

Referat styringsgruppemøte

Tid: 12. juni 2008 kl. 17.00 – 20.00
Sted: Gardermoen Airport Hotel

Tilstede: Erik Wist, Hans E. Fjøsne, Ingvild Mjaaland, Per Skaane, Ottar A. Bjerkeset, Beate Boge, Steinar Dahl, John Kufås, Torgunn Kursetgjerde, Hans Aas, Berit Gravdehaug, Bjørn Naume, Per Eystein Lønning, Turid Aas, Astrid Dahlhaug, Kjetil Weyde, Helle Skjerven, Pål Møller, Jürgen Geisler (erstatter Anne Hansen Ree), Yngve Bremnes, Elin Mortensen, Trygve Nybø, Geirfinn Vagstad

Ikke tilstede: Ole Kristian Andersen, Alf F. Rosenlund, Rolf Kåresen, Steinar Lundgren

Referat fra forrige møte

Godkjent.

NBCG's økonomi og regionsmøter

Prosjektnummer 87016001	kr. 243873,22
Prosjektnummer 87016002	kr. 58 546,41
Prosjektnummer 87016003	kr. 52 000,00
Til sammen	kr. 354 419,63

Regionsmøter:

Vest gjennomføres i september 2008.

Helse SørØst avholder dagen etter styringsgruppemøtet. 140 påmeldte.

HelseNord: Ikke bestemt ennå.

Helse Midt: Ikke bestemt ennå.

Status avsluttede protokoller

- ∞ Sammenskrivning av NBCG 1-3 er nå ferdigskrevet. Det er planlagt å sende til British Medical Journal. Målsetningen med sammenskrivningen er å se om det var noen forskjell i overlevelse mellom store og små sykehus innenfor de tre studiene. Konklusjonen er at det ikke er noen forskjell i overlevelse hvis det er gitt adekvat adjuvant behandling.
- ∞ NBCG VI Neoadjuvant (Neotax-studien) (Lønning). Målsetningen er å avdekke primærtumorfaktorer som predikerer respons/resistens mot epirubicin og/eller paclitaxel. Det er utført analyser på chk2, TP53 og hypermetylering, i tillegg til andre interessante analyser. Det er funnet germ-line non-sense mutasjoner i chk2 genet, som korrelerer til respons på kjemoterapi. Den første artikkelen er sendt til PLOS-one. Det forventes å kunne presentere dataene på årets onkologisk forum.
- ∞ HERA (Wist): Oppdatering (2 års-trastuzumab armen) ventes å bli presentert på SABCS i år.
- ∞ NBCGX (Weetax vs threetax): Wist. 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). Studien avsluttet etter inklusjon av 38 pasienter, pga for lav inklusjonstakt. Likevel kan det sekundære målet om å gjennomføre en livskvalitetssammenligning mellom armene

gjennomføres (beregnet at 36 pasienter må inkluderes for dette formål). Datarensing foregår nå og det planlegges presentasjon av resultatene på årets onkologiske forum.

Status pågående protokoller

- ∞ NBCG IX SATT studien (Naume). 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. Totalt 1131 pasienter inkludert, studien er nå stengt for inklusjon. Av de 914 pasienter som per oktober 2007 hadde gjennomført BM2 (8-9 mnd etter avsluttet FEC), var cirka 8 % positive. Inklusjon av 1131 pasienter totalt gir en prognose på cirka 90 benmarg positive pasienter som mottar docetaxel. De siste pasientene gjennomfører BM2 i desember 2008. De første skritt er i tillegg tatt for å tillage TMA blokker fra i første omgang de benmargs positive pasientene, for i neste omgang å gjennomføre detaljerte primærtumoranalyser ved siden av de mange analyser som skal gjøres av de påviste tumorcellene i bemargen.
- ∞ Status NOWAC-studien (E. Lund): 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. Så langt er det 11 sykehus som deltar i biopsistudien: Molde, Stavanger, Haukeland, Fredrikstad, Drammen, Tromsø, Tønsberg, Radiumhospitalet, Ullevål, St. Olav, Bodø. Totalt biopsiantall per 10. juni: 174. I tillegg er det samlet inn 104 normalbiopsier i tillegg.
- ∞ NBCG12 (ALTO) (Sætersdal). 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. Studien er nå oppstartet i Norge (deltagende sykehus: UUS, Radiumhospitalet, UNN, Førde). Inklusjonsstatus per 31. mai 2008 var 8 randomiserte pasienter og 4 som har samtykket (Kun Radiumhospitalet og UUS har så langt inkludert pasienter).
- ∞ NBCG13 (NeoALTO). Preoperativ "ALTO"-studie. (Naume). UUS og RR deltar i studien. Studien er nylig oppstartet internasjonalt. Alle godkjenninger foreligger nå, og det planlegges oppstart i studien etter sommerferien.

