

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 50 år eller ældre, er uden lymfeknudemetastaser og har en tumor, der er 10mm eller mindre indgår således i lavrisikogruppen, hvis tumoren har en gunstig histologisk type (duktal grad I, lobulær grad I eller II, eller anden type), er udtalt ER positiv ($\geq 10\%$), HER2 negativ og *TOP2A* normal eller ukendt. Andre prognostiske markører eller profiler anbefales ikke til rutinemæssig klinisk brug.
- Patienter med østrogen receptor (ER) positive tumorer bør tilbydes endokrin terapi, med mindre 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 eller svagt ER positive ($< 10\%$) bør under hensyn til evt. komorbiditet tilbydes kemoterapi.
- Tærsklen for kemoterapi kan ikke entydigt fastlægges hos patienter, der modtager endokrin terapi for en udtalt ER positiv ($\geq 10\%$) tumor. Patienter med en udtalt ($\geq 10\%$) ER positiv tumor bør under hensyn til evt. komorbiditet tilbydes kemoterapi hvis: 1) Patienten er 39 år eller yngre; 2) Patienten er 49 år eller yngre, og tumoren er 11mm eller større; 3) Patienten er 59 år eller yngre og har lymfeknudemetastaser, en tumor, der er 21mm eller større, ugunstig histologisk type (lobulær grad III eller duktal grad II eller III), er HER2 positiv eller *TOP2A* abnorm.
- Patienter med tumorer, der er *TOP2A* anormale (deletion eller amplifikation), bør under hensyn til evt. komorbiditet tilbydes anthracyklinholdig kemoterapi.

6.1.2 Ansvarlig

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

6.1.3 Baggrund

Litteratursøgning blev udført i februar 2002 for hver enkelt anbefaling via MEDLINE CancerLit og Cochrane Library. 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 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 2009 og meta-analysen publiceret af Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) i 2005 (1, 2).

I februar 1998 blev der på 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 adderet nye risiko-kriterier, men deres betydning for den samlede recidivrisiko i lavrisikogruppen blev ikke vurderet (3). På 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 ER receptor positive tumorer, medmindre patienten også uden medicinsk behandling har en overordentlig god prognose (1). 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 50 år eller ældre, er uden lymfeknudemetastaser og har en tumor, der er 10mm eller mindre indgår således i lavrisikogruppen, hvis tumoren har en gunstig histologisk type (duktal grad I, lobulær grad I eller II, eller anden type), er udtalt ER positiv ($\geq 10\%$), HER2 negativ og *TOP2A* normal eller ukendt. Andre prognostiske markører eller profiler anbefales ikke til rutinemæssig klinisk brug.**

DBCG's medicinske udvalg har fastlagt, at medicinsk behandling bør anbefales til patienter, der uden adjuvant behandling har en alderssvarende dødelighed og en 10 års risiko for recidiv, som er under 10 %. Med revisionen i 2009 er St Gallen kriterierne dermed kommet tæt på DBCG's retningslinier. Ved hjælp af DBCG's database og det centrale personregister er det i Danmark muligt at afgrænse en lavriskogruppe via recidivrisiko og forventet alders-standardiseret dødelighed. DBCG' sekretariat har således opgjort overlevelsen for patienter, der ikke modtog medicinsk behandling, og som indgik i DBCG-89A og DBCG-99A. Opgørelsen viser, at trods gunstige tumor karakteristika har patienter i alderen 35 - 40 år en 10 års overlevelse, der er væsentlig ringere end baggrundsbefolkningens. Patienter i alder 40 - 45 år har tilsvarende en noget ringere overlevelse (3A).

En række faktorer har betydning for prognosen hos patienter med brystkræft. Set i et historisk perspektiv var den klassiske TNM stadietopdeling det første forsøg på at inddele patienterne i prognostisk adskilte grupper. Dette førte hurtigt til erkendelse af, at patienter med fjernmetastaser kun under helt usædvanlige forhold kan opnå helbredelse. Endvidere blev betydningen af lokal spredning til lymfeknuderne også hurtigt klarlagt. Allerede ved introduktionen af DBCG-82 programet blev adjuverende behandling således anbefalet til alle patienter med lymfeknudemetastaser. Ud over tumorspredning er talrige patient- og tumorkarakteristika forsøgt anvendt i vurderingen af patienternes prognose, herunder menopausestatus, alder, tumorstørrelse, histologisk subtype, histologisk differentiering (grad) og hormonreceptor status.

Lymfeknudemetastaser

Introduktionen af sentinel node og immunohistokemisk teknik har medført, at patologerne nu identificerer et stigende antal mikroskopiske lymfeknudemetastaser, klynger af celler og enkeltliggende tumorceller. Den prognostiske betydning af enkeltliggende tumorceller og

små klynger af tumorceller er tvivlsom (4,5). Metastaser, der er mindre end eller lig med 2mm og samtidigt større end 0,2mm (svarende til 11 – 99 tumorceller), betegnes som mikrometastaser, medens enkeltliggende eller klynger mindre end eller lig med 0,2mm (svarende til 10 eller færre tumorceller) ikke medregnes som mikrometastaser (se kapitel 3 "Patologiprocedure").

Specielt hos patienter uden spredning til aksillymfeknuderne er en lang række faktorer introduceret som værende af prognostisk betydning, inklusiv immunohistokemiske og molekylære tumor-markører. Disse inkluderer proteaser, proliferations-markører, peptidhormonreceptorer, angiogenese-markører og markører for cellecyklus og apoptose. Ved St. Gallen konferencen i 2005 blev der opnået konsensus om at inkludere HER2 status og tilstedeværelsen af peritumoral karinvasion i det panel af prognostiske faktorer, som anbefales til rutinemæssig brug (3). Samtidigt blev ER og PgR trukket ud af det prognostiske panel. Andre markører, som f.eks. uPA/PAI-1, har en dokumenteret prognostisk betydning, men blev ikke medtaget i panelet, idet metoderne ikke umiddelbart kunne introduceres i en større skala. Ved de efterfølgende St Gallen konferencer er prognosepanelet dog ikke opdateret. Anbefalingerne fra American Society of Clinical Oncology (ASCO) (6) er ikke entydige på dette område. Det nuværende panel af prognostiske faktorer gennemgås enkeltvis nedenfor.

Alder

En negativ prognostisk betydning af ung alder blev oprindeligt påvist i et svensk kohortestudie (7), og er senere genfundet i andre studier (8). En opgørelse fra DBCG's 77, 82 og 89 programmer peger på, at den negative prognostiske effekt af alder især kommer til udtryk hos patienter, der er yngre end 35 år, og som ikke har modtaget systemisk behandling (6). En senere opgørelse af patienter registreret i DBCG i 1990 til 2004 antydede, at prognosen ikke var bedre for 35 – 39 end de under 35 årige (9). En nyelig opgørelse fra DBCG's register bekræfter, at patienter i lavrisikogruppen, der er under 40 år på diagnosetidspunktet, har en betydelig overdødelighed i forhold til baggrundsbefolkningen. Patienter i alderen 40 – 49 år har tilsvarende en moderat overdødelighed, medens patienter, der er 50 år eller ældre, har en aldersvarende dødelighed, under forudsætning af i øvrigt favorable tumor karakteristika. På den baggrund har medicinsk udvalg besluttet, at alle patienter under 50 år skal tilbydes medicinsk behandling.

Tumorstørrelse

Størrelsen af den primære tumor angives sædvanligvis som den største diameter udmålt i mm på det patoanatomiske præparat. Den prognostiske værdi af tumorstørrelse er fundet i flere veldimensionerede, prospektive kohortestudier over patienter, der ikke har haft spredning til lymfeknuderne (evidens niveau 1b)(10,11). Undersøgelser viser også, at patienter med 0 - 10mm store tumorer prognostisk adskiller sig fra patienter med 11 - 20mm store tumorer (12,13). Et eksempel er DBCG's 89 program.

Histologi og histologisk grad

Den histologiske subtype er for enkelte former forbundet med en god prognose, hvilket omfatter rene tubulære, papillifere og mucinøse karcinomer (14). Hovedparten af karcinomerne klassificeres dog som infiltrerende duktale karcinomer (60 – 80 %) eller blandingstyper. Infiltrerende duktale karcinomer blev allerede i 1957 opdelt af Bloom og

Richardson (15) i prognostiske subgrupper på baggrund af omfanget af tubuli, kerneatypi og antallet af mitoser (16). Den prognostiske betydning af en modificeret Bloom og Richardson's klassifikation er påvist i Nottingham indekset (17), og resultaterne herfra er genfundet i DBCG (18) og i Sverige (19). Reproducerbarheden af den histologiske gradering er ikke optimal (20), men trods dette er der i St. Gallen opnået international konsensus (evidens niveau 1b) om brugen af malignitetsgrad (1). En detaljeret teknisk beskrivelse er udarbejdet af DBCG's udvalg for patologi.

Peritumoral lymfovaskulær invasion

Peritumoral lymfovaskulær invasion er i flere retrospektive undersøgelser identificeret som en uafhængig prognostisk faktor (21-24). Et flertal af deltagerne ved St. Gallen mødet i 2005 pegede på karinvasion som en markør, der burde indgå i det prognostiske panel, men der blev ikke opnået konsensus. Karinvasion er standardiseret af DBCG's patologiudvalg, men ibrugtagningen afventer en opgørelse af betydningen i lavrisikogruppen fra DBCG's 89 program. I en populations-baseret kohorte af danske patienter diagnosticeret med brystkræft i perioden 1996 til 2004 var lymfovaskulær invasion associeret med kortere sygdomsfri og samlet overlevelse. Lymfovaskulær invasion var dog ikke en uafhængig prognostisk faktor for patienter, der baseret på DBCG's kriterier var klassificeret som tilhørende lavrisikogruppen, og bør ikke anvendes isoleret til at klassificere patienter, som tilhørende en høj-risikogruppe (25).

Overekspression eller amplifikation af HER2

Ca. 15 – 20 % af patienter med brystkræft har en HER2 positiv tumor, hvilket betyder, at der i tumoren kan påvises ekspression af HER2, en tyrosinkinaserceptor på kræftcellernes overflade. Overekspressionen er næsten altid forårsaget af amplifikation af HER2 (26). HER2 status bestemmes sædvanligvis på primærtumor ved immunohistokemi, hvor positivitet graderes fra 0 til 3+. 3+ er positiv, 0 - 1+ er negativ, medens 2+ er muligt positiv og efterfølges af FISH-test til bestemmelse af amplifikation. FISH-test kan også anvendes alene. HER2 positiv status er i flere studier vist at være en kraftig prognostisk faktor for recidiv og tidlig død, uafhængig af de øvrige ovenfor nævnte prognostiske faktorer (27-30).

Deletion eller amplifikation af TOP2A

TOP2A genet er lokaliseret på kromosom 17q21, tæt på *HER2* genet og koder for enzymet topoisomerase II alpha (TopoII), der er anthracyklinernes molekylære angrebepunkt. I DBCG's 89-D forsøg (CMF vs. CEF) var *TOP2A* status en uafhængig prognostisk markør for såvel recidivfri som samlet overlevelse. Hazard ratioen for overlevelse var 2,4 for amplifikation og 2,0 for deletion af *TOP2A*, medens hazard ratio til sammenligning var 1,4 for HER2 positive. Der var ingen signifikant interaktion mellem *TOP2A* og HER2 (31). Den prognostiske værdi af *TOP2A* er genfundet i det Canadiske MA.5 forsøg, og den prædiktive værdi af *TOP2A* for brug af anthracykliner er genfundet i en meta-analyse (32).

Undersøgelse af *TOP2A* status er kun obligatorisk for patienter som kan indgå i READ forsøget, dvs. hvis

- alder under 40 år: Hos alle,
- alder 40 – 59 år: Hvis tumor er ER-negativ (0%) eller svagt ER-positiv (1 – 9 %) eller over 10 mm eller duktal grad II – III / lobulær grad III eller HER2 positiv,

- alder 60 – 75 år: Hvis tumor er ER-negativ (0%) eller svagt ER-positiv (1 – 9 %) eller HER2 positiv.

Østrogen- og progesteron-receptorer

Den prognostiske betydning af hormonreceptorstatus er mindre end betydningen af histologi og malignitetsgrad. Tilsvarende er variationen større imellem de forskellige studier. En opfølgning af 8.530 kvinder, der fik foretaget receptor bestemmelse i San Antonio, viste hos patienter med receptor positive tumorer en lille, men signifikant, forbedring i sygdomsfri overlevelse efter 5 år (33). Resultatet blev senere genfundet i en DBCG-kohorte (34), og flere andre undersøgelser har også bekræftet resultaterne (evidens niveau 2b). Både biokemiske og immunohistokemiske metoder kan anvendes ved fastlægningen af hormonreceptor status (35,36). Ved St. Gallen konsensus konferencen i 2005 blev det besluttet at trække ER og PgR ud af det prognostiske panel. En opgørelse af hormonreceptorernes prognostiske betydningen i lavrisikogruppen fra DBCG's 89 program afventes inden DBCG's retningslinjer ændres.

Gen ekspressions profiler baseret på mikroarray analyser har vist lovende resultater med hensyn til prognosen hos patienter med tidlig brystkræft. Selvom sensitiviteten af flere genprofiler har været høj, dvs. høj følsomhed med hensyn til identifikation af patienter, der får tilbagefald, har specificiteten med hensyn til identifikation af patienter, der forbliver recidivfrie, været relativ lav (37). Et assays prædiktive værdi afhænger ud over dets sensitivitet og specificitet, også af risikoen for recidiv i den undersøgte population. Når validerede gen ekspressions profiler bliver tilgængelige, forventes de at kunne bidrage i udvælgelsen af patienter, der bør tilbydes kemoterapi på trods af relevant endokrin terapi (1).

- **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 (2). 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.**

På baggrund af laboratorieforsøg blev Human Epidermal vækstfaktor Receptor 2 (HER2) status obligat allerede i de tidlige kliniske forsøg, og her blev der kun påvist effekt af trastuzumab hos patienter med tumorer, der havde amplifikation af HER2, eller som ved semikvantitativ immunohistokemisk bestemmelse var HER2 3+ positive (38,39). I forsøgene med postoperativ trastuzumab er der derfor alene indgået patienter med amplifikation eller HER2 3+ positive tumorer. Effekt af anti-HER2 terapi er i den adjuverende situation endvidere alene vist for kombinationen af trastuzumab og kemoterapi. Trastuzumab kan derfor kun anbefales til patienter, der har modtaget adjuverende kemoterapi. De gennemførte adjuverende forsøg har ikke inkluderet lymfeknude-negative patienter med tumorer mindre end 1cm, men hvis kemoterapi anses

for indiceret, er der internationalt konsensus om, at disse patienter også bør tilbydes trastuzumab.

