

7 Konsensus om medicinsk behandling

7.1 Resumé af DBCG's anbefalinger

Formål

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

Metode

Anbefalingerne er udarbejdet på basis af en diskussion i DBCG's medicinske udvalg af de evidensbaserede retningslinier som gennemgået i kapitel 6. Anbefalingerne er alle vedtaget i enighed (konsensus).

Målgruppe

Patienter med nydiagnosticeret og operabel brystkræft.

Spørgsmål

- Hvilke patienter kan ikke forventes at få gavn af medicinsk behandling.
- Hvem bør tilbydes endokrin terapi.
- Når der er indikation for endokrin terapi, hvilke behandlinger bør så foretrækkes.
- Hvornår bør endokrin behandling påbegyndes
- Hvem bør tilbydes trastuzumab.
- Når der er indikation for trastuzumab, hvilket regime bør så foretrækkes.
- Hvem bør tilbydes kemoterapi.
- Når der er indikation for kemoterapi, hvilket regime bør så foretrækkes.
- Hvem bør tilbydes primær medicinsk behandling, dvs. før mastektomi eller lumpektomi.

7.2 Ansvarlig

Dette kapitel er udarbejdet af DBCG's medicinske udvalg i maj 2006 og sidst opdateret i marts 2010.

7.3 Baggrund

De nedenstående spørgsmål er drøftet i medicinsk udvalg på baggrund af litteraturen som opsummeret i DBCG's evidensbaserede retningslinier. I de situationer hvor der ikke i litteraturen er evidens for at foretrække en behandling frem for en anden er der valgt et regime ud fra fordele og ulemper samt muligheden for konsensus.

- **Hvilke patienter kan ikke forventes at få gavn af medicinsk behandling.**

Patienter, der også uden medicinsk kræftbehandling, har en god prognose, dvs. en meget lille risiko for recidiv eller for at dø af brystkræft, bør ikke anbefales en sådan behandling.

Medicinsk behandling anbefales derfor ikke til patienter i LAVRISIKOGRUPPEN, der er karakteriseret ved:

• Ingen fjernmetastaser	På baggrund af symptomer, klinisk vurdering, biokemi og rgt. thorax
• Ingen lymfeknudemetastaser	Kun makro- og mikrometastaser medregnes
• Tumorstørrelse ≤ 10 mm	En evt. in-situ komponent medregnes ikke
• Gunstig histologi og grad	Dvs. duktalt grad 1, lobulært grad 1-2 eller anden karcinomtype
• Østrogen receptor positiv ¹	Dvs. ER positiv ($\geq 10\%$ positive tumorceller)
• HER2 negativ	Dvs. HER2 0 eller 1+ ved IHC og ingen kendt amplifikation af HER2
• <i>TOP2A</i> ² normal eller ukendt	Dvs. <i>TOP2A</i> FISH normal eller ukendt
• Alder ≥ 50 år	

¹Hos patienter med medullært karcinom er negativ steroid receptor status tilladt i lavrisikogruppen.

²Bestemmelse af *TOP2A* er ikke standard, men et kendt resultat bør anvendes.

• Hvem bør tilbydes endokrin terapi.

Endokrin behandling bør overvejes til alle kvinder med nydiagnosticeret, operabel og østrogenreceptor positiv brystkræft, medmindre patienten tilhører lavrisikogruppen dvs. når ingen af de følgende kriterier er opfyldt:

• Lymfeknudemetastaser	Kun makro- og mikrometastaser medregnes
• Tumorstørrelse > 10 mm	En evt. in-situ komponent medregnes ikke
• Ugunstig histologi eller grad	Dvs. duktalt grad 2-3 eller lobulært grad 3
• HER2 positiv	Dvs. HER2 overekspression (IHC 3+) eller HER2 amplifikation
• <i>TOP2A</i> ¹ abnorm	Dvs. <i>TOP2A</i> deletion eller amplifikation
• Alder < 50 år	

¹Bestemmelse af *TOP2A* er ikke standard, men et kendt resultat bør anvendes.

