

# Norsk Bryst Cancer Gruppe – NBCG

*Leder:* Erik Wist, Onkologisk avdeling, Ullevål UniversitetsSykehus, 0407 Oslo, 23015956, erik.wist@medisin.uio.no

*Sekretær:* Bjørn Naume, Kreftklinikken, Rikshospitalet-Radiumhospitalet Montebello 0310 Oslo, 22934000,  
[bjorn.naume@radiumhospitalet.no](mailto:bjorn.naume@radiumhospitalet.no)

## Referat Styringsgruppemøte

Tid: 14. juni 2007 kl. 17.00 – 20.00

Sted: Clarion Hotell Oslo Airport, Gardermoen

Til stede: Hans Fjøsne, Kjetil Weyde, Berit Gravdehaug, Pål Møller, Invild Mjaaland, Astrid Dalhaug, Torgunn Kursetgjerde, Trygve Nybø, Steinar Dahl, John Kufås, Per E. Lønning, Rolf Kåresen, Terje Risberg, Turid Aas, Ottar A. Bjerkeset, Alf F. Rosenlund, Torill Sauer (for Elin Mortensen), Erik Wist, Bjørn Naume

### Referat fra forrige møte

Godkjent.

### NBCG's økonomi og regionsmøter

På konto i Kreftforeningen: Kr. 389.349,38,-

### Regionmøter:

Helse Vest avholder sitt sannsynligvis i september.

Helse Midt avholdt sitt møte i april (15-16 deltagere).

Helse Nord avholder sitt møte i løpet av høsten

Helse Sør/Øst avholdt sitt møte dagen etter styringsgruppemøtet (140 deltagere)

Disse møtene skal ha leger som målgruppe, men er åpne for alle yrkesgrupper som er interessert i brystkreft. Det er viktig å benytte møtet til å spre informasjon om NBCGs retningslinjer og annen NBCG informasjon.

### Status avsluttede protokoller

#### NBCGVII (027 Exemestane):

Feasibility-studie. Exemestane vs placebo. Vurdering av effekt på bentetthet, benmarkører og blodlipider mm. 1. publikasjon i JCO i 2005. Oppfølgingsartikkel er publisert i Eur J Cancer i 2006 (2006 42(17):2968-75).

**NBCG VI** Neotax-studien. Arbeide med detaljerte primærtumorundersøkelser som skal forsøke å identifisere faktorer som predikerer respons/resistens mot epirubicin og/eller paclitaxel, er kommet godt i gang. Det er utført analyser på chk2, TP53 og hypermetylering, i tillegg til andre interessante analyser. Det er funnet germ-line mutasjoner i chk2 genet, som korrelerer til respons på kjemoterapi. Det er for tidlig å presentere data fra denne studien, men det er håp om at det kan presenteres i forbindelse med onkologisk forum.

**Hera-studien.** Studien er referert i tidligere referater. 2 års armen med trastuzumab er ennå ikke rapportert ennå, forventes data om ca ½-1 år.

### Status pågående protokoller

#### NBCGIX (SATT-studien):

# Norsk Bryst Cancer Gruppe – NBCG

Leder: Erik Wist, Onkologisk avdeling, Ullevål UniversitetsSykehus, 0407 Oslo, 23015956, erik.wist@medisin.uio.no

Sekretær: Bjørn Naume, Kreftklinikken, Rikshospitalet-Radiumhospitalet Montebello 0310 Oslo, 22934000, [bjorn.naume@radiumhospitalet.no](mailto:bjorn.naume@radiumhospitalet.no)

Secondary Adjuvant (rescue) Treatment with docetaxel (Taxotere) and detection of isolated tumor cells in bone marrow as a surrogate marker for effect in node positive and high risk node negative breast cancer after standard adjuvant epirubicin-containing treatment.

Så langt (per 28.06.07) inkludert 998 pasienter. Meget god inklusjonstakt fra deltagende sykehus. Det er lavere positivitet i benmarg enn hva som ble forventet, ca 9 %. Det er gjennomført analyse av benmargsprøvene på pasienter som har gjennomført taxotere og hvor screeningresultat foreligger. Innledende analyser taler for at i cirka 70% av pasientene endres benmargsstatus til negativ etter taxotere. På grunn av at antall pasienter som er benmargspositive og derfor mottar taxotere, er lavere enn forventet, - er det ønskelig å fortsette inklusjonen i studien. Det er bestemt at studien uansett fortsetter til utprøvermøtet som vil avholdes høsten 2006, og på det tidspunkt vil det bestemmes om studien skal fortsette til sommeren 2008.