- **Patienter med tumorer, der er ER negative eller svagt ER positive (< 10 %) bør under hensyn til evt. komorbiditet tilbydes kemoterapi.**
- **Tærsklen for kemoterapi kan ikke entydigt fastlægges hos patienter, der modtager endokrin terapi for en udtalt ER positiv ($\geq 10\%$) tumor. Patienter med en udtalt ($\geq 10\%$) ER positiv tumor bør under hensyn til evt. komorbiditet tilbydes kemoterapi hvis: 1) Patienten er 39 år eller yngre, 2) Patienten er 49 år eller yngre og tumoren er 11mm eller større, 3) Patienten er 59 år eller yngre og har lymfeknudemetastaser, en tumor der er 21mm eller større, ugunstig histologisk type (lobulær grad III eller duktal grad II eller III), er HER2 positiv eller *TOP2A* abnorm.**

Kemoterapi er hjørnестenen i den adjuverende medicinske behandling til patienter med tumorer, der ikke er tilgængelig for individualiseret og målrettede behandling. Hos patienter med ER negative tumorer er der ikke i EBCTCG meta-analysen påvist en sammenhæng mellem effekt af kemoterapi og alder (2,40). Nogle sjældne histologiske undertyper (f.eks. medullære og apokrine cancere) har en god prognose trods fraværet af ER ekspression, og patienter med disse typer bør ikke alene anbefales kemoterapi på baggrund af ER negativ status. Kemoterapi indebærer en høj risiko for betydende bivirkninger, og den forventede behandlingseffekt bør vurderes i relation til evt. komorbiditet, den forventede restlevetid og den ulempe, patienten påføres i form af bivirkninger, social belastning etc.

Der er formentlig en sammenhæng mellem graden af ER ekspression og effekten af endokrin terapi. Udtalt ER positivitet vurderet via Allred Score (41) og lav OncoType DX Recurrence Score (42) er således associeret med en mindre sandsynlighed for effekt af kemoterapi til patienter, der allerede modtager endokrin terapi. Resultaterne af igangværende internationale forsøg (MINDACT og Tailor-X) vil formentlig kunne bistå med yderligere afklaring af hvilke patienter, der kan forvente at få gavn af kombineret endokrin- og kemoterapi.

Subgruppe analyser fra såvel større randomiserede forsøg som EBCTCG meta-analysen tyder på, at patienter med ER negative tumorer har en relativt større effekt af kemoterapi ved sammenligning med patienter, der har ER positive tumorer. Resultaterne af EBCTCG meta-analysen præsenteres i henhold til alder (under 50 overfor 50 – 69 år), idet menopausestatus ikke er registreret i alle forsøg. Hos patienter med ER positive tumorer under 50 år viste EBCTCG 2005 analysen en betydelig supplerende effekt af kemoterapi givet i tillæg til tamoxifen, medens effekten var begrænset hos patienter i alderen 50 – 69 år (2). Ovarierne har i et vist omfang en bevaret funktion hos mange kvinder i alderen 50 – 59 år, og en samlet analyse (STEPP) af International Breast Cancer Study Group Trials VII og 12-93 tyder på, at patienter i denne aldersgruppe har en intermediær effekt, medens effekten af kemoterapi givet i tillæg til sufficient endokrin terapi er marginal hos patienter, der er 60 år eller ældre, hvis de har udtalt ER positive tumorer (43). Tilsvarende i EBCTCG analysen er den absolutte reduktion af dødeligheden mindre end 2 % hos patienter med ER positive tumorer i aldersgruppen 60 – 69 år (2).

Ved introduktionen af de adjuverende systemiske behandlinger var specielt langtidsbivirkningerne ukendte, og behandlingernes effekt blev derfor primært vurderet i randomiserede forsøg hos patienter med meget høj risiko for recidiv. De sene bivirkningerne viste sig at være begrænsede for både kemo- og endokrin terapi, og forbedring af den understøttende behandling medførte en betydelig reduktion af de akutte bivirkninger. Nyere store randomiserede forsøg og systematiske meta-analyser, gennemført af Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), tyder samtidigt på, at alle subgrupper af patienter med brystkræft opnår en levetidsforlængelse af systemisk behandling (2).

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. Der er tre overordnede kategorier af prædiktive faktorer: biomarkører, patient- og sygdomsmarkører.

- **Patienter med tumorer, der er *TOP2A* anormale (deletion eller amplifikation), bør under hensyn til evt. komorbiditet tilbydes anthracyklinholdig kemoterapi.**

I en retrospektiv opgørelse af DBCG's 89-D protokol blev amplifikation af *TOP2A* påvist hos 12 %, medens 11 % havde en deletion af *TOP2A*. *TOP2A* amplifikation havde en prædiktiv værdi for behandling med epirubicin, og tilsvarende blev der påvist en non-signifikant tendens for *TOP2A* deletion (31). Numeriske ændringer i *TOP2A* genet havde endvidere en uafhængig prognostisk betydning. Resistens overfor anthracyklin-baseret kemoterapi er blevet koblet til TIMP-1 (Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1) immuno-reaktivitet, og et lavt niveau af TIMP-1 protein i patientens primære brystkræft ser ud til at forøge patientens chancer for at opnå et objektivi respons på kemoterapi for fremskreden brystkræft (44). I DBCG 89D var der for sygdomsfri overlevelse en interaktion mellem behandling (CEF overfor CMF) og TIMP-1 status (negativ overfor positiv) (45). I kombination er *TOP2A* og TIMP-1 (2T) en mere akkurat prædikator for, at patienten kan opnå en ekstra effekt af kemoterapi, der omfatter epirubicin, end HER2, TIMP-1 eller *TOP2A* er alene. 2T klassificerer mere end 40 % af patienterne som følsomme overfor epirubicin (46). For at validere betydningen af 2T i det Canadiske MA.5 forsøg (32) er der indledt et samarbejde med Canadiske forskere.

Referencer:

1. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, 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):1319-29.
2. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365(9472):1687-717.
3. 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):1569-83.
- 3A. Christiansen P, Bjerre K, Ejlertsen B et al. Characteristics of breast cancer patients unlikely to benefit from adjuvant endocrine therapy. In preparation, april 2010.
4. van Deurzen CH, de Boer M, Monnikhof EM et al. Non-sentinel lymph node metastases associated with isolated breast cancer cells in the sentinel node. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:1574-80.

5. Christiansen P, Friis E, Balslev E, Jensen D, Møller S. Sentinel node biopsy in breast cancer: Five years experience from Denmark. *Acta Oncol* 2009; 47: 561-68.
6. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:5287-312.
7. Adami HO, Malmer B, Meirik O, Persson I, Bergkvist L, Stone B. Age as a prognostic factor in breast cancer. *Cancer* 1985; 56(4):898-902.
8. 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.
9. Bentzen N, Düring M, Rasmussen BB, Mouridsen H, Kroman N. Prognostic effect of estrogen receptor status across age in primary breast cancer. *Int J Cancer* 2008; 122:1089-94.
10. Mirza An, Mirza NQ, Vlastos G, Singletary SE. Prognostic factors in node-negative breast cancer: a review of studies with sample size of more than 200 and follow-up more than 5 years. *Ann Surg* 2002; 235:10-26.
11. Hanrahan EO, Valero V, Gonzalez-Angulo AM, Hortobagyi GN. Prognosis and management of patients with node-negative invasive breast carcinoma that is 1 cm or smaller in size (stage 1; T1a,bN0M0): A review of the literature. *J Clin Oncol* 2006; 24:2113-22.
12. Chia SK, Speers CH, Bryce CJ, et al. Ten-year outcomes in a population-based cohort of node-negative early breast cancers without adjuvant systemic therapies. *J Clin Oncol* 2004; 22:1630-37.
13. Verschraegen C, Vinh-Hung V, Cserni G, et al. Modeling the effect of tumor size in early breast cancer. *Ann Surg* 2005; 241:309-18.
14. Diab SG, Clark GM, Osborne CK, Libby A, Allred DC, Elledge RM. Tumor characteristics and clinical outcome of tubular and mucinous breast carcinomas. *J Clin Oncol* 1999; 17(5):1442-1448.
15. Bloom HJ, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer* 1957; 11(3):359-377.
16. Rank F, Dornberger P, Jespersen NC, Pedersen BV, Keiding N. Histologic malignancy grading of invasive ductal breast carcinoma. A regression analysis of prognostic factors in low-risk carcinomas from a multicenter trial. *Cancer* 1987; 60(6):1299-1305.
17. Kollias J, Murphy CA, Elston CW, Ellis IO, Robertson JF, Blamey RW. The prognosis of small primary breast cancers. *Eur J Cancer* 1999; 35(6):908-912.
18. Balslev I, Axelsson CK, Zedeler K, Rasmussen BB, Carstensen B, Mouridsen HT. The Nottingham Prognostic Index applied to 9,149 patients from the studies of the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Breast Cancer Res Treat* 1994; 32(3):281-290.
19. Sundquist M, Thorstenson S, Brudin L, Nordenskjöld B. Applying the Nottingham Prognostic Index to a Swedish breast cancer population. South East Swedish Breast Cancer Study Group. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 53(1):1-8.
20. Boiesen P, Bendahl PO, Anagnostaki L, Domanski H, Holm E, Idvall I et al. Histologic grading in breast cancer--reproducibility between seven pathologic departments. South Sweden Breast Cancer Group. *Acta Oncol* 2000; 39(1):41-45.
21. Elston CW. Pathological prognostic factors in breast cancer. III. Vascular invasion: relationship with recurrence and survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1994; 24(1):41-47.
22. Kato T, Kameoka S, Kimura T, Nishikawa T, Kobayashi M. The combination of angiogenesis and blood vessel invasion as a prognostic indicator in primary breast cancer. *Br J Cancer* 2003; 88(12):1900-1908.
23. Hasebe T, Sasaki S, Imoto S, Ochiai A. Prognostic significance of the intra-vessel tumor characteristics of invasive ductal carcinoma of the breast: a prospective study. *Virchows Arch* 2004; 444(1):20-27.

24. Schoppmann SF, Bayer G, Aumayr K, Taucher S, Geleff S, Rudas M et al. Prognostic value of lymphangiogenesis and lymphovascular invasion in invasive breast cancer. *Ann Surg* 2004; 240(2):306-312.
25. 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;101:729-35.
26. Olsen KE, Knudsen H, Rasmussen BB, Balslev E, Knoop A, Ejlertsen B, et al. Amplification of HER2 and TOP2A and deletion of TOP2A genes in breast cancer investigated by new FISH probes. *Acta Oncol* 2004;43(1):35-42.
27. Press MF, Bernstein L, Thomas PA, Meisner LF, Zhou JY, Ma Y et al. HER2/neu gene amplification characterized by fluorescence in situ hybridization: poor prognosis in node-negative breast carcinomas. *J Clin Oncol* 1997; 15(8):2894-2904.
28. Andrulis IL, Bull SB, Blackstein ME, Sutherland D, Mak C, Sidlofsky S et al. neu/erbB-2 amplification identifies a poor-prognosis group of women with node-negative breast cancer. Toronto Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16(4):1340-1349.
29. Joensuu H, Isola J, Lundin M, Salminen T, Holli K, Kataja V et al. Amplification of erbB2 and erbB2 expression are superior to estrogen receptor status as risk factors for distant recurrence in pT1N0M0 breast cancer: a nationwide population-based study. *Clin Cancer Res* 2003; 9(3):923-930.
30. Sun JM, Han W, Im SA, Kim TY, Park IA, Noh DY et al. A combination of HER2 status and the St. Gallen classification provides useful information on prognosis in lymph node-negative breast carcinoma. *Cancer* 2004; 101(11):2516-2522.
31. Knoop AS, Knudsen H, Balslev E, Rasmussen BB, Overgaard J, Nielsen KV et al. retrospective analysis of topoisomerase IIa amplifications and deletions as predictive markers in primary breast cancer patients randomly assigned to cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil or cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil: Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2005; 23(30):7483-7490.
32. Di Leo A, Desmedt C, Bartlett JM, Ejlertsen B, et al. Final results of a meta-analysis testing HER2 and topoisomerase II α genes as predictors of incremental benefit from anthracyclines in breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;102(abstr 442324).
33. Osborne CK, Yochmowitz MG, Knight WA, III, McGuire WL. The value of estrogen and progesterone receptors in the treatment of breast cancer. *Cancer* 1980; 46(12 Suppl):2884-2888.
34. Thorpe SM. Steroid receptors in breast cancer: sources of inter-laboratory variation in dextran-charcoal assays. *Breast Cancer Res Treat* 1987; 9(3):175-189.
35. Andersen J, Thorpe SM, King WJ, Rose C, Christensen I, Rasmussen BB et al. The prognostic value of immunohistochemical estrogen receptor analysis in paraffin-embedded and frozen sections versus that of steroid-binding assays. *Eur J Cancer* 1990; 26(4):442-449.
36. Grabau DA, Thorpe SM, Knoop A, et al: Immunohistochemical assessment of oestrogen and progesterone receptors: correlations with the DCC method and clinical outcome in primary breast cancer patients. *Breast* 2000; 9:208-217.
37. Kuderer NM, Lyman GH. Gene expression profile assays as predictors of distant recurrence-free survival in early-stage breast cancer. *Cancer Invest* 2009; 27:885-890.
38. Vogel CL, 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(3):719-726.
39. 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(11):783-792.
40. Berry DA, Cirincione C, Henderson IC, Citron ML, et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *J Amer Med Assoc* 2006; 295:1658-67

41. Albain K, Barlow W, O'Malley F, et al: Concurrent (CAFT) versus sequential (CAF-T) chemohormonal therapy (cyclophosphamide, doxorubicin, 5-fluorouracil, tamoxifen) versus T alone for postmenopausal, estrogen (ER) and/or progesterone (PR) receptor-positive breast cancer: Mature outcomes and new biologic correlates on phase III intergroup trial 0100 (SWOG-8814). *Breast Cancer Res Treat* 2004; 88 (suppl 20): abstr 37
 42. Albain K, Barlow W, Shak S, Hortobagyi G, Livingston R, Yeh I, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal, node-positive, ER-positive breast cancer (S8814,INT0100). *Br Cancer Res Treat* 2007; 107 (suppl 1): abstr 10.
 43. Paganì O, Price KN, Gelber RD, Castiglione-Gertsch M, Holmberg SB, et al. Patterns of recurrence of early breast cancer according to estrogen receptor status: a therapeutic target for a quarter of a century. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;117(2):319-24.
 44. Schrohl AS, Meijer-van Gelder ME, Holten-Andersen MN, et al: Primary tumor levels of tissue inhibitor of metalloproteinases-1 are predictive of resistance to chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 7054-7058.
 45. Willemoe GL, Hertel PB, Bartels A, et al: Lack of TIMP-1 tumor cell immunoreactivity predicts effect of adjuvant anthracycline based chemotherapy in patients (n=647) with primary breast cancer. *Eur J Cancer*, 2009; 45: 2528-36.
- Ejlertsen B, Jensen MB, Nielsen KV, et al: HER2, *TOP2A* and TIMP-1 and Responsiveness to Adjuvant Anthracycline Containing Chemotherapy in High Risk Breast Cancer Patients. *J Clin Oncol* 2010; 28: 984-90.

