoporose^{67;68}. Behandling og kontrol kan varetages af egen læge i henhold til almindelige retningslinier for forebyggelse og behandling af osteoporose.

- **Aromatasehæmmerbehandling anbefales ikke til præmenopausale kvinder.**

Anvendelse af aromatasehæmmere hos præmenopausale er kontraindiceret pga. uforudsigelig effekt på østrogenproduktionen og på grund af hypotetisk risiko for ovariecyster^{69;70}. Det skyldes, at præmenopausale har en fungerende hypofyse-gonade akse med risiko for positiv feedback via FSH og LH.

- **Anbefalingen af tamoxifen eller aromatasehæmmere er uafhængig af, om patienten tidligere har modtaget strålebehandling eller kemoterapi.**
- **Endokrin behandling bør først starte efter afsluttet kemoterapi.**

I EBCTCG 2000 var der en udtalt effekt af 5 års tamoxifen hos patienter, der også modtog kemoterapi. Det samme er fundet i studier med initial behandling med aromatasehæmmere. Antiøstrogenbehandling påvirker celledelingen og kan derfor muligvis reducere effekten af samtidig strålebehandling eller kemoterapi. Disse teoretiske overvejelser kan derfor tale for at vente med start af endokrin behandling, til anden

behandling er afsluttet. Sekventiel behandling med kemoterapi efterfulgt af tamoxifen har endvidere i et randomiseret forsøg medført længere tid til recidiv end samtidig behandling, HR = 0,84, p= 0,06⁷¹.

Reference List

- (1) Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. *Ann Oncol* 2009; 20(8):1319-1329.
- (2) Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thurlimann B, Senn HJ. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 2011.
- (3) Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *The Lancet* 2005; 365(9472):1687-1717.
- (4) Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, Darby S et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011; 378(9793):771-784.
- (5) Harnett A, Smallwood J, Titshall V, Champion A. Diagnosis and treatment of early breast cancer, including locally advanced disease - summary of NICE guidance. *BMJ* 2009; 338.
- (6) Carlson RW, Allred DC, Anderson BO, Burstein HJ, Carter WB, Edge SB et al. Breast cancer. Clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2009; 7(2):122-192.
- (7) Aebi S, Davidson T, Gruber G, Cardoso F, On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2011; 22(suppl 6):vi12-vi24.
- (8) Burstein HJ, Prestrud AA, Seidenfeld J, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline: update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(23):3784-3796.
- (9) Mouridsen HT, Andersen AP, Brincker H, Dombernowsky P, Rose C, Andersen KW. Adjuvant tamoxifen in postmenopausal high-risk breast cancer patients: present status of Danish Breast Cancer Cooperative Group trials. *NCI Monogr* 1986;(1):115-118.
- (10) Mouridsen HT, Rose C, Overgaard M, Dombernowsky P, Panduro J, Thorpe S et al. Adjuvant treatment of postmenopausal patients with high risk primary breast

cancer. Results from the Danish adjuvant trials DBCG 77 C and DBCG 82 C. *Acta Oncol* 1988; 27(6A):699-705.

- (11) Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, Luschin-Ebengreuth G, Heck D, Menzel C et al. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 62-month follow-up from the ABCSG-12 randomised trial. *The Lancet Oncology* 2011; 12(7):631-641.
- (12) Sacco M, Valentini M, Belfiglio M, Pellegrini F, De BG, Franciosi M et al. Randomized trial of 2 versus 5 years of adjuvant tamoxifen for women aged 50 years or older with early breast cancer: Italian Interdisciplinary Group Cancer Evaluation Study of Adjuvant Treatment in Breast Cancer 01. *J Clin Oncol* 2003; 21(12):2276-2281.
- (13) Rutqvist LE, Johansson H. Long-term follow-up of the randomized Stockholm trial on adjuvant tamoxifen among postmenopausal patients with early stage breast cancer. *Acta Oncol* 2007; 46(2):133-145.
- (14) Preliminary results from the cancer research campaign trial evaluating tamoxifen duration in women aged fifty years or older with breast cancer. Current Trials working Party of the Cancer Research Campaign Breast Cancer Trials Group. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88(24):1834-1839.
- (15) Stewart HJ, Forrest AP, Everington D, McDonald CC, Dewar JA, Hawkins RA et al. Randomised comparison of 5 years of adjuvant tamoxifen with continuous therapy for operable breast cancer. The Scottish Cancer Trials Breast Group. *Br J Cancer* 1996; 74(2):297-299.
- (16) Fisher B, Dignam J, Bryant J, DeCillis A, Wickerham DL, Wolmark N et al. Five versus more than five years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen receptor-positive tumors. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88(21):1529-1542.
- (17) Tormey DC, Gray R, Falkson HC. Postchemotherapy adjuvant tamoxifen therapy beyond five years in patients with lymph node-positive breast cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88(24):1828-1833.
- (18) Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013;381:805-16.
- (19) Gray RG. aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. *ASCO Meeting Abstracts* 2013; LBA #5.;
- (20) Cuzick J, Ambrosine L, Davidson N, Jakesz R, Kaufmann M, Regan M et al. Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-

analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. *Lancet* 2007; 369:1711-1723.

- (21) Goel S, Sharma R, Hamilton A, Beith J. LHRH agonists for adjuvant therapy of early breast cancer in premenopausal women. Goel Shom , Sharma Rohini , Hamilton Anne , Beith Jane LHRH agonists for adjuvant therapy of early breast cancer in premenopausal women *Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews* 2009 Issue 4 John Wiley & Sons , Ltd Chichester, UK DOI : 10 1002 /1 2009.
- (22) Adjuvant ovarian ablation versus CMF chemotherapy in premenopausal women with pathological stage II breast carcinoma: the Scottish trial. Scottish Cancer Trials Breast Group and ICRF Breast Unit, Guy's Hospital, London. *Lancet* 1993; 341(8856):1293-1298.
- (23) Ejlertsen B, Jensen MB, Mouridsen HT, Andersen J, Cold S, Jakobsen E et al. DBCG trial 89B comparing adjuvant CMF and ovarian ablation: similar outcome for eligible but non-enrolled and randomized breast cancer patients. *Acta Oncol* 2008; 47(4):709-717.
- (24) Davidson NE, O'Neill AM, Vukov AM, Osborne CK, Martino S, White DR et al. Chemoendocrine therapy for premenopausal women with axillary lymph node-positive, steroid hormone receptor-positive breast cancer: results from INT 0101 (E5188). *J Clin Oncol* 2005; 23(25):5973-5982.
- (25) Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *The Lancet Oncology* 2008; 9(1):45-53.
- (26) Mouridsen H, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, Thurlimann B, Paridaens R, Smith I et al. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 361(8):766-776.
- (27) van de Velde CJ, Rea D, Seynaeve C, Putter H, Hasenburg A, Vannetzel JM et al. Adjuvant tamoxifen and exemestane in early breast cancer (TEAM): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011; 377(9762):321-331.
- (28) Boccardo F, Rubagotti A, Guglielmini P, Fini A, Paladini G, Mesiti M et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer. Updated results of the Italian tamoxifen anastrozole (ITA) trial. *Ann Oncol* 2006; 17 Suppl 7:vii10-vii14.
- (29) Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF, Paridaens R, Coleman RE, Jones SE et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *The Lancet* 2007; 369(9561):559-570.
- (30) Jakesz R, Jonat W, Gnant M, Mittlboeck M, Greil R, Tausch C et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to

anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *The Lancet* 2005; 366(9484):455-462.

