



Omlægning af DBCG's retningslinjer i 2021

MU

2021 Endokrin behandling I

Når endokrin behandling er indiceret, vælges ud fra prognose, menopausal status, subtype, og eventuel ko-morbiditet enten en aromatasehæmmer eller tamoxifen evt. suppleret med ovariel supression.

Når typen af antihormonbehandling skal anbefales er fastsættelse af menopausalstatus afgørende.

Præ- og perimenopausale patienter, der ikke har en alderssvarende dødelighed **anbefales tamoxifen i 5 år.**

Præ- og perimenopausale patienter med **lymfeknudepositiv** brystkræft uden tilbagefald efter 5 års tamoxifen, anbefales **forlænget endokrin behandling til i alt 10 år.**

Oprindeligt præ- og perimenopausale kvinder med **lymfeknudepositiv brystkræft**, som er recidivfri og sikkert postmenopausale efter 5 års tamoxifen, **bør anbefales forlænget behandling med AI i 5 år.**

2021 Endokrin behandling II

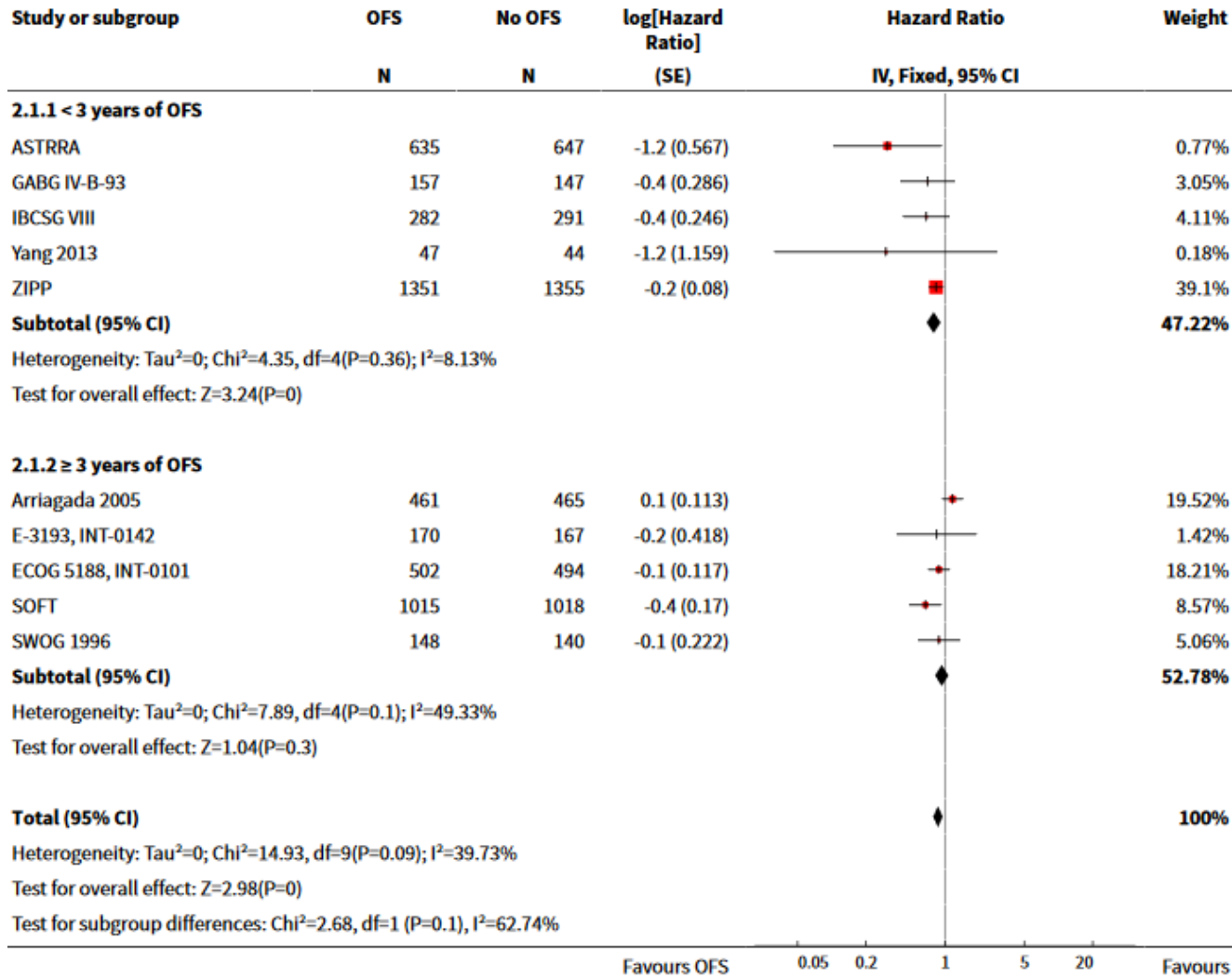
Præmenopausale kvinder ≤ 35 år med en skønnet høj risiko for tilbagefald og som har gennemgået cytostatisk behandling anbefales månedlig behandling med en gonadotropin-releasing hormone (GnRH) – agonist i 2 år i tillæg til tamoxifen.

