

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

Retningslinjer udarbejdet på basis af en gennemgang af litteraturen. Eksisterende udenlandske retningslinjer har været vejledende.

Rekommandationer

- Adjuverende medicinsk behandling anbefales ikke til patienter der har en alderssvarende dødelighed og risiko for recidiv på mindre end 10 % efter 10 år (lavrisikogruppen), herunder patienter 60 år eller ældre uden lymfeknudemetastaser og med en tumor der er 10 mm eller mindre hvis tumoren har en gunstig histologisk type (duktal grad 1, lobulær grad 1 eller 2, eller anden type), er udtalt østrogen receptor (ER) positiv ($\geq 10\%$) og HER2 negativ.
- Patienter med ER ($\geq 10\%$) positiv tumor og/eller 1-9% ER positiv tumor med luminal A/B subtype (fx ved PAM50), bør tilbydes endokrin terapi, medmindre patienten tilhører lavrisikogruppen.
- Patienter med HER2 positive tumorer bør under hensyn til evt. komorbiditet tilbydes kemoterapi og trastuzumab.
- Patienter med en tumor der er ER negativ ($< 1\%$) eller har en 1-9% ER positiv tumor og non-luminal subtype (fx HER2-E eller basal-like ved PAM50) bør under hensyn til evt. komorbiditet tilbydes kemoterapi.
- Patienter med en udtalt ER ($\geq 10\%$) positiv tumor og/eller 1-9% ER positiv tumor og luminal A/B subtype (fx ved PAM50) bør under hensyn til evt. komorbiditet tilbydes kemoterapi, hvis
 - patienten er under 40 år,
 - patienten er 40 – 49 år og med risikofaktor:
 - lymfeknude positiv
 - tumor er større end 10 mm
 - duktal og grad 2 – 3 eller lobulær og grad 3
 - patienten er ≥ 50 år, postmenopausal og med risikofaktor:
 - ≥ 4 positive lymfeknuder
 - Q2-Q4 når tumor er non-luminal A / uden subtypebestemmelse
 - Q3-Q4 når det er en luminal A (PAM50) tumor
- Patienter med en tumor der er ER negativ ($< 1\%$) eller har en 1-9% ER positiv tumor med non-luminal subtype (fx HER2-E eller Basal-like ved PAM50) bør under hensyn til evt. komorbiditet tilbydes adjuverende capecitabin hvis patienten ikke opnår pCR under neo-adjuverende kemoterapi.

6.1.2 Ansvarlig

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

6.1.3 Baggrund

Den oprindelige litteratursøgning blev udført i februar 2002 via MEDLINE CancerLit og Cochrane Library. Litteraturen er siden kontinuerligt blevet opdateret men kun peer-reviewed publikationer på engelsk eller dansk er medtaget systematisk. Data publiceret i tidskrifter der ikke registreres i PubMed, data publiceret efter ovennævnte dato og ikke publicerede data er dog alene medtaget på baggrund af ekspertisen hos de enkelte medlemmer i medicinsk udvalg og kan derfor være selekteret. De centrale arbejder har været meta-analyser publiceret af Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) og St. Gallen konsensus (1-10).

Beslutningen om at anbefale medicinsk behandling til patienter med tidlig brystkræft bør ske ved en multidisciplinær konference på baggrund af en sufficient klinisk, billeddiagnostisk og histopatologisk vurdering.

I februar 1998 blev der på den 6th International Conference on Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer i St. Gallen opnået konsensus om, at medicinsk behandling ikke skulle anbefales til patienter med 10 års risiko for recidiv der var mindre end 10%. Patienterne i denne lavrisikogruppe blev afgrænset vha. en række risikofaktorer (5). I 2005 blev der dog tilføjet nye risiko-kriterier men deres betydning for den samlede recidivrisiko i lav-risiko gruppen blev ikke vurderet (6). På den 11th St. Gallen konsensus konference i 2009 blev lavrisikogruppen dog indskrænket betydeligt, idet der var konsensus om at anbefale endokrin terapi til alle patienter med østrogen receptor positive tumorer, medmindre patienten også uden medicinsk behandling har en overordentlig god prognose (7). I St. Gallen blev der dog ikke fastlagt kriterier for udvælgelse af gruppen med god prognose (9,10).

- **Adjuverende medicinsk behandling anbefales ikke til patienter der har en alderssvarende dødelighed og risiko for recidiv på mindre end 10 % efter 10 år (lavrisikogruppen), herunder patienter 60 år eller ældre uden lymfeknudemetastaser og med en tumor der er 10 mm eller mindre hvis tumoren har en gunstig histologisk type (duktal grad 1, lobulær grad 1 eller 2, eller anden type), er udtalt østrogen receptor (ER) positiv ($\geq 10\%$) og HER2 negativ.**

Via DBCG's register er der identificeret en kohorte som ikke modtog systemisk behandling efter operation for brystkræft (11,12). Patienterne var uden lymfeknudemetastaser og havde østrogen og/eller progesteron receptor positive ($\geq 10\%$) tumorer. Patienter med medullære karcinomer indgik dog i kohorten uanset receptor status. Efter en median opfølgning på 15 år var dødeligheden højere end baggrundbefolkningens, hvis tumoren var større end 10 mm eller hvis patienten var yngre end 60 år uanset andre gunstige karakteristika (11,12). En alderssvarende dødelighed blev dog vist hos de patienter der var 60 år eller ældre, og som havde små (≤ 10 mm) tumorer samt gunstig histologi og malignitetsgrad (duktal grad 1 eller lobulær grad 1-2). I et tidligere arbejde fra DBCG er det vist at fravær af lymphovaskulær invasion ikke alene kan identificere patienter der uden systemisk behandling har en god prognose (13). Studierne har dog flere begrænsninger og specielt at der for patienterne i studierne ikke er kendt HER2, Ki67 eller en genomisk profil.

- **Patienter med ER ($\geq 10\%$) positiv tumor og/eller 1-9% ER positiv tumor med luminal A/B subtype (fx ved PAM50), bør tilbydes endokrin terapi, medmindre patienten tilhører lavrisikogruppen.**

Efter at en prognostisk og prædiktiv værdi var vist for mere end 30 år siden (14, 15) så blev der først med EBCTCG meta-analysen publiceret i 2011 opnået niveau 1 evidens for at effekten af tamoxifen og ovariectomi er koblet til tilstedeværelsen af østrogenreceptorer i tumorcellerne (4). Dette blev primært vist vha. biokemiske assays som senere er erstattet af IHC (16). Ved introduktion af IHC blev tærsklen for ER positivitet sat til ER farvning af mindst 10% af tumorcellerne (16). I 2005 retningslinjerne fra St Gallen blev det dog foreslået at overveje endokrin terapi hos patienter med 1-9% ER positive tumorer på baggrund af et retrospektivt studie fra IBCSG (17), og ASCO/CAP har efterfølgende anbefalet at anvende en tærskel på 1% ER positive celler (18). Nyere kohortestudier fra MD Anderson (N=9639) og Canada (N=2221) har dog vist at de kliniske og patologiske karakteristika hos patienter med svagt ER positive tumorer svarer til de karakteristika man finder hos patienter med 0% ER positive tumorceller (19, 20), ligesom EBCTCG meta-analysen heller ikke finder tegn på effekt af endokrin terapi hos patienter med svagt ER positive tumorer (4). En langtidsopfølgning af 873 patienter med ER<10% har dog vist at risikoen for recidiv mere end 5 år efter diagnosen af brystkræft er signifikant højere hos patienter med 1-9% ER positiv og HER2 negativ brystkræft sammenlignet med patienter med ER (0%) og HER2 negativ brystkræft (21).

Baseret på en mRNA ekspression analyse af ER-associerede gener hos patienter med 1-9% ER positive tumorer ved IHC havde 20 ud 25 (75%) en HER2 enriched eller basal-like profil i et studie fra MD Anderson (22). I NCIC MA.12 forsøget var subtype bestemt ved PAM50 signifikant associeret med sygdomsfri og samlet overlevelse med der ikke var en signifikant association med en IHC baseret profil (23). Patienter randomiseret til tamoxifen opnåede sammenlignet med placebogruppen en signifikant længere sygdomsfri overlevelse men ikke længere OS. Patienter med en PAM50 bestemt luminal subtype havde en signifikant længere sygdomsfri overlevelse (HR=0.52) medens dette ikke var tilfældet for patienter med en non-luminal subtype (HR=0.80). Der var dog ikke en signifikant interaktion mellem behandlingseffekt og luminal versus non-luminal subtype. der på baggrund af PAM50 havde en luminal subtype (23).

Hos patienter der ved IHC har 1-9% ER positive tumorceller vil hovedparten af patienterne ikke få gavn af adjuverende endokrin terapi og en PAM50 analyse kan anvendes vejledende. Patienter med en basal-like eller HER2-enriched subtype vil kun have en meget lille eller ingen chance for effekt, medens patienter med en luminal tumor kan have effekt af endokrin terapi. Andre multigen assays kan formentlig anvendes men PAM50 er bedst dokumenteret (24). Hvis der ikke er tilgængeligt væv, behandles patienten som værende hormonreceptor positiv. Baggrunden gennemgås detaljeret i afsnit 6.2.

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

Ved St. Gallen mødet i 2011 var der konsensus om at patienter med tidlig og HER2 positiv brystkræft bør tilbydes 1 års behandling med trastuzumab (8). De gennemførte adjuverende forsøg har ikke inkluderet lymfeknude-negative patienter med tumorer mindre

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

- **Patienter med en tumor der er ER negativ (< 1%) eller har en 1-9% ER positiv tumor og non-luminal subtype (fx HER2-E eller basal-like ved PAM50) bør under hensyn til evt. komorbiditet tilbydes kemoterapi.**
- **Patienter med en udtalt ER (≥ 10 %) positiv tumor og/eller 1-9% ER positiv tumor og luminal A/B subtype (fx ved PAM50) bør under hensyn til evt. komorbiditet tilbydes kemoterapi, hvis**
 - patienten er under 40 år,
 - patienten er 40 – 49 år og med risikofaktor:
 - lymfeknude positiv
 - tumor er større end 10 mm
 - duktal og grad 2 – 3 eller lobulær og grad 3
 - patienten er ≥ 50 år, postmenopausal og med risikofaktor:
 - ≥ 4 positive lymfeknuder
 - Q2-Q4 når tumor er non-luminal A / uden subtypebestemmelse
 - Q3-Q4 når det er en luminal A (PAM50) tumor

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

EBCTCG meta-analysen publiceret i 2012 viste at kemoterapi forhindrer ca. en tredjedel af de dødsfald som brystkræft forårsager (3). Effekten er i store træk uafhængig af alder, lymfeknudestatus, tumors størrelse og malignitetsgrad. Effekten vurderes bedst på baggrund af den absolutte risiko som patienten har uden kemoterapi, men med optimal endokrin terapi hos patienter der hormonreceptor positive tumorer. Da effekten således primært skal ses i forhold til risikoen for at dø af brystkræft har medicinsk udvalg valgt at basere retningslinjerne for kemoterapi på patientens forventede overdødelighed i forhold til baggrundsbefolkningen. Beregningen er baseret på følgende faktorer: alder, tumor størrelse, lymfeknude status, histologisk type, malignitetsgrad, lymfovaskulær invasion, og ER status. Overdødeligheden grupperes i kvartiler og angives som lav risiko (Q1), intermediær lav (Q2), intermediær høj (Q3) og høj (Q4). For patienter med en udtalt receptor positiv tumor er beregningen foretaget på restrisikoen efter optimal endokrin terapi, og patienter der klassificeres som Q2-Q4 anbefales kemoterapi under hensyn til evt. ko-morbiditet (25).