## **NBCGX (Weetax vs threetax):**

Weekly Taxol® plus Xeloda® versus Taxotere® every three weeks plus Xeloda® in the treatment of metastatic breast cancer. Første linje (eller 2 linje) behandling for metastatisk brystkreft for taxan-naive pasienter (primært her-2 negative). Også pasienter som kun har skjelettmetastaser kan inkluderes i studien. Det var umulig å nå målet om 224 pasienter inkludert, men det er nå inkludert 38 pasienter. Dette betyr at det sekundære målet om inklusjon av 36 pasienter for å gjennomføre en livskvalitetssammenligning mellom armene, er oppnådd (mulighet for å avdekke en forskjell i livskvalitet på 20% trenges 36 inkluderte pasienter). Studien avsluttes derfor nå.

## **NOWAC**

Av de 150 000 kvinner som har deltatt i kvinner og kreft studien, har 50 000 levert blodprøve. De som senere får brystkreft, vil bli forspurt om deltagelse i videreføringen av studien som innbefatter grovnålsbiopsi (til fersk nedfrysing) hvor målet er å kunne avdekke faktorer i miljø/levesett og genotype påvirker hvilken tumor fenotype som pasienten utvikler. Flere sykehus er nå i gang, men ikke alle som skal delta. Det er viktig å oppfordre alle snarest mulig til å starte opp studien ved sitt sykehus. I løpet av første halvåret er 60 biopsier innsamlet. Det regnes med å minimum kunne samle 125 tumorprøver per år.

**ABCSG21 (@FAME) – NBCG11.** A randomized phase II study comparing anastrozole and fulvestrant to anastrozole for adjuvant treatment of postmenopausal patients with early breast cancer and disseminated tumor cells in bone marrow. Astra Zeneca er sponsor for studien. Denne studien er multisenterstudie hvor det er prosjektsamarbeid mellom forskere i Østerrike, Tyskland og Norge, og Astra Zeneca, drevet av ABCSG. Totalt 300 pasienter planlegges inkludert til BM screening i Norge. Av disse regnes det med at ca 60 pasienter (de som har positive funn) vil inkluderes i selve studien. Primært mål er å avdekke om kombinasjonen anastrozole og fulvestrant (i høy dose 500 mg i.m./4 uke) kan føre til mer effektiv eliminering av tumorceller i benmarg (og residiv) enn anastrozole alene etter 1 og 2 års behandling. Så langt deltar SiV, SB, UUS, RR, St.Olav og UUS aktivt. Dt kan være aktuelt at flere sykehus kommer med i neste omgang. Første pasient i Norge ble inkludert i på Radiumhospitalet i januar 2007, i løpet av halvår har alle de nevnte sykehus kommet i gang. Totalt 195 pasienter er inkludert til screening i studien, totalt 10 randomisert. I Norge er 37 pasienter inkludert til screening og 4 pasienter randomisert.

# Norsk Bryst Cancer Gruppe – NBCG

Leder: Erik Wist, Onkologisk avdeling, Ullevål UniversitetsSykehus, 0407 Oslo, 23015956, erik.wist@medisin.uio.no

Sekretær: Bjørn Naume, Kreftklinikken, Rikshospitalet-Radiumhospitalet Montebello 0310 Oslo, 22934000, [bjorn.naume@radiumhospitalet.no](mailto:bjorn.naume@radiumhospitalet.no)

**NBCG12 (ALTTO studien).** Adjuvant lapatinib and/or trastuzumab treatment optimisation study. A randomised, multi centre, open-label, phase III study of adjuvant lapatinib, trastuzumab, their sequence and their combination in patients with HER2 positive primary breast cancer. Det ble på styringsgruppemøtet i november 2006 bestemt å støtte denne studien. Anna Sætersdal (RR) er PI for studien i Norge. Foreløpig vil UUS, RR, UNN og Førde SH delta i studien. Cirka 80 pasienter (sjekk Anna) er planlagt inkludert i Norge. Første pasient er inkludert i studien. Det er 29.06.07 kommet svar fra etisk komite om at studien er godkjent. Svar fra SLV avventes. Planen er at studien oppstartes i Norge tidlig på høsten i år.