- (31) Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Livingston RB et al. Impact of premenopausal status at breast cancer diagnosis in women entered on the placebo-controlled NCIC CTG MA17 trial of extended adjuvant letrozole. *Ann Oncol* 2013;24:355-61
- (32) Jakesz R, Greil R, Gnant M, Schmid M, Kwasny W, Kubista E et al. Extended Adjuvant Therapy With Anastrozole Among Postmenopausal Breast Cancer Patients: Results From the Randomized Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a. *Journal of the National Cancer Institute* 2007; 99(24):1845-1853.
- (33) Mamounas EP, Jeong JH, Wickerham DL, Smith RE, Ganz PA, Land SR et al. Benefit From Exemestane As Extended Adjuvant Therapy After 5 Years of Adjuvant Tamoxifen: Intention-to-Treat Analysis of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-33 Trial. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26(12):1965-1971.
- (34) Baum M, Buzdar A, Cuzick J, Forbes J, Houghton J, Howell A et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer: results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial efficacy and safety update analyses. *Cancer* 2003; 98(9):1802-1810.
- (35) Buzdar AU. The ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial: an update. *Clin Breast Cancer* 2004; 5 Suppl 1:S6-S12.
- (36) Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *The Lancet* 2005; 365(9453):60-62.
- (37) A Comparison of Letrozole and Tamoxifen in Postmenopausal Women with Early Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 2005; 353(26):2747-2757.
- (38) Coates AS, Keshaviah A, Thurlimann B, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol* 2007; 25(5):486-492.
- (39) Goetz MP, Rae JM, Suman VJ, Safgren SL, Ames MM, Visscher DW et al. Pharmacogenetics of tamoxifen biotransformation is associated with clinical outcomes of efficacy and hot flashes. *J Clin Oncol* 2005; 23:9312-9318.
- (40) Lynn Henry N, Rae J, Li L, Azzouz F, Skaar T, Desta Z et al. Association between CYP2D6 genotype and tamoxifen-induced hot flashes in a prospective cohort. *Breast Cancer Research and Treatment* 2009; 117(3):571-575.

- (41) Colleoni M, Giobbie-Hurder A, Regan MM, Thurlimann B, Mouridsen H, Mauriac L et al. Analyses adjusting for selective crossover show improved overall survival with adjuvant letrozole compared with tamoxifen in the BIG 1-98 study. *J Clin Oncol* 2011; 29(9):1117-1124.
- (42) Regan MM, Neven P, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, Ejlertsen B, Mauriac L et al. Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1-98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up. *Lancet Oncol* 2011; 12(12):1101-1108.
- (43) Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, Coates A, Forbes J, Bliss J et al. Meta-Analysis of Breast Cancer Outcomes in Adjuvant Trials of Aromatase Inhibitors Versus Tamoxifen. *J Clin Oncol* 2010; 28(3):509-518.
- (44) Jakesz R, Gnant M, Griel R, Tausch C, Samonigg H, Kwasny W et al. Tamoxifen and anastrozole as a sequencing strategy in postmenopausal women with hormone-responsive early breast cancer: updated data from the Austrian breast and colorectal cancer study group trial 8. *Cancer Research* 2009; 69(2 Supplement):14.
- (45) Viale G, Regan MM, Dell'Orto P, Mastropasqua MG, Maiorano E, Rasmussen BB et al. Which patients benefit most from adjuvant aromatase inhibitors? Results using a composite measure of prognostic risk in the BIG 1-98 randomized trial. *Ann Oncol* 2011; 22(10):2201-2207.
- (46) van de Velde CJ, Rea D, Seynaeve C, Putter H, Hasenburg A, Vannetzel JM et al. Adjuvant tamoxifen and exemestane in early breast cancer (TEAM): a randomised phase 3 trial. *The Lancet* 2011; 377(9762):321-331.
- (47) Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349(19):1793-1802.
- (48) Goss PE, Muss HB, Ingle JN, Whelan TJ, Wu M. Extended adjuvant endocrine therapy in breast cancer: current status and future directions. *Clin Breast Cancer* 2008; 8(5):411-417.
- (49) Goss PE, Ingle JN, Pater JL, Martino S, Robert NJ, Muss HB et al. Late extended adjuvant treatment with letrozole improves outcome in women with early-stage breast cancer who complete 5 years of tamoxifen. *J Clin Oncol* 2008; 26(12):1948-1955.
- (50) Lin NU, Winer EP. Advances in Adjuvant Endocrine Therapy for Postmenopausal Women. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26(5):798-805.
- (51) Whelan TJ, Pritchard KI. Managing patients on endocrine therapy: focus on quality-of-life issues. *Clin Cancer Res* 2006; 12(3 Pt 2):1056s-1060s.

- (52) Whelan TJ, Goss PE, Ingle JN, Pater JL, Tu D, Pritchard K et al. Assessment of quality of life in MA.17: a randomized, placebo-controlled trial of letrozole after 5 years of tamoxifen in postmenopausal women. *J Clin Oncol* 2005; 23(28):6931-6940.
- (53) Muss HB, Tu D, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Pater JL et al. Efficacy, toxicity, and quality of life in older women with early-stage breast cancer treated with letrozole or placebo after 5 years of tamoxifen: NCIC CTG intergroup trial MA.17. *J Clin Oncol* 2008; 26(12):1956-1964.
- (54) Mouridsen HT. Incidence and management of side effects associated with aromatase inhibitors in the adjuvant treatment of breast cancer in postmenopausal women. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(8):1609-1621.
- (55) Mouridsen H, Keshaviah A, Coates AS, Rabaglio M, Castiglione-Gertsch M, Sun Z et al. Cardiovascular adverse events during adjuvant endocrine therapy for early breast cancer using letrozole or tamoxifen: safety analysis of BIG 1-98 trial. *J Clin Oncol* 2007; 25(36):5715-5722.
- (56) Herrington DM, Klein KP. Effects of SERMs on important indicators of cardiovascular health: lipoproteins, hemostatic factors, and endothelial function. *Womens Health Issues* 2001; 11(2):95-102.
- (57) Mansell J, Monypenny IJ, Skene AI, Abram P, Carpenter R, Gattuso JM et al. Patterns and predictors of early recurrence in postmenopausal women with estrogen receptor-positive early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 117(1):91-98.
- (58) Geisler J, Helle H, Ekse D, Duong NK, Evans DB, Nordbo Y et al. Letrozole is superior to anastrozole in suppressing breast cancer tissue and plasma estrogen levels. *Clin Cancer Res* 2008; 14(19):6330-6335.
- (59) Goss PE, Ingle JN, Martino S. Outcomes of women who were premenopausal at diagnosis of early stage breast cancer in the NCIC CGT MA17 Trial. Presented at the San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, Texas 8-12 December 2010 Abstr. S 1-1. *Cancer Research Supplement* 2010;S 1-1.
- (60) Ellis M, Suman VJ, Hoog J, Lin Lea. [S1-2] ACOSOG Z1031: A Randomised Neoadjuvant Comparison between Letrozole (LET), Anastrozole (ANA) and Exemestane (EXE) for postmenopausal Women with ER Rich Stage 2/3 Breast Cancer: Biomarker Outcomes and the Predictive Value of the Baseline PAM50 Basen Intrinsic Subtype. *Cancer Research Supplement* 2010.
- (61) Gershanovich M, Chaudri HA, Campos D, Lurie H, Bonaventura A, Jeffrey M et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor: randomised trial comparing 2.5 mg daily, 0.5 mg daily and aminoglutethimide in postmenopausal women with advanced breast cancer. Letrozole International Trial Group (AR/BC3). *Ann Oncol* 1998; 9(6):639-645.

- (62) Rose C, Vtoraya O, Pluzanska A, Davidson N, Gershanovich M, Thomas R et al. An open randomised trial of second-line endocrine therapy in advanced breast cancer. comparison of the aromatase inhibitors letrozole and anastrozole. *Eur J Cancer* 2003; 39(16):2318-2327.
- (63) Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Perez-Carrion R, Boni C, Monnier A et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2001; 19(10):2596-2606.
- (64) Bonneterre J, Buzdar A, Nabholz JM, Robertson JF, Thurlimann B, von EM et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy in hormone receptor positive advanced breast carcinoma. *Cancer* 2001; 92(9):2247-2258.
- (65) Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, Llombart-Cussac A, Eremin J, Vinholes J et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol* 2001; 12(11):1527-1532.
- (66) Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Blohmer JU et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol* 2005; 23(22):5108-5116.
- (67) Dansk KnogleMedicinsk Selskab. Vejledning til udredning og behandling af osteoporose. http://www.dkms.dk/PDF/DKMS_Osteoporose_2009.pdf 2009.
- (68) Eiken PA, Hansen M, Kristensen B, Langdahl BL, Abrahamsen B. [Diagnosis and treatment of osteoporosis in nonmetastatic breast cancer]. *Ugeskr Laeger* 2011; 173(8):577-581.
- (69) Dowsett M, Haynes BP. Hormonal effects of aromatase inhibitors: focus on premenopausal effects and interaction with tamoxifen. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003; 86(3-5):255-263.
- (70) Dowsett M, Folkerd E, Doody D, Haynes B. The biology of steroid hormones and endocrine treatment of breast cancer. *Breast* 2005; 14(6):452-457.
- (71) Albain KS, Barlow WE, Ravdin PM, Farrar WB, Burton GV, Ketchel SJ et al. Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrine-responsive, node-positive breast cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet* 2009; 374(9707):2055-2063.