6.2 Endokrin 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 endokrin behandling.

Metode

Retningslinier udarbejdet på basis af en gennemgang af litteraturen, internationale konsensus dokumenter (1) og eksisterende udenlandske retningslinier (2-4).

Rekommandationer

- Som endokrin behandling af præmenopausale kvinder med hormonreceptor-positiv tumor anbefales tamoxifen.
- Som endokrin behandling af postmenopausale kvinder med hormonreceptor-positiv tumor anbefales tamoxifen, hvis der er kontraindikation for aromatasehæmmer.
- Den anbefalede varighed af tamoxifen, alene eller efter kemoterapi eller ovariektomi, er 5 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 kan ikke anbefales til patienter, der samtidigt modtager kemoterapi.
- Som optimal endokrin behandling af postmenopausale kvinder med hormonreceptor-positiv tumor anbefales en aromatasehæmmer.
- Ved behandling med aromatasehæmmer anbefales den at blive givet initialt.
- Som aromatasehæmmer anbefales letrozol.

- Den anbefalede varighed af behandling med letrozol er 5 år.
- Det anbefales, at patienter i aromatasehæmmerbehandling tilbydes DXA skanning og relevant intervention i henhold til T-score.
- Aromatasehæmmerbehandling anbefales ikke til præmenopausale kvinder.
- Anbefalingen af tamoxifen eller aromatasehæmmere er uafhængig af, om patienten tidligere har modtaget strålebehandling eller kemoterapi.

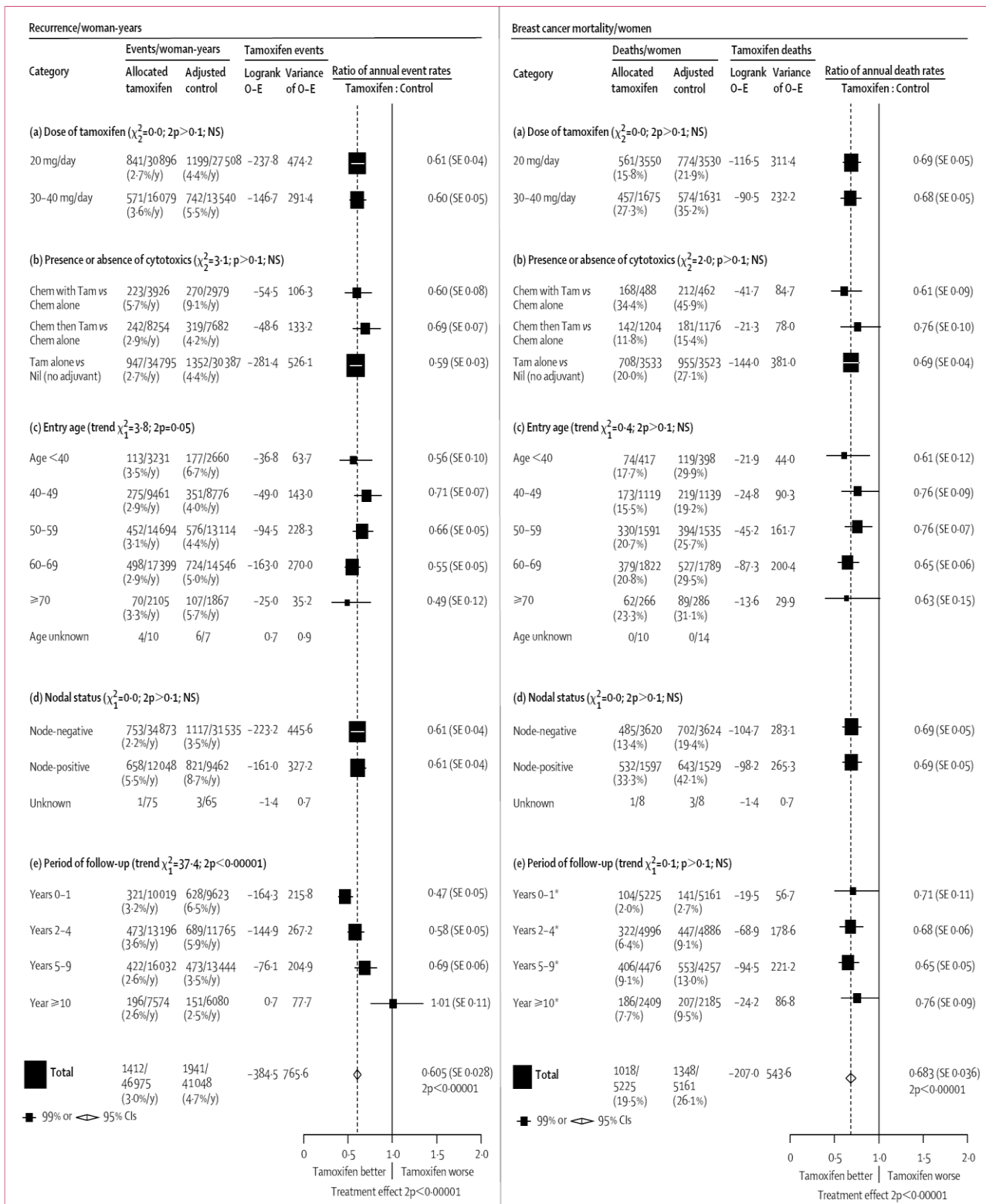
6.2.2 Baggrund for anbefalingerne

Udvælgelse til endokrin terapi er beskrevet i afsnit 6.1.

- **Som endokrin behandling af præmenopausale kvinder med hormonreceptor-positiv tumor anbefales tamoxifen.**
- **Som endokrin behandling af postmenopausale kvinder med hormonreceptor-positiv tumor anbefales tamoxifen, hvis der er kontraindikation for aromatasehæmmer.**

EBCTCG indsamlede i 2000 individuelle data på alle kvinder, der før 1995 indgik i en randomiseret undersøgelse af tamoxifen vs. ingen tamoxifen. Denne seneste EBCTCG analyse er publiceret i 2005 og omfatter 80.000 kvinder fra 71 randomiserede undersøgelser (5).

Figur 6.2.1: Væsentlige resultater fra EBCTCG's 2000 meta-analyse



EBCTCG analysen viser, at behandling med tamoxifen i 5 år medfører en højsignifikant reduktion af risikoen for recidiv (15 års absolut gevinst 11,8 %; SE 1,3) og død (15 års

absolut gevinst 9,2 %; SE 1,2). Figur 6.2.1 viser, at for østrogen receptor (ER) positive/ukendte patienter er effekten af tamoxifen uafhængig af alder, lymfeknudestatus 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.

Overview undersøgelsen viser, at effekten af 5 års tamoxifen er størst i gruppen med kendt ER-positiv sygdom, mindre i gruppen med receptor-ukendt sygdom (fortyndingseffekt) og fraværende i gruppen af ER-negative. Værdien af progesteron-receptorer (PgR) er også evalueret i overview undersøgelsen (5). Det er ER- og ikke PgR status, som prædikerer effekten af tamoxifenbehandling, hvis begge receptorer er kendte. Kun meget få patienter har ER-negative og PgR-positive tumorer, hvilket giver en ringe statistisk styrke i de indirekte sammenligninger. Samtidigt antyder biologiske forsøg, at østrogen stimulation er en forudsætning for tilstedeværelsen af PgR i cellerne. Patienter med PgR-positive og ER-negative tumorer betragtes derfor som hormonreceptor-positive.

Overview undersøgelsen viste samtidigt, at effekten af tamoxifen er på samme niveau hos de < 50-årige, og størst hos de med node-positive tumorer, med en absolut risikoreduktion på 10 % og 16 % over 5 år (5). I en subgruppe analyse fandtes effekten lige så stor hos kvinder under 40 år, som hos kvinder mellem 40 - 49 år (RR = 0,56 vs. 0,71); samtidigt fandt man en årlig reduktion i risiko for kontralateral brystkræft på 39 % hos alle ER-positive kvinder. Overview analysen viste også, at effekten af tamoxifen blev forøget hos de < 50-årige ved tillæg af kemoterapi, recidiv rate ratio nedsat til 0,64 (SE = 0,08) med en 5-årig absolut risikoreduktion på 7,6 % (7).

I DBCG's første program blev værdien af 1 års behandling med tamoxifen vurderet i protokol DBCG 77-1c. Protokollen inkluderede postmenopausale patienter med tumorer > 50mm og/eller lymfeknude-positiv sygdom. I alt 1.716 patienter og heraf 1.154 under 70 år blev randomiseret til tamoxifen plus strålebehandling vs. strålebehandling alene. Efter en median observationstid på 8 år medførte tamoxifen en signifikant øgning i den recidivfri og absolutte overlevelse (38 % vs. 33 %) og overlevelse (45 % vs. 40 %) (8).

DBCG's 82-b protokol inkluderede præmenopausale patienter med tumorer > 50mm og/eller spredning til lymfeknuderne i samsidige aksil. Efter primær mastektomi blev 320 patienter randomiseret til CMF (cyklofosamid, methotrexate, 5-fluorouracil) plus tamoxifen i 1 år og 314 til CMF uden tamoxifen. Efter en median opfølgning på 12 år var der ingen signifikant forskel i recidivfri eller total overlevelse (9). Hormonreceptorstatus var ukendt hos 48 % af patienterne, 40 % havde receptor-positive tumorer, medens 12 % havde receptor-negative tumorer. Studiet er ikke uforeneligt med det samlede resultat af meta-analysen og udelukker ikke en effekt af længerevarende behandling med tamoxifen efter afsluttet kemoterapi hos præmenopausale patienter med hormonreceptor-positive tumorer.

EBCTCG analysen publiceret i 2005 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 eller ukendt. Tamoxifen kan derfor anbefales til alle patienter med en forventet overlevelse ringere en 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.

Senere undersøgelser (se senere, side 27) har imidlertid 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 tamoxifen, alene eller efter kemoterapi eller ovariectomi, er 5 år.**

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

I DBCG 89-c protokollen randomiseredes postmenopausale, højrisikopatienter med receptor-positive/ukendte tumorer til postoperativ endokrin behandling med tamoxifen i 1 år vs. tamoxifen i 2 år vs. tamoxifen i 6 måneder efterfulgt af megestrolacetat i 6 måneder. Forsøget inkluderede 1.615 patienter i perioden 1990 til 1994 og viste med en median observationstid på 10 år ingen signifikant forskel på tid til recidiv eller overlevelse (10). Disse resultater er i overensstemmelse med EBCTCG meta-analysen.

Tre publicerede randomiserede forsøg af 2 vs. 5 års tamoxifen bekræfter resultatet af EBCTCG meta-analysen (11-14). Der er ingen randomiserede forsøg, der kan afklare den optimale varighed af tamoxifen efter forudgående kemoterapi hos præmenopausale patienter.

De publicerede undersøgelser giver ikke holdepunkter for behandling med tamoxifen ud over 5 år (15-17). Præliminære data fra aTTOm og ATLAS som randomiserede tilsammen 20.000 kvinder til 5 eller 10 års tamoxifen har endnu ikke vist en forskel i OS, men en interimanalyse af ATLAS fandt en signifikant forlænget DFS (18,19).

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

Indirekte sammenligninger i EBCTCG meta-analysen viser, at en daglig dosis tamoxifen på 20mg giver en effekt i samme størrelsesorden som 30 - 40mg dagligt (Figur 6.2.1) (5). Ingen randomiserede forsøg har undersøgt betydningen af dosis.

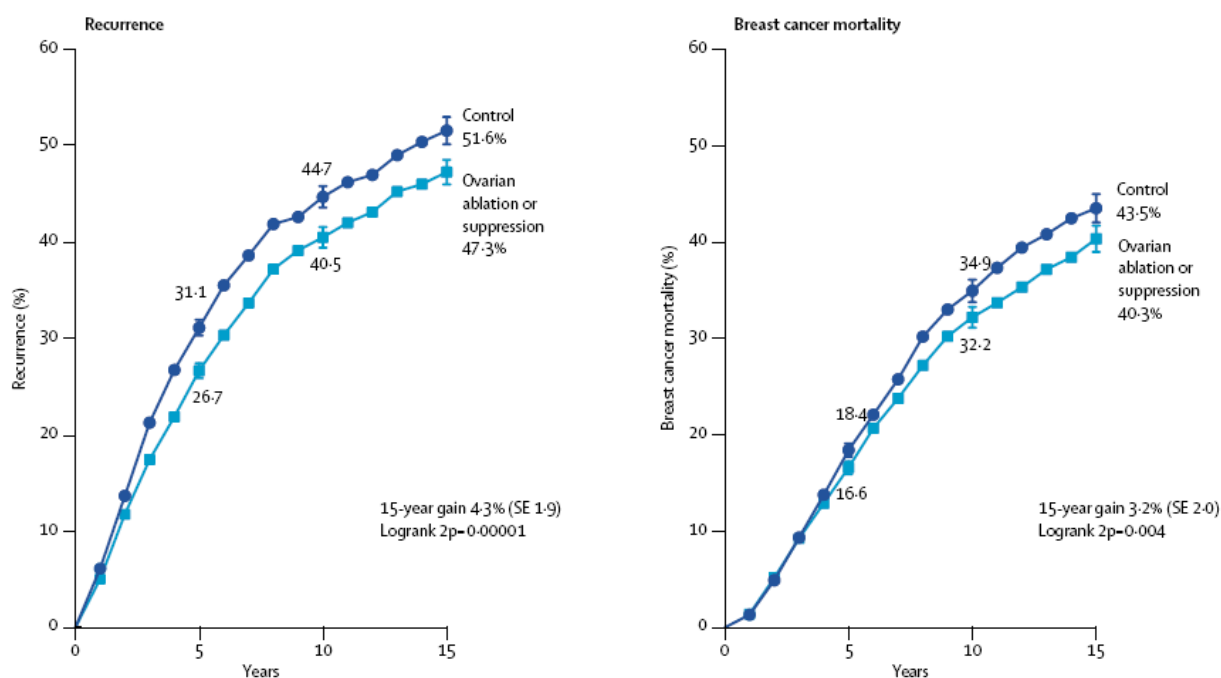
En daglig dosis tamoxifen på 20mg anbefales (evidens niveau 2a), da effekten i indirekte sammenligninger er den samme som effekten af højere doser.

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

I meta-analysen af EBCTCG (5), baseret på individuelle data indsamlet i 2000 fra 8.000 patienter under 50 med receptor-positiv eller ukendt sygdom (evidens niveau 1a), er det vist, at ovariel suppression forlænger den recidivfrie overlevelse og overlevelsen. Meta-analysen inkluderer 15 af 17 kendte forsøg med randomisering til ovariectomi vs. ingen ovariectomi, og 6 af 11 forsøg omhandlende medicinsk suppression (LHRH agonist). Ovariectomi 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 var efter 15

år 3,2 %. Blandt disse patienter er andelen af receptor-ukendte 47 %. Figur 6.2.2 og figur 6.2.3 er gengivet fra overview undersøgelsen.