DBCG har hos 2.722 postmenopausal patienter der i 2000 til 2004 indgik i C-kohorten udført en genomisk undersøgelse vha. PAM50 (Prosigna) og det er indtil videre den eneste landsdækkende undersøgelse med et formelt prospektivt-retrospektivt design der er gennemført på verdensplan (26). Patienter med en Luminal A subtype havde en signifikant bedre prognose end andre molekyllære subtyper. Supplerende undersøgelser har vist at når subtypeklassifikationen foretages vha. PAM50 kan overdødeligheden hos patienter med en Luminal A tumor angives som lav risiko (Q1-Q2), intermediær høj (Q3) og høj (Q4) og kun patienter der klassificeres som Q3-Q4 anbefales kemoterapi under hensyn til evt. ko-morbiditet når tumoren er af Luminal A subtype (26).

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

- **Patienter med en tumor der er ER negativ (< 1%) eller har en 1-9% ER positiv tumor med non-luminal subtype (fx HER2-E eller Basal-like ved PAM50) bør under hensyn til evt. komorbiditet tilbydes adjuverende capecitabin hvis patienten ikke opnår pCR under neo-adjuverende kemoterapi.**

Patienter der ved neoadjuverende kemoterapi ikke opnår komplet patologisk respons (pCR) i tumor og evt. metastatiske lymfeknuder har en signikant øget risiko for recidiv og død af brystkræft (27). Hos patienter med en ER negativ og non-luminal subtype er adjuverende kemoterapi den eneste mulighed for at reducere patienternes risiko. I CREATE-X forsøget reducerede adjuverende capecitabin givet efter non-pCR signifikant risikoen for recidiv og død af brystkræft (28). Under hensyn til evt. ko-morbiditet bør adjuverende capecitabine der tilbydes ved non-pCR når der ikke er mulighed for targeteret behandling. Baggrunden gennemgås detaljeret i afsnit 6.4.

Referencer

1. 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):1687-1717.
2. Clarke M, Coates AS, Darby SC et al. Adjuvant chemotherapy in oestrogen-receptor-poor breast cancer: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2008; 371(9606):29-40.
3. Peto R, Davies C, Godwin J et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012; 379(9814):432-444.
4. Davies C, Godwin J, Gray R et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011; 378(9793):771-784.
5. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Senn HJ. Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. *JNCI* 1998; 90(21):1601-1608.
6. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol* 2005; 16(10):1569-1583.
7. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol* 2009; 20(8):1319-1329.
8. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thurlimann B, Senn HJ. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 2011; 22(8):1736-1747.
9. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 2013; 24(9):2206-23.

10. Curigliano G, Burstein HJ, P Winer E, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol* 2017; 28(8):1700-1712.
11. Christiansen P, Bjerre K, Ejlersen B et al. Mortality rates among early-stage hormone receptor-positive breast cancer patients: a population-based cohort study in Denmark. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103(18):1363-1372.
12. 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.
13. Ejlersen B, Jensen MB, Rank F et al. Population-based study of peritumoral lymphovascular invasion and outcome among patients with operable breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(10):729-735.
14. Rose C, Thorpe SM, Andersen KW, et al. Beneficial effect of adjuvant tamoxifen therapy in primary breast cancer patients with high oestrogen receptor values. *Lancet* 1985; 1(8419):16-9.
15. Rutqvist LE, Cedermark B, Fornander T, Glas U, Johansson H, Nordenskjöld B, Rotstein S, Skoog L, Somell A, Theve T, et al. The relationship between hormone receptor content and the effect of adjuvant tamoxifen in operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 1989; 7(10):1474-84.
16. DeSombre ER, Thorpe SM, Rose C, et al. Prognostic usefulness of estrogen receptor immunocytochemical assays for human breast cancer. *Cancer Res* 1986; 46(8 Suppl):4256s-4264s.
17. Regan MM, Viale G, Mastropasqua MG, et al. International Breast Cancer Study Group. Re-evaluating adjuvant breast cancer trials: assessing hormone receptor status by immunohistochemical versus extraction assays. *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98(21):1571-81.
18. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(16):2784-95.
19. Yi M, Huo L, Koenig KB, et al. Which threshold for ER positivity? a retrospective study based on 9639 patients. *Ann Oncol* 2014; 25(5):1004-11.
20. Bouchard-Fortier A, Provencher L, Blanchette C, Diorio C. Prognostic and predictive value of low estrogen receptor expression in breast cancer. *Curr Oncol.* 2017; 24(2):e106-e114.
21. Reddy SM, Barcenas CH, Sinha AK, et al. Valero V. Long-term survival outcomes of triple-receptor negative breast cancer survivors who are disease free at 5 years and relationship with low hormone receptor positivity. *Br J Cancer.* 2018 Jan;118(1):17-23.
22. Iwamoto T, Booser D, Valero V, et al. Estrogen receptor (ER) mRNA and ER-related gene expression in breast cancers that are 1% to 10% ER-positive by immunohistochemistry. *J Clin Oncol* 2012; 30(7):729-34.
23. Chia SK, Bramwell VH, Tu D, et al. A 50-gene intrinsic subtype classifier for prognosis and prediction of benefit from adjuvant tamoxifen. *Clin Cancer Res.* 2012; 18(16):4465-72.
24. Prat A, Parker JS, Fan C, et al. Concordance among gene expression-based predictors for ER-positive breast cancer treated with adjuvant tamoxifen. *Ann Oncol* 2012; 23(11):2866-73.
25. Ejlersen B, Jensen MJ, Mouridsen H. Excess mortality in postmenopausal high-risk women who only receive adjuvant endocrine therapy for estrogen receptor positive breast cancer. *Acta Oncol* 2014; 53: 174-85.
26. Lænkholm AV, Jensen MB, Eriksen JO, et al. PAM50 Risk of Recurrence Score Predicts 10-Year Distant Recurrence in a Comprehensive Danish Cohort of Postmenopausal Women

Allocated to 5 Years of Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Early Breast Cancer. J Clin Oncol. 2018 Mar 10;36(8):735-740.

27. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet 2014; 384(9938):164-72.
28. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. NEJM 2017; 376:2147-59.

6.2 Antihormonel behandling ved operabel brystkræft

6.2.1 Resumé af DBCG's anbefalinger

Formål

At sikre patienter med operabel østrogenreceptor (ER) positiv brystkræft et tilbud om en optimal antihormonel behandling.

Metode

Retningslinjer udarbejdet på basis af en gennemgang af litteraturen, meta-analyser, internationale konsensus dokumenter og udenlandske retningslinjer (1-8).

Rekommandationer

- Ti års tamoxifen anbefales til præmenopausale kvinder og til postmenopausale kvinder, hvis der er kontraindikation for aromatasehæmmer.
- Ovariel suppression (kirurgisk, aktinisk eller medicinsk) anbefales generelt ikke, men kan overvejes til præmenopausale patienter med østrogenreceptorpositiv tumor, når patienten ikke ønsker kemoterapi, når patienten er 35 år eller yngre og har en høj risiko for recidiv eller når patienten har et graviditetsønske.
- Fem års behandling med en aromatasehæmmer anbefales til postmenopausale patienter med hormonreceptorpositiv tumor. Aromatasehæmmer anbefales kun til præmenopausale kvinder i ovariel suppression.
- Efter at have afsluttet fem års behandling med tamoxifen anbefales fem års behandling med en aromatasehæmmer til præmenopausale patienter, hvis patienten er blevet postmenopausal og havde lymfeknudespredning på diagnosetidspunktet (mikro- og makromatastaser).
- Anbefaling af tamoxifen eller aromatasehæmmer er uafhængig af, om patienten tidligere har modtaget strålebehandling eller kemoterapi.
- Antihormonel behandling bør først starte efter afsluttet kemoterapi.

6.2.2 Baggrund for anbefalingerne

Udvælgelse til endokrin terapi er beskrevet i afsnit 6.1. Hormonreceptorstatus er kritisk for beslutning om adjuverende endokrin terapi. Effekterne beskrevet i dette kapitel er opnået hos patienter med $\geq 10\%$ ER positive brystkræftceller. For patienter med 1 – 9% ER positive brystkræftceller er effekt af endokrin behandling usikker og disse patienter bør ikke alene anbefales adjuverende endokrin terapi (2). Hos patienter med 1 – 9% ER positive brystkræftceller, bør håndteringen af bivirkninger og varigheden af behandlingen ligeledes reflektere, at effekten af endokrin behandling er usikker. Fastlæggelse af menopausestatus er en anden vigtig forudsætning for valg af type af antihormonel terapi. Ved tvivl om menopausestatus bør patienten opfattes (behandles) som præmenopausal, indtil der er sikkerhed for at patienter er postmenopausal (9).

- **Ti års tamoxifen anbefales til præmenopausale kvinder og til postmenopausale kvinder, hvis der er kontraindikation for aromatasehæmmer.**

EBCTCG publicerede i 2005 en meta-analyse af individuelle data indsamlet i 2000 fra 80.000 kvinder der før 1995 havde deltaget i et af 71 randomiserede forsøg med tamoxifen vs. ingen tamoxifen (1). I 2011 publicerede EBCTCG en opfølgning og metaanalyse på individuelle patientdata fra 20 studier inkluderende 21.457 kvinder hvor varigheden af tamoxifen var ca. 5 år (2).