6.3 HER2-rettet behandling til patienter med HER-2 positiv operabel brystkræft

6.3.1 Resumé af DBCG's anbefalinger

Formål

At sikre alle patienter med operabel brystkræft tilbud om en optimal systemisk behandling.

Metode

Retningslinier udarbejdet på basis af en gennemgang af litteraturen.

Rekommandationer

- Et års behandling med trastuzumab givet ugentligt eller hver 3. uge konkommittant til taxanbaseret og sekventielt til anthracyklinbaseret kemoterapi anbefales til patienter med operabel HER-2 positiv brystkræft.
- Effekt af trastuzumab er i randomiserede forsøg vist hos patienter med tumorer der har 3+ overexpression af HER2 og/eller med tumorer der har en ratio af HER2/CEP17 kopital ≥ 2.0 .
- Trastuzumab kan administreres som en i.v. infusion eller som en subcutan injektion.
- Trastuzumab bør pga. en uacceptabel høj frekvens af kardiotoxicitet ikke gives i kombination med antracycliner.
- Andre HER2-rettede terapier end trastuzumab kan ikke anbefales til patienter med tidlig HER2-positiv brystkræft.

6.3.2 Baggrund for anbefalingerne

Trastuzumab (Herceptin®) er et humaniseret murint monoklonalt antistof rettet mod den ekstracytoplasmatiske del af human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2). HER2 er overeksprimeret (eller genet, som koder for receptoren amplificeret) hos ca. 15% af brystkræfttilfælde. HER2-status kan bestemmes ved immunohistokemi (overekspression) eller FISH-analyse (amplifikation) på formalinfikseret og parafinindstøbt tumurvæv.

Ved behandling af patienter med HER2-positiv metastaserende brystkræft er i randomiserede forsøg vist, at tillæg af trastuzumab til kemoterapi (1,2) og til antihormonal behandling (hos patienter med HER2-positiv og østrogenreceptorpositiv brystkræft) (3) signifikant forlænger tid til progression eller progressionsfri overlevelse og i nogle forsøg total overlevelse. Bivirkningsprofilen har været acceptabel, og trastuzumab har siden 2000 været bredt anvendt til behandling af patienter med HER2-positiv metastaserende brystkræft.

- **Et års behandling med trastuzumab givet ugentligt eller hver 3. uge konkommittant til taxanbaseret og sekventielt til anthracyklinbaseret kemoterapi anbefales til patienter med operabel HER-2 positiv brystkræft.**

Trastuzumab er undersøgt som adjuverende behandling i tillæg til adjuverende kemoterapi og eventuelt endokrin terapi og radioterapi i fire større og to mindre forsøg.

I USA er foretaget to forsøg, som er analyseret kombineret (4). I det ene forsøg modtog

patienter med HER-2 positiv operabel brystkræft adjuverende kemoterapi med AC 4 serier hver 3. uge efterfulgt af paclitaxel 4 serier hver 3. uge. Ved randomisering modtog patienterne yderligere trastuzumab i et år givet ugentligt sekventielt til paclitaxel eller ej. I det andet forsøg bestod kemoterapi af 4 serier AC hver 3. uge efterfulgt af 12 serier paclitaxel givet ugentligt. Ved randomisering modtog patienter trastuzumab eller ej som i det første forsøg. Patienterne modtog herudover endokrin og radioterapi i henhold til vanlig praksis. I den kombinerede analyse er de eksperimentelle arme og kontrolarmene slået sammen. Der indgik i alt 3.369 patienter. 50 % var under 50 år, 16 % var ældre end 59 år. 55 % havde hormonreceptorpositiv tumor. 15 % havde N0 tumor. 20,4% af patienter i kontrolgruppen modtog efter at resultatet af den første interimanalyse af studiet var præsenteret i 2005 trastuzumab. Efter median observationstid på 8,4 år fandtes hazard ratio (HR) for sygdomsfri overlevelse (DFS) at være 0,60 (95 % CI 0,53 - 0,68) og for overlevelse (OS) HR 0,63 (0,54 - 0,73). Efter 10 år var 84,0 % hhv. 75,2 % i live. I subgruppe-analyser fandtes, at effekten af trastuzumab på HR for OS var uafhængig af nodalstatus, tumorstørrelse, malignitetsgrad, alder og hormonreceptorstatus.

I et multinationalt forsøg (HERA) (5) blev patienter med HER-2 positiv operabel brystkræft efter at have modtaget adjuverende kemoterapi i henhold til lokal praksis randomiseret til enten kontrol eller et eller to års behandling med trastuzumab givet ugentligt sekventielt til kemoterapi og eventuel strålebehandling. Endokrin terapi blev givet i henhold til lokal praksis. I sammenligningen mellem trastuzumab i et år versus kontrol indgik hhv. 1699 og 1703 patienter. Median alder var 49 år. 16 % var ældre end 59 år. Ca. 52 % havde hormonreceptorpositiv tumor. 33 % havde N0 tumor og 15 % havde Nx tumor (præoperativ kemoterapi). 68 % modtog antracyclinholdig kemoterapi uden taxan og 26 % modtog såvel antracyclin- som taxan-holdig kemoterapi. Blandt patienter i kontrolgruppen (randomiseret til ikke at modtage trastuzumab) modtog 52,2% efterfølgende præsentationen af resultaterne af den første interimsanalyse i 2005 alligevel trastuzumab i et eller to år. Efter median observationstid på otte år fra randomisering var HR for DFS 0,76 ($P < 0,001$) og for OS 0,76 ($P = 0,0005$). I tidligere analyser er i subgruppe-analyser fundet, at effekten af trastuzumab på HR for DFS var uafhængig af nodalstatus, alder, hormonreceptorstatus og arten af kemoterapi (6).

I BCIRG-studiet (7) randomiseredes patienter med HER-2 positiv operabel brystkræft til enten 1) adjuverende kemoterapi med AC 4 serier givet hver 3. uge efterfulgt af paclitaxel 4 serier givet hver 3. uge; 2) den samme kemoterapi med tillæg af trastuzumab givet ugentligt i et år konkommittant og sekventielt til paclitaxel; eller 3) docetaxel + carboplatin 6 serier givet hver 3. uge samt et års behandling med trastuzumab givet konkommittant og sekventielt til kemoterapi. Der indgik 3.222 patienter. Ca. 52 % var under 50 år. 54 % havde hormonreceptorpositiv tumor. 29 % havde N0 tumor. Der forekom ingen overkrydsning i dette forsøg. Efter median observationstid på 5,4 år fandtes for arm 2 hhv. arm 3 HR for DFS at være 0,64 ($p < 0,001$) og 0,75 ($p = 0,04$). HR for OS var 0,63 ($p < 0,001$) og 0,77 ($p = 0,04$). Effekten på DFS og OS fandtes uafhængig af tumorstørrelse, hormonreceptorstatus og nodalstatus.