Nye protokoller ?

- ∞ SBG 2004-1/ABCSG25: Comparing biweekly and tailored epirubicin + cyclophosphamide followed by biweekly tailored docetaxel versus standard FEC followed by standard docetaxel every third week. Studien er oppstartet i Sverige og Østerrike. Inklusjon av lymfeknute positive pasienter. Selv om studien er oppfattet å være interessant, bestemte NBCG seg for ikke å la dette bli en NBCG studie. Begrunnelsen for dette er først og fremst flere andre pågående studier, som gjør at det mangler kapasitet til deltagelse.
- ∞ HUS har startet opp en ny neoadjuvant studie med dose-dense behandling.
- ∞ UUS/RR oppstarter en ny neoadjuvant studie høsten 2008 (målsetning september) hvor pasienten randomiseres til +/- bevacizumab i kombinasjon med enten kjemoterapi (FEC→Docetaxel) eller endokrin behandling). Innbefatter omfattende analyser av primærtumor, samt MRI/MRS/HR-MAS analyser, i samarbeid med

NTNU Trondheim.

Nasjonal database – status

- ∞ 347 kirurgiske pasienter er til nå registrert på UUS. Kirurgskjemaene er ferdig testet. Sykehuset i Vestfold tester også kirurgskjema, i tillegg til at Radiumhospitalet også har registrert data fra 100 neoadjuvant behandlede pasienter. Onkologimodulene er ferdig og vil nå testes på UUS (og RR). Standard patologibesvarelse er under utarbeidelse og første utkast ble lagt frem for styringsgruppen. Besvarelsen vil danne grunnlag både for en enhetlig rapportering på histologiremissene fra sykehus i Norge, samt at dataene vil overføres til NBCR. Det kom forslag om noen små endringer under møtet, og Patologigruppen vil arbeide videre med dette og det regnes med ferdigstillelse høsten 2008, og vil deretter bli testet ut som del av NBCR (uttesting mot Radiumhospitalet/Ullevål). Underliggende IT system (KREMT) for NBCR ferdigstilt på Krefregisteret i mai 08. Første onlinesykehus planlegges i drift fra januar 09.

Status nasjonalt handlingsprogram

- ∞ Nasjonalt handlingsprogram er publisert på Helsebiblioteket. Det er kommet et brev fra Helsedirektoratet, hvor det anmodes om å melde inn bruk av nye medikamenter, før medikamentene tas i bruk i helsetjenesten.
- ∞ Endringer i retningslinjene gjeldende fra 1. februar 2008 er ikke meldt inn. Vi vil melde inn disse endringene og de som ble vedtatt på dette styringsgruppemøte.