Fem års behandling med tamoxifen førte hos patienter med ER positiv brystkræft (>10 fmol/mg cytosol protein) til en højsignifikant reduktion i risikoen for recidiv (15 års absolut gevinst 13,2%; SE 1,1) og død (15 års absolut gevinst 9,2 %; SE 1,0). Effekten af uafhængig af alder, lymfeknudestatus, differentiering, tumorstørrelse og administration af kemoterapi. Behandlingseffekten er vedvarende og voksende helt op til 15 års opfølgning, svarende til en konstant hazard-ratio (HR), som ikke ændrer sig efter behandlingsophør. Patienter med svagt eller intet (≤ 10 fmol/mg cytosol protein) tumorindhold af ER havde ingen gavn af tamoxifen, og for et givet ER niveau gav PR status ingen ekstra information. Sammenlignet med 1 og 2 år gav 5 års behandling med tamoxifen en signifikant større effekt. De alvorligste bivirkninger af tamoxifen var endometriecancer (hos patienter ældre end 45 år) og thrombo-embolier (hos patienter der var 55 år eller ældre) (2).

Andre randomiserede forsøg (se nedenfor) har vist, at hos postmenopausale kvinder er aromatasehæmmere mere effektive end tamoxifen. Tamoxifen bør dog anbefales til postmenopausale kvinder, hvis aromatasehæmmere er kontraindiceret.

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 (1). Tre publicerede randomiserede forsøg af 2 vs. 5 års tamoxifen bekræfter resultatet af EBCTCG meta-analysen (10-12). Der er ingen randomiserede forsøg, der kan afklare den optimale varighed af tamoxifen efter forudgående kemoterapi hos præmenopausale patienter.

ATLAS og aTTom, der tilsammen randomiserede mere end 20.000 kvinder til 5 versus 10 års tamoxifen, viser en statistisk signifikant reduktion i den brystkræft specifikke mortalitet på henholdsvis 17 % og 18 %; 37 % og 60 % af patienterne i de to studier var hormonreceptor ukendte, og de anførte reduktioner i mortaliteten kan derfor betragtes som minimumstal (13,14). Mere end 50% af patienterne var postmenopausale / > 50 år. En metaanalyse omfattende otte randomiserede forsøg med 29.138 patienter over fem versus ti års tamoxifen viste for patienter med hormonreceptorpositive tumorer (ER cut-off limit formodentlig 10 %) en forbedret total overlevelse (OR 0,89; 95 % CI: 0,80-0,99), brystkræftspecifik overlevelse (OR 0,78; 95 % CI: 0,69-0,90) og recidivfri overlevelse (OR 0,72; 95 % CI: 0,56-0,92) (15). Ti års behandling med tamoxifen er imidlertid forbundet med en ikke uvæsentlig påvirkning af kvindens liv (bivirkninger, øget risiko for c. corporis uteri, ønske om graviditet(er) mv.). Efter fem års behandling med tamoxifen bør patienten derfor orienteres om mulighed for fortsat behandling med tamoxifen til i alt ti år under individuelt hensyn til patienten situation, graden af hormonreceptorpositivitet, alder og primære tumorkarakteristika (prognostiske faktorer).

Indirekte sammenligninger i EBCTCG meta-analysen viser, at en daglig dosis tamoxifen på 20 mg giver en effekt i samme størrelsesorden som 30 – 40 mg dagligt (1). Der ikke foreligger direkte sammenligninger, og da effekten i indirekte sammenligninger er den

samme som effekten af højere doser anbefales en daglig dosis tamoxifen på 20 mg (evidens niveau 2a).

- **Ovariel suppression (kirurgisk, aktinisk eller medicinsk) anbefales generelt ikke, men kan overvejes til præmenopausale patienter med østrogenreceptorpositiv tumor, når patienten ikke ønsker kemoterapi, når patienten er 35 år eller yngre og har en høj risiko for recidiv eller når patienten har et graviditetsønske.**

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

En meta-analyse fra 2007 omfatter 11.906 præmenopausale patienter med ER-positiv tidlig brystkræft randomiseret i 16 forskellige studier til +/-LHRH-agonist, i de fleste tilfælde goserelin givet i to år (evidens level Ia) (3). Fokus for studierne var LHRH agonist vs. observation (fem studier); som tillæg til tamoxifen (fem studier); som tillæg til kemoterapi (syv studier); som tillæg til kemoterapi plus tamoxifen (fire studier); over for kemoterapi (fire studier); eller i kombination med tamoxifen overfor kemoterapi (tre studier). Man fandt ingen signifikant effekt af LHRH vs. observation på recidivrisiko (HR = 0,72; 95 % CI = 0,49 – 1,04; $p = 0,08$) eller død efter recidiv (HR = 0,84; CI = 0,47 – 1,04; $p = 0,49$), men kun 338 patienter indgik i undersøgelsen. I alt 3.184 patienter indgik i randomisering til (hovedsagligt) CMF kemoterapi eller LHRH-agonist. Der fandtes ingen forskel mellem de to behandlinger hvad angik recidivrisiko (HR = 1,04; CI 0,92 – 1,17; $p = 0,52$) eller død efter recidiv (HR = 0,93; CI 0,79 – 1,10; $p = 0,40$). Meta-analysen har kun inkluderet patienter fra de oprindelige undersøgelser med kendt ER-positiv sygdom, hvilket udgjorde 75 % af populationen. Der var ingen effekt af LHRH-agonist hos patienter med ER-negativ sygdom. En Cochrane analyse fra 2009 vurderer effekten af LHRH-agonist (16). Der foretages ikke meta-analyse, men data fra 14 studier gennemgås kritisk. Effekten af LHRH-agonist findes på samme niveau som kemoterapi med CMF.

En meta-analyse publiceret i 2015 har inkluderet data ekstraheret fra fire randomiserede sammenligninger (N=6.279) af tamoxifen plus ovariel suppression overfor tamoxifen alene og inkluderer data fra SOFT forsøget (17). Tillæg af ovariel suppression til tamoxifen havde ingen signifikant effekt på sygdomsfri eller total overlevelse. En subgruppe analyse viste dog en forbedring af overlevelsen hos patienter der samtidigt modtog kemoterapi.

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 (18). Af de 167 patienter randomiseret til ovariektomi blev 82 samtidigt randomiseret til 7,5 mg prednisolon dagligt i 5 år, mens 83 af de 165, der var randomiseret

til CMF, samtidigt blev randomiseret til prednisolon. Efter en median observationstid på næsten 6 år var der ingen forskel i recidivfri eller total overlevelse (18). DBCG's 89-b protokol blev gennemført i perioden 1990 til 1998 (19). Efter primær kirurgi blev 732 præmenopausale patienter med ER-positive tumorer randomiseret til ovariectomi (kirurgisk eller aktinisk) eller 6 måneders kemoterapi med CMF. Patienterne havde operabel brystkræft med tumorspredning til de samsidige aksillymfeknuder eller primærtumor > 50mm (DBCG højrisikogruppe). I en opdateret analyse fra 2008 sås ingen forskel i DFS inden for 5 år efter operation (HR = 0,93; 95 % CI = 0,78 – 1,11). Derimod var der en tendens til dårligere effekt af ovariel ablation mere end 5 år postoperativt (HR = 1,37; 95 % CI = 1,02 – 1,83; p = 0,04). 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 kemoterapi der indeholder et anthracyclin og/eller taxan, 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. Der deltog kun 345 præmenopausale patienter med hormonreceptorpositive tumorer (≤ 3 cm, N0) i E-3193 som randomiseredes til tamoxifen *versus* (vs) tamoxifen + OvS i fem år (20). Data fra E-3193 indgår i den ovennævnte meta-analyse og viste en ikke ubetydelig belastning (grad 3 toksicitet, p < 0,004) af de patienter der blev randomiseret til OvS i form af menopausale gener og seksuel dysfunktion med reduceret helbredsrelateret livskvalitet efter 3 år (P<0,01).

Ved "St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015" (5) anbefalede konsensuspanelet antihormonel behandling med OvS og en aromatasehæmmer frem for tamoxifen til udvalgte præmenopausale patienter med høj risiko for recidiv. Der peges på faktorer som > 3 aksillære lymfeknudemetastaser på operationstidspunktet, alder under 35 år og eventuelt anaplasigrad 3.

Fra Nurses' Health Study er publiceret langtidsopfølgning af 30.000 kvinder, der på grund af benign sygdom fik foretaget hysterektomi med eller uden ovariectomi. Selvom ovariectomi reducerede risikoen for bryst- og æggestokkræft blev risikoen for iskæmisk hjertesygdom, blodpropper og lungekræft øget. Efter 28 år var 16,8 % døde i gruppen der fik foretaget ovariectomi mod 13,3 % i gruppen hvor ovarierne blev bevaret (21). Specielt for kvinder under 50 år var mortaliteten højere (HR 1,14; 95 % CI 1.04 til 1.92) svarende til ét ekstra dødsfald for hver otte kvinder der fik foretaget ovariectomi (22).

Da der kun foreligger data fra en subgruppe-analyse i en kombineret analyse fra SOFT og TEXT, og da andre - om end mindre - forsøg ikke har vist overensstemmende resultater, samtidig med at der endnu ikke foreligger en metaanalyse fra EBCTCG anbefales ikke generelt ovariel suppression til alle præmenopausale patienter, hvor det er indikation for adjuverende antihormonel behandling. Til patienter med ER positive tumorer (≥ 10 %) som er ≤ 35 år med en skønnet forhøjet risiko for recidiv kan ovariel suppression suppleret med en aromatasehæmmer overvejes som antihormonel behandling i stedet for tamoxifen. En skønnet forhøjet risiko kunne være makrometastaser i aksillen, tumorstørrelse > 50 mm, anaplasigrad II-III (duktalt carcinom) eller en non-luminal A tumor.

Meta-analysen fra EBCTCG viste ikke signifikante forskelle på recidivrate eller dødelighed i sammenligningen mellem ovariel suppression plus kemoterapi vs. kemoterapi alene (1). I INT 0101 studiet randomiseredes 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 (23). Med en median follow-up på 9,6 år var CAF + G ikke bedre end CAF alene, mens CAF + G + T medførte en signifikant forbedring af DFS (HR 0,74; $p < 0,01$), men ikke af OS (HR 0,91; $p = 0,21$). Tillæg af ovariel suppression til kemoterapi anbefales derfor generelt ikke, medmindre der er et graviditetsønske (24).