Figur 6.2.2



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 2 år. (evidens level Ia) (20). Fokus for studierne var LHRH agonist vs. ingenting (5 studier); som tillæg til tamoxifen (5 studier); som tillæg til kemoterapi (7 studier); som tillæg til kemoterapi plus tamoxifen (4 studier); over for kemoterapi (4 studier); eller i kombination med tamoxifen overfor kemoterapi (3 studier).

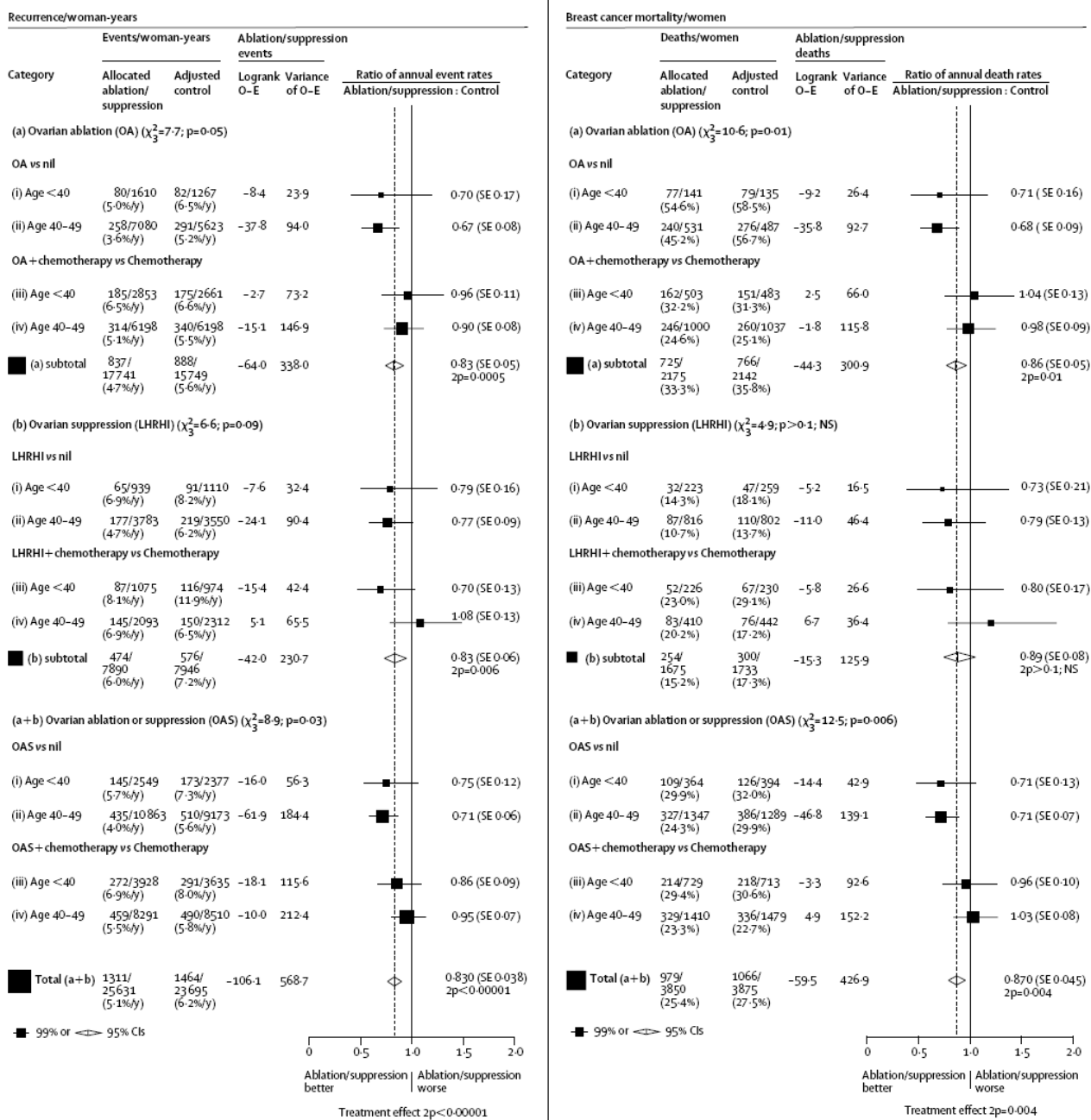
Man fandt her ingen signifikant effekt af LHRH vs. observation på recidivrisiko (HR = 0,72; 95 % CI = 0,49 – 1,04; p = 0,08) eller død efter recidiv (HR = 0,84; CI = 0,47 – 1,04; p = 0,49), men kun 338 patienter indgik i undersøgelsen.

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, hvilke udgjorde 75 % af populationen. Der var ingen effekt af LHRH-agonist hos patienter med ER-negativ sygdom.

En Cochrane analyse fra 2008 (21) 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 6.2.3



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 7,5mg 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 overlevelse (20). Studiet har dog kun 80 % styrke til at påvise en absolut forskel på 15 % i recidivfri overlevelse. Frisk frosset tumorvæv blev indsamlet prospektivt på 270 patienter, og efter randomiseringen blev der lavet en biokemisk ER bestemmelse. Retrospektive subgruppeanalyser viste for den recidivfrie overlevelse en interaktion imellem ER subgrupper (< 20 og ≥ 20fmol/mg) og

behandling, således at patienter med ER \geq 20 havde signifikant bedre effekt af ovariectomi.

DBCG's 89-b protokol blev gennemført i samarbejde med de onkologiske centre i Uppsala og Umeå i perioden 1990 til 1998. Efter primær kirurgi blev 732 præmenopausale patienter med ER-positive tumorer randomiseret til ovariectomi eller kemoterapi med CMF. Patienterne havde operabel brystkræft med tumorspredning til de samsidige aksillymfeknuder eller primærtumor $>$ 50mm (DBCG højrisikogruppe). Patienterne blev randomiseret til kemoterapi med 6 måneders CMF (cyklofosamid $600\text{mg}/\text{m}^2$, methotrexat $40\text{mg}/\text{m}^2$ og 5-fluorouracil $600\text{mg}/\text{m}^2$ iv 9 gange med 3 ugers intervaller) eller ovariectomi (kirurgisk eller aktinisk). 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 kan ikke anbefales til patienter, der samtidigt modtager kemoterapi.**

Meta-analysen fra EBCTCG (5) 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 og 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 kan derfor ikke anbefales på nuværende tidspunkt.

- **Som optimal endokrin behandling af postmenopausale kvinder med hormon receptor-positiv tumor anbefales en aromatasehæmmer.**

Syntesen af østrogen involverer en aromatisering af androgener, og østrogensyntesen kan derfor hos postmenopausale reduceres til få procent af udgangsværdien med aromatase inaktivatører eller -hæmmere.

Rationalet for at anvende aromatasehæmmere i adjuverende behandling af postmenopausale kvinder er, at præparatgruppen er mere eller lige så effektiv som tamoxifen ved 1. linie behandling af fremskreden sygdom og mere effektiv end megestrolacetat ved 2. linie behandling. 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), exemestan (IES, B33),

men ingen studier som direkte randomiserer mellem dem. Mere end 27.000 kvinder med tidlig brystkræft har deltaget i de 8 studier.

Tre hovedstrategier er undersøgt:

- Initial behandling i stedet for tamoxifen (ATAC, BIG 1-98).
- Sekventiel behandling med aromatasehæmmer 2 – 3 efter 2 – 3 års behandling med tamoxifen (ITA, IES, ABCSG 8/ARNO 95, BIG 1-98) 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)
Behandlings-strategi	Tamoxifen 5 år vs. anastrozol 5 år	Tamoxifen 5 år vs. letrozol 5 år
Antal patienter	6241	4922
Medianalder	64	61
Lymfeknude-negative %	61	59
ER-positive	84	100
Kemoterapi %	21	25

Tabel 6.2.1b: Sekventiel behandling

	ITA (27)	IES (28)	ABCSG 8/ ARNO 95 (29)	BIG 1-98 (26)
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
Antal patienter	448	4.724	3.224	6.182
Medianalder	63	64	62	61
Lymfeknude-negative %	0	52	74	59
ER-positive %	91	88	96	100
Kemoterapi %	67	33	0	

Tabel 6.2.1c: Forlænget behandling

	MA-17 (30)	ABCSG 6A (31)	B-33 (32)
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 % 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 (20, 25, 33-35). Ved den første analyse fandtes for alle end-points identiske resultater med tamoxifen og kombination af tamoxifen og anastrozol, 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). I en ikke-planlagt subgruppe-analyse af effekten i relation til nodalstatus, tidligere kemoterapi og receptorstatus sås en manglende effekt af anastrozol i forhold til tamoxifen hos patienter, som har 4 eller flere positive lymfeknuder (HR 0,95; 0,72 - 1,25), hos patienter, der tidligere havde fået kemoterapi (HR 0,98; 0,76 - 1,28), ligesom effekten alene var til stede ved tumorer, som var ER-positive men PgR-negative (36). 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; $p = 0,7$).

I en senere analyse er effekten af behandlingen i relation til ER/PgR status analyseret ved en central analyse på tumorblokke, indsamlet fra en subpopulation (N = 2.006, heraf 79 % fra England) af patienterne, som indgik i ATAC-studiet (37). I denne fandtes effekten af anastrozol i forhold til tamoxifen at være uafhængig af PgR-status (HR for PgR-positive 0,72; 0,52 – 1,01 og for PgR-negative 0,68; 0,40 – 1,17). Samme resultater fandtes imidlertid også i henhold til decentral analyse af den samme subpopulation (HR for PgR-positive 0,67; 0,47 – 0,95 og for PgR-negative 0,57; 0,31 – 1,04). Dette antyder, at der hos de patienter, hvis tumorblokke ikke blev analyseret centralt, sammenlignet med totalpopulationen, var en endnu større effekt af anastrozol i forhold til tamoxifen blandt de, hvis tumor var PgR-negativ. Ifølge ATAC data er betydningen af PgR-status, hvad angår prædiktion af effekten af anastrozol, således uafklaret.

Med 100 måneders opfølgning (25) 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 er dobbelt-blindt. I alt indgik 8.028 patienter. Fra marts 1998 til marts 2000 blev 1.828

randomiseret til 5 års monoterapi med henholdsvis tamoxifen (A) eller letrozol (B). Fra april 1999 til april 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 observationstid er observeret 428 events i tamoxifen-gruppen mod 351 i letrozol-gruppen (38). 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 udtalt forskel til fordel for letrozol i tid til fjernrecidiv (HR 0,73; 0,60 - 0,88; $p = 0,001$). Ifølge en planlagt subgruppe-analyse af effekten i relation til nodalstatus, tidligere kemoterapi og PgR-status er den alene signifikant hos patienter med node-positive tumorer (HR 0,71; 0,59 - 0,85; $p < 0,001$) og hos patienter, som tidligere har fået kemoterapi (HR 0,70; 0,54 - 0,92; $p = 0,01$), men effekten var uafhængig af PgR-status både ved decentral og ved central (39) receptoranalyse. Risikoen for kontra-lateral 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; $p = 0,16$).

Med 51 måneders observationstid (40) bekræfter en analyse, som alene omfatter de 2 monoterapi-arme, resultater hvad angår sygdomsfri overlevelse (352 vs. 418 events, HR 0,82; 0,71 - 0,95; $p = 0,007$) og 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; $p = 0,35$).

Med 76 måneders opfølgning (26) 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). Endvidere en stærk 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 (dette skete efter offentliggørelse af de første resultater af studiet, som førte til, at 25 % af patienterne i tamoxifen-armen valgte selektivt at krydse over til letrozol og var i denne behandling i median 18 måneder). De selektivt overkrydsede patienter var hyppigere node positive (47 % vs. 29 %) og havde en større andel af tumorer over 2 cm (35 % vs. 26 %). 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. Ved censurerede analyser fandtes følgende værdier for de 3 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. I den seneste publikation (41) er foretaget supplerende statistiske analyser (IPCW = inverse probability of censor weighting) for bedst muligt at justere for den bias, som skyldes, en del patienter ikke følger den behandling, de er allokeret til, og som derfor giver det mest realistiske estimat af, hvad effekten ville have været, hvis patienterne ikke var selektivt krydset over.

Disse analyser viser, at estimerne for end points ligger mellem estimerne i henhold til intention-to-treat og den censurede analyse. For sygdomsfri overlevelse er HR således 0,85; 0,76 – 0,96 og for overlevelse er HR 0,83; 0,71 – 0,97. Den større effekt af letrozol vs. tamoxifen er vist at være uafhængig af alderen fra 52 til 74 år (42).

6.2.2.2 Aromatasehæmmere, effekt, sekventiel behandling, switch-design

ITA

ITA-studiet inkluderede patienter med node-positiv, ER-positiv/ukendt cancer mammae, som allerede var behandlet med 2 - 3 års tamoxifen (43). Studiet er ikke blindet. Fra marts 1998 til december 2002 blev 448 patienter randomiseret til fortsat tamoxifen i alt 5 år eller skift til anastrozol til i alt 5 års endokrin behandling. Med en median follow-up på 36 måneder var der registreret 45 events i tamoxifen-gruppen og 17 i anastrozol-gruppen. Der blev rapporteret en signifikant forlænget sygdomsfri overlevelse med en HR på 0,35 (0,20 - 0,63; $p = 0,002$). Det svarer, efter 3 år, til en absolut forskel på 5,8 %. Der blev ikke observeret signifikant forskel i risikoen for fjernrecidiv (HR 0,49; 0,22 - 1,05; $p = 0,06$). I tamoxifen-gruppen blev observeret 10 dødsfald (heraf 7 på grund af cancer mammae), i anastrozol-gruppen 4 dødsfald (alle på grund af cancer mammae). Forskellen er ikke signifikant ($p = 0,1$).

IES

I dette studie indgik postmenopausale kvinder med ER-receptor positiv/ukendt brystkræft, recidivfri efter 2 - 3 års adjuverende behandling med tamoxifen. Studiet er dobbelt-blindt. Fra februar 1998 til februar 2003 blev 4.742 patienter randomiseret til fortsat 2 - 3 års behandling med tamoxifen eller 2 - 3 års behandling med exemestan, idet den samlede behandlingsvarighed i begge de to arme var 5 år (44). Ved en planlagt interimanalyse med 31 måneders median follow-up, hvor 91 % af patienterne har gennemført den planlagte 5-års behandling, er der i hhv. tamoxifen- og exemestan-gruppen 266 og 163 events. Denne forskel er signifikant med en HR på 0,68 (0,56 - 0,82; $p = 0,00005$), hvilket svarer til en absolut forskel på 4,7 %. Risikoen for fjernrecidiv var signifikant nedsat med HR på 0,66 (0,52 - 0,83; $p = 0,0004$). Risikoen for kontralateral cancer mammae var signifikant nedsat (HR 0,44; 0,20 - 0,98; $p = 0,04$). Der blev observeret 106 og 93 dødsfald i henholdsvis tamoxifen- og exemestan-gruppen. Forskellen er ikke signifikant (HR 0,88; 0,67 - 1,16; $p = 0,37$).