Lokoregional stråleterapi

- ∞ Det ble kort oppsummert fra Norsk Stråleterapimøte i mars. Dette omhandlet i sin helhet strålebehandling av brystkreft. På forhånd ble det utlevert 3 kasuistikker til hver av stråleterapiinstitusjonene, som bestemte behandlingsopplegg, inntegning av målvolum, feltoppsett og doseplanlegging. Disse data ble bearbeidet på forhånd og sammenstillet på møtet. Det vil lages en rapport fra Kvistgruppen knyttet til dette, denne er ennå ikke ferdig. I store trekk var det samsvar mellom behandlingen på de forskjellige sentra, men det var noe variasjon i inntegningen av målvolum og feltoppsett. Rapporten avventes før videre kommentarer. Det planlegges å vurdere eventuelt behov for justering av retningslinjene etter at rapporten er klar.

Rapport fra ansvarsgruppene

- ∞ Patologigruppen har arbeidet med å lage ny patologimelding (se NBCR). Det har ellers ikke vært spesifikke prosjekter som ansvarsgruppene har arbeidet med siden siste styringsgruppemøte.

NBCG's retningslinjer for adjuvant behandling

Følgende tema ble diskutert:

- ∞ **Utvidet grunnlag for adjuvant systemisk behandling**

- St. Gallen kriteriene for bruk av systemisk adjuvant behandling har inkludert lymfeknute negative pasienter, dersom en av følgende er tilstede (Goldhirsch et al, Annals of Oncology 18: 1133-1144. 2007.):
 - pT2
 - Grad 2-3 uavhengig av tumorstørrelse
 - HER2+ uavhengig av tumorstørrelse
 - Hormonreseptor negativ uavhengig av tumorstørrelse
 - Alder < 35 år uavhengig av tumorstørrelse
- I Norge har vi så langt ikke åpnet for generell bruk av adjuvant systemisk behandling ved svulster under 11 mm (pT1a+b), unntatt ved alder under 35 år og samtidig grad 2-3. Det er i løpet av de senere år generelt blitt akseptert lavere risiko for tilbakefall for at systemisk adjuvant behandling skal gjennomføres. Dette har ført til at pasienter med pT1a+b svulster med ugunstige prognostiske karakteristika har klart høyere risiko for tilbakefall enn det innslagspunktet for systemisk adjuvant behandling er i Norge i dag (ca 8-10% risiko for metastaser). Dette er også bekreftet i foreløpig upubliserte data fra en norsk studie hvor en har sett spesielt på pT1a+b pasienter (B. Naume, Oslo1 studien). Både HER2+ og hormonreseptor negative pasienter har høyere residivrisiko, noe St Gallen kriteriene har tatt høyde for. Vi oppfatter HER2 og/eller ER/PgR som hensiktsmessige markører for å fange opp risikopasienter for metastaser ved pT1a+b.
- **NBCG har vedtatt å anbefale at pasienter klassifisert som pT1a-b pN0 HER2+ og/eller pT1a-bpN0 hormonreseptor negativ, skal tilbys adjuvant systemisk behandling på linje med de øvrige som i dag får behandling (ingen endringer i type systemisk adjuvant behandling).** Hormonreseptor negative og/eller HER2 positive pasienter finnes nærmest utelukkende ved histologisk grad 2-3. Ved pT1cG2-3pN0 og ved pT1a-bG2-3pN0 med alder under 35 år, bestemmes som tidligere systemisk adjuvant behandling ut fra grad alene, uavhengig av HR status og HER2 status.

∞ Utvidet adjuvant endokrin behandling med aromatasehemmer etter 5 år med tamoxifen?

- Det er publisert data fra MA17 studien (letrozole vs placebo etter 5 års tamoxifenbehandling hos postmenopausale pasienter), hvor pasienter som ble randomisert til placebo senere fikk tilbud om letrozole etter at blindingen av studien ble opphevet. Pasientene som begynte med letrozole, ble sammenlignet med pasienter som ikke begynte med letrozole (Goss, P. E. et al. J Clin Oncol; 26:1948-1955 2008). Det ble funnet en absolutt forskjell i metastasefri overlevelse på cirka 2 %. Det er foreløpig kort FU (2.8 år fra unblinding). Vi vet ennå ikke om effekten er som følge av utryddelse av mikrometastaser eller utsettelse av oppdagelse av makrometastaser. Vi oppfatter at det trenges lengre observasjonstid før dataene er sikre med hensyn på dette. NBCG anbefaler foreløpig ikke på generelt grunnlag å introdusere aromatasehemmer etter lengre tid etter avsluttet 5 år med tamoxifen. Der hvor pasienter i en slik situasjon selv tar opp spørsmålet og er sterkt motivert for aromatasehemmer, bør de informeres om sjansen for effekt og bivirkninger av behandlingen. Hvis pasienter etter dette fremdeles ønsker slik behandling, kan det imøtekommes..