- **Fem års behandling med en aromatasehæmmer anbefales til postmenopausale patienter med hormonreceptorpositiv tumor. Aromatasehæmmer anbefales kun til præmenopausale patienter i ovariel suppression.**
- **Efter at have afsluttet fem års behandling med tamoxifen anbefales fem års behandling med en aromatasehæmmer til præmenopausale patienter, hvis patienten er blevet postmenopausal og havde lymfeknudespredning på diagnosetidspunktet (mikro- og makrometastaser).**

EBCTCG publicerede i 2015 en meta-analyse af individuelle data indsamlet mellem 2005 og 2014 fra 35.129 postmenopausale patienter, der havde deltaget i ét ud af ni randomiserede forsøg med aromatasehæmmer og tamoxifen, som led i omkring 5 års adjuverende endokrin terapi (4). I to forsøg blev patienterne systematisk tilbudt overkrydsning til aromatasehæmmer, efter at tidlige opgørelser viste, at tamoxifen alene gav en højere recidivrisiko (25% i BIG 1-98 og 18% i ABCSG-8) (25-27). I otte forsøg var compliance den samme i alle forsøgets arme, men i et studie (TEAM) afbrød 56 % behandling inden 5 år efter randomisering til tamoxifen efterfulgt af exemestan medens 30% afbrød behandlingen før 5 år efter randomisering til exemestan (25-32).

I sammenligning A (5 års aromatasehæmmer *versus* 5 års tamoxifen) indgik individuelle data fra deltagere i to forsøg (BIG 1-98 og ATAC; $N = 9.985$). Ti års risikoen for recidiv var 19,1 % efter aromatasehæmmer og 22,7 % efter tamoxifen (absolut forskel 3,6 %; 95% CI 1,7 til 5,4). Fjernrecidiv (RR 0,86; 95 % CI 0,77 til 0,96), lokalt recidiv (RR 0,74; 95 % CI 0,58 til 0,95) og modsidig brystkræft (RR 0,62; 95 % CI 0,48 til 0,80) var signifikant lavere efter aromatasehæmmer. Risikoen for død af brystkræft var reduceret (RR 0,85; 95 % CI 0,75 til 0,96) ligesom den samlede dødelighed (RR 0,89; 95 % CI 0,81 til 0,97). Effekten var signifikant i det første år såvel som år 2 til 4 efter operationen, men uden yderligere signifikant effekt efter afslutning af behandlingen.

I sammenligning B (5 års aromatasehæmmer *versus* 2-3 års tamoxifen efterfulgt af aromatasehæmmer til en samlet varighed på 5 år) indgik data fra tre forsøg ($N = 12.779$). Risikoen for recidiv var i år 0 og 1 signifikant mindre i gruppen der modtog en aromatasehæmmer fra start (RR 0,74; 95 % CI 0,62 til 0,89), men ens i år 2 til 4 hvor behandlingen var ens. Der var en tendens - men ingen signifikant forskel - til risiko for død af brystkræft og samlet dødelighed i tamoxifen/aromatasehæmmer-armen.

I sammenligning C (2 til 3 års tamoxifen efterfulgt af aromatasehæmmer til en samlet varighed på 5 år *versus* 5 års tamoxifen) indgik data fra seks forsøg ($N = 11.798$). Både risikoen for recidiv og dødeligheden var signifikant reduceret. I to forsøg foregik randomiseringen før start af behandlingen og i fire efter to års tamoxifen. Ti års risiko for

recidiv var 17,0 % efter sekventiel behandling og 19,0% efter tamoxifen (absolut forskel 2,0 %; 95 % CI 0,2 til 3,8). På baggrund af den sene randomisering i fire forsøg bør man afstå fra indirekte sammenligninger mellem C, A og B.

Ud over de sammenligningerne, der er vurderet i meta-analysen, foreligger yderligere fire væsentlige sammenligninger, men for disse foreligger der kun data fra individuelle randomiserede forsøg.

For sammenligning D (2 – 3 års letrozol efterfulgt af tamoxifen til en samlet varighed på 5 år *versus* 5 års tamoxifen) er der kun data fra BIG 1-98 (26). Både risikoen for recidiv og dødeligheden var signifikant reduceret. Derimod var der ingen signifikant reduktion i risikoen for recidiv eller dødeligheden for 2 – 3 års letrozol efterfulgt af tamoxifen til en samlet varighed på 5 år *versus* 5 års letrozol (25, 26).

For sammenligning E (5 års aromatasehæmmer *versus* placebo, begge efter 5 års tamoxifen) er der data fra to forsøg (MA.17 og NSABP-B33). I MA.17 indgik der 5.187 patienter forsøget og med median 2,5 års observationstid, var der en signifikant reduktion i sygdomsfri overlevelse (HR 0,58; 95 % CI 0,45 til 0,76), svarende til en absolut reduktion i risikoen for recidiv på 4,6 % efter 4 år (33). Da resultaterne blev kendt krydsede 1.579 af de 2594 patienter i placebo-armen over til letrozol. Efter en median opfølgning på 5,3 år havde patienter der overkrydsede til letrozol en signifikant bedre recidivfri overlevelse ved sammenligning med patienter der forblev i placebogruppen. I MA.17 var 877 af patienterne præmenopausale på diagnosetidspunktet. De blev randomiseret - efter at være blevet postmenopausale – efter 4-5 års tamoxifen. En eksplorativ subgruppe-analyse, viste en signifikant sammenhæng mellem menopausestatus på diagnosetidspunktet og effekt af letrozol ($P=0,03$ i en test for interaktion). Hos de præmenopausale var HR for recidivfri overlevelse 0,25; 95 % CI 0,13 til 0,55). Forlænget letrozol havde en tilsvarende – men ikke statistisk signifikant effekt – på overlevelsen hos både præmenopausale (HR 0,43 (95% CI 0,08-2,22)) og hos postmenopausale (HR 0,83 (95% CI 0,57-1,22)), og med størst effekt på de node positive (34).

NSABP-B33 studiet blev afbrudt og afblændet, da resultaterne af MA.17 blev publiceret. Studiet havde på det tidspunkt rekrutteret 1.598 patienter, der efter 5 års tamoxifen var randomiseret til exemestan *versus* placebo (35). I placebo gruppen krydsede 44 % over til exemestan medens 28 % af patienterne i exemestan-gruppen valgte at udgå af forsøget. Med en median opfølgning på 30 måneder var der ikke forskel i sygdomsfri overlevelse.

For sammenligning F har to forsøg har sammenlignet effekten af forskellige aromatasehæmmere. MA.27 sammenlignede 5 års anastrozol med 5 års exemestan og fandt ingen signifikant forskel i effekten (36). Resultaterne af FACE der sammenlignede 5 års letrozol med fem års anastrozol foreligger endnu ikke (37).

Anvendelse af aromatasehæmmere hos præmenopausale er kontraindiceret pga. uforudsigelig effekt på (stigende) østrogenproduktionen, fordi præmenopausale kvinder har en fungerende hypofyse-gonade akse, og dermed positiv feedback via FSH og LH (38, 39).

For sammenligning G (ovariel supression plus aromatasehæmmer *versus* ovariel suppression plus tamoxifen) er der data fra to forsøg.

TEXT og SOFT (40,41) sammenlignede hos patienter, som ved start på adjuverende antihormonel behandling fortsat (efter eventuel kemoterapi) var præmenopausale, ovariel suppression (OvS) tillagt tamoxifen med OvS tillagt exemestan. Studierne, der samlet omfattede 5.738 patienter med hormonreceptorpositiv brystkræft, blev publiceret samlet, idet der ikke opnåedes det antal events, som var præspecificeret i hvert af studierne. Studierne viste en samlet effekt efter 5 år med en sygdomsfri overlevelse på 91,1 % hos gruppen som modtog behandling med exemestan og OvS sammenlignet med 87,3 % hos patienter som modtog tamoxifen og OvS (HR = 0,72 (95 % CI: 0,60-0,85, P<0,001). For patienter, som også modtog kemoterapi var disse værdier ca. 2,6 % højere i gruppen som modtog adjuverende behandling med exemestan og OvS i TEXT og 3,4 % højere for patienter som modtog tamoxifen og OvS i SOFT. Den totale overlevelse var ikke signifikant forskellig mellem grupperne, hvilket tilskrives at der fortsat kun var et beskedent antal events (194 dødsfald; 4 %). For patienter der modtog kemoterapi i SOFT var den totale 5 års overlevelse 94,5 % for patienter der modtog tamoxifen + OvS og 90,9 % for patienter der blev randomiseret til tamoxifen alene (HR = 0,64; 95 % CI: 0,42-0,96). I den samlede opgørelse er alder ikke analyseret særskilt. I SOFT fandt man i en subgruppe-analyse af unger patienter <35 år tilsyneladende en ekstra beskyttende effekt af OvS + exemestan; 233 patienter indgik i analysen. Den sygdomsfrie overlevelse efter fem år var 83,4 % for patienter randomiseret til OvS + exemestan, mod 78,9 % hos dem, der fik OvS + tamoxifen, sammenlignet med 67,7 % hos dem, der kun fik tamoxifen; 94 % af 233 patienter havde også modtaget kemoterapi.

I ABSCG12 randomiseredes 1.803 østrogen-receptor-positive, præmenopausale kvinder med brystkræft stadie I-II i et 2 x 2 faktorielt design til enten tamoxifen eller anastrozol med eller uden zoledronat i 3 år (42). Alle fik goserelin som OvS. Studiet vist kortere overlevelse i gruppen som modtog anastrozol og OvS sammenlignet med tamoxifen og OvS (med og uden tillæg af zoledronat). Efter 62 måneders median follow-up var der ingen forskel i sygdomsfri overlevelse mellem patienter behandlet med tamoxifen sammenlignet med anastrozol (HR = 1,13, 95 % CI = 0,88-1,45; p= 0,59), men den totale overlevelse var som anført dårligere med anastrozol sammenlignet med tamoxifen, HR = 1,63, 95 % CI = 1,05-2,52; p = 0,02 (43). Det er værd at bemærke at ABCSG-12 omfattede færre patienter end SOFT og TEXT, behandlingsvarigheden var tre år, og der var større andel af patienterne, som var over 40 år (>80 %). Patienterne kunne inkluderes ved østrogen negativitet hvis der var positivitet for progesteron receptorer, og at en relativt lille andel (5 %) havde modtaget kemoterapi (neoadjuvant).

- **Anbefaling af tamoxifen eller aromatasehæmmer er uafhængig af, om patienten tidligere har modtaget strålebehandling eller kemoterapi.**
- **Antihormonel behandling bør først starte efter afsluttet kemoterapi.**

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

endvidere i et randomiseret forsøg medført længere tid til recidiv end samtidig behandling, HR = 0,84, p= 0,06 (44).