Med 55,7 måneders observationstid (28) er observeret 354 events i exemestan-gruppen sammenlignet med 415 i tamoxifen-gruppen. Sygdomsfrit interval er signifikant forbedret med en HR på 0,76; 0,66 – 0,88; $p = 0,0001$. Den absolutte gevinst på dette tidspunkt er 3,3 %. I exemestan-gruppen var 222 døde sammenlignet med 261 i tamoxifen-gruppen svarende til en HR på 0,85; 0,71 – 1,02; $p = 0,008$. En analyse med eksklusion af de receptor-negative patienter viste en HR på 0,83; 0,69 – 1,00; $p = 0,05$.

ABCSG 8/ARNO 95

I disse 2 studier indgik patienter med ER-positiv og node-positiv brystkræft, som fik tamoxifen i 5 år eller tamoxifen i 2 år efterfulgt af anastrozol i 3 år. Studierne er begge dobbelt-blindt og blev prospektivt planlagt til en kombineret analyse (45). Randomiseringen foregik forskelligt, idet patienterne i ABCSG 8 blev randomiseret umiddelbart efter kirurgi, mens patienterne i ARNO 95 først blev randomiseret efter de første 2 års tamoxifenbehandling. Fra januar 1998 til august 2003 blev i ABCSG 8

randomiseret 2.165 og i ARNO 95 1.059 patienter, hvoraf henholdsvis 2.262 og 962, i alt 3.224, indgik i analysen, som på grund af det forskellige tidspunkt fra randomiseringen i de to studier er "nulstillet" 2 år efter den primære kirurgi. Med en median follow-up på 28 måneder blev der registreret 110 events i tamoxifen-gruppen og 67 i anastrozol-gruppen, svarende til en signifikant forbedring af event-free survival med en HR på 0,60 (0,44 - 0,81; $p = 0,0009$). Dette svarer til en absolut forskel efter 3 år på 3,1 %. Risikoen for fjernmetastaser var signifikant nedsat (HR 0,54; 0,37 - 0,80; $p = 0,0016$). Der var henholdsvis 16 og 12 recidiver i kontralateralt bryst (HR og p værdi ikke angivet). Der var ikke signifikant forskel i overlevelsen i de to grupper ($p = 0,16$) med henholdsvis 59 og 45 dødsfald i tamoxifen- og anastrozol-gruppen.

ARNO 95 studiet er senere blevet opdateret (46). Det omfatter 897 patienter randomiseret efter 2 års tamoxifen behandling til tamoxifen 3 år vs. anastrozol i 3 år. På tidspunktet af analysen havde 42,5 % af patienterne fuldført den planlagte 5 års adjuverende behandling, og den mediane opfølgningstid efter randomisering var 30,1 måneder. I anastrozol-gruppen var sygdomsfri overlevelse signifikant forbedret med en HR på 0,66; 0,44 - 1,00; $p = 0,049$. Den absolutte gevinst var efter 3 år 4,2 %. Antallet af events (lokalt eller fjernrecidiv, modsidig cancer mammae, død uden recidiv) var i de 2 grupper hhv. 38 (7,8 %) og 56 (11,4 %). Overlevelsen var også signifikant forbedret i anastrozol-gruppen (HR 0,53; 0,28 - 0,99; $p = 0,045$). Efter justering for alder, tumorstørrelse og grad, lymfeknudestatus og type af primær operation bevares den signifikante effekt både hvad angår sygdomsfri overlevelse (HR 0,61; 0,40 - 0,93; $p = 0,023$) og overlevelse (HR 0,48; 0,25 - 0,91; $p = 0,026$).

Meta-analyser af studierne med switch-design

De 4 forsøg, som har anvendt den sekventielle behandlingsstrategi (ABCSG8, ARNO95, IES, ITA), 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 % ($p = 0,02$) (47).

6.2.2.3 Aromatasehæmmere, effekt, sekventiel behandling, sekventiel design ABCSG8

En opdatering af ABCSG8 foreligger indtil videre kun i abstract form (48). 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 opfølgning (26). Sammenlignet med

tamoxifen 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) (49).

Sammenlignet med letrozol 5 år er med sekventiel behandling med tamoxifen 2 år efterfulgt af letrozol 3 år 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 2 år efterfulgt af tamoxifen 3 år) er fundet er 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 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 aromatasehæmmere i de to arme kan have introduceret bias. Vi afventer foreløbig en analyse heraf samt analyse med forlænget opfølgningstid.

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 2,5 års (247 events) median opfølgningstid (50, 51). Med 2,5 års observationstid er 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. Risikoen for fjernmetastaser var nedsat 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; $p = 0,12$). Ved opgørelsen er registreret 113 dødsfald. Der er ikke signifikant forskel på dødeligheden i de 2 grupper (HR 0,82; 0,57 – 1,19; $p = 0,3$), men i en planlagt subgruppeanalyse er fundet reduktion af dødeligheden i den node-positive gruppe (HR 0,61; 0,38 - 0,98; $p = 0,04$), men ikke i den node-negative subgruppe (HR 1,52; 0,76 - 3,06).

På basis af ovenstående resultater blev studiet i 2003 afblændet, og patienterne i placebo-gruppen blev tilbudt letrozol i yderligere 5 år (52). 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 fjerne metastaser 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.

Der er publiceret en opfølgning af MA-17 studiet (30). I alt blev i studiet randomiseret 5.187 patienter til enten placebo eller letrozol. Ved denne opfølgning sammenlignes i en ITT-analyse 2.457 patienter fra letrozol-gruppen, som ved afblænding af studiet fortsatte med letrozol, med 2.383 patienter fra placebo-gruppen, hvoraf 63 % (1.579) blev krydset over til letrozol, medens kun 804 fortsatte med placebo. Med 64 måneders median observationstid fandtes til trods for overkrydsningen en signifikant bedre sygdomsfri overlevelse i den oprindelige letrozol-arm med HR på 0,68; 0,55 – 0,83; $p = 0,0001$. Fire års overlevelsen var ens i de to grupper.

ABCSG 6A

Dette studie (31) 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 studie (32) blev patienter, 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 randomiseret. 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.

Med de forskellige behandlingsstrategier er konklusivt opnået følgende resultater:

Initial behandling. I begge studier (ATAC, BIG 1-98) er fundet signifikant forbedring i sygdomsfri overlevelse og tid til fjerne metastaser. Reduktionen af risikoen for fjernemetastaser ses tidligt i BIG 1-98 og sent i ATAC. I BIG 1-98 endvidere en stærk tendens i retning af overlevelsesgevinst.

Sekventiel behandling. Meta-analyse af studier, som har analyseret effekten af aromatasehæmmer efter forudgående behandling med tamoxifen (ITA, IES, ABCSG 8/ARNO 95), har vist en signifikant forbedring af recidivfri overlevelse og overlevelse. Disse resultater er imidlertid ikke relevante for patienter med nydiagnostiseret cancer mammae, da de inkluderer selekterede patienter, som er recidivfri efter forudgående 2 års tamoxifen behandling.

Et af disse studier (ABCSG 8) har foretaget randomisering umiddelbart postoperativt og analyseret data fra tidspunktet for den initiale tamoxifen behandling. Tilsvarende design er anvendt i BIG 1-98, som analyserede begge sekvenser af tamoxifen og letrozol overfor tamoxifen alene. Fra ingen af disse studier foreligger konklusive resultater.

Kun et studie (BIG 1-98) undersøgte effekten af sekventiel behandling (med begge sekvenser af tamoxifen og letrozol) overfor monoterapi med letrozol. Præliminært er ikke fundet signifikant bedre resultater med de sekventielle regimer.

Forlænget behandling. I flere studier (MA-17, ABCSG 8, NSABP, B33) er vist en prognoseforbedring ved udvidet 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 behandling.

6.2.2.6 Aromatasehæmmere, toksicitet

Der foreligger kun et randomiseret studie, hvor bivirkninger på behandling med aromatasehæmmer er sammenlignet med placebo (50, 51). Følgende bivirkninger blev registreret med samme hyppighed med de to behandlinger: Ødemer, hypertension, træthed, svedtendens, forstoppelse, diarré, kvalme, infektioner, hypercholesterolæmi, arthritis, svimmelhed, søvnløshed, depression, hovedpine, knoglesmerter, dyspnø, vaginal tørhed og cardiovasculær sygdom.

Tabel 6.4.2 angiver de symptomer, som under behandlingen blev registreret med signifikant forskellig hyppighed i de to behandlingsarme, samt visse organrelaterede bivirkninger.

Tabel 6.2.2: Akutte og organrelaterede bivirkninger

Bivirkning	Letrozol N = 2.572 %	Placebo N = 2.577 %	p
Hedeture	58	54	0,003
Artralgi	25	21	< 0,001
Myalgi	15	12	0,004
Anorexi	6	4	0,04
Alopeci	5	3	0,01
Vaginalblødning	6	8	0,005
Knoglefraktur	5,3	4,6	0,25
Osteoporose	8,1	6,0	0,003

Som det fremgår, er 5 bivirkninger registreret signifikant hyppigere med letrozol sammenlignet med placebo, men de absolutte forskelle i hyppigheden er små. Vaginalblødning optræder hyppigere ved behandling med placebo, men hyppigheden af endometrie cancer er ikke registreret. En stor livskvalitetsundersøgelse viste ikke signifikante forskelle mellem de to behandlinger, men alene nogle små effekter inden for visse områder, som også fremgår af de rapporterede bivirkninger (53).

I det følgende resumeres bivirkningerne registreret i de randomiserede adjuvende studier med udgangspunkt i de bivirkninger, som blev registreret i studiet med letrozol vs. placebo (MA-17). For en mere detaljeret gennemgang henvises til de i afsnit 6.4.3 refererede samt til andre publikationer (54-56).

Akutte bivirkninger

Hedeture

I både ATAC og BIG 1-98 registreres hedeture signifikant hyppigere med aromatasehæmmer sammenlignet med tamoxifen, mens bivirkningen i de sekventielle studier optræder med samme hyppighed som med tamoxifen. Endvidere er i BIG 1-98-studiet (38) rapporteret natlige svedeture hos henholdsvis 13,9 og 16,2 % af patienterne ($p = 0,004$).

Artralgi

Denne bivirkning registreres generelt signifikant hyppigere i gruppen behandlet med aromatasehæmmer, men med meget forskellig hyppighed i de enkelte studier. I IES-studiet (44) registreres artralgi hos hhv. 5,4 og 3,4 % af patienterne mens bivirkningen pain registreres hos henholdsvis 33,2 og 29,4 % af patienterne ($p = 0,17$) og i BIG 1-98-studiet er endvidere rapporteret myalgi hos henholdsvis 6,4 og 6,1 % af patienterne ($p = 0,61$).

Blandt de øvrige bivirkninger beskrevet i det placebo-kontrollerede studie (MA-17) er alopeci kun rapporteret i ABCSG 8/ARNO 95-studiet (45) (hos 3 % vs. 2 %; $p = 0,19$), mens anoreksi ikke er anført i nogle af studierne. Andre beskrevne bivirkninger omfatter i ASBCG 8/ARNO 95-studiet (45) kvalme (hhv. < 1 % og 2 %; $p = 0,0162$) og i IES-studiet (44) synsforstyrrelser (hos 7,4 vs. 5,7 %; $p = 0,04$), diarré (4,3 vs. 2,3 %; $p = 0,001$) samt kramper (2,8 % vs. 4,4 %; $p < 0,001$).

Organrelaterede bivirkninger

Gynækologiske symptomer

I samtlige studier, med undtagelse af ABCSG 8/ARNO 95 (45), fandtes en lavere hyppighed af gynækologiske symptomer i form af blødninger, udflåd og endometrie cancer ved behandling med aromatasehæmmer sammenlignet med tamoxifen.

Osteoporose/frakturer

I alle studier beskrevet hyppigere forekomst af osteoporose/fraktur hos patienter behandlet med aromatasehæmmer sammenlignet med tamoxifen.

Tromboemboli

I alle undersøgelserne er fundet en signifikant øget hyppighed af tromboemboli i den tamoxifen behandlede gruppe.

Kardiale bivirkninger

Der er stor variation i hyppigheden af de rapporterede bivirkninger, men der er en tendens til hyppigere forekomst i gruppen behandlet med aromatasehæmmer sammenlignet med tamoxifen.

Kolesterol

ATAC-undersøgelsen planlagde ikke prospektiv måling af kolesterol, men hypercholesterolemi er rapporteret som bivirkning hos 6 % af patienterne med anastrozol vs. 2,2 % hos de tamoxifenbehandlede ($p < 0,001$) (57). I BIG 1-98 blev kolesteroldata indsamlet prospektivt, men blodprøverne blev i de fleste tilfælde indsamlet på ikke fastende patienter og analyseret decentralt. 43,6 % af patienterne i letrozol- og 19,2 % af patienterne i tamoxifen-gruppen havde hypercholesterolæmi (grad I: 35,1 % vs. 17,3 %) ved mindst en af målingerne. De mediane ændringer i kolesterol var efter 6, 12 og 24 måneder 0,0 og -1,8 % i letrozolgruppen mod -12,8, -13,4 og -14,1 % i tamoxifen-gruppen (55). Der er ikke rapporteret data fra IES og ABCSG 8/ARNO 95- studierne, men i ITA studiet er rapporteret "lipid disorders" hos 9,3 vs. 4,0 % i hhv. anastrozol- og tamoxifen-gruppen.

Kardiale bivirkninger og hypercholesterolemi

Disse to bivirkninger er således observeret, når aromatasehæmmere sammenlignes med tamoxifen, men ikke ved sammenligning med placebo (MA-17). Dette antyder, at tamoxifen i sig selv har en gunstig effekt. Hvad angår kardiale bivirkninger, er dette helt i overensstemmelse med en meta-analyse, som har vist en relativ risiko for myocardiinfarkt på 0,62 (0,41 - 0,73) i tamoxifen-gruppen (58). Hvad angår kolesterol har et review af 10 undersøgelser med anti-østrogenerne tamoxifen, raloxifen og droloxifen, heraf 6 mod placebo, i alle viste et fald i kolesterolværdier hos patienter behandlet med anti-østroget, med et median fald på 12,5 % (range 3 - 17 %) (59).

Livskvalitets-studier

Der er foretaget livskvalitets-studier i ATAC-studiet (60) samt i IES-studiet (61). I ingen af studierne findes signifikante forskelle i livskvalitet, men mindre ændringer i endokrint-relaterede symptomer som ophørte i behandlingsperioden.

Toksicitet, konklusion

De foreliggende data viser, at aromatasehæmmere generelt tåles godt. Hvad angår akutte bivirkninger medfører behandling med aromatasehæmmere, i forhold til tamoxifen, noget mindre hyppighed af hedeture, men større hyppighed af artralgi. Hvad angår de organrelaterede bivirkninger medfører behandlingen, i overensstemmelse med virkningsmekanismen, øget risiko for osteoporose og frakturer. Internationalt anbefales daglig tilskud af kalcium 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. 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 effekt.