Øvrige grupper (postmenopausale pasienter som har benyttet tamoxifen i 2-5 år) anbefales å bytte til aromatasehemmer i 3 år i henhold til de gjeldende retningslinjer. Foreløpig vet vi ikke om endokrin behandling i mer enn 5 år og hvor aromatasehemmer har inngått som del av denne behandlingen, gir reduksjon i tilbakefall. For aldersgruppen mellom 50 og 55 år og sannsynlig postmenopausal status ble det for øvrig presisert at hvis det er vansker med å avklare postmenopausal

status (tross bruk av blodprøver), - åpnes det for å gi LHRH agonist i tillegg til aromatasehemmer.

- Foreløpig er det ikke publisert data som taler for at aromatasehemmer gir effekter ut over tamoxifen hos premenopausale (jfr ABCSG12 (Gnant et al), JCO, 2008 ASCO Annual Meeting Proceedings, LBA4, 6s).
- ∞ **Zoledronsyre 4 mg hvert ½ år som tillegg til endokrin adjuvant behandling hos premenopausale pasienter?**
- Det ble på ASCO2008 presentert data fra ABCSG12 studien (n=1803) som inkluderte randomisering mellom goserelin + tamoxifen og goserelin + anastrozole, i tillegg til +/- zoledronsyre en gang i halvåret. **Pasientene fikk ikke kjemoterapi.** Dataene viste ingen forskjell mellom anastrozole og tamoxifen. Men studien viste en 36% relativ reduksjon i sykdomsfri overlevelse (137 sykdomshendelser registrert). Median oppfølgingstid 60 mnd. Effektene av zoledronsyre er interessante, men gir ikke på dette tidspunkt grunnlag for å introdusere zoledronsyre til premenopausale. Det er store konfidensintervaller, kort follow up, og få hendelser så langt. I tillegg får premenopausale pasienter i Norge kjemoterapi. Vi vet ikke om samme effekt av zoledronsyre kan oppnås i tillegg til dagens standardbehandling som inkluderer kjemoterapi. Vi trenger bekreftende data. Det velges derfor å avvente blant annet AZURE studien, som også inkluderer pasienter som får kjemoterapi.