Referencer

1. 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):1687-1717.
2. Davies C, Godwin J, Gray R et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011; 378(9793):771-784.
3. 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(9574):1711-1723.
4. Dowsett M, Forbes JF, Bradley R et al. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* 2015; 386(10001):1341-1352.
5. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A et al. -Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol* 2015; 26(8):1533-1546.
6. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-updagger. *Ann Oncol* 2015; 26 Suppl 5:v8-v30.
7. Carlson RW, Allred DC, Anderson BO et al. Invasive breast cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2011; 9(2):136-222.
8. Freedman OC, Fletcher GG, Gandhi S et al. Adjuvant endocrine therapy for early breast cancer: a systematic review of the evidence for the 2014 Cancer Care Ontario systemic therapy guideline. *Curr Oncol* 2015; 22(Suppl 1):S95-S113.
9. De Vos FY, van Laarhoven HW, Laven JS et al. Menopausal status and adjuvant hormonal therapy for breast cancer patients: a practical guideline. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012; 84(2):252-260.
10. 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):2276-2281.
11. Rutqvist LE, Johansson H. Long-term follow-up of the randomized Stockholm trial on adjuvant tamoxifen among postmenopausal patients with early stage breast cancer. *Acta Oncol* 2007; 46(2):133-145.
12. Preliminary results from the cancer research campaign trial evaluating tamoxifen duration in women aged fifty years or older with breast cancer. Current Trials working Party of the Cancer Research Campaign Breast Cancer Trials Group. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88(24):1834-1839.
13. Davies C, Pan H, Godwin J et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013; 381(9869):805-816.

14. Richard G.Gray, Daniel Rea, Kelly Handley et al. aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31(suppl): Abstract
15. Petrelli F, Coiu A, Cabiddu M, Ghilardi M, Lonati V, Barni S. Five or more years of adjuvant endocrine therapy in breast cancer: a meta-analysis of published randomised trials. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 140(2):233-240.
16. Goel S, Sharma R, Hamilton A, Beith J. LHRH agonists for adjuvant therapy of early breast cancer in premenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD004562.
17. Yan S, Li K, Jiao X, Zou H. Tamoxifen with ovarian function suppression versus tamoxifen alone as an adjuvant treatment for premenopausal breast cancer: a meta-analysis of published randomized controlled trials. *Onco Targets Ther* 2015; 8:1433-1441.
18. Adjuvant ovarian ablation versus CMF chemotherapy in premenopausal women with pathological stage II breast carcinoma: the Scottish trial. Scottish Cancer Trials Breast Group and ICRF Breast Unit, Guy's Hospital, London. *Lancet* 1993; 341(8856):1293-1298.
19. 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):709-717.
20. Tevaarwerk AJ, Wang M, Zhao F et al. Phase III comparison of tamoxifen versus tamoxifen plus ovarian function suppression in premenopausal women with node-negative, hormone receptor-positive breast cancer (E-3193, INT-0142): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2014; 32(35):3948-3958.
21. Parker WH, Feskanich D, Broder MS et al. Long-term mortality associated with oophorectomy compared with ovarian conservation in the nurses' health study. *Obstet Gynecol* 2013; 121(4):709-716.
22. Parker WH. Ovarian conservation versus bilateral oophorectomy at the time of hysterectomy for benign disease. *Menopause* 2014; 21(2):192-194.
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):5973-5982
24. Moore HC, Unger JM, Phillips KA et al. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2015; 372(10):923-932.
25. Mouridsen H, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A et al. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 361(8):766-776.
26. Regan MM, Neven P, Giobbie-Hurder A et al. Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1-98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up. *Lancet Oncol* 2011; 12(12):1101-1108.
27. Dubsy PC, Jakesz R, Mlineritsch B et al. Tamoxifen and anastrozole as a sequencing strategy: a randomized controlled trial in postmenopausal patients with endocrine-responsive early breast cancer from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2012; 30(7):722-728.
28. van d, V, Rea D, Seynaeve C et al. Adjuvant tamoxifen and exemestane in early breast cancer (TEAM): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011; 377(9762):321-331.

29. 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):559-570.
30. Cuzick J, Sestak I, Baum M et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(12):1135-1141.
31. 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):2664-2670.
32. 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):5138-5147.
33. Goss PE, Ingle JN, Martino S et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(17):1262-1271.
34. Goss PE, Ingle JN, Martino S et al. Impact of premenopausal status at breast cancer diagnosis in women entered on the placebo-controlled NCIC CTG MA17 trial of extended adjuvant letrozole. *Ann Oncol* 2013; 24(2):355-361.
35. 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):1965-1971.
36. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI et al. Exemestane versus anastrozole in postmenopausal women with early breast cancer: NCIC CTG MA.27--a randomized controlled phase III trial. *J Clin Oncol* 2013; 31(11):1398-1404.
37. Jonat W, Mundhenke C. The FACE trial: letrozole or anastrozole as initial adjuvant therapy? *Cancer Invest* 2007; 25(1):14-18.
38. Dowsett M, Haynes BP. Hormonal effects of aromatase inhibitors: focus on premenopausal effects and interaction with tamoxifen. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003; 86(3-5):255-263.
39. Dowsett M, Folkard E, Doody D, Haynes B. The biology of steroid hormones and endocrine treatment of breast cancer. *Breast* 2005; 14(6):452-457.
40. Pagani O, Regan MM, Walley BA et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2014; 371(2):107-118.
41. Francis PA, Regan MM, Fleming GF et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 372(5):436-446.
42. Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H et al. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 62-month follow-up from the ABCSG-12 randomised trial. *Lancet Oncol* 2011; 12(7):631-641.
43. Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H et al. Zoledronic acid combined with adjuvant endocrine therapy of tamoxifen versus anastrozol plus ovarian function suppression in premenopausal early breast cancer: final analysis of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 12. *Ann Oncol* 2015; 26(2):313-320.
44. 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. *Lancet* 2009; 374(9707):2055-2063.

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

6.3.1 Resumé af DBCG's anbefalinger

Formål

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

Metode

Retningslinier udarbejdet på basis af en gennemgang af litteraturen.

Rekommandationer

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

6.3.2 Baggrund for anbefalingerne

Trastuzumab (Herceptin®) er et humaniseret murint monoklonalt antistof rettet mod den ekstracytoplasmatiske del af human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2). HER2 er overeksprimeret (eller genet, som koder for receptoren amplificeret) hos ca. 15% af brystkræfttilfælde. HER2-status kan bestemmes ved immunohistokemi (overekspression) eller FISH-analyse (amplifikation) på formalinfixeret og parafinindstøbt tumorvæv. Ved behandling af patienter med HER2-positiv metastaserende brystkræft er i randomiserede forsøg vist, at tillæg af trastuzumab til kemoterapi (1,2) og til antihormonal behandling (hos patienter med HER2-positiv og østrogenreceptorpositiv brystkræft) (3) signifikant forlænger tid til progression eller progressionsfri overlevelse og i nogle forsøg total overlevelse. Bivirkningsprofilen har været acceptabel, og trastuzumab har siden 2000 været bredt anvendt til behandling af patienter med HER2-positiv metastaserende brystkræft.

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

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

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

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

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

I et mindre finsk forsøg (8) blev patienter med operabel brystkræft randomiseret til at modtage enten 3 serier kemoterapi med docetaxel givet hver 3. uge eller 9 serier vinorelbine givet ugentligt, i begge arme efterfulgt af 3 serier kemoterapi med

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

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

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

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

I PHARE-studiet udført i Frankrig (13) blev patienter med HER2-positiv tidlig brystkræft, som havde modtaget adjuverende kemoterapi og seks måneders behandling med trastuzumab (ca. halvdelen givet konkurrent med kemoterapi og halvdelen sekventielt) randomiseret til at ophøre med trastuzumab eller til at fuldende et års behandling. Blandt 3.384 patienter fulgt mediant 3,5 år fandtes HR for DFS at være 1,28 (1,05-1,56) til fordel for langvarig behandling. I henhold til studiets design var dette resultat ikke statistisk signifikant forskelligt fra, at der ingen forskel var, men det kan antages, at med forlænget opfølgningstid vil forskellen blive signifikant.

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

Effekten af adjuverende trastuzumab er vist i randomiserede forsøg der har udvalgt de deltagende patienter på baggrund af at disse havde tumorer der enten viste udtalt overekspression af HER2 (dvs. klassificeret som 3+) eller at der i tumorerne blev vist en ratio ≥ 2.0 mellem antal HER2 kopier og centromer 17 kopier (amplifikation) (14,15).

Andre kriterier for HER2 positivitet har i længere eller kortere tid været brugt internationalt, men DBCG's medicinske udvalg har fastholdt de kriterier som blev brugt i de randomiserede forsøg. Et eksempel på hvorledes kriterierne for klassifikation af HER2 status kan modificeres er i efteråret 2013 publiceret i fællesskab af ASCO og CAP (16). Forslaget fra ASCO/CAP medfører, at en mindre gruppe patienter vil udkomme med et tvetydigt HER2-status resultat – nemlig patienter med HER2 (2+) tumorer OG "FISH single probe" resultatet: Gennemsnit HER2 kopi nummer ≥ 4.0 og < 6.0 eller "FISH dual probe": HER2/CEP17 ratio < 2.0 ; gennemsnit HER2 kopi nummer ≥ 4.0 og < 6.0). Årsagen til at ASCO/CAP har udarbejdet de modificerede retningslinjer er at kvaliteten på HER2 testning varierer betydeligt mellem laboratorier. Idet danske laboratorier deltager i et kvalitetssikrings samarbejde og da den behandlingsmæssige konsekvens af denne ændring er uafklaret, har medicinsk udvalg besluttet, at fastholde den oprindelige indikationen for HER2-rettet behandling dvs. HER2(3+) og/eller HER2/CEP17 ratio ≥ 2.0 .

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

Trastuzumab kan gives som både iv infusion over 90 - 30 min og som subcutan injektion over 5 min. Effekten og bivirkningsmønstret af den subcutane formulering sammenlignet med standard iv formulering blev undersøgt i i et neoadjuverende, randomiseret fase III studie og blev fundet ligeværdigt (17).