I et mindre finsk forsøg (8) blev patienter med operabel brystkræft randomiseret til at modtage enten 3 serier kemoterapi med docetaxel givet hver 3. uge eller 9 serier vinorelbine givet ugentligt, i begge arme efterfulgt af 3 serier kemoterapi med cyklofosamid + epirubicin + fluorouracil. Blandt patienter med HER-2 positiv sygdom randomiseredes yderligere mellem trastuzumab i 9 uger givet ugentligt sammen med

docetaxel eller vinorelbine eller ej. Der indgik 232 patienter i randomiseringen mellem trastuzumab eller ej. Medianalder var ca. 50 år. Ca. 47 % havde hormonreceptorpositiv sygdom. Ca. 16 % havde N0 tumor. Efter median observationstid på 5 år fandtes HR for DFS 0,65 (0,38 – 1,12) og for OS 0,55 (0,2716 - 1,11) (baseret på 12 hhv. 21 dødsfald). Effekten var uafhængig af nodalstatus. Behandlingstiden med trastuzumab var således væsentligt kortere i det finske studie (9 uger) end i alle andre studier (et år). Endelig blev i det franske PACS-04-studie patienter med stadium II brystkræft randomiseret til at modtage adjuverende seks serier FEC eller docetaxel+epirubicin. Patienter med HER2-positiv brystkræft (i alt 528) blev yderligere randomiseret til at modtage trastuzumab i et år (givet sekventielt til kemoterapi) eller observation. Med median opfølgning i fire år fandtes HR for DFS hhv. OS at være 0,86 (0,61 - 1,22) og 1,27 (0,68 - 2,38) (9).

Behandling med trastuzumab administreret hver 3. uge, med en højere dosis, har vist samme effektivitet og bivirkningsprofil som ugentlig behandling hos kvinder med metastatisk HER2-positiv sygdom (10).

I det ene af de to amerikanske studier, NCCTG N9831, blev patienter randomiseret til at modtage den eksperimentelle trastuzumabholdige behandling enten efter afsluttet kemoterapi eller samtidig med taxanholdig kemoterapi og bagefter til samlet varighed af trastuzumab i begge arme på 12 måneder. Med median opfølgning på seks år blandt 1.903 patienter var HR for DFS 0,77 (99,9 % CI 0,53-1,11; $p = 0,0216$) (d.v.s. en 23 % risikoreduktion til fordel for konkurrent behandling). Resultatet var formelt ikke statistisk signifikant, fordi grænsen for statistisk signifikans var fastsat til 0,00116. Efter fem år var DFS 84,4 % vs 80,1 %. HR for OS var 0,78 (95 % CI 0,58 - 1,05; $p = 0,102$) (11). I en Cochrane metaanalyse af publicerede data er denne stærke tendens, til at samtidig administration af trastuzumab og kemoterapi er mere effektiv end sekventiel, blevet bekræftet, idet der for konkurrente forsøg samlet fandtes en signifikant forbedring af DFS, hvilket ikke var tilfældet for de to sekventielle forsøg (12).

I de store forsøg var behandlingsvarigheden af trastuzumab arbitrært valgt at være et år. I HERA studiet indgik imidlertid også en tredje randomiseringsarm, nemlig to års behandling med trastuzumab. Med otte års median observationstid fandtes i sammenligning med et års behandling blandt 3105 patienter, som var i live og recidivfri efter et års trastuzumabbehandling at HR for DFS var 0,99 (0,85-1,14) og for OS 1,05 (0,86-1,28). Der fandtes blandt patienter med hormonreceptornegativ tumor en ikke-signifikant tendens til, at to års behandling var mere effektiv end et år i de første år (5).

I PHARE-studiet udført i Frankrig (15) blev patienter med HER2-positiv tidlig brystkræft, som havde modtaget adjuverende kemoterapi og seks måneders behandling med trastuzumab (ca. halvdelen givet konkurrent med kemoterapi og halvdelen sekventielt) randomiseret til at ophøre med trastuzumab eller til at fuldende et års behandling. Blandt 3.384 patienter fulgt mediant 3,5 år fandtes HR for DFS at være 1,28 (1,05-1,56) til fordel for langvarig behandling. I henhold til studiets design var dette resultat ikke statistisk signifikant forskelligt fra, at der ingen forskel var, men det kan antages, at med forlænget opfølgningstid vil forskellen blive signifikant.

- **Effekt af trastuzumab er i randomiserede forsøg vist hos patienter med tumorer der har 3+ overexpression af HER2 og/eller med tumorer der har en ratio af HER2/CEP17 kopital ≥ 2.0 .**

Effekten af adjuverende trastuzumab er vist i randomiserede forsøg der har udvalgt de deltagende patienter på baggrund af at disse havde tumorer der enten viste udtalt overekspression af HER2 (dvs. klassificeret som 3+) eller at der i tumorerne blev vist en ratio ≥ 2.0 mellem antal HER2 kopier og centromer 17 kopier (amplifikation) (13,14).

Andre kriterier for HER2 positivitet har i længere eller kortere tid været brugt internationalt, men DBCG's medicinske udvalg har fastholdt de kriterier som blev brugt i de randomiserede forsøg. Et eksempel på hvorledes kriterierne for klassifikation af HER2 status kan modificeres er i efteråret 2013 publiceret i fællesskab af ASCO og CAP (22). Forslaget fra ASCO/CAP medfører, at en mindre gruppe patienter vil udkomme med et tvetydigt HER2-status resultat – nemlig patienter med HER2 (2+) tumorer OG "FISH single probe" resultatet: Gennemsnit HER2 kopi nummer ≥ 4.0 og < 6.0 eller "FISH dual probe": HER2/CEP17 ratio < 2.0 ; gennemsnit HER2 kopi nummer ≥ 4.0 og < 6.0). Årsagen til at ASCO/CAP har udarbejdet de modificerede retningslinjer er at kvaliteten på HER2 testning varierer betydeligt mellem laboratorier. Idet danske laboratorier deltager i et kvalitetssikringssamarbejde og da den behandlingsmæssige konsekvens af denne ændring er uafklaret, har medicinsk udvalg besluttet, at fastholde den oprindelige indikationen for HER2-rettet behandling dvs. HER2(3+) og/eller HER2/CEP17 ratio ≥ 2.0 .

- **Trastuzumab kan administreres som en iv infusion og som en subcutan injektion**

Trastuzumab kan gives som både iv infusion over 90 - 30 min og som subcutan injektion over 5 min. Effekten og bivirkningsmønstret af den subcutane formulering sammenlignet med standard iv formulering blev undersøgt i i et neoadjuverende, randomiseret fase III studie og blev fundet ligeværdigt (16).

Efter første trastuzumab indgift bør patienten observeres i 6 timer og efter anden og tredje 2 timer - regnet fra start af indgift. Har der efter de første 3 trastuzumab behandlinger ikke været tegn på en allergi/infusion/injektions-reaktion, er der herefter ikke indikation for observation.

Der foregår talrige forsøg, hvor kortere behandlingstid sammenlignes med 12 måneders behandling. Resultater kan ikke forventes inden for de første år.

- **Trastuzumab bør pga. en uacceptabel høj frekvens af kardiotoxicitet ikke gives i kombination med antracycliner.**