NBCG's retningslinjer for behandling ved metastaser

- ∞ **Status lapatinib.** Ingen endringer i indikasjonsstilling fra NBCG.
- Søknad til NAV/RTV er fremdeles nødvendig. For innvilgelse av søknad må det understrekes at pasienten har vært gjennom behandling med anthracykliner og trastuzumab i kombinasjon med taxan. Kunnskapscenteret har gjennomført vurdering av lapatinib (Lapatinib ved avansert eller metastatisk HER2 positiv brystkreft. Metodevarsel publisert 05.03.08).
- ∞ **Status Avastin**
- Kunnskapscenter har gjennomført vurdering av bevacizumab i løpet av våren (metodevarsel nr 2 juni 2008). De har planer om å gjennomføre en modell for kostnadseffektivitet av bevacizumab ved metastatisk brystkreft.
 - AVADO studien (n=736) ble presentert på ASCO, hvor docetaxel 100 mg/m² hver 3. uke, enten gies alene, i kombinasjon med 7.5 mg/kg hver 3. uke, eller i kombinasjon med 15 mg/kg hver 3. uke. Studien viste 0.8 mnd økt progresjonsfri overlevelse ved brus av høyeste dose bevacizumab (HR 0.72 (0.57-0.90), p=0.01). Objektiv responsrate i denne studien var 44% uten bevacizumab, 63% med bevacizumab i høyeste dose. E2100 studien, som tidligere er publisert, benyttet kjemoterapi i form av paclitaxel ukentlig. Denne studien viste 5.5 mnd median progresjonsfri overlevelsesgevisst ved tillegg av bevacizumab. I denne studien var objektiv responsrate 22% for paclitaxelarmen alene, mens den var 50% i kombinasjon med bevacizumab.
 - Selv om Avadostudien støtter E2100 studien, er effektene av bevacizumab mer beskjedne. NBCG er usikker på hvor stor den reelle nytteeffekten av bevacizumab er i tillegg til taxan. Det kan heller ikke utelukkes at det er forskjeller i nytteeffekt mellom paclitaxel og docetaxel i kombinasjon med bevacizumab. Det kan også bemerkes at det er relativt stor forskjeller i singel drug effekt av paclitaxel og docetaxel i disse to studiene. Heterogeniteten gjør at vi ønsker å avvente Ribbon-studien (resultater sannsynligvis på SABCS 2008 eller i 2009..) før ny vurdering. Bevacizumab tas ikke

inn i de adjuvante retningslinjer i 2008.

- ∞ Helsedirektoratet har sendt ut brev til NBCG hvor det informeres om at både lapatinib og bevacizumab avventes endelig vurdering. Direktoratet ønsker å avvente vurdering av bevacizumab ved kolorektal kreft innen Nasjonalt Råd for Kvalitet og Prioritering, da det oppfattes at dette vil få betydning for lignende saker.
- ∞ **Pegylert liposomalt doxorubicin (PLD)(Caelyx).**
 - PLD har vist sammenlignbar effekt med doxorubicin i behandling av metastatisk brystkreft, men med en redusert risiko for hjertetoksisitet (O'Brien et al. Annals of Oncology 15: 440-449, 2004). Videre foreligger data som viser at PLD kan benyttes med tilfredsstillende sikkerhet ut over den dosebegrensingen som i dag benyttes på antracycliner (Safra et al. Annals of Oncology. 11: 1029-1033, 2000). NBCG ønsker å justere anbefalingene for cytostatisk behandling av metastatisk brystkreft, til å beskrive tydeligere PLD's potensielle gunstigere hjertetoksiske profil: **NBCG mener at PLD kan ha spesiell nytte der hvor det er viktig å ta hensyn til hjertetoksisitet på grunn av samtidige andre medisinske forhold, ved høye kumulative doser og ved HER2 positiv sykdom.**
- ∞ Fortsatt behandling med trastuzumab etter progresjon på trastuzumab-inneholdende behandling. På ASCO ble det rapportert to randomiserte studier som viste at trastuzumab i kombinasjon med lapatinib (EGF104900, O'Shaughnessy et al. PASC02008, Abs 1015, 44s) eller capecitabine (GBG-26/BIG3-05, von Minckwitz et al. PASC02008, Abs 1025, 47s) gav økt progresjonsfri overlevelse i forhold til lapatinib eller capecitabine alene.

Retningslinjer kirurgisk behandling

- ∞ Det er etter årets EBC møte startet en diskusjon om akseptable reseksjonrender i forbindelse med brystbevarende kirurgi. Turid Aas har begynt å se nærmere på litteraturen. Det er en del data som taler for at knappere avstand fra tumor til reseksjonsrender kan være akseptabelt, så fremt preparathåndtering og gjennomgangen av patolog holder høy kvalitet. Det ble bestemt at kirurgigruppen arbeider videre med nye retningslinjer, hvor både det kirurgiske aspektet og patologiaspektet tas med i vurderingen. Det regnes med at et forslag til eventuelt endrede retningslinjer er ferdig før Onkologisk Forum og vil sluttbehandles på Styringsgruppemøtet i den forbindelse. **Dagen retningslinjer gjelder inntil videre.**