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

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

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

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

med anthracyclinholdig kemoterapi (18). I alle adjuverende forsøg er hjertefunktionen derfor blevet monitoreret bl.a. gennem serielle målinger af LVEF. I det amerikanske forsøg NSABP B-31 (19) fandtes blandt 944 trastuzumabbehandlede patienter, at fire procent udviklede hjertetoksisitet defineret som enten kardiell død, kongestiv hjerteinsufficiens eller fald i venstre hjerteventrikels uddrivningsfraktion (LVEF) på mere end 10% til en værdi under 55%. En patients er død af hjertesygdom, men 33 ud af 36 patienter var symptomfrie efter ophør med trastuzumab. LVEF blev normaliseret hos flertallet af patienter. To patienter fik en hjertebegebenhed, som ovenfor defineret, mere end to år efter påbegyndt trastuzumabbehandling. I HERA-studiet ophørte 5,2 % med trastuzumab pga. bivirkninger inklusive asymptomatisk fald i LVEF (6). 3,7 % vs. 0,8 % havde signifikant fald i LVEF, 2,0 % vs. 0,2 % havde symptomatisk hjertesygdom og 0,8 % vs. 0 % havde svær hjertesygdom. Ingen patient i trastuzumab-gruppen er død af hjertesygdom. Alle tilfælde af svær hjerteinsufficiens og 85 % af asymptomatisk fald i LVEF fandt sted under pågående trastuzumabbehandling. 69 % af patienter med svær hjerteinsufficiens og 83 % af patienter med asymptomatisk fald i LVEF fik efter pause med trastuzumab og eventuelt hjertestøttende medicin normaliseret LVEF (20). Med forlænget follow-up er i HERAstudiet fundet, at forekomst af symptomatisk eller ikke-symptomatisk hjertesygdom er meget sjældent forekommende efter ophør med trastuzumabbehandling (5). I BCIRGstudiet (7) fandtes signifikant fald i LVEF hos 11 %, 19 % hhv. 9 % og forekomst af svær hjerteinsufficiens hos 0,7 %, 2,0 % og 0,4 %. Middel LVEF fandtes før forsøget at være 64 % i alle tre grupper. Efter 48 måneders observation fandtes middel LVEF at være ca. 63 %, 62 % hhv. 65 %. Ingen kardielle dødsfald er observeret. I det finske forsøg (8) fandtes ingen påvirkning af LVEF med opfølgning i tre år. Ingen tilfælde af hjertesygdom blev observeret i trastuzumab-armen. I PACS-04 forsøget stoppede 16,2 % af patienterne trastuzumab-behandling p.g.a. kardiell toksicitet. Asymptomatisk fald i LVEF til < 45 % fandt sted hos 4,2 % hhv. 2,2 % og kongestiv hjerteinsufficiens hos 1,7 % hhv. 0,4 % (9).

- **Når behandlingen gives præoperativt (neoadjuverende) anbefales tillæg af pertuzumab til trastuzumab i kombination med taxanholdig kemoterapi.**

Der foreligger tre fase III forsøg, der undersøger effekt og bivirkninger af trastuzumab i tillæg til kemoterapi som præoperativ / neoadjuverende behandling af brystkræft stadium II-III(21-23) og et fase III forsøg, hvor værdien af pertuzumab belyses – enten som monoterapi - sammenlignet med trastuzumab alene – eller i kombination med trastuzumab (24).

I NOAH studiet sammenlignes præoperativ trastuzumab i et år sammen med kombinations-kemoterapi med kemoterapi alene hos 235 patienter med lokalt/regionalt fremskreden brystkræft eller inflammatorisk brystkræft (21,25). Den patologiske komplette responsrate (pCR), den kliniske RR og lumpektomiraten var højest for de patienter, der modtog trastuzumab i tillæg til kemoterapi. Den højere lumpektomirate hos patienter, der modtog trastuzumab, var ikke ledsaget af en højere lokalrecidiv rate (24). Ved den seneste opdatering af NOAH studiet substantieredes den gunstige effekt af trastuzumab sammen med kemoterapi med en HR for event-free survival på 0.64 (p=0.016) og en HR for OS på 0.66 (p=0.055) (25).

Præ- Z1041 studiet sammenlignede RR og pCR efter præoperativ kemoterapi (ugentlig paclitaxel (x8) efterfulgt af CEF (x4)) blandt 23 patienter, der også modtog behandling med ugentlig trastuzumab i 24 uger sammenlignet med patienter der kun fik kemoterapi(21). Behandlingen med trastuzumab blev givet samtidig med kemoterapien. Randomiseringen

blev stoppet efter inklusion af 34 patienter på grund af meget stor forskel i pCR mellem de to grupper (66 % versus 26 %, $p=0.016$) til fordel for gruppen der også fik trastuzumab. I en opdateret opgørelse, som inkluderede en sammenlignelig kohorte af patienter der modtog trastuzumab (22 patienter)) var pCR = 55 %, og der blev ikke rapporteret uventede bivirkninger, specielt ingen signifikant kardiotoxicitet (26). I en videreførelse af dette studie (Z1041) gik man over til at randomisere mellem samtidig versus sekventiel trastuzumab i forhold til den præoperative kemoterapi (268 patienter). Der var ingen forskel i pCR raten i de mellem de to grupper (57 % og 54 %). Ved konkomitant behandling med kemoterapi og trastuzumab observeredes et fald i LVEF på 2.9 % og 7.1 % efter 12 og 24 ugers behandling medens gruppen der ikke fik trastuzumab samtidig med kemoterapi havde et LVEF fald på henholdsvis 0.8 % og 4.6 % (27).

I et randomiseret fase II forsøg, der blev publiceret af Pierga (22), blev 120 patienter med stadium II-III brystkræft og HER2 positive tumorer behandlet præoperativt med kemoterapi (EC-D); 62 patienter fik også behandling med trastuzumab (varighed uoplyst) medens 58 patienter ikke modtog HER2 rettet behandling. Studiet viste en højere pCR og RR hos gruppen af patienter der modtog trastuzumab uden nævneværdig forskel i toksicitet imellem grupperne.

NeoSphere studiet omfattede 417 patienter med operabel brystkræft, LABC eller IBC. Patienterne randomiseredes til fire regimer: docetaxel + trastuzumab versus docetaxel + trastuzumab + pertuzumab versus trastuzumab + pertuzumab versus docetaxel + pertuzumab. Den patologiske komplette responsrate (pCR) var signifikant højest for patienter der modtog dobbelt HER2 blokade med trastuzumab og pertuzumab med en acceptabel toksicitetsprofil, der var af samme størrelsesorden som monoblokade med trastuzumab i kombination med docetaxel. Den kliniske responsrate (RR) var af samme størrelsesorden hos patienter der modtog dobbeltblokade som hos patienter der modtog monoblokade med trastuzumab i kombination med docetaxel. De laveste pCR og RR noteredes hos patienter der modtog dobbeltblokade uden docetaxel og hos patienter der modtog pertuzumab i kombination med docetaxel (24).

Der er således højt evidensniveau for, at præoperativ anti-HER2 behandling med trastuzumab i kombination med kemoterapi er mere effektiv med hensyn til opnåelse af pCR end kemoterapi alene. Der er moderat til højt evidensniveau for at dobbelt HER2-blokade med trastuzumab i kombination med pertuzumab medfører en højere pCR og måske en højere RR og BCS % end mono-blokade med trastuzumab.

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

Andre HER2-rettede behandlinger end trastuzumab pertuzumab er under udvikling, men per marts 2016 er ikke registreret andre HER2-rettede medikamenter til behandling af tidlig HER2-positiv brystkræft.

Pertuzumab er et monoklonalt antistof, som antages at hæmme dimerisering af HER2-receptoren med HER1, HER3 eller HER4. I forsøg blandt patienter med HER2-positiv metastaserende brystkræft er vist, at tillæg af pertuzumab til trastuzumab kombineret med kemoterapi med docetaxel forbedrer såvel progressionsfri som totaloverlevelse (21) uden at bivirkningsprofilen er uacceptabel. I APHINITY-studiet undersøges blandt patienter med tidlig HER2-positiv brystkræft, om tillæg af

pertuzumab til standardkemoterapi + trastuzumab vil forbedre DFS og OS.
Randomiseringen er afsluttet. Resultater fra studiet forventes at foreligge 2017.

Referencer

1. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER-2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER-2. *N Engl J Med* (2001); 344:783-792.
2. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, et al. Efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: Results of a randomized phase II trial by the M77001 study group. *J Clin Oncol.* (2005); 23:4265-4274.
3. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, Bapsy PP, Vaid A, Wardley A, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: Results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol* (2009); 27:5529-37.
4. Romond EH, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for HER2-positive breast cancer: Final planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *Cancer Res* 2012; 72 (24 Suppl.): Abstract nr S5-5.
5. Goldhirsch A, et al. HERA TRIAL: 2 years versus 1 year of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in women with HER2-positive early breast cancer at 8 years of median follow-up. *Cancer Res* 2012; 72 (24 Suppl.): Abstract nr S5-2.
6. Gianni L, Dafni U, Gelber RD, Azambuja E, Muehlbauer S, Goldhirsch A, et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: A 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* (2011);12:236-44.
7. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* (2011);365:1273-83.
8. Joensuu H, Bono P, Kataja V, Alanko T, Kokko R, Asola R, et al. Fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments for breast cancer: final results of the FINHER trial. *J Clin Oncol* (2009);27:5685-92.
9. Spielmann M, Roche H, Delozier T, Canon J-L, Romieu G, Bourgeois H, et al. Trastuzumab for Patients With Axillary-Node-Positive Breast Cancer: Results of the FNCLCC-PACS 04 Trial. *J Clin Oncol* (2009);27:6129-34.
10. Baselga J, Carbonell X, Castañeda-Soto N-J, Clemens M, Green M et al. Phase II Study of Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Trastuzumab Monotherapy Administered on a 3-Weekly Schedule, *J Clin Oncol.* (2005); 23:2162-2171.
11. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, Gralow J, Kaufman PA, Visscher DW, et al. Sequential versus concurrent trastuzumab in adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* (2011);29:4491-4497.
12. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V, D'Amico R. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer (review). *Cochrane database of systematic reviews* (2012), issue 4. Art. No.: CD006243. DOI: 10.1002/14651858. CD006243.pub2.
13. Pivot X, et al. Phare trial results of subset analysis comparing 6 to 12 months of trastuzumab in adjuvant early breast cancer. *Cancer Res* 2012; 72 (24 Suppl.): Abstract nr S5-3.