I forsøg med trastuzumab kombineret med kemoterapi blandt patienter med HER2-positiv metastaserende brystkræft blev observeret en høj frekvens af symptomatisk og ikkesymptomatisk hjertepåvirkning, specielt når trastuzumab blev administreret samtidig

med anthracyclinholdig kemoterapi (17). I alle adjuverende forsøg er hjertefunktionen derfor blevet monitoreret bl.a. gennem serielle målinger af LVEF. I det amerikanske forsøg NSABP B-31 (18) fandtes blandt 944 trastuzumabbehandlede patienter, at fire procent udviklede hjertetoksisitet defineret som enten kardiell død, kongestiv hjerteinsufficiens eller fald i venstre hjerteventrikels uddrivningsfraktion (LVEF) på mere end 10% til en værdi under 55%. En patients er død af hjertesygdom, men 33 ud af 36 patienter var symptomfrie efter ophør med trastuzumab. LVEF blev normaliseret hos flertallet af patienter. To patienter fik en hjertebegebenhed, som ovenfor defineret, mere end to år efter påbegyndt trastuzumabbehandling. I HERA-studiet ophørte 5,2 % med trastuzumab pga. bivirkninger inklusive asymptomatisk fald i LVEF (6). 3,7 % vs. 0,8 % havde signifikant fald i LVEF, 2,0 % vs. 0,2 % havde symptomatisk hjertesygdom og 0,8 % vs. 0 % havde svær hjertesygdom. Ingen patient i trastuzumab-gruppen er død af hjertesygdom. Alle tilfælde af svær hjerteinsufficiens og 85 % af asymptomatisk fald i LVEF fandt sted under pågående trastuzumabbehandling. 69 % af patienter med svær hjerteinsufficiens og 83 % af patienter med asymptomatisk fald i LVEF fik efter pause med trastuzumab og eventuelt hjertestøttende medicin normaliseret LVEF (19). Med forlænget follow-up er i HERA-studiet fundet, at forekomst af symptomatisk eller ikke-symptomatisk hjertesygdom er meget sjældent forekommende efter ophør med trastuzumabbehandling (5). I BCIRG-studiet (7) fandtes signifikant fald i LVEF hos 11 %, 19 % hhv. 9 % og forekomst af svær hjerteinsufficiens hos 0,7 %, 2,0 % og 0,4 %. Middel LVEF fandtes før forsøget at være 64 % i alle tre grupper. Efter 48 måneders observation fandtes middel LVEF at være ca. 63 %, 62 % hhv. 65 %. Ingen kardielle dødsfald er observeret. I det finske forsøg (8) fandtes ingen påvirkning af LVEF med opfølgning i tre år. Ingen tilfælde af hjertesygdom blev observeret i trastuzumab-armen. I PACS-04 forsøget stoppede 16,2 % af patienterne trastuzumab-behandling p.g.a. kardiell toksicitet. Asymptomatisk fald i LVEF til < 45 % fandt sted hos 4,2 % hhv. 2,2 % og kongestiv hjerteinsufficiens hos 1,7 % hhv. 0,4 % (9).

- **Andre HER2-rettede terapier end trastuzumab kan ikke anbefales til patienter med tidlig HER2-positiv brystkræft.**

Andre HER2-rettede behandlinger end trastuzumab er under udvikling. Længst fremme er lapatinib, som er en oral tyrosinkinasehæmmer rettet mod EGF-receptoren og HER2. Lapatinib er registreret til anvendelse i kombination med kemoterapi til patienter med metastaserende HER2-positiv brystkræft, som tidligere har modtaget epirubicin, taxan og trastuzumab. Lapatinib er under afprøvning som adjuverende behandling af patienter med tidlig HER2-positiv brystkræft. I TEACH-forsøget (20) er patienter, som tidligere har modtaget adjuverende kemoterapi (men ikke trastuzumab) randomiseret til at modtage et års behandling med lapatinib eller placebo. Der er blandt 3147 patienter med median opfølgningstid fire år fundet HR for DFS 0.83 (0,70-1,00, p=0.053). Blandt patienter, som modtog lapatinib < 12 måneder efter diagnosen fandtes HR 0,70 (0,50-0,99, p=0,04), mens der ikke fandtes nogen gavnlig effekt for patienter, som påbegyndte behandlingen senere. Der var ingen signifikant forskel i OS. I ALTTO-studiet randomiseredes patienter med tidlig HER2-positiv brystkræft til at modtage kemoterapi i kombination med et års behandling med trastuzumab, lapatinib eller begge terapier. I forbindelse med første interimanalyse fandtes, at sandsynligheden, for at lapatinib-alene armen ville være lige så effektiv som andre arme, at være meget lille, hvorfor randomisering til denne arm er stoppet, og patienter, som har modtaget et års behandling med lapatinib alene, er tilbudt

efterfølgende at modtage et års behandling med trastuzumab. Resultater fra dette studie forventes at foreligge i 2014.

Pertuzumab er et monoklonalt antistof, som antages at hæmme dimerisering af HER2-receptoren med HER1, HER3 eller HER4. I forsøg blandt patienter med HER2-positiv metastaserende brystkræft er vist, at tillæg af pertuzumab til trastuzumab kombineret med kemoterapi med docetaxel forbedrer såvel progressionsfri som totaloverlevelse (21) uden at bivirkningsprofilen er uacceptabel. I APHINITY-studiet undersøges, om tillæg af pertuzumab til standardkemoterapi + trastuzumab vil forbedre DFS og OS. Randomiseringen er afsluttet. Resultater fra studiet forventes at foreligge 2016.

Referencer

1. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER-2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER-2. *N Engl J Med* (2001); 344:783-792.
2. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, et al. Efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: Results of a randomized phase II trial by the M77001 study group. *J Clin Oncol*. (2005); 23:4265-4274.
3. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, Bapsy PP, Vaid A, Wardley A, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: Results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol* (2009); 27:5529-37.
4. Romond EH, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for HER2-positive breast cancer: Final planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *Cancer Res* 2012; 72 (24 Suppl.): Abstract nr S5-5.
5. Goldhirsch A, et al. HERA TRIAL: 2 years versus 1 year of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in women with HER2-positive early breast cancer at 8 years of median follow-up. *Cancer Res* 2012; 72 (24 Suppl.): Abstract nr S5-2.
6. Gianni L, Dafni U, Gelber RD, Azambuja E, Muehlbauer S, Goldhirsch A, et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: A 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* (2011);12:236-44.
7. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* (2011);365:1273-83.
8. Joensuu H, Bono P, Kataja V, Alanko T, Kokko R, Asola R, et al. Fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments for breast cancer: final results of the FINHER trial. *J Clin Oncol* (2009);27:5685-92.
9. Spielmann M, Roche H, Delozier T, Canon J-L, Romieu G, Bourgeois H, et al. Trastuzumab for Patients With Axillary-Node-Positive Breast Cancer: Results of the FNCLCC-PACS 04 Trial. *J Clin Oncol* (2009);27:6129-34.
10. Baselga J, Carbonell X, Castañeda-Soto N-J, Clemens M, Green M et al. Phase II Study of Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Trastuzumab Monotherapy Administered on a 3-Weekly Schedule, *J Clin Oncol*. (2005); 23:2162-2171.
11. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, Gralow J, Kaufman PA, Visscher DW, et al. Sequential versus concurrent trastuzumab in adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* (2011);29:4491-4497.

12. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V, D'Amico R. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer (review). Cochrane database of systematic reviews (2012), issue 4. Art. No.: CD006243. DOI: 10.1002/14651858. CD006243.pub2.
13. Vogel C, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* (2002);20:719-726.
14. Seidman AD, Berry D, Cirincione C, Harris L, Muss H, Markom PK, et al. Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER2 nonoverexpressors: Final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. *J Clin Oncol* (2008); 26:1642-1649.
15. Pivot X, et al. Phare trial results of subset analysis comparing 6 to 12 months of trastuzumab in adjuvant early breast cancer. *Cancer Res* 2012; 72 (24 Suppl.): Abstract nr S5-3.
16. Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S, Heinzmann D, Lum B, Kim SB et al. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol*. (2012) Sep;13(9):869-78. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70329-7. Epub 2012 Aug 9.)
17. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, Shak S, Paton V, Ashby M, et al. Cardiac Dysfunction in the Trastuzumab Clinical Trials Experience. *J Clin Oncol* (2002);20:1215-21.
18. Romond EH, Jeong J-H, Rastogi P, Swain SM, Geyer CE, Ewer MS, et al. Seven-year follow-up assessment of cardiac function in NSABP B-31, a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel (ACP) with ACP plus trastuzumab as adjuvant therapy for patients with node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* (2012);30: 3792-3799.
19. Procter M, Suter TM, Azambuja E, Dafni U, van Dooren V, Muehlbauer S, et al. Longer-term assessment of Trastuzumab-related cardiac adverse events in the Herceptin adjuvant (HERA) trial. *J Clin Oncol* (2009);21:3422-3428.
20. Goss P, et al. Results of a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study of adjuvant lapatinib in women with early-stage ErbB2-overexpressing breast cancer. *Cancer Res* 2011; 71 (24 Suppl.): Abstract nr S4-7
21. Baselga J, Cortés J, Kim S-B, Im S-A, Hegg R, Im Y-H, et al, Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* (2012);366:109-19.
22. Wolff AC, Hammond EH, Hicks DG, et al. Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. Published online ahead of print October 7, 2013.