Generelt anbefales GnRH-agonist + AI ikke i stedet for GnRH-agonist + tamoxifen (B), men i tilfælde, hvor tamoxifen bør undgås, kan man overveje GnRH-agonist + AI.

Postmenopausale patienter, der ikke har en alderssvarende dødelighed anbefales behandling med en aromatasehæmmer i 5 år.

Mænd med østrogenreceptorpositiv brystkræft anbefales som udgangspunkt 5 års adjuverende endokrin behandling (tamoxifen).

Analysis 2.1. Comparison 2 Duration of OFS: < 3 years vs ≥ 3 years, Outcome 1 Overall



Længde of OFS < 3 år vs ≥ 3 år

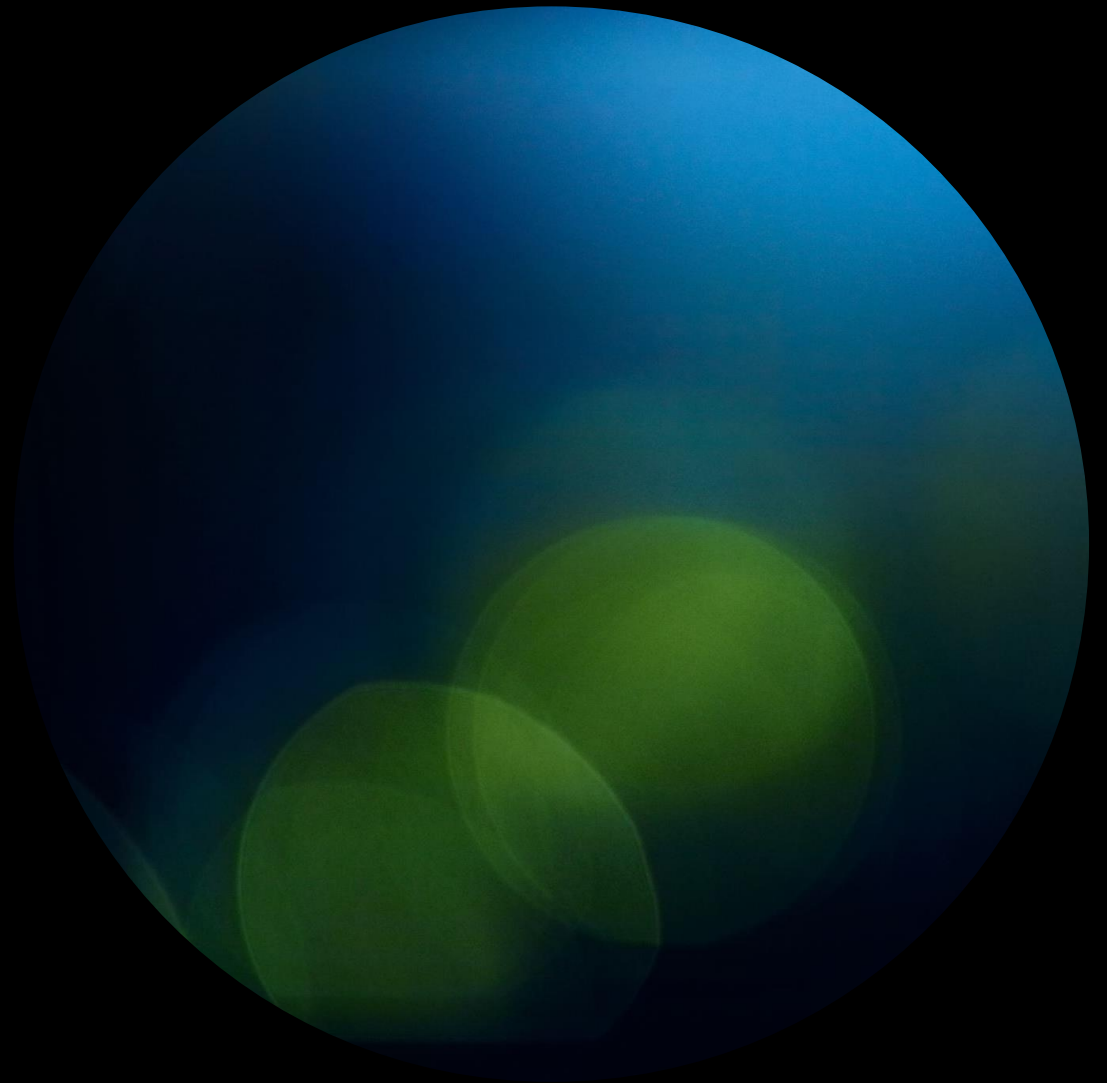
- [Cochrane Database Syst Rev. 2020 Mar; 2020\(3\): CD013538. Published online 2020 Mar 6. doi: 10.1002/14651858.CD013538](https://doi.org/10.1002/14651858.CD013538)

Anbefaling

≤ 35 år med en skønnet høj risiko for tilbagefald

- makrometastaser i aksillen, tumorstørrelse > 50 mm eller anaplasigrad II-III (duktalt karcinom)

Ov sup i 2 år + TAM



Menopausal status?!