14. Vogel C, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* (2002);20:719-726.
15. 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.
16. Wolff AC, Hammond EH, Hicks DG, et al. Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. Published online ahead of print October 7, 2013.
17. Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S, Heinzmann D, Lum B, Kim SB et al. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol*. (2012) Sep;13(9):869-78. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70329-7. Epub 2012 Aug 9.)
18. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, Shak S, Paton V, Ashby M, et al. Cardiac Dysfunction in the Trastuzumab Clinical Trials Experience. *J Clin Oncol* (2002);20:1215-21.
19. Romond EH, Jeong J-H, Rastogi P, Swain SM, Geyer CE, Ewer MS, et al. Seven-year follow-up assessment of cardiac function in NSABP B-31, a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel (ACP) with ACP plus trastuzumab as adjuvant therapy for patients with node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* (2012);30: 3792-3799.
Procter M, Suter TM, Azambuja E, Dafni U, van Dooren V, Muehlbauer S, et al. Longer-term assessment of Trastuzumab-related cardiac adverse events in the Herceptin adjuvant (HERA) trial. *J Clin Oncol* (2009);21:3422-3428.
20. Procter M, Suter TM, Azambuja E, Dafni U, van Dooren V, Muehlbauer S, et al. Longer-term assessment of Trastuzumab-related cardiac adverse events in the Herceptin adjuvant (HERA) trial. *J Clin Oncol* (2009);21:3422-3428.
21. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 2010 Jan 30;375(9712):377-384.
22. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2005 Jun 1;23(16):3676-3685.
23. Pierga JY, Delaloge S, Espie M, Brain E, Sigal-Zafrani B, Mathieu MC, et al. A multicenter randomized phase II study of sequential epirubicin/cyclophosphamide followed by docetaxel with or without celecoxib or trastuzumab according to HER2 status, as primary chemotherapy for localized invasive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2010 Jul;122(2):429-437.
24. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012 Jan;13(1):25-32.

25. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Lluch A, Tjulandin S, Zambetti M, et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet Oncol* 2014 May;15(6):640-647.

26. Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK, Francis D, Broglio KR, Theriault RL, et al. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. *Clin Cancer Res* 2007 Jan 1;13(1):228-233.

27. Buzdar AU, Suman VJ, Meric-Bernstam F, Leitch AM, Ellis MJ, Boughey JC, et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide (FEC-75) followed by paclitaxel plus trastuzumab versus paclitaxel plus trastuzumab followed by FEC-75 plus trastuzumab as neoadjuvant treatment for patients with HER2-positive breast cancer (Z1041): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013 Dec;14(13):1317-1325.

6.4 Polykemoterapi til patienter med operabel brystkræft

6.4.1 Resumé af DBCG's anbefalinger

Formål

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

Metode

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

Rekommandationer

- Når kemoterapi er indiceret, anbefales det at anvende et regime, der indeholder et anthracyclin og et taxan, f.eks. sekventiel behandling med epirubicin og cyklofosamid efterfulgt af ugentlig paclitaxel.
- Effekten af regimer, der indeholder et anthracyclin, et taxan og cyklofosamid kan muligvis forbedres ved tillæg af antimetabolitter. Evidensen for dette er dog endnu ikke god.
- Kemoterapien kan gives før eller efter operationen til tumorer < T3, N1, M0. Der anbefales i alt 6 serier. Gives behandlingen post-operativt, anbefales at behandlingen startes, så snart operationssåret er helet.
- Anbefalingerne vedrørende kemoterapi er uafhængig af, om patienten modtager endokrin terapi.
- Intervaller på mindre end 3 uger (dose-dense) eller moderat dosisøgning af kemoterapien kan anvendes i specielle sammenhænge, men resultaterne af igangværende randomiserede forsøg afventes, før en generel anbefaling kan gives.

6.4.2 Baggrund for anbefalingerne

- **Når kemoterapi er indiceret, anbefales det at anvende et regime, der indeholder et anthracyclin og et taxan, f.eks. sekventiel behandling med epirubicin og cyklofosamid efterfulgt af paclitaxel administreret ugentligt.**

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

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

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

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

1. Anthracyklinbaseret kemoterapi reducerede sammenlignet med ingen kemoterapi 10-års recidivrisiko fra 47,4%-39,4%, relativ risikoreduktion 27% ($p=0.00001$) og 10-års dødelighed fra 39,6% - 34,6%, relativ risikoreduktion 16% ($p=0,00001$). For CMF-baseret kemoterapi reduceredes 10-års recidivrisiko fra 39,8%-29,6%, relativ risikoreduktion 30% ($p=0,00001$) og 10-års dødelighed fra 39,6%-34,6%, relativ risikoreduktion 16% ($p=0,0004$).

2. Anthracyklinbaseret kemoterapi med kumulativ adriamycinosis >240 mg/m² eller epirubicinosis >360 mg/m² reducerede sammenlignet med standard eller nær standard CMF-baseret kemoterapi 10-års recidivrisiko fra 33,8%-31,2%, relativ risikoreduktion ca. 11% ($p=0.003$) og 10-års dødelighed fra 27,1% - 23,2%, relativ risikoreduktion 16% ($p=0,002$).

3. Ingen studier har sammenlignet taxanbaseret kemoterapi med ingen kemoterapi. Alle studier har sammenlignet taxan+anthracyklinbaseret kemoterapi med enten det samme regime uden taxan (11167 patienter) eller med et formodet mere effektivt anthracyklinbaseret regime (33084 patienter)
Tillæg af taxan til uændret anthracyklinbaseret kemoterapi reducerede 8 års recidivrisiko fra 34,8%-30,2%, relativ risikoreduktion 16% ($p<0,00001$) og 8-års dødelighed fra 26,7%-23,5%, relativ risikoreduktion 14% ($p=0.0002$)
Tillæg af taxan til mere effektivt anthracyklinbaseret kemoterapi reducerede 8 års recidivrisiko fra 22,0%-19,2%, relativ risikoreduktion 14% ($p<0,00001$) og 8-års dødelighed fra 12,4%-11,2%, relativ risikoreduktion 10% ($p=0.008$).

Effekt af kombinationskemoterapi i undergrupper:

Den relative risikoreduktion er analyseret i relation til

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

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

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

I studiet E1199 blev som led i adjuverende behandling af tidlig brystkræft effekt og bivirkninger af taxanerne docetaxel og paclitaxel administreret ugentligt eller hver tredje uge sammenlignet. Patienterne modtog fire serier kemoterapi med adriamycin og cyklofosfamid efterfulgt af fire tre-ugers serier med taxan. Man fandt m.h.t. sygdomsfri overlevelse efter median opfølgning i fem år i sammenligning med paclitaxel administreret hver tredje uge, at paclitaxel administreret ugentligt og docetaxel administreret tre-ugentligt var signifikant mere effektivt (hazard ratio 1,27 (p=0.006) og 1,23 (p=0,02) henholdsvis). M.h.t. overlevelse fandtes paclitaxel administreret ugentligt og docetaxel administreret tre-ugentligt at være hhv. signifikant og ikke-signifikant mere effektivt (hazard ratio 1,32 (p=0,01) og 1,13 (p=0,25) henholdsvis) (4). Efter 10 års opfølgning fandtes lignende fund (5). I sammenligning mellem paclitaxel ugentligt og docetaxel 3-ugentligt fandtes generelt docetaxel at være mere toksisk med flere grad 3-4 bivirkninger i form af fatigue (3% hhv. 9%), febril neutropeni (2% hhv. 26%), arthralgi 2% hhv. 6% og myalgi (2% hhv. 6%). Der fandtes dog mindre udtalt grad 3-4 neuropati (7% hhv 4%) (5).

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

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

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

To studier har sammenlignet tillæg af capecitabin til anthracyclin- og taxanholdig kemoterapi (4 kemoterapiserier med cyclophosphamid+epirubicin efterfulgt af 4 serier docetaxel +/- capecitabin, eller 3 serier med docetaxel +/- capecitabin efterfulgt af 3 serier med cyclophosphamid+epirubicin+fluorouracel). En metaanalyse baseret på publicerede resultater af de to studier har vist, at tillæg af capecitabin medførte en relativ reduktion i risiko for recidiv på 17% ($p=0,027$) og for død på 29% ($p=0,002$) (6). Resultaterne må dog anses for at være foreløbige, og tolerabiliteten af behandlingen er ikke afklaret.

- **Kemoterapien kan gives før eller efter operationen til tumorer < T3, N1, M0. Der anbefales i alt 6 serier. Gives behandlingen post-operativt, anbefales at behandlingen startes, 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 (9), 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 (10).

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 (11,12). På den anden side er der hverken kliniske eller biologiske holdepunkter for at udskyde Obehandlingsstarten ud over den tid, det tager for operationsarret at hele. Ventetid til information og start af behandling er i patienttilfredshedsundersøgelser vist at være en belastning for kræftpatienterne og bør derfor reduceres mest muligt. Ud fra en biologisk betragtning bør tidlig behandling også være at foretrække.

EBCTCG meta-analysen publiceret i 1998 omfattende alle randomiserede forsøg påbegyndt før 1990 (7) inkluderer 11 forsøg med randomisering til forskellig varighed af samme kemoterapi, sædvanligvis CMF. I EBCTCG analysen opdeles forsøgene i to grupper, afhængig af om de sammenligner mindst 6 måneders behandling med længere behandling eller mindre end 6 måneders behandling med længere behandling. Antallet af patienter er dog selv i meta-analysen kun cirka 3.500 i hver af de to grupper, og analysen har derfor ikke en statistisk styrke, der tillader en entydig konklusion. Analyseres de to grupper sammen, medfører længere behandling en ikke-signifikant forlængelse af den recidivfrie overlevelse på 7 % ($p = 0,06$) og ingen forskel i total overlevelse. I en fransk undersøgelse (FASG 01) blev 621 patienter randomiseret til postoperativ kemoterapi med 3 serier CEF (E 50 mg/m²), 6 serier CEF (E 50 mg/m²) eller 3 serier CEF (E 75 mg/m²). Forsøget viste en signifikant længere recidivfri og total overlevelse efter 6 serier CEF sammenlignet med 3 serier CEF uanset dosis af epirubicin (8). 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.

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

Både for kvinder over og under 50 år viste både EBCTCG 2000 (1) og 2010 (2) analysen samme effekt af kemoterapi uafhængigt af, om patienten samtidigt eller efterfølgende blev behandlet med tamoxifen. Den samlede konklusion er, at tillæg af kemoterapi til tamoxifen medfører en forbedret overlevelse. Eksperimentelle data (13) og et enkelt randomiseret klinisk forsøg (14) har antydnet, at sekventiel behandling (kemoterapi efterfulgt af tamoxifen) medfører en behandlingsgevinst ved sammenligning med konkomitant behandling. Meta-analysen 2010 har dog ikke kunnet påvise nogen signifikant forskel.

- **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.**

Dosis-intensiteten kan øges ved at øge dosis (*eskalation*), nedsætte intervallet mellem behandlingerne (*øge densiteten eller tætheden*), eller begge dele. Princippet bag doseskalation er støttet af både retrospektive analyser og prospektive undersøgelser, der demonstrer en klinisk relevant dosis-respons effekt ved nogle stoffer – inden for bestemte dosis intervaller (15).