6.4 Polykemoterapi til patienter med operabel brystkræft

6.4.1 Resumé af DBCG's anbefalinger

Formål

At sikre alle patienter med operabel brystkræft tilbud om en optimal systemisk behandling.

Metode

Retningslinjer udarbejdet på basis af en gennemgang af litteraturen. Meta-analyser af randomiserede forsøg og internationale konsensus dokumenter har været vejledende (1-3).

Rekommandationer

- Når kemoterapi er indiceret, anbefales det at anvende et regime, der indeholder et anthracyclin og et taxan, f.eks. sekventiel behandling med epirubicin og cyklofosamid efterfulgt af docetaxel.
- Effekten af regimer, der indeholder et anthracyclin, et taxan og cyklofosamid kan muligvis forbedres ved tillæg af antimetabolitter. Evidensen for dette er dog endnu ikke god.
- Når kemoterapien gives postoperativt anbefales 6 serier, når behandlingen administreres intravenøst med tre ugers intervaller. Efter kirurgi bør kemoterapien starte, så snart operationssåret er helet.
- Kemoterapien kan gives før eller efter operationen. Når behandlingen gives præ- eller perioperativt anbefales 8 serier.
- Intervaller på mindre end 3 uger (dose-dense) eller moderat dosisøgning af kemoterapien kan anvendes i specielle sammenhænge, men resultaterne af igangværende randomiserede forsøg afventes, før en generel anbefaling kan gives.

6.4.2 Baggrund for anbefalingerne

- **Når kemoterapi er indiceret, anbefales et regime, der indeholder et anthracyclin og et taxan, f. eks. sekventiel behandling med epirubicin og cyklofosamid efterfulgt af docetaxel.**

Effekten af systemisk behandling på recidivfri og total overlevelse er igennem de seneste 25 år dokumenteret i talrige randomiserede forsøg. EBCTCG har gennemført en række systematiske overviews/meta-analyser, hvor de seneste opdateringer er foretaget i 2000 (publiceret 2005) (1) og 2010 (publiceret 2012) (2). Her dokumenteres effekten af såvel anti-hormonel behandling som kemoterapi (enkeltstofsbehandling og kombinationer med og uden anthracyclin og taxan).

Meta-analysen om polykemoterapi publiceret af EBCTCG i 2005 omfatter 194 randomiserede forsøg med kemoterapi og/eller tamoxifen påbegyndt før 1996. Den dokumenterer, at polykemoterapi forlænger den recidivfrie overlevelse og den totale overlevelse (1). Kombinationskemoterapi af flere måneders varighed medfører ifølge meta-analysen en højsignifikant reduktion i recidivraten (23 % proportional reduktion; $2p < 0,00001$) og i dødeligheden (17 % proportional reduktion; $2p < 0,00001$). Den absolutte forbedring af overlevelsen var 3 – 10 % efter 15 år.

Størrelsen af den absolutte effekt var afhængig af risikoen for recidiv. Den absolutte gevinst efter 5 år er således 15 % hos aksillymfeknudepositive patienter (< 50 år) sammenlignet med en absolut forskel på 10 % hos patienter uden metastaser i aksillen. Blandt et større antal patienter uden lymfeknudespredning påvistes en signifikant effekt på både recidivfri og total overlevelse i alle aldersgrupper op til 70 år (tabel 6.4.1). Det konkluderedes, at polykemoterapi forbedrer recidivfri og total overlevelse hos både præ- og postmenopausale patienter (op til 70 år) med og uden spredning til lymfeknuderne i aksillen (level 1a evidens). Effekten var dog relativt beskednen hos patienter i aldersgruppen 60 - 69 år. Den absolutte risikoreduktion var ca. dobbelt så stor hos patienter, der var 50 - 59 år med hormonreceptornegativ tumor, sammenlignet med 50 - 69-årige med hormonreceptorpositiv tumor.

EBCTCG meta-analysen fra 2010 (2) omfatter forsøg påbegyndt i perioden 1973-2003 med opfølgning i perioden 2005-2010 med 1. kombinationskemoterapi vs ingen kemoterapi (64 studier, heraf 22 med anthracyklinbaseret kemoterapi og 12 med standard eller nær-standard CMF) ("klassisk CMF"), 2. anthracyklinbaseret vs standard eller nær-standard CMF (20 studier), 3. Taxanbaseret vs ikke-taxanbaseret kemoterapi. Meta-analysen inkluderer 99% af alle relevante studier bortset fra taxanbaserede, hvor analysen er baseret på 33 studier med 45000 patienter, mens tre studier med 7000 patienter endnu ikke er inkluderet.

1. Anthracyklinbaseret kemoterapi reducerede sammenlignet med ingen kemoterapi 10-års recidivrisiko fra 47,4%-39,4%, relativ risikoreduktion 27% ($p=0,00001$) og 10-års dødelighed fra 39,6% - 34,6%, relativ risikoreduktion 16% ($p=0,00001$). For CMF-baseret kemoterapi reduceredes 10-års recidivrisiko fra 39,8%-29,6%, relativ risikoreduktion 30% ($p=0,00001$) og 10-års dødelighed fra 39,6%-34,6%, relativ risikoreduktion 16% ($p=0,0004$).

2. Anthracyklinbaseret kemoterapi med kumulativ adriamycinosis >240 mg/m² eller epirubicinosis >360 mg/m² reducerede sammenlignet med standard eller nær standard CMF-baseret kemoterapi 10-års recidivrisiko fra 33,8%-31,2%, relativ risikoreduktion ca. 11% ($p=0,003$) og 10-års dødelighed fra 27,1% - 23,2%, relativ risikoreduktion 16% ($p=0,002$).

3. Ingen studier har sammenlignet taxanbaseret kemoterapi med ingen kemoterapi. Alle studier har sammenlignet taxan+anthracyklinbaseret kemoterapi med enten det samme regime uden taxan (11167 patienter) eller med et formodet mere effektivt anthracyklinbaseret regime (33084 patienter)
Tillæg af taxan til uændret anthracyklinbaseret kemoterapi reducerede 8 års recidivrisiko fra 34,8%-30,2%, relativ risikoreduktion 16% ($p<0,00001$) og 8-års dødelighed fra 26,7%-23,5%, relativ risikoreduktion 14% ($p=0,0002$)
Tillæg af taxan til mere effektivt anthracyklinbaseret kemoterapi reducerede 8 års recidivrisiko fra 22,0%-19,2%, relativ risikoreduktion 14% ($p<0,00001$) og 8-års dødelighed fra 12,4%-11,2%, relativ risikoreduktion 10% ($p=0,008$).

Effekt af kombinationskemoterapi i undergrupper:

Den relative risikoreduktion er analyseret i relation til

- østrogenreceptorstatus
- progesteronreceptorstatus
- adjuverende tamoxifenbehandling hos receptorpositive
- tumorstørrelse
- malignitetsgrad
- nodalstatus og
- alder

Der er ikke fundet tegn på betydende heterogenitet, bortset fra at der i forsøg, hvor standard CMF blev sammenlignet med ingen kemoterapi, var en tendens til, at risikoreduktionen var mindre hos ældre patienter (relativ reduktion af risiko for død hos patienter <45 år 41%, 45-54 år 34% og 55-69 år 13%). Denne aldersafhængighed blev ikke set i øvrige sammenligninger.

Der er ikke fundet nogen signifikant forskel mellem effekten af tillæg af docetaxel eller paclitaxel og mellem taxan administreret samtidig med anthracyclinbaseret kemoterapi eller sekventielt.