Arvelig brystkreft

- ∞ **Status for våre retningslinjer for arvelig brystkreft knyttet til gentesting.**
- ∞ Arbeidsgruppen nedsatt av Helsedirektoratet har nå snart ferdigstilt rapporten vedrørende dette. Tross i at den ikke er endelig ferdigstilt, ble den distribuert på forhånd til styringsgruppemedlemmene, for best mulig orientering om status for prosessen. Leder for NGAK, Pål Møller, sendte ut på mail til styringsgruppen på forhånd forslag om følgende vedtak: *Vedrørende tilbud om gentest til alle nye syke med brystkreft. Tiltaket er livreddende og bør gjennomføres snarest. Norsk brystkreftgruppe (NBCG) har i samarbeid med Krefregisteret og Foreningen for brystkreftopererte etablert nasjonalt register for brystkreft. Det er lagt til Krefregisteret. NBCG forutsetter at resultat av gentest av nye syke journalføres, og ønsker at resultatet registreres i brystkrefregisteret. Opplysninger som trenges for de ønsker om evaluering som er fremmet, vil da være samlet der. Det vil også gi grunnlag for å evaluere om pasienter med genfeil adskiller seg på noen måte fra andre, inkludert effekt av ulike former behandling. En bør vurdere om opplysningene skjermes slik at opplysninger til tredjepart med personidentifikasjon av pasienten alltid krever samtykke fra*

pasienten eller etterlatte. En ønsker at ressurser til evaluering av effekt av denne typen intervensjon tilføres dette eksisterende nasjonale brystkreftregisteret for derved samtidig å styrke all klinisk brystkreftforskning.

Styringsgruppen ønsker å avvente rapportens ferdigstilling og distribusjon, før en endelig gjennomgang. Det ble derfor ikke oppfattet som riktig å ta stilling til noe vedtak slik prosessen nå står. NBCG har tidligere sendt brev til Helsedirektoratet, hvor vi ønsker at gentestingen blir gjennomført med prosjektorganisering, for best mulig å kunne evaluere effekten av et slikt tiltak. Rapporten konkluderer også med dette. NBCG synes likevel at prosessen har tatt lang tid. Når rapporten er ferdigstilt og vedtatt, mener vi at det er viktig at det legges opp til rask videre prosess i saken.

MR-mammae kapasitet i Norge.

- ∞ Det gjennomføres i Norge cirka 2000 undersøkelser per år. Per Skaane gjennomgikk en del bakgrunn knyttet til MR situasjonen i Norge i dag. Det er oppfattet at preoperativ staging, axillære lyfeknutemetastaser (uten påvist primærtumor), konflikt mellom nålebiopsi og UL, evaluering av preoperativ systemisk behandling, screening av høyrisikogrupper, mistanke om lokale residiver etter BCT, etter strålebehandling for Hodgkins lymfom, som områder hvor MR mammae har/kan ha en plass. MR-mammae indikasjoner skal nærmere defineres av gruppe utgått fra nbcg. Kapasitetsvurdering vil gjennomføres. Det vil innmeldes et eventuelt behov for økt kapasitet. Gruppen som skal vurdere dette består av Per Skaane, Turid Aas, Erik Wist.

NBCG hjemmeside – status

- ∞ NBCG nye nettside er på plass. Adressen er www.nbcg.no. Nettsiden har så langt fått god mottagelse.

Eventuelt

- ∞ Ingen saker.

Neste møte: I forbindelse med Onkologisk Forum: **19 november kl 17-20. AU fra 12.** Det bes om at Styringsgruppens medlemmer innmelder forslag til tema til vårt fagmøte på Onkologisk Forum snarest mulig og senest innen 31. august.

Oslo, 27. juni 2008

Erik Wist, sign
Leder NBCG

Bjørn Naume, sign
Sekretær NBCG