

Referat styringsgruppemøte NBCG

Tid: Torsdag **14. juni** kl. 17.00 – 20.00
Sted: Radisson Blu Airport Hotel

Til stede:

Erik Wist, Steinar Dahl, Torgunn Kursetgjerde, Bjørn Naume, Per Eystein Lønning (kun på AU via telefon), Turid Aas, Terje Risberg, Jarle Karlsen, Barbro Iversen, Hans E. Fjøsne, Helle Skjerven, Beate Boge, Gudbrand Skjøsberg, Berit Gravdehaug, Gunnar Tonvang, Kjetil Weyde, Viggo Funder, Ingvild Mjaaland, Ottar A. Bjerkeset, Elin Mortensen, Ellen Schlichting, Alf F. Rosenlund

Ikke til stede:

Astrid Dahlhaug, Steinar Lundgren, Jürgen Geisler, Helge Espelid

12-1. Referat fra forrige møte (vedlagt)

Godkjent. Lønning har avventet brev til Helseforetakene knyttet til bekymring om finansiering av reiser for legene til konferanser, men vil nå gjøre dette etter også å ha erfaring fra deltagelsesnivået på årets ASCO.

12-2. NBCG's økonomi og møter

Saldo per juni 2012 HD kontoen: 55.000,- *Vi har i etterkant fått tildelt kroner 250.000,- for 2012.*

Vår "egen" konto: 326.394,-

NBCGs åpne fagmøte avholdt dagen etter styringsgruppemøtet, den 15. juni, denne gangen i Store Auditorium Rikshospitalet. En stor takk til Moya Berli og Berit Aanerød (OF/OUS), som har bidratt med organiseringen av møtet. I alt 130 personer deltok på møtet. Fremdeles ønskes det at flere fra de andre helseregioner vil kunne være til stede på møtet. Veien videre bør diskuteres på novembermøtet.

12-3. NBCGs statutter. Behov for endringer?

Det ble fremlagt ønske om flere patologi/radiologi-representanter i Styringsgruppen. AU mener at Styringsgruppen ikke bør være større. En utvidelse bør i så fall diskuteres i en større sammenheng. Hvis noen øker representasjonen, må vi sannsynligvis redusere representasjonen fra andre. Det er bekymring for dette, da det er viktig med god bredde og dybde i representasjonen av kirurger og onkologer, noe som understøtter enhetlig behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft i Norge. Det ble enighet om å se nærmere på hvordan Styringsgruppen bør sammensettes frem til neste Styringsgruppemøte. Alle kan sende inn innspill til AU, deretter vil AU gjennomgå forslagene og fremlegge disse på neste møte.

Et forslag som kom opp rett i etterkant av møtet var at ansvarsgruppene i økt grad blir integrerte "undergrupper" i nbcg. Disse kan ha møte med AU 1-2 ganger i året, hvor agenda for møtet vil styres av hva som oppfattes viktig å gjennomgå/diskutere. Styringsgruppen beholder dagens sammensetning. Dette sikrer bedre integrasjon av fagfelt utenfor kirurgi/onkologi med NBCG's styringsgruppe, samtidig som det positive med dagens struktur kan beholdes.

Andre forslag mottas med takk.

12-4. Ny styringsgruppe og valg NBCG høsten 2012. Opprettelse av valgkomite.

Det er oppdaget et par skrivefeil i statuttene, som rettes opp til neste møte. (Det skal stå Universitetssykehusrepresentantene i stedet for Universitetsrepresentantene. Genetiker skal ut. Se avsnitt før

Norsk Bryst Cancer Gruppe – NBCG

Leder: Erik Wist, Avd for Kreftbehandling, OUS, Ullevål, 23015956, erik.wist@medisin.uio.no

Sekretær: Bjørn Naume, Avd for Kreftbehandling, OUS, Radiumhospitalet, 22934000, bn@ous-hf.no

”Mandat/arbeidsoppgaver for NBCGs styringsgruppemøte” i Statuttene.) Det sendes ut informasjon omkring valg av styringsgruppe etter sommerferien.

Følgende valgkomite ble oppnevnt: Hans Fjøsne, Jürgen Geisler, Beate Boge.

12-5. Status avsluttede protokoller

- **NBCG VI Neoadjuvant (Neotax-studien) (Lønning).** NBCG VI Neoadjuvant (Neotax-studien) (Lønning). Neoadjuvant studie, avsluttet inklusjon i 2002. Modne follow up data. Målsetningen er å avdekke primærtumorfaktorer som predikerer respons/resistens mot epirubicin og/eller paclitaxel. Ny publikasjon fra studien knyttet til MDM2 er publisert i PloSOne i år (Chrisantar et al). Randi Ruud Mathiesen har submittert et manuskript om DTC- og CTC-resultater på de inkluderte pasienter.
- **HERA (Wist).** Det er sett på graviditeter under og etter adjuvant trastuzumab. Ingen komplikasjoner/misdannelser (BCRT Hatem et al 2012). I tillegg er det ingen forskjell i CNS metastaser mellom armene i studien. (abstract SABCS 2011).
- **NBCGX (Weetax vs threetax)(Wist).** Weekly Taxol® plus Xeloda® versus Taxotere® every three weeks plus Xeloda® in the treatment of metastatic breast cancer. 38 inkluderte pasienter. Livskvalitetsresultater. resultatene er nå publisert (Wist EA, Mjaaland I, Løkkevik E, Sommer HH. J Oncol. 2012;2012:862921. Epub 2012.)