Indirekte sammenligninger mellem studierne vanskeliggøres af de forskellige 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.**

I retningslinierne fra 2003 blev anbefalet sekventiel adjuverende behandling (med tamoxifen efterfulgt af behandling med anastrozol eller exemestan). På basis af opdatering af pågående studier anbefales nu primær behandling med aromatasehæmmer.

Det er vist at risikoen for recidiv, specielt i form af fjernmetastaser, trods behandling med tamoxifen er speciel høj 2 – 4 år efter operation (62), hvilket giver rationale for tidlig anvendelse af en endokrin behandling mere effektiv end tamoxifen. Disse overvejelser er også i overensstemmelse med resultaterne i foreliggende undersøgelser og anbefalingen om primær aromatasehæmmer behandling er i overensstemmelse med den seneste Sct. Gallen konsensus konference (1).

- **Som aromatasehæmmer anbefales letrozol.**

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

Letrozol vides at være signifikant mere potent end anastrozol hvad angår virkningsmekanisme for aromatasehæmmere: suppression af aromataseaktivitet og hermed suppression af cirkulerende og intratumoral østrogen (63). 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.

Der foreligger imidlertid betydelig evidens fra direkte og indirekte sammenligninger for, at den højere potens er relateret til større effekt. Således har direkte sammenligninger ved 2. linie behandling således vist, at letrozol (aromatasehæmning på ca. 99 %) er signifikant mere effektivt en aminoglutetamid (hæmning ca. 90 %) i alle end points (64), samt at letrozol er signifikant mere effektivt end anastrozol (hæmning ca. 97 %), hvad angår responsrate (men dog ikke i det primære end point TTP) (65).

Ved 1. linie behandling af metastaserende sygdom er letrozol signifikant mere effektiv end tamoxifen (responsrate, tid til progression), mens effekten af anastrozol og tamoxifen er sammenlignelige (66, 67). Tilsvarende er ved neoadjuverende behandling fundet signifikant forskel i responsrate til forskel fra letrozol sammenlignet med tamoxifen, mens responsraten er ens med anastrozol og tamoxifen (68, 69). Endelig er ved adjuverende behandling med både anastrozol og letrozol fundet en signifikant forbedring af sygdomsfri overlevelse sammenlignet med tamoxifen, men mens der med anastrozol først sent (efter median 100 måneder) er set en signifikant reduktion af risikoen for fjernmetastaser og

ingen effekt på overlevelsen, er med letrozol fundet en tidlig reduktion af risikoen for fjerne metastaser samt en stærk tendens til en reduktion af dødeligheden.

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.

- **Den anbefalede varigheden af behandling med letrozol er 5 år.**

Det vides endnu ikke med sikkerhed, om behandling med letrozol skal gives i 5 år eller eventuelt i en kortere periode (2 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.
- 5 års behandling med tamoxifen, hvis kontraindikation mod aromatasehæmmer behandling.

- **Det anbefales, at patienter i aromatasehæmmerbehandling tilbydes DXA skanning og relevant intervention i henhold til T-score**

Lægemiddelstyrelsen 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 (70). Behandling og kontrol varetages af egen læge i henhold til almindelige retningslinier for forebyggelse og behandling af osteoporose. Således tilrådes alle patienter knoglevenlig livsstil og behandling med calcium og D-vitamin. Antiresorptiv behandling og kontroller i henhold til selskabets rekommandationer.

- **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 (71,72). 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.**

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 (73).

I ATAC og BIG 1-98 studierne er foretaget hhv. eksplorative og prospektivt planlagte analyser af den gunstige effekt af aromatasehæmmere (i forhold til tamoxifen) i relation til tidligere kemoterapi. I førstnævnte undersøgelse findes effekten at være signifikant kun hos patienter uden tidligere kemoterapi, i sidstnævnte kun hos patienter med tidligere kemoterapi. I BIG 1-98 var effekten af aromatasehæmmer uafhængig af radioterapi.

Referencer:

1. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, 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):1319-29.
2. Harnett A, Smallwood J, Titshall V, et al. Diagnosis and treatment of early breast cancer, including locally advanced disease--summary of NICE guidance. *BMJ* 2009; 338:b438.
3. Carlson RW, Anderson BO, Bensinger W, et al. NCCN Practice Guidelines for Breast Cancer V1 2009. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009 Feb;7(2):122-92.
4. Pestalozzi B, Castiglione M. Primary breast cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008; 19 Suppl 2:ii7-10.
5. 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* 2005; 365(9472):1687-717.
6. Parton M, Smith IE. Controversies in the management of patients with breast cancer: adjuvant endocrine therapy in premenopausal women. *J Clin Oncol* 2008; 26(5):745-52
7. Mouridsen HT, Andersen AP, Brincker H, et al. Adjuvant tamoxifen in postmenopausal high-risk breast cancer patients: present status of Danish Breast Cancer Cooperative Group trials. *NCI Monogr* 1986; (1):115-8.
8. Mouridsen HT, Rose C, Overgaard M, 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.
9. Andersen J, Kamby C, Ejlertsen B, et al. Tamoxifen for one year versus two years versus 6 months of Tamoxifen and 6 months of megestrol acetate: a randomized comparison in postmenopausal patients with high-risk breast cancer (DBCG 89C). *Acta Oncol* 2008; 47(4):718-24.
10. Swedish Breast Cancer Cooperative Group. Randomized trial of two versus five years of adjuvant tamoxifen for postmenopausal early stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88(21):1543-9.
11. Sacco M, Valentini M, Belfiglio 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):2276-81.
12. 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):133-45.
13. Current Trials working Party of the Cancer Research Campaign Breast Cancer Trials Group. Preliminary results from the cancer research campaign trial evaluating tamoxifen duration in women aged fifty years or older with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88(24):1834-9.
14. Stewart HJ, Forrest AP, Everington D, . 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):297-9.
15. Fisher B, Dignam J, Bryant J, 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):1529-42.

16. 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):1828-33.
17. Peto R, et al. ATLAS (Adjuvant Tamoxifen, Longer Against Shorter): international randomized trial of 10 versus 5 years of adjuvant tamoxifen among 11,500 women -- preliminary results. *Breast Cancer Res Treat* 106[Supp 1], Abstract 48. 2007.
18. Gray RG, Rea DW, Handley K, et al. aTTom (adjuvant Tamoxifen--To offer more?): Randomized trial of 10 versus 5 years of adjuvant tamoxifen among 6,934 women with estrogen receptor-positive (ER+) or ER untested breast cancer--Preliminary results. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2008; 26(15_suppl):513.
19. Cuzick J, Ambroisine L, Davidson N, 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; 369:1711-23.
20. Sharma R, Hamilton A, Beith J. LHRH agonists for adjuvant therapy of early breast cancer in premenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* : Reviews 2008 Issue 4 John Wiley & Sons , Ltd Chichester, UK DOI : 10 1002 /14651858 CD0 2008.
21. Breast Group and ICRF Breast Unit GHL. Adjuvant ovarian ablation versus CMF chemotherapy in premenopausal women with pathological stage II breast carcinoma: the Scottish trial. *Scottish Cancer Trials. Lancet* 1993; 341(8856):1293-8.
22. Ejlertsen B, Jensen MB, Mouridsen HT, 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):709-17.
23. Davidson NE, O'Neill AM, Vukov AM, 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):5973-82.
24. Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2008; 9(1):45-53.
25. The BIG 1-98 Collaborative Group. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 766-76.
26. 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.
27. Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF, et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369(9561):559-70.
28. Jakesz R, Jonat W, Gnant M, 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. *Lancet* 2005; 366(9484):455-62.
29. Ingle JN, Tu D, Pater JL, et al. Intent-to-treat analysis of the placebo-controlled trial of letrozole for extended adjuvant therapy in early breast cancer: NCIC CTG MA.17. *Ann Oncol* 2008; 19(5):877-82.
30. Jakesz R, Greil R, Gnant M, 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. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(24):1845-53.
31. Mamounas EP, Jeong JH, Wickerham DL, 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. *J Clin Oncol* 2008; 26(12):1965-71.
32. Baum M, Buzdar A, Cuzick 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):1802-10.

33. Buzdar AU. The ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial: an update. *Clin Breast Cancer* 2004; 5 Suppl 1:S6-S12.
34. Howell A, Cuzick J, Baum M, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365(9453):60-2.
35. Dowsett M, Cuzick J, Wale C et al. Retrospective analysis of time to recurrence in the ATAC trial according to hormone receptor status: an hypothesis-generating study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7512-17.
36. Dowsett M, Allred C, Knox J, et al. Relationship between quantitative estrogen and progesterone receptor expression and human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) status with recurrence in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination trial. *J Clin Oncol* 2008; 26 (7): 1059-65.
37. The Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *New Engl J Med* 2005; 353: 2747-57.
38. Viale G, Regan MM, Maiorane E, et al. Prognostic and predictive value of centrally reviewed expression of estrogen and progesterone receptors in a randomized trial comparing letrozole and tamoxifen adjuvant therapy for postmenopausal early breast cancer: BIG 1-98. *J Clin Oncol* 2007; 25(25): 3846-52.
39. Coates AS, Keshaviah A, Thürlimann B, 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): 486-92.
40. The BIG 1-98 Collaborative Group. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 766-776: Appendix, section 5.
41. Crivellari D, Sun Z, Coates AS, et al. Letrozole compared with Tamoxifen for elderly patients with endocrine-responsive early breast cancer: BIG 1-98 Trial. *J Clin Oncol* 2008; 26(12): 1972-9.
42. Boccardo F, Rubagotti A, Puntoni M, et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer: preliminary results of the Italian Tamoxifen Anastrozole Trial. *J Clin Oncol* 2005; 23(22):5138-47.
43. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 350(11):1081-92.
44. Jakesz R, Jonat W, Gnant M, 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. *Lancet* 2005; 366(9484):455-62.
45. Kaufmann M, Jonat W, Hilfrich J, et al. Improved overall survival in postmenopausal women with early breast cancer after Anastrozole initiated after treatment with Tamoxifen compared with continued Tamoxifen: The ARNO 95 study. *J Clin Oncol* 2007; 25(19): 2664-70.
46. Dowsett M, Cuzick J, Ingle JN, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol* 2010; 28:509-18.
47. Jakesz R, Gnant M, Griel R, et al. Tamoxifen and anastrozole as a sequencing strategy in postmenopausal women with hormone-responsive early breast cancer: update data from the Austrian breast and colorectal cancer study group trial 8. *Cancer Res* 2009; 69(suppl 2): 67s: Abstract 14.
48. The BIG 1-98 Collaborative Group. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 766-6: Appendix, section 3
49. Goss PE, Ingle JN, Martino S, 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):1793-802.
50. Whelan T, Gross P, Ingle J et al. Assessment of quality of life (QoL) in MA.17, a randomized placebo-controlled trial of letrozole in postmenopausal women following five years of tamoxifen. *J Clin Oncol* 2004; 22 (suppl 14). Abstract 517.

51. Goss PE, Ingle JN, Pater JL, 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):1948-55
52. Whelan T, Gross P, Ingle J et al. Assessment of quality of life (QoL) in MA.17, a randomized placebo-controlled trial of letrozole in postmenopausal women following five years of tamoxifen. *J Clin Oncol* 2004; 22 (suppl 14). Abstract 517.
53. Berry J. Are all aromataseinhibitors the same? A review of controlled clinical trials in breast cancer. *Clin Ther* 2005; 27: 1671-84.
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):1609-21.
55. Mouridsen H, Keshaviah A, Coates AS, 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): 5715-22.
56. FDA WEBSITE; Arimidex USPI.
57. Braithwaite RS, Chlebowski RT, Lau J, et al. Meta-analysis of vascular and neoplastic events associated with tamoxifen. *J Gen Intern Med* 2003; 18: 937-47.
58. Herrington DM, Klein KP. Effects of SERMs on important indicators of cardiovascular health: lipoproteins, hemostatic factors, and endothelial functions. *Womens Health Issues* 2001; 11: 95-102.
59. Fallowfield L, Cella D, Cuzick J et al. Quality of life of postmenopausal women in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) adjuvant breast cancer trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4261-71.
60. Fallowfield L, Price MH, Hall E et al. Intergroup exemestane study: results of quality of life sub-protocol. *Breast C Res Treatm* 2004; 88: S8 (Abstract 4)
61. Mansell J, Monypenny IJ, Skene AI, 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):91-8.
62. Geisler J, Helle H, Ekse D, et al. Letrozole is superior to anastrozole in suppressing breast cancer tissue and plasma estrogen levels. *Clin Cancer Res* 2008; 14(19):6330-5.
63. Gershanovich M, Chaudri HA, Campos D 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; 9:639-45.
64. Rose C, Vtoraya O, Pluzanska A 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; 39:2318-27.
65. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y 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; 19:2596-606.
66. Bonnetterre J, Buzdar A, Nabholz JM et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy in hormone receptor positive advanced breast carcinoma. *Cancer* 2001; 92:2247-58.
67. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR 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; 23:5108-16.
68. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol* 2001; 12:1527-32.
69. Dansk Knoglemedicinsk Selskab. Vejledning til udredning og behandling af osteoporose. www.dkms.dk 2009.
70. 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):255-63

71. Dowsett M, Folkerd E, Doody D, et al. The biology of steroid hormones and endocrine treatment of breast cancer. *Breast* 2005; 14(6):452-7.
72. Albain KS, Green SJ, Ravdin PM, et al. Adjuvant chemohormonal therapy for primary breast cancer should be sequential instead of concurrent. Results from Intergroup trial 0100(SWOG-8814). *Proc Am Soc Clin Oncol* 21[37a (abstr 143)]. 2002.

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 anthracyclinbaseret kemoterapi anbefales til patienter med operabel HER-2 positiv brystkræft.
- 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). Trastuzumab er undersøgt i to mindre randomiserede forsøg som 1. linie behandling af patienter med metastaserende HER-2-positiv brystkræft. Patienterne blev randomiseret til enten at modtage kemoterapi alene (i det ene forsøg adriamycin + cyclofosamid (AC) eller paclitaxel (1) og i det andet forsøg docetaxel (2)) eller i kombination med trastuzumab. I begge forsøg medførte tillæg af trastuzumab til kemoterapi højere responsrate, længere median tid til progression samt en ca. 38 % forlængelse af den mediane overlevelse. Blandt patienter, som modtog AC + trastuzumab, registreredes kardiotoxicitet hos 27 %, heraf sværere hos 16 %. Blandt patienter, som modtog paclitaxel + trastuzumab var tallene 13 % og 2 % (1). I forsøget med docetaxel + trastuzumab sås hjerteinsufficiens hos 2 %, mens 21 % udviklede asymptomatisk signifikant fald i venstre hjerteventrikels uddrivningsfraktion (LVEF) (2). I et forsøg hos patienter med HER2-positiv hormonreceptorpositiv metastaserende brystkræft er tillæg af trastuzumab til antihormonal behandling med anastrozol vist at fordoble tid til progression (2,4 vs 4,8 måneder, hazard ratio 0,63; p = 0,0016). Hjerteinsufficiens sås hos 1 % og asymptomatisk fald i LVEF hos 3 % (3)

Den antineoplastiske effekt af trastuzumab er vist kun at forekomme hos patienter med HER-2-positiv sygdom bedømt ved immunohistokemi (overekspression af HER-2 med 3+ eller ved FISH-test (amplifikation af genet, som koder for HER-2) (4, 5).