Tabel 1: Hvordan afgøres en kvindes menopausal status?

Karakteristika	Menopausestatus
Regelmæssige månedlige menstruationer, ingen hedeture.	Præmenopausal
Uregelmæssige menstruationer/vekslende cykluslængde, +/- hedeture. Starter i gennemsnit fire år før menopause og varer til 1 år efter den sidste regelmæssige menstruation Tvivlsom menopause status	Perimenopausal Menopausen kan først fastlægges et år efter den sidste menstruation. Stadfæstes ved gentagne (x 2-3) målinger af reproduktionshormonerne med ca. 4-6 ugers interval
Præmenopausale pt. med amenoré efter kemoterapi, men med menstruationsblødning 12 måneder før påbegyndt cytostatisk behandling Pt. der får p-piller, minipiller, p-stav, p-sprøjte	Præ-eller perimenopausal
Tidligere bilateral ooforektomi Aktuel kirurgisk bilateral ooforektomi Alder \geq 60 år Alder $<$ 60 år og amenoré i mindst 12 måneder, umålelig østradiol og forhøjet FSH.	Postmenopausal

Kemoterapi I ER- positiv/luminal

Adjuverende

Til patienter med ER-positiv, HER2-normal brystkræft, hvor der er indikation for kemoterapi og som har T1-2, N0-1, M0 sygdom anbefales 6 serier kemoterapi. De anbefalede regimer er taxan og anthracyclin givet sekventielt eller **6 serier docetaxel og cyklofosamid.**

Intermediær risiko ER+,
HER2normal/luminal
- 6 serier med TC

One systematic review (incl. READ)
Four RCTs were included (12,741 patients).

- Rafael Caparica, [Breast Cancer Research and Treatment](#) volume 174, pages27–37(2019)

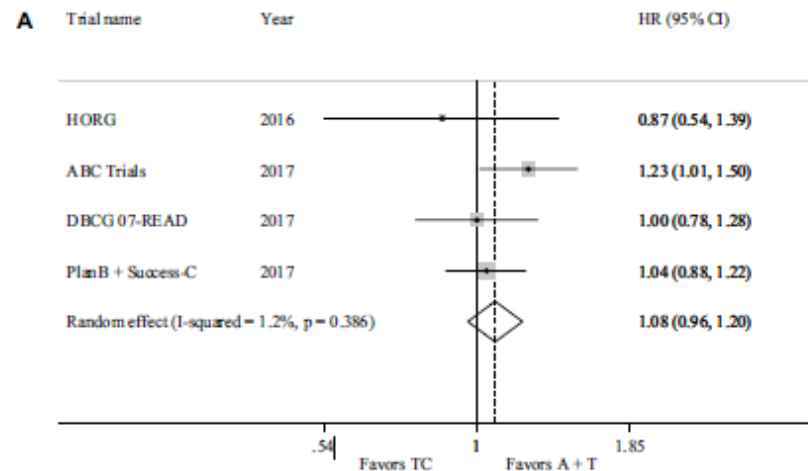
Trial	Patients	Population	Objective	Medium follow-up	Chemotherapy	Prophylactic G-CSF
HORG Mavroudis et al. [9]	650	HER2 negative, N ≥ 1	TC NI to A+T in 3-year DFS HR for NI - 1.53	A+T arm—46 months TC arm—47 months	TC x6 Versus FEC x3 + docetaxel x3	Mandatory for A+T, optional for TC
ABC Trials Blum et al. [8]	4.156	HER2 negative, N ≥ 1 OR N0 high risk (TNBC, T2, grade 3, Oncotype DX ≥ 25)	TC NI to A+T in iDFS HR for NI - 1.18	39.6 months	TC x6 Versus AC + docetaxel or paclitaxel	Mandatory for A+T, optional for TC
DBCG 07-READ Ejlersen et al. [10]	2.012	TOP2A not overexpressed, N1 OR N0 high risk (age ≤ 39 years, T2, grade ≥ 2, TNBC, HER2 positive)	TC superiority to A+T in 3-year DFS 36% improve in 3-year DFS	69 months	TC x6 Versus EC x3 + docetaxel x3	Mandatory for all patients
PlanB + SuccessC Wolfgang et al. [11]	5.923	PlanB HER2 negative, TNBC N1, or N0 high risk (T ≥ 2, grade ≥ 2, Hormone receptor-negative, age ≤ 35 years, PAI-1 high expression) OR Hormone receptor-positive and N ≥ 2, or N1 with a RS > 11 SuccessC HER2 negative, N ≥ 1 OR N0 high risk (T ≥ 2, grade 3, age ≤ 35 years, TNBC)	TC NI to A+T in 5-year DFS 4.4% absolute NI margin ^a	62 months	TC x6 Versus EC x4 + docetaxel x4	N/A