Ved St. Gallen konsensuskonferencen i 2011 (3) blev til patienter med "luminal B" subtype (østrogen/progesteronreceptor positiv, HER2-negativ med højt Ki-67 index eller østrogen/progesteronreceptor positiv, HER2-positiv), "HER2-positiv ikke luminal" (HER2-positiv, østrogen/progesteronreceptor negativ) og "basal-like" (østrogen/progesteronreceptor negativ, HER2-negativ) anbefalet anthracyclin- og taxanbaseret kemoterapi, mens der ikke kunne anbefales nogen specifik kombination til "luminal A" (østrogen/progesteronreceptor positiv, HER2-negativ med lavt Ki67 index).

- **Effekten af regimer, der indeholder et anthracyclin, et taxan og cyklofosamid, kan muligvis forbedres ved tillæg af antimetabolitter. Evidensen for dette er dog endnu ikke god.**

Betydningen af at tilføje en antimetabolit til kombinationen af et anthracyclin og cyklofosamid er aldrig blevet afklaret, ligesom den optimale administrationsmåde og dosis er ukendt. Af historiske grunde har fluorouracil været inkluderet i hovedparten af de adjuverende regimer, og forøger næppe den samlede toksicitet væsentligt.

To studier har sammenlignet tillæg af capecitabin til anthracyclin- og taxanholdig kemoterapi (4 kemoterapiserier med cyclophosphamid+epirubicin efterfulgt af 4 serier docetaxel +/- capecitabin, eller 3 serier med docetaxel +/- capecitabin efterfulgt af 3 serier med cyclophosphamid+epirubicin+fluorouracil). En metaanalyse baseret på publicerede resultater af de to studier har vist, at tillæg af capecitabin medførte en relativ reduktion i risiko for recidiv på 17% ($p=0,027$) og for død på 29% ($p=0,002$) (4). Resultaterne må dog anses for at være foreløbige, og tolerabiliteten af behandlingen er ikke afklaret.

- **Når kemoterapien gives postoperativt anbefales 6 serier, når behandlingen administreres intravenøst med tre ugers intervaller.**

EBCTCG meta-analysen publiceret i 1998 omfattende alle randomiserede forsøg påbegyndt før 1990 (5) inkluderer 11 forsøg med randomisering til forskellig varighed af samme kemoterapi, sædvanligvis CMF. I EBCTCG analysen opdeles forsøgene i to grupper, afhængig af om de sammenligner mindst 6 måneders behandling med længere

behandling eller mindre end 6 måneders behandling med længere behandling. Antallet af patienter er dog selv i meta-analysen kun cirka 3.500 i hver af de to grupper, og analysen har derfor ikke en statistisk styrke, der tillader en entydig konklusion. Analyseres de to grupper sammen, medfører længere behandling en ikke-signifikant forlængelse af den recidivfrie overlevelse på 7 % ($p = 0,06$) og ingen forskel i total overlevelse. I en fransk undersøgelse (FASG 01) blev 621 patienter randomiseret til postoperativ kemoterapi med 3 serier CEF (E 50 mg/m²), 6 serier CEF (E 50 mg/m²) eller 3 serier CEF (E 75 mg/m²). Forsøget viste en signifikant længere recidivfri og total overlevelse efter 6 serier CEF sammenlignet med 3 serier CEF uanset dosis af epirubicin (6). De tilgængelige data tillader således ikke en entydig afklaring af behandlingsvarigheden, men antyder at det optimale er 6 til 9 serier, når kemoterapien administreres intravenøst med tre ugers intervaller.

- **Kemoterapien kan gives før eller efter operationen. Når behandlingen gives præ- eller perioperativt anbefales 8 serier. Efter kirurgi bør kemoterapien starte, så snart operationssåret er helet.**

Hos patienter med operabel brystkræft kan kemoterapi gives før det definitive kirurgiske indgreb, når tumorskrumpning er hensigtsmæssig, forud for et brystbevarende indgreb. I en meta-analyse af randomiserede forsøg omhandlende neoadjuverende (i nogle forsøg efterfulgt af adjuverende) vs. adjuverende kemoterapi (7), der omfattede mere end 5.500 patienter fra 14 forsøg, fandtes identisk overlevelse (HR: 0,98; 95 % CI 0,91 – 1,05). Neoadjuverende kemoterapi reducerede frekvensen af mastektomi (HR 0,71 (95 % CI: 0,67 – 0,75) uden reduktion i loko-regional kontrol. Patienter, der modtog neoadjuverende kemoterapi, rapporterede færre bivirkninger sammenlignet med patienter, der fik adjuverende kemoterapi. Det største af forsøgene blev gennemført af NASBP. I alt 1.523 patienter med operabel brystkræft (T1-3) blev randomiseret til 4 serie AC efterfulgt af kirurgi vs. kirurgi efterfulgt af 4 serie AC. I lighed med fem mindre tilsvarende forsøg var der ingen forskel i levetiden efter primær kemoterapi sammenlignet med primær kirurgi (8).

Betydningen af at udsætte starten af den systemiske behandling er aldrig belyst i randomiserede forsøg. Retrospektive opgørelser støtter ikke entydigt antagelsen om, at tidlig start på kemoterapi efter operationen er vigtig for prognosen (9,10). På den anden side er der hverken kliniske eller biologiske holdepunkter for at udskyde behandlingsstarten ud over den tid, det tager for operationsarret at hele. Ventetid til information og start af behandling er i patienttilfredshedsundersøgelser vist at være en belastning for kræftpatienterne og bør derfor reduceres mest muligt. Ud fra en biologisk betragtning bør tidlig behandling også være at foretrække.

- **Anbefalingerne vedrørende kemoterapi er uafhængig af, om patienten modtager endokrin terapi.**

Både for kvinder over og under 50 år viste både EBCTCG 2000 (1) og 2010 (2) analysen samme effekt af kemoterapi uafhængigt af, om patienten samtidigt eller efterfølgende blev behandlet med tamoxifen. Den samlede konklusion er, at tillæg af kemoterapi til tamoxifen medfører en forbedret overlevelse. Eksperimentelle data (11) og et enkelt randomiseret klinisk forsøg (12) har antydnet, at sekventiel behandling (kemoterapi efterfulgt af

tamoxifen) medfører en behandlingsgevinst ved sammenligning med konkomitant behandling. Meta-analysen 2010 har dog ikke kunnet påvise nogen signifikant forskel.

6.4.3 Dose-dense kemoterapi

- **Intervaller på mindre end tre uger (dose-dense) eller moderat dosisøgning af kemoterapien anbefales kun anvendt i forbindelse med kliniske forsøg.**

Dosis-intensiteten kan øges ved at øge dosis (eskalation), nedsætte intervallet mellem behandlingerne (øge densiteten eller tætheden), eller begge dele. Princippet bag doseskalation er støttet af både retrospektive analyser og prospektive undersøgelser, der demonstrer en klinisk relevant dosis-respons effekt ved nogle stoffer – inden for bestemte dosis intervaller (13).

I NSABP B-22 og B-25 førte større dosisintensitet eller totaldosis af cyklofosamid ikke til en forbedring i recidivfri eller total overlevelse (14,15). Anthracyklinerne ser ud til at have en tærskelværdi, og for doxorubicin er tærsklen formentlig 50 – 60 mg/m², når behandlingen gives med tre ugers intervaller i kombination med cyklofosamid (AC) eller cyklofosamid og fluorouracil (CAF). Sammenlignet med standarddoser 60 mg/m² af doxorubicin i CAF førte lavere doser (30 og 40 mg/m²) til kortere recidivfri og total overlevelse i CALGB 8541 (16). I INT 0148/CALGB 9344 førte en tilsvarende eskalation af doxorubicin fra 60 til 75 eller 90 mg/m² ikke til bedre recidivfri eller total overlevelse (17). For epirubicin er tærskelværdien 90 – 100 mg/m², når behandlingen gives med tre ugers intervaller. Flere randomiserede forsøg har således vist en længere recidivfri og total overlevelse ved eskalation af epirubicin fra 50 - 60 mg/m² til 100 mg/m², men toksiciteten blev samtidig øget betydeligt (18-20). Der er på nuværende tidspunkt således evidens (niveau 1b) for, at en moderat dosisøgning af epirubicin til 100 mg/m² forbedrer effekten af postoperativ kemoterapi. Resultaterne af individuel dosisjusteret CEF (SBG 2000-1) afventes.