Trastuzumab er registreret i 1998 i USA og i 2000 i Europa til behandling af patienter med metastaserende HER-2 positiv brystkræft enten som enkeltstof eller i kombination med kemoterapi. Trastuzumab er i Danmark almindeligt anvendt til behandling af patienter med HER-2 positiv metastaserende brystkræft oftest i kombination med kemoterapi eller antihormonal behandling. I et forsøg er vist, at risikoreduktionen er størst, når trastuzumab administreres samtidig med og efter kemoterapi sammenlignet med administration efter kemoterapi.

- **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 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.**

Trastuzumab er undersøgt som adjuverende behandling i tillæg til adjuverende kemoterapi og eventuelt endokrin terapi og radioterapi i fire større og to mindre forsøg. Resultater fra interim-analyser fra disse forsøg er for nylig publiceret. De er alle tidlige med median observationstid mellem 3 og 5 år. Alle analyser er imidlertid foretaget i henhold til en på forhånd fastlagt analyseplan baseret på antal indtrufne hændelser.

I USA er foretaget to forsøg, som er analyseret kombineret (6). 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 3.351 patienter. 51 % var under 50 år, 16 % var ældre end 59 år. 52 % havde hormonreceptorpositiv tumor. 6 % havde N0 tumor. Efter median observationstid på tre år fandtes hazard ratio (HR) for sygdomsfri overlevelse (DFS) at være 0,48 (95 %; CI 0,41 - 0,57) og for overlevelse (OS) HR 0,65 (0,51 - 0,84). Efter tre år var 94,6 % hhv. 92,7 % i live og efter fire år 92,6 % hhv. 89,4 %. I subgruppe-analyser fandtes, at effekten af trastuzumab på HR for DFS var uafhængig af nodalstatus, alder og hormonreceptorstatus.

I det ene af de to 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. I en nyligt offentliggjort (men endnu ikke publiceret) interimanalyse er set med median opfølgning på 5,3 år blandt 1.097 hhv. 949 patienter at HR for DFS var 0,77 (95 % CI 0,61-0,96; $p = 0,019$.) (d.v.s. en 23 % risikoreduktion til fordel for konkommittant behandling). Resultatet var formelt ikke statistisk signifikant, fordi

grænsen for statistisk signifikans var fastsat til 0,00116. Efter fem år var DFS 84,2 % vs 79,8 %. HR for OS var 0,79 (95 % CI 0,59 - 1,08; $p = 0,135$) (7).

I et multinationalt forsøg (HERA) (8) 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 års eller to års behandling med trastuzumab givet ugentligt sekventielt til kemoterapi og eventuel strålebehandling. Endokrin terapi blev givet i henhold til lokal praksis. Den publicerede interim-analyse omfatter kun kontrolarmen og armen med et års behandling med trastuzumab. Der indgik 3.387 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. Efter median observationstid på to år fra randomisering var HR for DFS 0,64 (0,54 - 0,76), for DFS 0,60 (0,49 - 0,73) og for OS 0,66 (0,47 - 0,91). Efter tre år var den absolutte forskel i OS 2,7 %. I subgruppe-analyser fandtes, at effekten af trastuzumab på HR for DFS var uafhængig af nodalstatus, alder, hormonreceptorstatus og arten af kemoterapi. Efter median fire års opfølgning var HR for DFS steget til 0,76 (0,66 - 0,87) og OS til 0,85 (0,70 - 1,04). Dette tilskrives, at mere end halvdelen af patienterne, som var randomiseret til ikke at modtage trastuzumab, alligevel modtog trastuzumab, efter at resultatet af den første interimanalyse blev offentliggjort i maj 2005 (9).

I BCIRG-studiet (10) 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. Efter median observationstid på 3 år fandtes for arm 2 hhv. arm 3 HR for DFS at være 0,61 (0,48 - 0,76) og 0,67 (0,54 - 0,83). HR for OS var 0,59 (0,42 - 0,85) og 0,66 (0,47 - 0,93). Effekten på DFS og OS fandtes uafhængig af tumorstørrelse, hormonreceptorstatus og nodalstatus.

I et mindre finsk forsøg (11) 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 3 år fandtes HR for DFS at være 0,42 (0,21 - 0,83), for DDFS 0,29 (0,13 - 0,64) og for OS 0,41 (0,16 - 1,08) (baseret på 6 hhv. 14 dødsfald). Effekten på DFS var uafhængig af nodalstatus. Behandlingstiden med trastuzumab var således væsentligt kortere i det finske studie (9 uger) end i alle andre studier (et år). Der foregår aktuelt randomiserede forsøg, hvor kort varighed af trastuzumab sammenlignes med et år. Resultater kan ikke forventes inden for en kortere årrække.

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) (12).

I alle forsøg er hjertefunktionen monitoreret bl.a. gennem serielle målinger af LVEF. I de to amerikanske forsøg (6) blev trastuzumab-behandlingen afbrudt pga. signifikant fald i LVEF hos 19 %, hvoraf 5 % havde symptomatisk hjertesygdom. I det ene af de amerikanske forsøg fandtes incidensen af inkomenseret hjertesygdom at være 4,1 % (31 patienter) i trastuzumab-armen og 0,8 % i kontrol-armen. Blandt de 31 patienter er 27 fulgt op længere tid end 6 måneder efter konstateret hjertepåvirkning. Kun en patient havde fortsat hjertesymptomer. Det fandtes, at hyppigheden af inkomenseret hjertesygdom blandt trastuzumab-behandlede var højest hos ældre patienter og hos patienter med LVEF lavt i normalområdet før behandling (12). I det andet forsøg fandtes frekvensen af svær hjertesygdom at være 2,9 % hhv. 0 %. En patient døde af kardiomyopati (6). I HERA-studiet ophørte 5,2 % med trastuzumab pga. bivirkninger inklusive asymptomatisk fald i LVEF (9). 3,7 % vs. 0,8 % havde signifikant 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 (14). I BCIRG-studiet (10) fandtes signifikant fald i LVEF hos 10 %, 18 % hhv. 9 % og forekomst af svær hjerteinsufficiens hos 0,4 %, 1,9 % og 0,4 %. Middel LVEF fandtes før forsøget at være 64 % i alle tre grupper. Efter 700 måneders observation fandtes middel LVEF at være ca. 63 %, 61 % hhv. 64 %. Ingen kardielle dødsfald er observeret. I det finske forsøg (11) 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 % (12).

Andre HER2-rettede behandlinger end trastuzumab er under udvikling eller i klinisk brug. 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 er patienter, som tidligere har modtaget adjuverende kemoterapi randomiseret til at modtage et års behandling med lapatinib eller placebo. Der foreligger ingen resultater endnu. I ALTO-studiet randomiseres patienter med tidlig HER2-positiv brystkræft til at modtage kemoterapi i kombination med et års behandling med trastuzumab, lapatinib eller begge terapier. Randomisering foregår stadig.

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 (published ahead of print on September 28, 2009 as 10.1200/JCO.2008.20.6847)
 4. Vogel C, Cobleigh MA, Tripathy D, Guthiel 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.
 5. 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.
 6. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong J, Davidson NE, Geyer CE, et al. Updated results of the combined analysis of NCCTG N9831 and NSABP B-31. (abstract 512), *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007.
 7. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, Gralow J, Kaufman PA, Ingle JN, Dakhil SR, Zujewski JA, Pisansky TM, Jenkins RB. Results of chemotherapy alone, with sequential or concurrent addition of 52 weeks of trastuzumab in the NCCTG N9831 HER2-positive adjuvant breast cancer trial. *San Antonio Breast Cancer Symposium 2009. Latebreaking abstract 80.*
 8. Smith I, Procter M, Gelber RD, Guillaume S, Feyereislova. Dowsett M, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* (2007); 369:29-36.
 9. Gianni L on behalf of the HERA trial study team. Update of the HERA trial and the role of 1 year trastuzumab as adjuvant therapy for breast cancer. *Breast* (2009); 18 (Suppl 1): S11 (Abstr S25).
 10. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Pawlicki M, Phase III trial comparing AC-TT with AC →TH and with TCH in the adjuvant treatment of HER-2 positive early breast cancer patients: Second interim efficacy analysis. (abstract 2) *Breast Cancer Res Treatment* (2005); 100 (supplement 1).
 11. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen P-K, Bono P, Alanko T, Kataja V. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med.* (2006);354:809-820.
 12. Spielman M, Roche H, Humblet Y, et al. 3-year follow-up of trastuzumab following adjuvant chemotherapy in node positive HER2-positive breast cancer patients: results of the PACS-04 trial. *Breast Cancer Res Treat* (2007); 106:S19 abstract 72.
 13. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, Geyer CE, Jr, Ewer M, Keefe E, et al. Assessment of Cardiac Dysfunction in a Randomized Trial Comparing Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Paclitaxel, With or Without Trastuzumab As Adjuvant Therapy in Node-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Overexpressing Breast Cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol.* (2005);23:7811-7819.
 14. Procter M, Suter TM, Azambuja E, Muehlbauer S, Dafni U, van Veldhuisen DJ, et al. Assessment of trastuzumab-related cardiac dysfunction in the Herceptin adjuvant (HERA) trial with 3.6 years median follow-up. (Abstract 540) *Proc Am Soc Clin Oncol* 2009.

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. Internationale konsensus dokumenter og udenlandske retningslinjer har været vejledende (1).

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, men dette bør ske under hensyn til den samlede toksicitet.
- 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

Effekten af systemisk behandling på recidivfri og total overlevelse er igennem de seneste 20 år dokumenteret i talrige randomiserede forsøg. EBCTCG har gennemført en række systematiske overviews/meta-analyser, hvor den seneste opdatering er foretaget i 2000 (publiceret 2005)(1). Her dokumenteres effekten af såvel anti-hormonel behandling som kemoterapi (enkeltstofsbehandling og kombinationer med og uden anthracyclin).

Meta-analysen om polykemoterapi publiceret af EBCTCG i 2005 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. Den proportionale reduktion var uafhængig af lymfeknude- og hormonreceptorstatus. Hos hormon-receptorpositive patienter var effekten af kombinationskemoterapi på den recidivfrie og totale overlevelse uafhængig af, om der blev givet tamoxifen og uafhængig af alder op til 70 år. Hos receptornegative patienter (ER/PgR) var den proportionale reduktion i recidivraten 26 % med en absolut gevinst på 9,6 %.

Tabel 6.4.1 Væsentlige resultater fra EBCTCG's 2005 publikation (1)

Relativ risikoreduktion (% ± SD)	
Dødelighed	Recidivrate

Polykemoterapi, alle aldersgrupper	17 ± 2	23 ± 2
40 år eller yngre	29 ± 7	40 ± 6
40 - 49 år	30 ± 5	36 ± 4
50 - 59 år	15 ± 4	23 ± 3
60 - 69 år	9 ± 4	13 ± 3
70 år og ældre	13 ± 12*	12 ± 11*
Polykemoterapi + Tam vs. Tam		
50 år eller yngre	35 ± 10*	36 ± 8
50 - 69 år	11 ± 4	15 ± 4
* SD > 10 og dermed usikkert fund		

Størrelsen af den absolutte effekt er afhængig af risikoen for recidiv. Den absolutte gevinst efter 5 år er således 15 % hos aksillymfeknodepositive patienter (< 50 år) sammenlignet med en absolut forskel på 10 % hos patienter uden metastaser i aksillen. EBCTCG meta-analyserne har begge inkluderet et større antal patienter uden lymfeknudespredning, og 2000 analysen viser en signifikant effekt på både recidivfri og total overlevelse i alle aldersgrupper op til 70 år (tabel 6.4.1). Det kan således konkluderes, 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 er dog relativt beskeden hos patienter i aldersgruppen 60 - 69 år. Af meta-analyserne fremgår det, at den absolutte risikoreduktion er ca. dobbelt så stor hos patienter, der er 50 - 59 år med hormonreceptornegativ tumor, sammenlignet med de 50 - 69-årige med hormonreceptorpositiv tumor.

- **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 regimer, der indeholder et anthracyclin, et taxan og cyklofosamid, kan muligvis forbedres ved tillæg af antimetabolitter, men dette bør ske under hensyn til den samlede toksicitet.**

EBCTCG meta-analysen fra 2005 om polykemoterapi inkluderer 14 forsøg med randomisering til anthracyclinbaseret kemoterapi (f.eks. cyklofosamid, adriamycin og 5-fluorouracil (CAF) eller cyklofosamid, epirubicin og 5-fluorouracil (CEF)) vs. CMF (cyklofosamid, metotrexat og 5-fluorouracil)(1). Meta-analysen er baseret på individuelle data fra 14.470 patienter inklusiv 5.352 første recidiver og 3.847 dødsfald (evidens niveau 1a). Tilføjelse af et anthracyclin medfører en yderligere signifikant reduktion i recidivraten (11 % (SD 3); proportional reduktion; 2p = 0,001) og i dødeligheden (16 % (SD 3); proportional reduktion; 2p = 0,00001). Den absolutte forbedring af overlevelsen efter 5 år var 3 % og efter 10 år 4 %.

I forsøg med direkte sammenligning mellem CMF, CAF eller CEF er reduktionen af recidivrisiko 17 % - 19 % (SD 6 - 7) og i brystkræftdødeligheden på 25 % - 26 % (SD 6 - 8).

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. Et nyligt præsenteret, men ikke publiceret randomiseret studie (N = 1.500, D efterfulgt af CEF, vs. DX efterfulgt af CEX (X = capecitabine)), viste en signifikant øget DFS (HR: 0,64, p = 0,014) samt en ikke-signifikant øget OS (HR: 0,66, p = 0,089) til fordel for capecitabine armen (2).

6.4.3 Taxan-holdig kemoterapi

Meta-analyser af mere end 15.000 patienter viser, at taxan-holdig kemoterapi medfører en forbedring i såvel den recidivfrie som i den totale overlevelse sammenlignet med ikke taxan-holdig kemoterapi (level 1b evidens). Den absolutte gevinst på recidivfri overlevelse er 3 - 5 % og den absolutte gevinst på den total overlevelse er 2 - 3 % med mindre variationer i forskellige undergrupper (3,4). Det er fortsat uafklaret, hvordan taxan bør kombineres med anden kemoterapi - konkomitant eller sekventielt herunder timing i forhold til andre stoffer og kombinationer. Swain et. al. viste i NSABP B-30 studiet (5), at sekventiel behandling (AC efterfulgt af T) gav en signifikant øgning i DFS (HR: 0.83, p = 0.001), og en ikke signifikant øget OS (HR: 0,86, p = 0,086) sammenlignet med den konkomitante timing (TAC). BIG 2-98-studiet viste en signifikant bedre effekt på DFS af sekventiel behandling (3 A + 3 D + 3 CMF) sammenlignet med konkomitant behandling (4 AD + 3 CMF) (HR 0,83; CI 0,69 – 1,00) (6). BCIRG 005 studiet (7) har dog ikke kunne bekræfte denne fordel i effektivitet. Endelig er det uafklaret, hvilket taxan der bør vælges. Vælges paclitaxel, bør det gives ugentligt, og vælges docetaxel, bør det gives hver 3 uge (8).