G-CSF, Granulocyte monocyte colony stimulating factor; HER2, human epidermal growth factor receptor type 2; TC, docetaxel + cyclophosphamide; FEC, fluorouracil + epirubicin + cyclophosphamide; A+T, anthracycline and taxane-based regimen; TNBC, triple-negative breast cancer; AC, doxorubicin + cyclophosphamide; TOP2A, topoisomerase IIa; EC, epirubicin + docetaxel; PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1; RS, 21-gene recurrence score assay; NI, non-inferiority

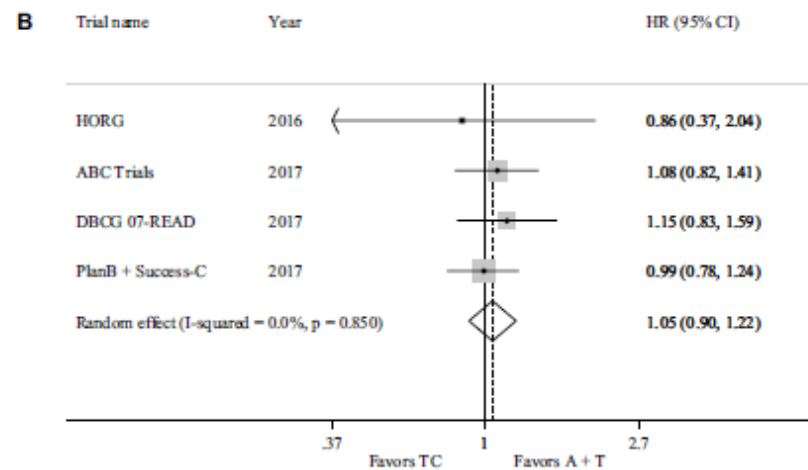
^aThis is the objective of the PlanB study

DFS

OS



Random effect: $p=0.193$



Random effect: $p=0.555$

Conclusion

Overall, no difference was observed between TC and A+T in DFS (HR 1.08, 95% CI 0.96–1.20) and OS (HR 1.05; 95% CI 0.90–1.22).

1:08

1:12

A trend favoring A+T was observed in hormone receptor-negative (HR 1.12, 95% CI 0.93–1.34) and N2 patients (HR 1.25; 95% CI 0.82–1.90) - And these groups are recommended dose-dense, A + T

READ

Table 3. Frequency of Patient-Reported Adverse Events During Chemotherapy

Adverse Event	No. of Patients (%)										P
	EC-D (n = 994)					DC (n = 1,006)					
	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	
Hematologic											
Febrile neutropenia	800 (80)	60 (6)	15 (2)	87 (9)	9 (1)	855 (85)	66 (7)	13 (1)	49 (5)	10 (1)	.01
Nonhematologic											
Stomatitis	138 (14)	344 (35)	479 (48)	22 (2)	3 (0)	204 (20)	465 (46)	324 (32)	10 (1)	1 (0)	< .001
Diarrhea	362 (36)	391 (39)	166 (17)	60 (6)	7 (1)	324 (32)	431 (43)	185 (18)	53 (5)	11 (1)	.10
Myalgia/arthralgia	44 (4)	124 (12)	391 (39)	361 (36)	66 (7)	48 (5)	199 (20)	426 (42)	293 (29)	38 (4)	< .001
Peripheral neuropathy	264 (27)	373 (38)	228 (23)	97 (10)	24 (2)	321 (32)	386 (38)	212 (21)	57 (6)	28 (3)	.001
Skin disorder	356 (36)	447 (45)	158 (16)	25 (3)	—	379 (38)	457 (45)	154 (15)	14 (1)	—	.26
Nail disorder	270 (27)	577 (58)	139 (14)	—	—	282 (28)	600 (60)	122 (12)	—	—	.37
Vomiting	596 (60)	190 (19)	141 (14)	52 (5)	7 (1)	783 (78)	149 (15)	65 (6)	1 (0)	6 (1)	< .001
Nausea	103 (10)	465 (47)	340 (34)	71 (7)	7 (1)	255 (25)	552 (55)	182 (18)	11 (1)	4 (0)	< .001
Fatigue	8 (1)	255 (26)	427 (43)	249 (25)	48 (5)	33 (3)	290 (29)	436 (43)	225 (22)	20 (2)	< .001
Peripheral edema	387 (39)	464 (47)	110 (11)	25 (3)	—	334 (33)	463 (46)	181 (18)	26 (3)	—	< .001

Abbreviations: DC, docetaxel and cyclophosphamide; EC-D, epirubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel.