## Nye protokoller

**NeoALTTO.** NBCG har ikke gitt denne studien NBCG status. UUS og RR vil delta i studien, men det er ennå ikke bestemt hvilke sentra som får delta. Studien planlegges internasjonalt oppstartet i løpet av høsten 2007.

## Nasjonal database (Registrering av all behandling, hendelser og klinisk status fra diagnose til helbredelse eller død) – NBCR status

Det har vært noe forsinkelse i prosjektplan, men følgende nøkkelpunkter/mål kan refereres:

- ∞ Parametervalgene er gjort, kun små justeringer forventes før uttesting skjer.
- ∞ Elektronisk versjon fra dag 1
- ∞ Første versjon (på enkeltstående pc) ferdig og klar til uttesting på UUS
- ∞ Integrasjon mot pasientjournalene og online overføring over kryptert helsenett (Abeo) – forventes ferdig testes september 2007
- ∞ Oktober 2007 testes løsningen mot første sykehus, kontakt med IT avd på UUS og RR (senere Ahus, UNN og UIR)
- ∞ Første testsykehus rutinedrift uke 1 2008
- ∞ Alle som er klare: start mars 2008
- ∞ August 2008 – NBCR landsdekkende

Det er under utarbeidelse oversikt over tidspunkter for meldinger og elektroniske purrerutiner på meldinger.

Utarbeidelse av endelige statutter for NBCR har tidligere vært satt til i forbindelse med Onkologisk Forum 2007.

## Status tillaging av nasjonalt handlingsprogram

Den utvidede blåboka ble lagt ut på [nbcg.net](http://nbcg.net) før påske i år, og har også vært basis for det nasjonale handlingsprogram (SHDir). Blåboka er evidensgradert i samarbeid med kunnskapscenteret. Det er kommet frem noen anmerkninger i siste fase, som ble diskutert på møtet.

- ∞ SHDir/Kunnskapscenteret ønsker fjernet avsnittet hvor mammografiscreening utenfor alder for mammografiscreening diskuteres. NBCG mener at det er viktig at det står nevnt en del om dette, for støtte til den enkelte lege, - da det er en kjensgjerning at det

# Norsk Bryst Cancer Gruppe – NBCG

Leder: Erik Wist, Onkologisk avdeling, Ullevål UniversitetsSykehus, 0407 Oslo, 23015956, erik.wist@medisin.uio.no

Sekretær: Bjørn Naume, Kreftklinikken, Rikshospitalet-Radiumhospitalet Montebello 0310 Oslo, 22934000, [bjorn.naume@radiumhospitalet.no](mailto:bjorn.naume@radiumhospitalet.no)

er en del pasienter som selv ønsker mammografiscreening selv om det ikke er offisielt anbefalt.

NBCG har ikke selv tatt stilling til om utvidelse av aldersgruppene for screening er ønskelig, men det tas til etterretning at Sverige starter opp screening for gruppen mellom 40 og 50 år. Det er en steil økning av insidens for brystkreft mellom 45 og 50 år, noen mener dette kan støtte mammografiscreening i alle fall for gruppen 45-50 år. Det er også en del som hevder at det er kunstig å sette en aldersgrense på 70 år for screening. Dette temaet er det enighet om bør taes opp med myndighetene på bred basis, for best mulig gjennomgang.

- ∞ Arvelig kreft kapitlet er foreslått fjernet i handlingsprogrammet, da ikke alle forhold her er avklart (konferer et senere punkt). NBCG slutter seg ikke til dette, da kun det er ett punkt i anbefalingene som er kontroversielt. NBCG mener at kun det kontroversielle punktet evt må utelates inntil det er avklart.
- ∞ det er også kommet opp spørsmål om å sidestille alle aromatasehemmerne i adjuvant er rett. NBCG mener formuleringen i blåboka bør være slik. NBCG finner i dag ingen faglig grunn for å differensiere mellom aromatasehemmerne, men det foreslås at det i handlingsprogrammet i stedet legges til at “det henvises for øvrig til felleskatalogen for indikasjonsstilling og refusjonsregler for de enkelte AI”.