• Når der er indikation for endokrin terapi, hvilke behandlinger bør så foretrækkes.

Valget af endokrin behandling afhænger af menopausestatus. Postmenopausale er kvinder der har fået foretaget bilateral ooforektomi eller som ikke har haft menstruation det seneste år. Præmenopausale er kvinder med:

- Menstruation indenfor 12 mdr.
- Hysterektomi < 55 år
- Cyklisk hormonbehandling < 55 år

Præmenopausale patienter anbefales (når endokrin terapi er indiceret):

- Tamoxifen 20 mg dagligt i 5 år.
- Patienter der ikke ønsker kemoterapi anbefales ovariel suppression (kirurgisk, aktinisk eller medicinsk).

Postmenopausale patienter anbefales (når endokrin terapi er indiceret):

- Letrozol 2½ mg dagligt i 5 år.
- Ved kontraindikation mod aromatasehæmmere anbefales tamoxifen i 5 år.

• Hvornår bør endokrin behandling påbegyndes.

Hvis der alene gives endokrin behandling påbegyndes denne snarest muligt.

Hvis der også gives kemoterapi påbegyndes den endokrin behandling 3 uger efter afslutningen af den sidste serie kemoterapi (dvs. dag 22 efter sidste indgift af kemoterapi, hvis denne gives dag 1 med 3 ugers mellemrum).

Endokrin behandling gives samtidig med strålebehandling og trastuzumab.

- **Hvem bør tilbydes trastuzumab.**

Trastuzumab bør overvejes til alle patienter med nydiagnosticeret, HER2 positiv og operabel brystkræft, hvis der som led i den adjuverende behandling er givet kemoterapi. Behandling med trastuzumab bør foregå i henhold til DBCG 2010-b,t eller DBCG 2010-d,t afhængig af hormonreceptor status.

- **Når der er indikation for trastuzumab, hvilket regime bør så foretrækkes.**

Trastuzumab gives intravenøst 17 gange med 3 ugers intervaller. Der indledes med en mætningsdosis på 8 mg/kg af trastuzumab og i de efterfølgende behandlinger gives 6 mg/kg. Behandlingen og de obligatoriske kontrolundersøgelser er angivet på flow sheet for DBCG 2010-b,t og DBCG 2010-d,t.

- **Hvem bør tilbydes kemoterapi.**

Kemoterapi bør overvejes til patienter med nydiagnosticeret og operabel brystkræft når tumoren er hormonreceptor negativ. Hos patienter med medullært karcinom er negativ hormonreceptor status dog tilladt i lavrisikogruppen.

Kemoterapi bør også overvejes til alle patienter med nydiagnosticeret og operabel brystkræft der er < 60 år, når mindst et af de følgende kriterier er opfyldt:

• Lymfeknudemetastaser	Kun makro- og mikrometastaser medregnes
• Tumorstørrelse > 20 mm	En evt. in-situ komponent medregnes ikke
• Ugunstig histologi eller grad	Dvs. duktalt grad 2-3 eller lobulært grad 3
• Steroidreceptor negativ	Dog ikke ved medullært karcinom ¹
• HER2 positiv	Dvs. HER2 overekspression (IHC 3+) eller HER2 amplifikation
• <i>TOP2A</i> ² abnorm	Dvs. at <i>TOP2A</i> enten er deleteret eller amplificeret
• Alder < 40 år	
• Alder < 50 og tumor > 10 mm	

¹Hos patienter med medullært karcinom er negativ steroid receptor status tilladt i lavrisikogruppen.

²Bestemmelse af *TOP2A* er ikke standard, men et kendt resultat bør anvendes.

- **Når der er indikation for kemoterapi, hvilket regime bør så foretrækkes.**

Som standard anbefales sekventiel kemoterapi givet intravenøst med 3 ugers intervaller og bestående af:

- 3 serier epirubicin 90 mg/m² plus cyklofosamid 600 mg/m² og
- 3 serier docetaxel 100 mg/m².