Kemoterapi II

ER- positiv/luminal

(neo)adjuverende NACT

Neoadjuverende kemoterapi (NACT) med 8 serier anthracyclin og taxanbaseret kemoterapi, evt. som dose-dense anbefales til patienter med ER-positiv, lokalt fremskreden sygdom (T0-3, N2, M0)

Kemoterapi **kan gives** præoperativt hvis det skønnes at kunne gavne en patient (e.g. konverterer mastektomi til en brystbevarende operation) med ER-positiv/HER2-normal brystkræft, men det forudsætter at kendskab til PSI-score eller supplerende patologiske og genomiske faktorer ikke vil kunne ændre anbefalingen af kemoterapi.

Hvorfor ikke NACT til PRÆ med T >2 cm, og/eller N+?

- NACT er 8 vs. kun 6 serier kemoterapi
- Konvertering fra N+ til N0 er (NACT-seminar) for ER+ kun ca. 13%
 - Dvs, at kun ca. 1 af 10 får konvertering – de øvrige kun bivirkninger af 2 ekstra serier
- Mulig konvertering af mastektomi til BCS – men sjældent stor tumorskrumpning (pCR 0.3% - 6% i LumA#)
- Så IKKE en anbefaling – men sammen med pt. kan der som altid lægges en anden plan.

Behandlingsallokering ER+

Tabel 1: Behandlingsallokering for patienter med tidlig ER-positiv og HER2-normal brystkræft

Menopause status	Tumor	N-status	Andet	TNM0	Program
Præ					
< 40	-	-	-		ET + KT x 6
40-49	≤ 10 mm	negativ	IDC I/ILC I-II og ER ≥10%	T1ab, N0	ET
			IDC II-III/ILC III eller ER 1-9% Lum A/B		ET + KT x 6
	positiv	-	T1ab, N1	ET + KT x 6	
	>10 mm	-	-	T1c, (N0-1)	ET + KT x 6
≥ 50	≤ 20 mm	negativ	IDC I/ILC I-II og ER ≥10%	T1, N0	ET
			IDC II-III/ILC III eller ER 1-9% Lum A/B	T1, N0	ET + KT x 6
	positiv	-	T1, N1	ET + KT x 6	
	> 20 mm ≤ 50 mm	-	-	T2, (N0-1)	ET + KT x 6
	> 50 mm		-	T3, (N0-2)	ET + neoKT x 8
Alle	-	4+		pN2-3	ET + KT x 8

ET: Endokrin terapi: Tamoxifen i 5 år, (N+ 10 år); AI; AI sekventiel /tamoxifen i 5 år. Evt. OFS + tamoxifen

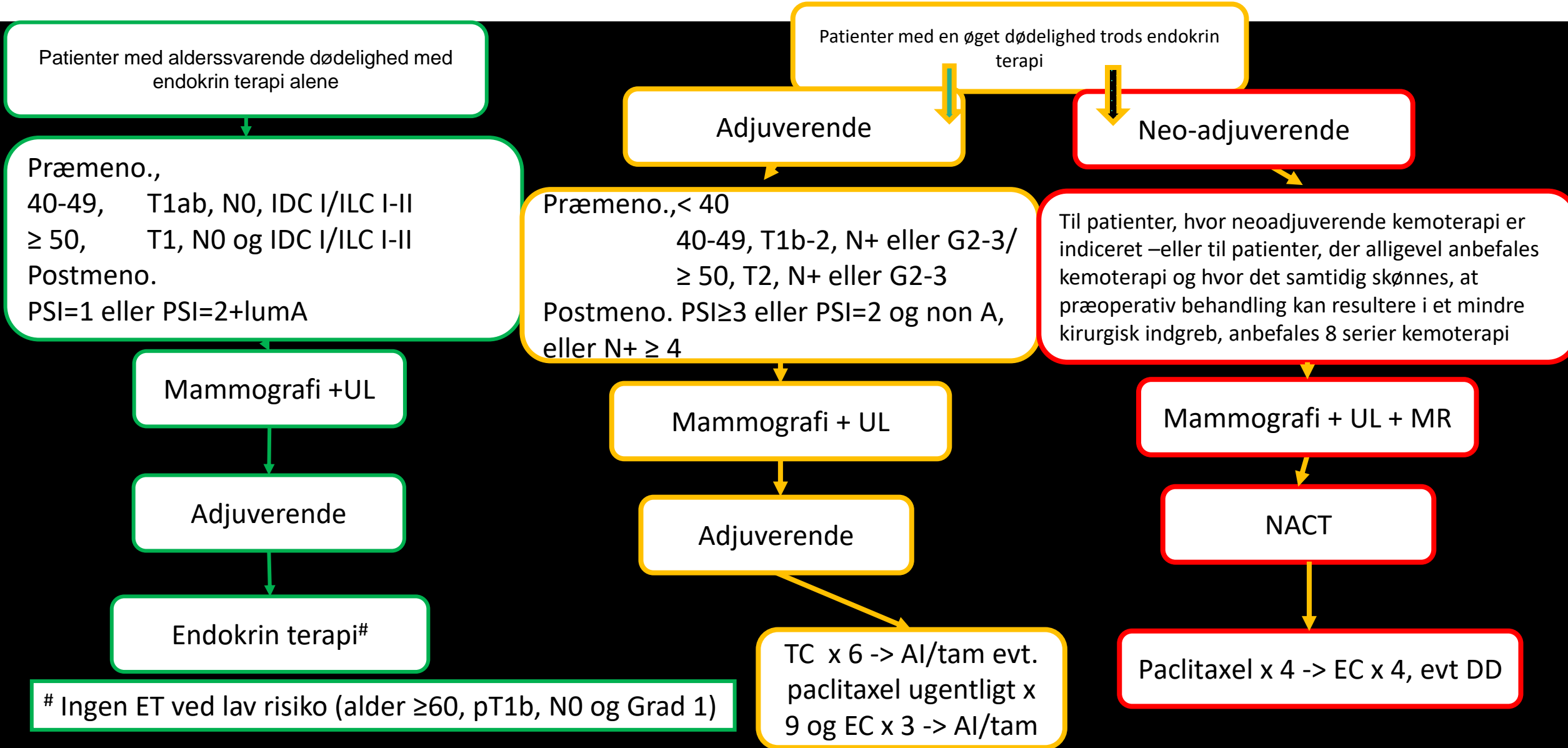
KT: Kemoterapi: 6-8 serier, evt. neo-adjuverende, evt. dose-dense Z: zoledronsyre: Til alle postmenopausale.