## NBCG's retningslinjer for adjuvant behandling

### Endrede retningslinjer for adjuvant behandling over 70 år

Kun pasienter med hormonreseptor positiv sykdom får i dag adjuvant behandling. Pasienter over 70 år har ikke nødvendigvis en bedre prognose enn yngre eller en biologisk forskjellig tumor fra yngre (Bouchardy et al. J Clin Oncol. 2007 10;25(14):1858-69, Review). Hormonreseptor negativ sykdom har en klart høyere frekvens av tidlige metastaser. Kjemoterapi har også nytte i pasientgruppen over 70 år, selv om datagrunnlaget (antall pasienter) er betydelig svakere enn for yngre pasienter. Oxford Overview analysen antyder HR 0.87/0.88 for sykdomsfri overlevelse/død. Det er klare grunnlag for effekt av kjemoterapi for hormonreseptor negative pasienter og lymfeknutepositive pasienter (Crivellari et al, J Clin Oncol. 2007 25(14):1882-90 (Review), Muss et al., J Clin Oncol. 2007 25(14):1870-5 (Review)). NBCG mener det er grunnlag for å anbefale bruk av kjemoterapi for hormonreseptor negative pasienter mellom 70-75 år og hvor komorbiditet ikke oppfattes å vesentlig påvirke nytteeffekten av behandlingen. NBCG mener det ikke er generelt grunnlag for å anbefale kjemoterapi for gruppen over 75 år.

### *NBCGs nye anbefalinger for pasienter mellom 70-75 år.*

- ∞ Adjuvant kjemoterapi (de samme regimer som for < 70 år) anbefales for hormonreseptor (HR) negative
- ∞ Behandlingen må vurderes nøye i forhold til komorbiditet, leveutsikter og individuell tilpasning av behandlingsopplegget kan være nødvendig. Det anbefales spesiell årvåkenhet for eventuell kardiovaskulær morbiditet. MUGA eller EKKO bør benyttes på liberal indikasjon.

# Norsk Bryst Cancer Gruppe – NBCG

Leder: Erik Wist, Onkologisk avdeling, Ullevål UniversitetsSykehus, 0407 Oslo, 23015956, erik.wist@medisin.uio.no

Sekretær: Bjørn Naume, Kreftklinikken, Rikshospitalet-Radiumhospitalet Montebello 0310 Oslo, 22934000, [bjorn.naume@radiumhospitalet.no](mailto:bjorn.naume@radiumhospitalet.no)

- ∞ Hormonreseptor svakt positive pasienter oppfattes å tilhøre gruppen som det er usikkerhet om har vesentlig nytteeffekt av kjemoterapi (hormonreseptor positiv gruppe). Dette gjør at HR-svakt positive pasienter i denne aldersgruppen kun skal tilbys hormonbehandling etter de gjeldende retningslinjer for hormonreseptor positive pasienter

## **Endrede retningslinjer for adjuvant behandling av postmenopausale pasienter**

NBCG har tidligere anbefalt bruk av Aromatasehemmer (AI) fra dag 1 kun hos Her2-positive postmenopausale pasienter. Dette har sitt grunnlag i neoadjuvante studier som har vist at AI har gitt bedre responser enn tamoxifen spesielt hos her2 positive. Dette støttes også av resultater fra prekliniske modeller. Det har nå blitt presentert data som taler for at AI reduserer residivrisiko både hos her2 positive og her2-negative (Rasmussen et al, PASC0 2007, Abstract 538). Det er ingen undergrupper av pasienter inkludert i de store adjuvante aromatasehemmerstudiene som så langt har vist at AI kun har fordeler i visse subgrupper. Samtidig er det vist at Her2-positivitet medfører betydelig redusert prognose også hos hormonreseptor positive pasienter (Arpino et al. Estrogen receptor-positive, progesterone receptor-negative breast cancer: association with growth factor receptor expression and tamoxifen resistance. J Natl Cancer Inst. 2005 Sep 7;97(17):1254-61.). Dette, sammen med de overnevnte neoadjuvante studier, gjør at NBCG fremdeles mener det er grunnlag for å opprettholde anbefalingen om AI fra dag 1 til Her2 positive. I tillegg har NBCG valgt å anbefale AI fra dag 1 til pasientene med høyest risiko for tidlige tilbakefall og dårligst prognose: pasienter med pN2-3 lymfeknutestatus. Den absolutte nytteeffekten av AI er i denne gruppen betydelig. For pasientgrupper med lavere risiko, vil den absolutte nytteeffekten av AI være liten, og resultater fra sammenligning av bytte til AI etter 2-3 år med AI fra dag 1 avventes (BIG 1-98).