Gruppen "The Cancer and Leukemia Group B" (CALGB)'s studie 9741, sammenlignede konkomitant doxorubicin og cyklofosamid efterfulgt af paclitaxel med sekventiel doxorubicin, paclitaxel, og cyklofosamide i standard dosis givet hver 3 uge vs. hver 2. uge hos node-positive patienter (21). I forsøget indgik 2.005 kvinder med brystkræft, som også blev randomiseret (2 x 2 faktorielt design) til sekventiel vs. samtidig cyklofosamid og doxorubicin. Forsøget viste en længere recidivfri og total overlevelse i gruppen randomiseret til dose-dense kemoterapi, og samme effekt af sekventiel og samtidig kemoterapi. I studiet, resulterede "dose-dense bi-weekly" behandlingen til en 50 % øgning af dosis intensiteten og medførte, specielt hos patienter med hormonreceptor negative tumorer en signifikant, men moderat, forbedring af DFS samt OS (22). Med det samme koncept og til node-positive eller højrisiko node-negative patienter, sammenlignede den italienske gruppe (GONO-MIG) 6 serier CEF, givet hver 3. uge vs. samme regime givet hver 2. uge sammen med knoglemarvsstimulerende vækstfaktor (23). Til trods for, at begge studier havde en sammenlignelig 50 % øgning i dosisintensitet, viste det italienske studie kun en nonsignifikant forbedret DFS and OS hos de kvinder der fik "dose-dense" regimet. På samme måde har betydningen af øget dosisintensitet, opnået ved øget enkeltdosis per cyklus været kontroversiel. CALGB studiet 9344, kunne ikke påvise øget effekt af at øge doxorubicindosis (60, 75, eller 90 mg/m² per serie) (24), i modsætning til et

fransk studie (FASG 05) som rapporterede effekt blandt node-positive patienter der fik epirubicin, 100 mg/m² frem for 50 mg/m² (25). Forskellen kan skyldes, at CALGB 9344 studiet testede en moderat 50 % øgning i dosisintensitet, i modsætning 100 % i det franske studie. Konklusivt må det anføres, at flere studier har bekræftet, at høj-dosis kemoterapi med doseskalation til grænsen af tolerabilitet ikke har forbedret prognosen væsentlig (26). Dosisintensivering, ved doseskalation, (25) eller ved øget dosisintensitet (21), eller begge dele (24) kan kun anbefales inden for rammerne af kliniske undersøgelser.

Referencer

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 365:1687-1717, 2005
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100.000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 379:432-444, 2012
3. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn H-J, and panel members. Strategies for subtypes – dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011. *Ann Oncol* 22:1736-1747, 2011.
4. Jiang Y, Yin W, Zhou L, Yan T, Zhou Q. First efficacy results of capecitabine with anthracycline- and taxane-based adjuvant therapy in high-risk early breast cancer.: A meta-analysis. *PLoS One* 7:e32474. Doi:10.1371/journal.pone.0032474
5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group.: Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 352:930-942, 1998
6. Fumoleau P, Kerbrat P, Romestaing P, et al.: Randomized Trial Comparing Six Versus Three Cycles of Epirubicin-Based Adjuvant Chemotherapy in Premenopausal, Node-Positive Breast Cancer Patients: 10-Year Follow-Up Results of the French Adjuvant Study Group 01 Trial. *J Clin Oncol* 21:298-305, 2003
7. Mieog JSD, van der Hage JA, van der Velde CJH: Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer, *Br J of Surgery* 94:1189-1200, 2007
8. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, et al: Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Institute Monogr*, 30:96-102, 2001.
9. Lohrisch C, Paltiel C, Gelmon K, et al.: Impact on Survival of Time From Definitive Surgery to Initiation of Adjuvant Chemotherapy for Early-Stage Breast Cancer. *J Clin Oncol* 24:4888-4894, 2006
10. Cold S, Dunning M, Ewertz M, et al.: Does timing of adjuvant chemotherapy influence the prognosis after early breast cancer? Results of the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Br J Cancer* 93:627-632, 2005
11. Pierce LJ, Hutchins LF, Green SR, et al.: Sequencing of Tamoxifen and Radiotherapy After Breast-Conserving Surgery in Early-Stage Breast Cancer. *J Clin Oncol* 23:24-29, 2005
12. Albain KS, Barlow WE, Ravdin PM, et al.: Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrine-responsive, node-positive breast cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet* 374:2055-2063, 2009
13. Hryniuk W, Bush H: The importance of dose intensity in chemotherapy of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2:1281-1288, 1984
14. Fisher B, Anderson S, DeCillis A, et al.: Further Evaluation of Intensified and Increased Total Dose of Cyclophosphamide for the Treatment of Primary Breast Cancer: Findings From National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-25. *J Clin Oncol* 17:3374-3388, 1999

15. Fisher B, Anderson S, Wickerham DL, et al.: Increased intensification and total dose of cyclophosphamide in a doxorubicin-cyclophosphamide regimen for the treatment of primary breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-22. *J Clin Oncol* 15:1858-1869, 1997
16. Budman DR, Berry DA, Cirrincione CT, et al.: Dose and dose intensity as determinants of outcome in the adjuvant treatment of breast cancer. The Cancer and Leukemia Group B. *J Natl Cancer Inst* 90:1205-1211, 1998
17. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, et al.: Improved Outcomes From Adding Sequential Paclitaxel but Not From Escalating Doxorubicin Dose in an Adjuvant Chemotherapy Regimen for Patients With Node-Positive Primary Breast Cancer. *J Clin Oncol* 21:976-983, 2003
18. French Adjuvant Study Group. Benefit of a High-Dose Epirubicin Regimen in Adjuvant Chemotherapy for Node-Positive Breast Cancer Patients With Poor Prognostic Factors: 5-Year Follow-Up Results of French Adjuvant Study Group 05 Randomized Trial. *J Clin Oncol* 19:602-611, 2001
19. de Azambuja E, Paesmans M, Beauduin M, et al.: Long-Term Benefit of High-Dose Epirubicin in Adjuvant Chemotherapy for Node-Positive Breast Cancer: 15-Year Efficacy Results of the Belgian Multicentre Study. *J Clin Oncol* 27:720-725, 2009
20. Zander AR, Schmoor C, Kroger N, et al.: Randomized trial of high-dose adjuvant chemotherapy with autologous hematopoietic stem-cell support versus standard-dose chemotherapy in breast cancer patients with 10 or more positive lymph nodes: overall survival after 6 years of follow-up. *Ann Oncol* 19:1082-1089, 2008
21. Citron ML, Berry DA, Cirrincione C, et al.: Randomized Trial of Dose-Dense Versus Conventionally Scheduled and Sequential Versus Concurrent Combination Chemotherapy as Postoperative Adjuvant Treatment of Node-Positive Primary Breast Cancer: First Report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 21:1431-1439, 2003
22. Berry D, Cirrincione CT, Henderson IC, et al.: Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer, *JAMA* 295: 1658-1667, 2006
23. Venturini M, Del Mastro L, Aitini E, et al.: Dose-Dense Adjuvant Chemotherapy in Early Breast Cancer Patients: Results From a Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst* 97:1724-1733, 2005
24. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, et al.: Improved Outcomes From Adding Sequential Paclitaxel but Not From Escalating Doxorubicin Dose in an Adjuvant Chemotherapy Regimen for Patients With Node-Positive Primary Breast Cancer. *J Clin Oncol* 21:976-983, 2003
25. Bonnetterre J, Roche H, Kerbrat P, et al.: Epirubicin Increases Long-Term Survival in Adjuvant Chemotherapy of Patients With Poor-Prognosis, Node-Positive, Early Breast Cancer: 10-Year Follow-Up Results of the French Adjuvant Study Group 05 Randomized Trial. *J Clin Oncol* 23:2686-2693, 2005
26. Farquhar C, Marjoribanks J, Basser R, et al.: High dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell transplantation versus conventional chemotherapy for women with metastatic breast cancer, *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jul 20;(3):CD003142.