Behandlingsallokering ER+

Menopause status	Tumor	N-status	Andet	TNM0	Program
Post					
	≤ 50 mm	0-3	PSI 1 el 2/lumA	T1-T2, (N0-1)	ET + Z
			PSI ≥ 3 el 2/non-lumA eller ER 1-9% Lum A/B	T1-T2, (N0-1)	ET + KT x 6 + Z
	>50 mm	0-3	PSI 1 el 2/lumA	T3, N0-1	ET + Z
			PSI ≥ 3 el 2/non-lumA eller ER 1-9% Lum A/B	T3, (N0-1)	ET + KT x 6 + Z
		4+	-		T3, (N1-2)
Alle	-	4+		pN2-3	ET + KT x 8

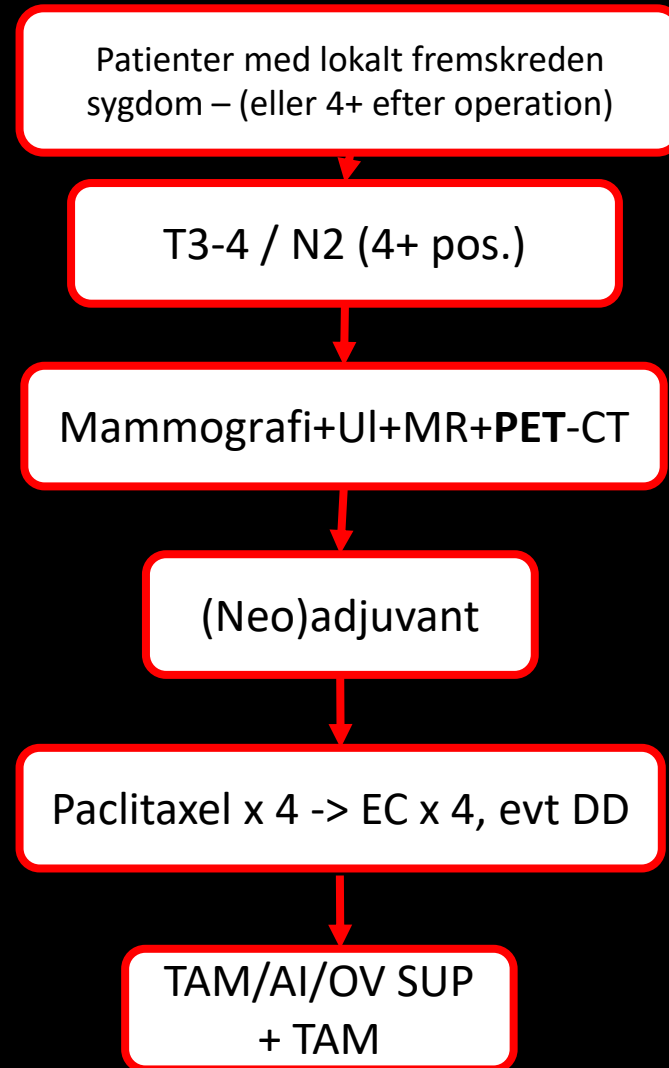
ET: Endokrin terapi: Tamoxifen i 5 år, (N+ 10 år); AI; AI sekventiel /tamoxifen i 5 år. Evt. OFS + tamoxifen
 KT: Kemoterapi: 6-8 serier, evt. neo-adjuverende, evt. dose-dense Z: zoledronsyre: Til alle postmenopausale.