De postmenopausale pasienter som er sterkt reseptor positive får i dag kun endokrin behandling. Her2 positivitet medfører redusert overlevelse ved kun bruk av endokrin behandling (se referanser over). Det er derfor grunnlag for å gi kjemoterapi til postmenopausale pasienter med Her2 positive tumores (Goldhirsch et al. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. Ann Oncol. 2005 Oct;16(10):1569-83.). Studiene som har gitt grunnlag for å benytte kjemoterapi og trastuzumab i adjuvant behandling har inkludert postmenopausale pasienter (ca 40%) med hormonreseptor positiv status (ca 50% av pasientene som ble inkludert var reseptor positive). Effekt av trastuzumab er vist både hos ER+/PgR+ pasienter og hos ER-/PgR- pasienter (Smith et al, Lancet 369:29-36). NBCG mener det derfor er tilstrekkelig grunnlag for å anbefale at postmenopausale pasienter som er Her2 positive og hvor det er indikasjon for adjuvant systemisk behandling, bør få kjemoterapi og trastuzumab uavhengig av hormonreseptorstatus eller grad av hormonreseptorekspressjon.

## ***Endringer i adjuvant systemisk behandling postmenopausale pasienter fra 1. juli 2007:***

- ∞ Postmenopausale pasienter (definisjon av postmenopausal, se blåboka) med pN2-3 lymfeknutestatus (se TNM klassifikasjon i blåboka) bør få Aromatasehemmer fra dag 1.

# Norsk Bryst Cancer Gruppe – NBCG

*Leder:* Erik Wist, Onkologisk avdeling, Ullevål UniversitetsSykehus, 0407 Oslo, 23015956, erik.wist@medisin.uio.no

*Sekretær:* Bjørn Naume, Kreftklinikken, Rikshospitalet-Radiumhospitalet Montebello 0310 Oslo, 22934000, [bjorn.naume@radiumhospitalet.no](mailto:bjorn.naume@radiumhospitalet.no)

- ∞ Her-2 positive pasienter i alderen 55-70 år med hormonreseptor positiv status (uavhengig av grad av hormonreseptor ekspresjon) og hvor det er indikasjon for adjuvant systemisk behandling (se blåboka for indikasjonsstilling) bør få FEC100 kjemoterapi etterfulgt av trastuzumab i ett år i henhold til prosedyre skissert i blåboka. Endokrin behandling uendret fra tidligere.
- ∞ Utvidet bruk av kjemoterapi for aldersgruppen 70-75 år (se over).

## **Taxaner i adjuvant. Ingen endringer nå.**

På ASCO 2007 (PASC0, Abs 537, Andre et al) ble det presentert en samleanalyse av 2 store studier (ca 3400 pasienter) for å avdekke effekt av docetaxel i forhold til ER status. Det ble funnet like stor relativ effekt av docetaxel i ER neg som ER sterk positiv gruppe. Absolutt bedring av 4 års OS 7% for ER- vs 4% for ER+, absolutt bedring av 4 års DFS 11% vs 5%. NBCG ønsker likevel å avvente bruk av taxaner til hormonreseptor positive pasienter til dataene er publisert.