Tabel 6.4.2 Taxaner i den adjuverende situation (3,4,9).

Reference	Antal patienter	Median follow up (mo)	Design	HR	DFS (%)	HR	OS (%)
MDACC (10)	259 265	60	4 FAC 4 P + 4 FAC	0.70	83 86	NR	NR
CALGB 9344 (11)	1551 1570	69	4 AC 4 AC + 4 P	0.83	65 70*	0.82	68 74*
NSABP B-28 (12)	1528 1531	64	4 AC 4 AC + 4 P	0.83	72 76*	0.93	85 85
HeCOG (13)	297 298	62	4 E + 4 CMF 4 E + 4 P + 4 CMF	1.16	68 70	2.42	81 84
ECTO (14)	453 431	76	4 A + 4 CMF 4 AP + 4 CMF	0.73	73 80*#	0.80	87 88#
US Oncology (15)	510 506	43	4 AC 4 DC		87 91		91 94
PACS 01 (16)	1003 996	60	6 FEC 3 FEC + 3 D	0.82	73 78*	0.73	87 91*
BCIRG 001 (17)	745 746	55	6 FAC 6 DAC	0.72	68 75*	0.70	81 87*
ECOG 2197 (18)	1441 1444	59	4 AC 4 AD	1.03	87 87	1.09	93 94
UK TACT study (CRUK01/001) (19)	2073 2089	62	4 FEC + 4 D 8 FEC/4 E + 4 CMF	0.95	76 74		
GEICAM 9906 (20)	632 614	48	6FEC 4 FEC + P*8	0.77	72 79*	0.78	87 90
BIG 2-98 (6)	481 487 960 959	62	4 A+3 CMF 4 AC + 3 CMF 3 A + 3 D + 3 CMF 4 AD + 3 CMF	0.86 0.79* 0.83	73 72 78 74	0.92	
TAXIT 216 (21)	486 486	54	3 E + 3 CMF 3E + 3 D + 3 CMF	0.78	67 74	0.74	
GEICAM 9805 (22)	520 539	72	6 FAC 6 DAC	0.66*	86 91	0.72	95 97

F.U.: follow-up, F: fluorouracil; A: adriamycin; C: cyclophosphamide; P: paclitaxel; M: methotrexate; D: docetaxel; NR: not reported *: p<0.05; # afløst fra kurver

Bria et al's. (3) fra 2006 og De Laurentiis et al's. (4) metaanalyse fra 2008 (der inkluderer studier medtaget i Bria et al., to neo-adjuverende studier (Angelo-Celtic (23), og NSABP B27 (24), og ekskluderer Oncology US studiet (15), bekræfter, at CEF, CAF, E og A efterfulgt af CMF og/eller med tillæg af paclitaxel eller docetaxel medfører en signifikant forbedret recidivfri og total overlevelse (level 1a evidens).

Seneste Cochrane review fra 2009 (9), inkluderer 20 studier, 12 af disse (7 færdig publicerede studier og 5 abstrakts) blev vurderet at have sufficente data (11 for OS og 11 for DFS), til at kunne indgå. Den vægtede gennemsnitlige mediane follow up var 60,4 mdr. Blandt 18.304 kvinder, hvor der var 2.483 dødsfald, var HR for OS 0,81 (95 % CI 0,75 - 0,88; $P < 0,0001$) til fordel for taxan baseret kemoterapi. Blandt 19.943 kvinder, hvor der var 4.800 events, var HR for DFS 0,81 (95 % CI 0,77 - 0,86; $P < 0,0001$), hvilket er i overensstemmelse med de tidligere review.

Regimer uden fluorouracil med tillæg af paclitaxel eller docetaxel må anses for acceptable, f. eks. som anvendt i PACS01(16) med sekventiel CEF og docetaxel.

Ved St. Gallen konsensus konferencen i 2009 var der ikke enighed om at definere et standard kemoterapi regime, men regimer indeholdende taxan; regimer med kombination af docetaxel og cyklofosfamid; regimer med dose-dense doxorubicin og cyklofosfamid efterfulgt af paclitaxel blev anset som standard behandlinger blandt flere andre regimer (25).

6.4.4 Taxan-baseret kemoterapi og undergrupper

I De Laurentiis (4) meta-analyse, har man set på taxan-baseret kemoterapi og effekt i forskellige undergrupper. Grundet manglende information i de fleste studier, er undergruppe resultater kun mulig for en mindre del og kun for endepunktet DFS. ER positive vs. negative: (10 studier, 17.324 pt.); HR (0,81 og 0,83) for DFS var ens i de to grupper og uafhængigt af, hvilket taxan der blev anvendt. Node+(1-3) vs. Node \geq 4: (4 studier, 6.179 patienter): HR (0,71 og 0,75) for DFS var ens i de to grupper. Alder \leq 50 år vs. $>$ 50 år eller premenopausal vs. postmenopausal: (5 studier, 4.924 pt.): HR (0,85 og 0,75) for DFS var næsten ens i de to grupper. Den store fordel for taxan-baseret kemoterapi til den ældre aldersgruppe i GEICAM studiet (26), medførte dog en vis statistisk heterogenitet.

Endnu ikke publicerede data fra EBCTCG baseret på flere end 30.000 patienter blev præsenteret i San Antonio 2007. Kvinder mellem 50 og 69 år, havde de første 5 år en relativ risikoreduktion for recidiv ved behandling med taxaner vs. ingen kemoterapi på 48 % (SE 0,07; $p < 0,0001$) og for død på 34 % (SE 0,07; $p = 0,0002$). Den relative reduktion var afhængig af alder og i mindre grad af ER status og prognose, mens den absolutte risikoreduktion var afhængig af prognose – og for de ER positive – var det prognosen med endokrin behandling.

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

EBCTCG 1998 meta-analysen 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 (27). 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 (28). 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 (29), 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 (30).

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 (30,31). På den anden side er der hverken kliniske eller biologiske holdepunkter for at udskyde behandlingsstarten ud over den tid, det tager for operationsåret at hele. Ventetid til information og start af behandling er i patienttilfredshedsundersøgelser vist at være en belastning for kræftpacienterne 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 EBCTCG 2000 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 (32) og et enkelt randomiseret klinisk forsøg (33) har antydnet, at sekventiel behandling (kemoterapi efterfulgt af tamoxifen) medfører en behandlingsgevinst ved sammenligning med konkomitant behandling.

6.4.5 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 dosiseskalation 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 (34).

I NSABP B-22 og B-25 førte større dosisintensitet eller totaldosis af cyklofosfamid ikke til en forbedring i recidivfri eller total overlevelse(35,36). 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 cyklofosfamid (AC) eller cyklofosfamid 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 (37). 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 (11). 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 (38-41). 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 cyklofosfamid efterfulgt af paclitaxel med sekventiel doxorubicin, paclitaxel, og cyklofosfamide i standard dosis givet hver 3 uge vs. hver 2. uge hos node-positive patienter (42). I forsøget indgik 2.005 kvinder med brystkræft, som også blev randomiseret (2 x 2 faktorielt design) til sekventiel vs. samtidig cyklofosfamid 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 (43). 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 (44). 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) (45), 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 (46). Forskellen kan skyldes, at CALGB 9344 studiet testede en moderat 50 % øgning i dosis intensitet, i modsætning 100 % i det franske studie. Konklusivt må det anføres, at flere studier har bekræftet, at høj-dosis kemoterapi med dosiseskalation til grænsen af tolerabilitet ikke har forbedret prognosen

væsentlig (47). Dosisintensivering, ved doseskalation, (46) eller ved øget dosisdensitet (42), eller begge dele (48) 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. *The Lancet* 365:1687-1717, 2005
2. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al.: Adjuvant Docetaxel or Vinorelbine with or without Trastuzumab for Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine* 354:809-820, 2006
3. Bria E, Nistico C, Cuppone F, et al.: Benefit of taxanes as adjuvant chemotherapy for early breast cancer. Pooled analysis of 15.500 patients. *Cancer* 106:2337-2344, 2006
4. De Laurentiis M, Cancellò G, D'Agostino D, et al.: Taxane-Based Combinations As Adjuvant Chemotherapy of Early Breast Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Clin Oncol* 26:44-53, 2008
5. Swain SM, Jeong JH, Geyer CEJ, et al.: NSABP B-30: definitive analysis of patient outcome from a randomized trial evaluating different schedules and combinations of adjuvant therapy containing doxorubicin, docetaxel and cyclophosphamide in women with operable, node-positive breast cancer. San Antonio Breast cancer conference 2008 (abstrakt)
6. Francis P, Crown J, Di Leo A, et al.: Adjuvant Chemotherapy With Sequential or Concurrent Anthracycline and Docetaxel: Breast International Group 02 98 Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst* 100:121-133, 2008
7. Eiermann W, Pienkowski T, Crown J, et al.: (TAC) versus doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (ACT) in women with Her-2/neu negative axillary lymph node positive early breast cancer. San Antonio Breast cancer conference 2008 (abstrakt)
8. Sparano JA, Wang M, Martino S, et al.: Weekly Paclitaxel in the Adjuvant Treatment of Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine* 358:1663-1671, 2008
9. Ferguson TW, Vagg R, Ghersi D, et al.: Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 17, 2007
10. Buzdar AU, Singletary SE, Valero V, et al.: Evaluation of Paclitaxel in Adjuvant Chemotherapy for Patients with Operable Breast Cancer: Preliminary Data of a Prospective Randomized Trial. *Clinical Cancer Research* 8:1073-1079, 2002
11. 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
12. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, et al.: Paclitaxel After Doxorubicin Plus Cyclophosphamide As Adjuvant Chemotherapy for Node-Positive Breast Cancer: Results From NSABP B-28. *J Clin Oncol* 23:3686-3696, 2005
13. Fountzilas G, Dafni U, Gogas H, et al.: Postoperative dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin, paclitaxel and CMF in patients with high-risk breast cancer: safety analysis of the Hellenic Cooperative Oncology Group randomized phase III trial HE 10/00. *Ann Oncol* 19:853-860, 2008
14. Gianni L, Baselga J, Eiermann W, et al.: Phase III Trial Evaluating the Addition of Paclitaxel to Doxorubicin Followed by Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil, As Adjuvant or Primary Systemic Therapy: European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer. *J Clin Oncol* 27:2474-2481, 2009
15. Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, et al.: Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol* 27:1177-1183, 2009

16. Roche H, Fumoleau P, Spielmann M, et al.: Sequential Adjuvant Epirubicin-Based and Docetaxel Chemotherapy for Node-Positive Breast Cancer Patients: The FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol* 24:5664-5671, 2006
17. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al.: Adjuvant Docetaxel for Node-Positive Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine* 352:2302-2313, 2005
18. Goldstein LJ, O'Neill A, Sparano JA, et al.: Concurrent Doxorubicin Plus Docetaxel Is Not More Effective Than Concurrent Doxorubicin Plus Cyclophosphamide in Operable Breast Cancer With 0 to 3 Positive Axillary Nodes: North American Breast Cancer Intergroup Trial E 2197. *J Clin Oncol* 26:4092-4099, 2008
19. Ellis PA, Barrett Lee P, Johnson L, et al.: Sequential docetaxel as adjuvant chemotherapy for early breast cancer (TACT): an open-label, phase III, randomised controlled trial. *Lancet* 373:1681-1692, 2009
20. Martin M, Rodriguez-Lescure A, Ruiz A, et al.: Randomized Phase 3 Trial of Fluorouracil, Epirubicin, and Cyclophosphamide Alone or Followed by Paclitaxel for Early Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 100:805-814, 2008
21. Bianco R, De Matteis A, Manzione L, et al.: Sequential Epirubicin-Docetaxel-CMF as adjuvant therapy of early breast cancer: results of the Taxit216 multicenter phase III trial. *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I Vol 24, No 18S (June 20 Supplement), 2006 (abstrakt)
22. Martin A, Iluch M, Segui MA, et al.: Multicenter, randomized phase III study of adjuvant chemotherapy for high-risk, node-negative breast cancer comparing tac with fac: 5-year efficacy analysis of the GEICAM 9805 trial. *J Clin Oncol* 26, 2008 (abstrakt)
23. Evans TRJ, Yellowlees A, Foster E, et al.: Phase III Randomized Trial of Doxorubicin and Docetaxel Versus Doxorubicin and Cyclophosphamide As Primary Medical Therapy in Women With Breast Cancer: An Anglo-Celtic Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 23:2988-2995, 2005
24. Bear HD, Anderson S, Smith RE, et al.: Sequential Preoperative or Postoperative Docetaxel Added to Preoperative Doxorubicin Plus Cyclophosphamide for Operable Breast Cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 24:2019-2027, 2006
25. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, et al.: Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. *Ann Oncol* 20:1319-1329, 2009
26. Martin M, Rodriguez-Lescure A, Ruiz A: Multicenter, randomized phase III study of adjuvant chemotherapy for node positive breast cancer comparing 6 cyckles og FEC90 versus 4 cyckles of FEC90 followed by 8 weekly paclitaxel administrasions: Interim efficacy analysis of GEICAM 9906 Trial. *Breast Cancer Res Treat* 94:suppl; abstr 39, 2005
27. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group.: Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 352:930-942, 1998
28. 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
29. Mieog JSD, van der Hage JA, van der Velde CJH: Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer, *Br J of Surgery* 94:1189-1200, 2007
30. 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
31. Cold S, Durning 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
32. 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

33. 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
34. Hryniuk W, Bush H: The importance of dose intensity in chemotherapy of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2:1281-1288, 1984
35. 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
36. 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
37. Budman DR, Berry DA, Cirincione 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
38. 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
39. 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
40. 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
41. Tanner M, Isola J, Wiklund T, et al.: Topoisomerase II-alpha Gene Amplification Predicts Favorable Treatment Response to Tailored and Dose-Escalated Anthracycline-Based Adjuvant Chemotherapy in HER-2/neu-Amplified Breast Cancer: Scandinavian Breast Group Trial 9401. *J Clin Oncol* 24:2428-2436, 2006
42. Citron ML, Berry DA, Cirincione 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
43. Berry D, Cirincione 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
44. 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
45. 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
46. 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
47. 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.
48. Hudis C, Seidman A, Baselga J, et al.: Sequential Dose-Dense Doxorubicin, Paclitaxel, and Cyclophosphamide for Resectable High-Risk Breast Cancer: Feasibility and Efficacy. *J Clin Oncol* 17:93, 1999