Luminale/ER+



Ingen ET ved lav risiko (alder ≥60, pT1b, N0 og Grad 1)

Luminale/ER+



Kemoterapi HER2- positiv

MEN

*Til patienter hvor
faktiske TNM-stadie
først fastsættes efter
operation og $p \geq T2$ eller
 $p \geq N1$ - 8 serier
kemoterapi*

Adjuverende

Til lymfeknude-negative, postmenopausale, ER-positive og HER2-positive patienter, $T \leq 20$ mm, $pN0$, samt lymfeknude-negative, præmenopausale, ER-positive og HER2-positive patienter med $T \leq 10$ mm, $pN0$ anbefales 4 serier paclitaxel konkomitant med trastuzumab 17 serier.

Kemoterapi IV HER2-positiv

NACT

- Til patienter, med HER2-positiv brystkræft og en tumor > 20 mm og/eller N1, eller lokalt fremskreden sygdom, anbefales NACT med 8 serier anthracyclin og taxanbaseret kemoterapi samt trastuzumab/pertuzumab A - evt. som dose-dense afhængig af evt. komorbiditet.
- Det anbefales at starte med taxanholdig kemoterapi i kombination med pertuzumab og trastuzumab.
- NACT (plus målrettet terapi) kan tilbydes patienter, med lymfeknude negativ, HER2-positiv brystkræft og tumorstørrelse ≤ 20 mm (men > 10 mm), hvis det skønnes at præoperativ behandling er gunstig for patienten, afhængig af evt. komorbiditet.

Kemoterapi V HER2-positiv

Post-neoadjuverende behandling

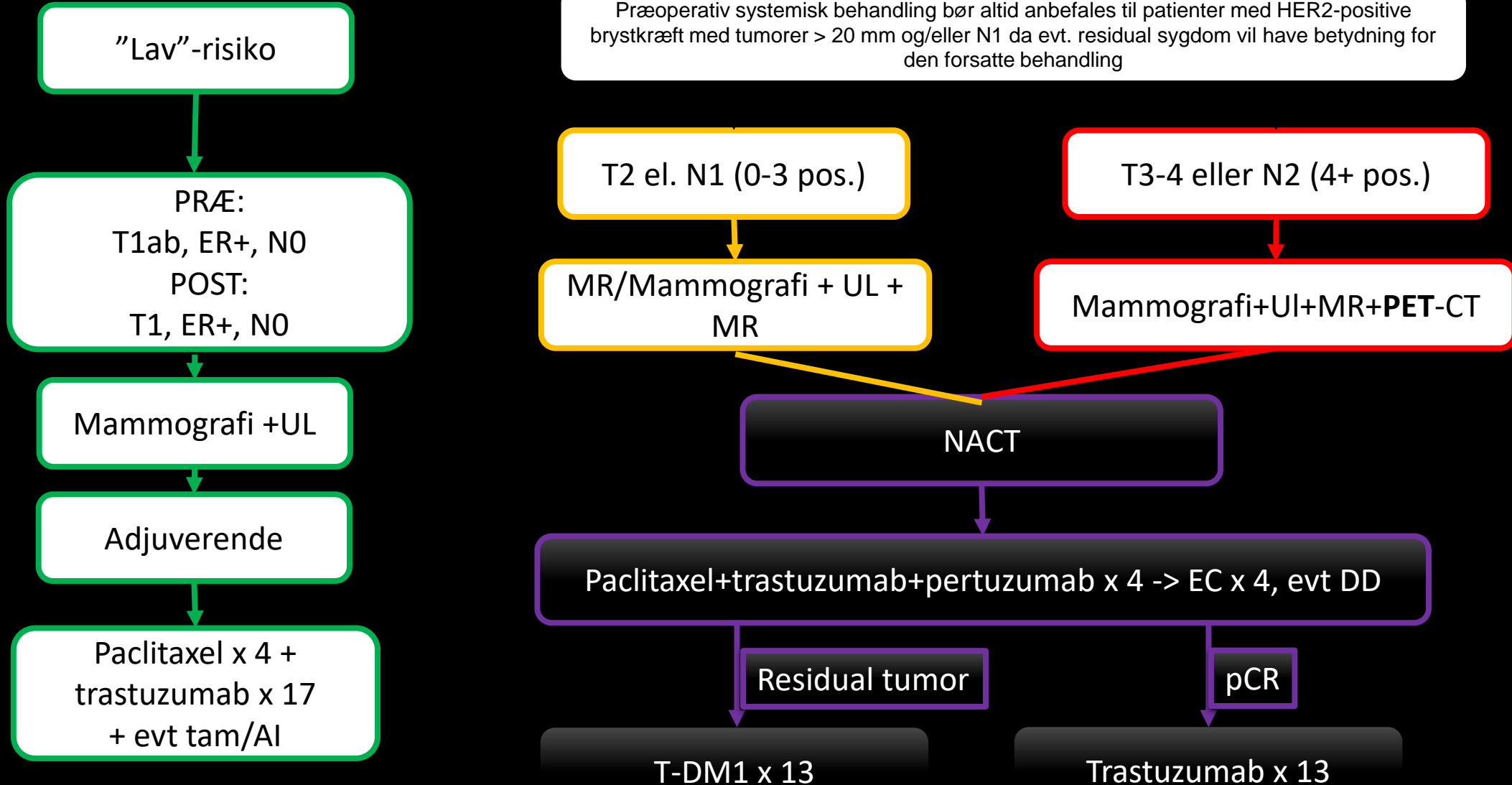
Post-neoadjuverende T-DM1 - i behandlingsvarighed samlet 17 serier HER2 targeteret behandling - anbefales til patienter med **non-pCR** efter neoadjuverende kemoterapi med trastuzumab og pertuzumab under hensyn til evt. komorbiditet. T-DM1 erstatter således adjuverende trastuzumab. Trastuzumab i samlet 1 år anbefales til HER2-positiv patienter, der har opnået pCR efter neoadjuverende kemoterapi med trastuzumab og pertuzumab. A