## **NBCG's retningslinjer for behandling ved metastaser**

### **Lapatinib.**

Studien "A Phase III Randomized Trial Comparing Lapatinib and Capecitabine vs. Capecitabine in Women with Refractory Advanced or Metastatic Breast Cancer" (Geyer et al, NEJM 2006; 355: 2733-43) viste dobling av progresjonsfri overlevelse (4 måneder) ved bruk av lapatinib i kombinasjon med capecitabine hos pasienter som tidligere har benyttet antracyclin, taxan og trastuzumab. I tillegg har lapatinib vist effekt i monoterapi studier etter tidligere trastuzumab. Det er også vist effekter hos pasienter med hjernemetastaser. NBCG mener effekten av lapatinib er tilstrekkelig dokumentert for å anbefale bruk av dette i kombinasjon med capecitabine. Lapatinib er ikke registrert ennå, så det må søkes NAV og SLV for å kunne bruke medikamentet og få dekket kostnadene.

### **NBCGs anbefaling for bruk av lapatinib ved Her2 positiv status:**

- ∞ Etter progresjon på Herceptinholdig regime anbefales lapatinib (1250 mg po x 1 daglig) i kombinasjon med capecitabine (1000 mg/m<sup>2</sup>po x 2 daglig i 14 av 21 dagers syklus).

### **Bevacizumab.**

Bevacizumab er et humanisert antistoff som binder seg til og inaktiverer VEGF (vaskulær endotelial vekstfaktor) og hemmer angiogenese. I første linje ved metastaser er det vist 5 mnd økt progresjonsfri overlevelse ved bruk av bevacizumab i tillegg til paclitaxel (Miller KD, et al. Breast Cancer Res Treat 2005;94:S6(Abstract 3)). Medikamentet er registrert, men resultatene av overnevnte studie er foreløpig ikke publisert. NBCG ønsker å avvente publiserte data før endelig stillingstagen. Samtidig blir bevacizumab sannsynlig prøvesten for vurdering i råd for dyr medikamentell behandling i regi av SHDir.

## **Behov for retningslinjer for plastisk kirurgi etter ablatio?**

# Norsk Bryst Cancer Gruppe – NBCG

Leder: Erik Wist, Onkologisk avdeling, Ullevål UniversitetsSykehus, 0407 Oslo, 23015956, erik.wist@medisin.uio.no

Sekretær: Bjørn Naume, Kreftklinikken, Rikshospitalet-Radiumhospitalet Montebello 0310 Oslo, 22934000,  
[bjorn.naume@radiumhospitalet.no](mailto:bjorn.naume@radiumhospitalet.no)

Som hovedregel anbefales det å vente 12 mnd før plastisk kirurgisk inngrep dersom det er utført stråleterapi (som følge av effekten stråleterapi har på vevet). Dersom stråleterapi ikke er gjennomført kan plastisk kirurgi gjennomføres når som helst. NBCG mener det ikke er grunn for å differensiere tidspunkt for plastisk kirurgi etter stadium eller andre tumorparametre. Risiko for lokale residiv er lav med dagens multimodale behandling av brystkreft.

## Arvelig brystkreft

De nye retningslinjer ble vedtatt november 2005. Generell gentesting for de hyppigste norske BRCA genfeil er ikke implementert ennå. Dette avventer utredning i regi av SHDir. Dette arbeidet er påbegynt. Avklaring avventes til Onkologisk forum 2007. Det er ønsket fra NGAK at man med mistanke om arvelig brystkreft utfør hurtigst først. Henvi de med genfeil eller hvor mistanken likevel (uavhengig av resultatet) er stor for arvelig brystkreft.

## NBCG hjemmeside – status

Meget godt besøkt. Siden er under revisjon. Den vil bli liggende under Onkologisk Forum, med support fra IT ansvarlige for Onkologisk Forum, og siden vil også bli tilgjengelig fra nettadressen nbcg.no i tillegg til nbcg.net (sannsynligvis). Inntil dette arbeidet er avsluttet, vil hjemmesiden forbli uendret.

## Eventuelt

Rolf Kåresen informerte om at Spesialitet for bryst og endokrin kirurgi nå er vedtatt.

**Neste styringsgruppemøte avholdes 21. november kl 17.00-20.00, i forbindelse med Onkologisk Forum. AU møtes på forhånd på vanlig måte (oppstart klokken 13.00).**

**Innspill til tema ved onkologisk forum? Gi snarlig tilbakemelding.**

Bjørn Naume, sign  
Sekretær NBCG  
Oslo, 30. juni 2007