I NSABP B-22 og B-25 førte større dosisintensitet eller totaldosis af cyklofosfamid ikke til en forbedring i recidivfri eller total overlevelse (16,17). 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 (16). I INT 0148/CALGB 9344 førte en tilsvarende eskalation af doxorubicin fra 60 til 75 eller 90 mg/m² ikke til bedre recidivfri eller total overlevelse (19). 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 (20-22). 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 (23). 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 dosisintensiteten og medførte, specielt hos patienter med hormonreceptor negative tumorer en signifikant, men moderat, forbedring af DFS samt OS (24). 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 (25). 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) (26), 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 (27). Forskellen kan skyldes, at CALGB 9344 studiet testede en moderat 50 % øgning i dosisintensitet, i modsætning 100 % i det franske studie. Konklusivt må det anføres, at flere studier har bekræftet, at høj-dosis kemoterapi med dosiseskalation til grænsen af tolerabilitet ikke har forbedret prognosen væsentlig (28). Dosisintensivering, ved dosiseskalation, (27) eller ved øget dosisdensitet (23), eller begge dele (26) kan kun anbefales inden for rammerne af kliniske undersøgelser.

Referencer

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 365:1687-1717, 2005
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100.000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 379:432-444, 2012
3. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn H-J, and panel members. Strategies for subtypes – dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011. *Ann Oncol* 22:1736-1747, 2011.
4. Sparano JA, Wang M, Martina S, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 358: 1663-1671, 2008.
5. Sparano JA, Zhao F, Martino S, et al. Ten year update of E1199: Phase III study of doxorubicin-cyclophosphamide followed by paclitaxel or docetaxel given every 3 weeks or weekly in patients with axillary node-positive or high-risk node-negative breast cancer. *Cancer Res* May 1, 2015 75:S3-03.
6. Jiang Y, Yin W, Zhou L, Yan T, Zhou Q. First efficacy results of capecitabine with anthracycline- and taxane-based adjuvant therapy in high-risk early breast cancer.: A meta-analysis. *PLoS One* 7:e32474. Doi:10.1371/journal.pone.0032474
7. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group.: Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 352:930-942, 1998
8. 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
9. Mieog JSD, van der Hage JA, van der Velde CJH: Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer, *Br J of Surgery* 94:1189-1200, 2007

10. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, et al: Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst* 30:96-102, 2001.
11. 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
12. 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
13. 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
14. 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
15. Hryniuk W, Bush H: The importance of dose intensity in chemotherapy of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2:1281-1288, 1984
16. 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
17. 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
18. Budman DR, Berry DA, Cirrincione CT, et al.: Dose and dose intensity as determinants of outcome in the adjuvant treatment of breast cancer. *The Cancer and Leukemia Group B. J Natl Cancer Inst* 90:1205-1211, 1998
19. 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
20. 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
21. 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
22. 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
23. Citron ML, Berry DA, Cirrincione C, et al.: Randomized Trial of Dose-Dense Versus Conventionally Scheduled and Sequential Versus Concurrent Combination Chemotherapy as Postoperative Adjuvant Treatment of Node-Positive Primary Breast Cancer: First Report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 21:1431-1439, 2003
24. Berry D, Cirrincione CT, Henderson IC, et al.: Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer, *JAMA* 295: 1658-1667, 2006
25. 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
26. 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

27. Bonneterre 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
28. Farquhar C, Marjoribanks J, Bassler 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.

6.5 Bisfosfonat

6.5.1 Resume af DBCG's anbefalinger

Formål

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

Metode

Retningslinjerne er udarbejdet på baggrund af en gennemgang af den foreliggende litteratur og ved inddragelse af udenlandske retningslinjer.

Rekommandationer

- Bisfosfonat bør tilbydes til præmenopausale patienter, der starter ovariel suppression.
- Bisfosfonat bør tilbydes postmenopausale patienter der ikke indgår i lavrisikogruppen.
- Det anbefalede bisfosfonat regime er 4 mg zoledronsyre iv. hver 6 måned.
- Bisfosfonat bør når den er indiceret starte samtidig med den adjuverende behandling.
- Bisfosfonat bør gives i ca. 4 år medmindre frakturrisikoen indicerer en længere varighed.

6.5.2 Ansvarlig

Dette afsnit er udarbejdet af DBCG's medicinske udvalg.

6.5.3 Baggrund

Bisfosfonater har i en årerække været registeret og anvendt til behandling og forebyggelse af osteoporose og til forebyggelse af skelet relaterede hændelser i forbindelse med knoglemetastaser hos patienter med ossøse metastaser og myelomatose (1). Effekten af bisfosfonater på risikoen for behandlingsinduceret knogletab, knoglefrakturer, sygdomsfri overlevelse, knoglemetastasefri overlevelse og total overlevelse er også hos patienter med operabel brystkræft undersøgt i randomiserede fase 3 forsøg (2).

Hos patienter med brystkræft kan behandlingen influere på knoglemassen. Der ikke vist en direkte toksisk effekt af kemoterapi på knoglerne, men en indirekte effekt kan formentlig ses som følge af ovariel insufficiens hos præmenopausale kvinder og meget høje doser af steroider (3, 4). Tamoxifen inducerer et tab i knoglemassen hos præmenopausale kvinder, men den kliniske betydning er uafklaret (5). Hos postmenopausale kvinder forebygger tamoxifen tab af knoglemassen og reducerer risikoen for knoglefrakturer (6, 7) og aromatase inhibitorer øger sammenlignet med tamoxifen frakturraten med 40% (9). Ved sammenligning med placebo så øger aromatasehæmmere dog ikke frakturraten (9).

- **Bisfosfonat bør tilbydes til præmenopausale patienter, der starter ovariel suppression.**
- **Bisfosfonat bør tilbydes postmenopausale patienter der ikke indgår i lavrisikogruppen.**

EBCTCG har i 2015 publiceret en individuel patient data meta-analyse omfattende 18.776 kvinder der har deltaget i 26 randomiserede forsøg med adjuverende bisfosfonat (10).

Hovedparten af patienterne deltog i forsøg der evaluerede enten oral clodronat 1600 mg dagligt eller intravenøs zoledronsyre 4 mg hver 6. måned eller hyppigere. Overordnet reducerede behandling med bisfosfonat risikoen for første recidiv i knogler (17% proportional reduktion; $2p=0,004$), men havde kun minimal indflydelse på recidivraten (6% proportional reduktion; $2p=0,08$) og risikoen for død af brystkræft (9% proportional reduktion; $2p=0,04$). Hos postmenopausale kvinder var effekten betydelig mere udtalt ikke kun på risikoen for 1. recidiv i knogler (28% proportional reduktion; $2p<0,001$), men også på recidivraten (14% proportional reduktion; $2p=0,002$) og risikoen for død af brystkræft (18% proportional reduktion; $2p=0,002$).

Hos postmenopausale kvinder var effekten af bisfosfonat ikke væsentlig forskellig som følge af østrogen receptor status, lymfeknudestatus, tumorens malignitetsgrad eller om patienten modtog kemoterapi. Med undtagelse af kvinder der som led i behandlingen fik ovariel suppression kun der ikke blandt præmenopausale kvinder ikke udpeges subgrupper der havde en mere udtalt effekt af bisfosfonat. Der blev i DBCG 89D ikke påvist en gavnlig effekt af oral pamindronat og data fra de patienter der deltog i DBCG 89D indgår i EBCTCG meta-analysen (11).

- **Det anbefalede bisfosfonat regime er 4 mg zoledronsyre iv. hver 6 måned.**

Den rutinemæssige brug af bisfosfonat bør afspejle at hovedparten af patienterne der er medtaget i EBCTCG meta-analysen har deltaget i forsøg der evaluerede intravenøs zoledronsyre 4 mg hver 6. måned eller hyppigere. I meta-analysen var effekten af daglig behandling clodronat kapsler ikke ringere end for zoledronsyre og clodronat kan derfor overvejes hvis intravenøs behandling ikke er gennemførlig. Der er ikke en tilstrækkelig evidens for brug af pamidronat, ibandronat, alendronat, risendronat eller etidronat.

- **Bisfosfonat bør når den er indiceret starte samtidig med den adjuverende behandling.**

Behandling med bisfosfonat er i de gennemførte forsøg givet samtidigt med anden adjuverende systemisk behandling og der er ikke noget der tyder på at effekten forbedres såfremt starten af behandlingen udskydes.

- **Bisfosfonat bør gives i ca. 4 år medmindre frakturrisikoen indikerer en længere varighed.**

Effekten af bisfosfonat synes at indsætte tidligt, men der er kun tilstrækkelige data for randomiserede forsøg med en behandlingsvarighed på 3 til 5 år. Den anbefalede varighed af behandlingen er derfor ca. 4 år.

Generelt anbefales postmenopausale kvinder daglig indtagelse af 1000 mg kalk og 1000-2000 IU vitamin D. Forsigtighed bør udvises ved administration af zoledronsyre hos patienter med reduceret nyrefunktion og forhøjet ioniseret kalcium. Ved behandling med bisfosfonat bør denne også tage hensyn til behandling af en evt. samtidig osteoporose.

Referencer

1. Coleman R, Body JJ, Aapro M, Hadji P, Herrstedt J. Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2014;25 Suppl 3:iii124-iii137.
2. Hadji P, Coleman RE, Wilson C et al. Adjuvant bisphosphonates in early breast cancer: Consensus guidance for clinical practice from a European Panel. Ann Oncol 2015-online.

3. Saarto T, Blomqvist C, Valimaki M, Makela P, Sarna S, Elomaa I. Chemical castration induced by adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil chemotherapy causes rapid bone loss that is reduced by clodronate: a randomized study in premenopausal breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1997;15(4):1341-1347.
4. Vehmanen L, Saarto T, Elomaa I, Makela P, Valimaki M, Blomqvist C. Long-term impact of chemotherapy-induced ovarian failure on bone mineral density (BMD) in premenopausal breast cancer patients. The effect of adjuvant clodronate treatment. *Eur J Cancer* 2001;37(18):2373-2378.
5. Sverrisdottir A, Fornander T, Jacobsson H, von SE, Rutqvist LE. Bone mineral density among premenopausal women with early breast cancer in a randomized trial of adjuvant endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2004;22(18):3694-3699.
6. Kristensen B, Ejlertsen B, Dalgaard P et al. Tamoxifen and bone metabolism in postmenopausal low-risk breast cancer patients: a randomized study. *J Clin Oncol* 1994;12(5):992-997.
7. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(22):1652-1662.
8. Mouridsen H, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A et al. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *N Engl J Med* 2009;361(8):766-776.
9. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF et al. Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2014;383(9922):1041-1048.
10. Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2015.
11. Kristensen B, Ejlertsen B, Mouridsen HT et al. Bisphosphonate treatment in primary breast cancer: results from a randomised comparison of oral pamidronate versus no pamidronate in patients with primary breast cancer. *Acta Oncol* 2008;47(4):740-746.