Behandlingsallokering HER2+

Menopausal status	Tumor	N-status	Andet	TNM0	Program
Præ					
	≤ 10 mm	negativ	ER-positiv	T1ab, N0	KT x 4 + T + ET
			ER-negativ	T1ab, N0	KT x 8 + T
	>10 mm ≤ 20 mm	positiv	-	T1ab, N1	neoKT x 8 + T+ P + evt. ET
		negativ	-	T1c, (N0)	KT x 8 + T + evt. ET
	> 20 mm	positiv	-	T1c, (N1)	neoKT x 8 + T+ P + evt. ET
		-	-	T2-3 (N0-2)	neoKT x 8 + T+ P + evt ET
Post					
	≤ 20 mm	negativ	ER-positiv	T1, N0	KT x 4 + T + ET + Z
			ER-negativ	T1, N0	KT x 8 + T + Z
	> 20 mm	positiv	-	T1, N1	neoKT x 8 + T+ P + evt. ET + Z
		-	-	T2-3, (N0-2)	neoKT x 8 + T+ P + evt. ET + Z
	>50 mm	-	-	T3, (N0-2)	neoKT x 8 + T+ P + evt ET +Z

HER2 positiv

Præoperativ systemisk behandling bør altid anbefales til patienter med HER2-positive brystkræft med tumorer > 20 mm og/eller N1 da evt. residual sygdom vil have betydning for den fortsatte behandling



OBS

Boston/APT: Da APT-studiet trods alt var et fase II studie, med kun ca. 400 lymfeknude-negative patienter, da kun 32% var < 50 år og kun 34% var ER-negative anbefales det derfor ikke at give et APT-regime til præmenopausale patienter med tumorer ≤ 20 mm eller til patienter med en HER2-positiv/ER-negativ tumor, uanset tumorstørrelse

NACT er altid 8 serier – hvis patienten kan tåle det

ER-negativ og HER2-normal brystkræft

Tumorstørrelse	N-status	TNM0	Program
≤ 20 mm	negativ	T1, N0	KT x 8
	positiv	T1, N1	neoKT x 8 evt. carbo
> 20 mm	-	T2-3, (N0-2)	neoKT x 8 evt. carbo

KT: Kemoterapi: 8 serier, evt. neo-adjuverende (evt. carboplatin), dose-dense

Z: zoledronsyre: Til alle postmenopausale

Basal-like/ER÷,HER2÷

Præoperativ systemisk behandling bør altid anbefales til patienter med ER-negativ HER2-normal brystkræft med tumorer > 20 mm og/eller N1 da evt. residual sygdom vil have betydning for den forsatte behandling

"Lav"-risiko

T1, cN0

Mammografi +UL

Adjuvant

EC x 4, evt DD->Paclitaxel x 4

T2, N0-1 (0-3 pos.)

Mammografi + UL + MR

Neoadjuvant

DDEC x 4 -> Paclitaxel + evt. carboplatin x 4#

Residual tumor

Capecitabine

T3-4 eller N2-3 (4+ pos.)

Mammografi+Ul+MR+PET-CT

pCR

opfølgning

Carboplatin kan dog undlades, hvis det sammen med patienten skønnes at være for bivirkningstungt