Behandlingen bør foregå som angivet i flow sheet for henholdsvis DBCG 2010-b og DBCG 2010-d eller DBCG 2010-b,t og DBCG 2010-d,t afhængig af hormonreceptor og HER2 status.

- **Hvem bør tilbydes primær medicinsk behandling, dvs. før mastektomi eller lumpektomi.**

Hos patienter med tumorer > 2 cm bør primær medicinsk behandling overvejes. De mulige fordele ved primær medicinsk behandling kan være et mindre kirurgisk indgreb som følge af tumorskrumpning samt direkte mulighed for at vurdere behandlings ef-

fekt. De mulige ulemper kan være større risiko for lokalt recidiv, og efter præoperativ kemoterapi bør derfor ikke dispenseres fra DBCG's kirurgiske retningslinier.

7.4 Oversigt over risikokategorier

7.4.1 DBCG's risikokategorier

Fra 2001 til 2009 har fem års overlevelsen i DBCG 89 været brugt vejledende for udvælgelsen til medicinsk behandling. I 2010 er der i stedet lagt vægt på 10 års recidiv-fri overlevelse og den aldersstandardiserede mortalitets ratio.

Medicinsk behandling anbefales til patienter i højrisikogruppen, men ikke til patienter i lavrisikogruppen. En naturlig forudsætning for, at en behandling kan anbefales, er selvfølgelig, at behandlingen har en dokumenteret effekt.

7.4.2 Lavrisikogruppen

Patienten tilhører lavrisikogruppen når alle nedenstående kriterier er opfyldt

• Ingen fjernmetastaser	På baggrund af symptomer, klinisk vurdering, biokemi og rtg. thorax
• Ingen lymfeknudemetastaser	Kun makro- og mikrometastaser medregnes
• Tumorstørrelse ≤ 10 mm	En evt. in-situ komponent medregnes ikke
• Gunstig histologi og grad	Dvs. duktalt grad 1, lobulært grad 1-2 eller anden karcinomtype
• Østrogen receptor positiv ¹	Dvs. ER positiv ($\geq 10\%$ positive tumorceller)
• HER2 negativ	Dvs. HER2 0 eller 1+ ved IHC og ingen kendt amplifikation af HER2
• <i>TOP2A</i> ² normal eller ukendt	Dvs. <i>TOP2A</i> FISH normal eller ukendt
• Alder ≥ 50 år	

¹Hos patienter med medullært karcinom er negativ steroid receptor status tilladt i lavrisikogruppen.

²Bestemmelse af *TOP2A* er ikke standard, men et kendt resultat bør anvendes.

7.4.3 Højrisikogruppe

Patienten uden fjernmetastaser tilhører højrisikogruppen når mindst et af de følgende kriterier er opfyldt:

• Lymfeknudemetastaser	Kun makro- og mikrometastaser medregnes
• Tumorstørrelse > 10 mm	En evt. in-situ komponent medregnes ikke
• Ugunstig histologi eller grad	Dvs. duktalt grad 2-3 eller lobulært grad 3
• Østrogenreceptor negativ	Dog ikke ved medullært karcinom ¹
• HER2 positiv	Dvs. HER2 overekspression (IHC 3+) eller HER2 amplifikation
• <i>TOP2A</i> ² abnorm	Dvs. <i>TOP2A</i> deletion eller amplifikation
• Alder < 50 år	

¹Hos patienter med medullært karcinom er negativ steroid receptor status tilladt i lavrisikogruppen.

²Bestemmelse af *TOP2A* er ikke standard, men et kendt resultat bør anvendes.

Hos patienter der præoperativt modtager systemisk behandling bør det inden start af den medicinsk behandling fastlægges om der er lymfeknudemetastaser i aksillen. Antallet af metastatiske lymfeknuder vurderes hos patienter der modtager præoperativ systemiske behandling ud fra den kliniske mammografi (metastasemistanke verificeres ved FNA) og den senere aksilrømning.