12-6. 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 1128 pasienter ble inkludert. De deskriptive resultatene fra studien er nå skrevet sammen til en publikasjon som submittes meget snart (Synnestvedt et al). Resultatene viser at DTC forsvinner hos cirka ¾ av pasientene etter docetaxel-behandlingen og at pasienter med lobulære carcinomer har signifikant oftere persisterende DTC etter docetaxelbehandling, sammenlignet med pasienter med ductale carcinomer.
- **Status NOWAC-studien.** Prosjektet går jevnt fremover og her følger noe informasjon om de viktigste fremstøtene (fra Eiliv Lund).

Gen ekspresjon i blod hos biopsi pasienter og kontroller

Forsker Vanessa Dumeaux har ferdig stilt et manuskript om gen ekspresjon på diagnosetidspunktet. Hun har brukt en test-retest model. Hovedfunnet er at det er mange gener som er ulikt uttrykt på diagnose tidspunktet. Mange tilhører immun systemet og er nedregulert. Resultatene er meget interessante og vil bli sendt til medlemmer av biopsi gruppen når vi vet hva Innova sier om patentering av gen listen som vi har funnet. Manus er derfor ikke spredd foreløpig. Kostnadene belastes TICE prosjektet.

Genekspresjon i brystkreft vev

Laboratoriet ved genetisk avd, Radiumhospitalet, har nettopp fullført ekstraksjonen av RNA og DNA fra 305 biopsier og like mange kontroller. RNA vil i neste uke bringes til NTNU der de vil kjøre mikroarray på gen ekspresjon i løpet av sommer-høst. Kostnadene er dekket gjennom TICE og helse Nord. Tumor DNA og normalt brystvev DNA fra friske kvinner vil analyseres ved avdeling for genetikk, Radiumhospitalet. som vil stå ansvarlig for analysene.

microRNA i blod til pasienter og kontroller

Vi har undersøkt mulighetene for å gjøre analyser ved deep sequencing plattformen ved OUS. Det har gått langsomt å få til nødvendige piloter. Vi venter på at NTNU kan tilby oss samme analyser. Vi vil så innhente kostnadsoverslag fra begge lab'er. Et tredje alternativ er å lage chip analyser ved Exicon i Danmark, noe UNN har gode erfaringer med. Vi har søkt om finansiering i NFR.

Vi ser for oss mange spennende analyser i året som kommer.

- **NBCG12 (ALTTO)** 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 (Sætersdal). Inklusjon i studien er avsluttet. Ingen data forventes presentert i 2012.
- **NBCG13 (NeoALTTO)(Naume)** Preoperativ "ALTTO"-studie. OUS, Ullevål og Radiumhospitalet deltar i studien. Studien viser at kombinasjon av lapatinib og trastuzumab (to HER2-rettede behandlingsprinsipper) nær doubler patologisk komplett remisjonsrate i kombinasjon med kjemoterapi, sammenlignet med bruk av kun en HER2 rettet behandling i kombinasjon med kjemoterapi. Resultatene av behandlingsarmene versus pCR er publisert i The Lancet i 2012. Det gjøres forberedelser for å analysere dataene mot p95 (IHC), genekspresjonsanalyser/RNA seq og DNA analyser.
- **EBBA2 studien (NBCG14)**(Inger Thune) Fysisk aktivitet etter brystkreft. Studie av påvirkning av metabolsk profil, hormonnivå og eventuelt tilbakefall. Cirka 600 pasienter skal inkluderes, ved tilfredsstillende pilotundersøkelse. Studien har nå inkludert 59 pasienter så langt. Piloten vil gjøres opp når 55 har gjennomført perioden som inkluderer intervensjon (eller kontroll). Deretter vil en gå videre med randomisering av i alt 600 pasienter (inkludert pilot).
- **Andre relevante norske ikke-NBCG studier**
 - NeoAva (OUS) Neoadjuvant randomisert studie med bevacizumab (Avastin). Biopsier, MR. 147 pasienter er så langt inkludert. Studien stoppes for inklusjon i slutten av juni 2012.
 - DoseDense (HUS) 4 runder epirubicin etterfulgt av taxotere annenhver uke. Biopsier, MR. Ny status foreligger ikke p.t.
 - Algetastudien BC1-9 (OUS) Ble lukket for inklusjon tidlig i 2011. Endokrint resistente pasienter med skjelettmetastaser som ikke har behandlingstrengende viscerale metastaser ble inkludert. Fase 2 studie. Pasientene fikk injeksjoner med alfaradin (ben-søkende alfa-emitter). Resultatene analyseres nå og publikasjon planlegges, som inkluderer PET respons.
 - Everolimus: CRAD001YIC04 (NBCG 16). Everolimus i kombinasjon med Aromasin for pasienter som tidligere har progrediert på non-steroidal AI. Early access program. Toksisitet er endepunkt. Vil gå frem til ultimo oktober 2012. Deretter regnes det med at medikamentet blir godkjent. Alle regioner deltar. 11 pasienter inkludert så langt.
 - TH3RESA studien (OUS)(T-DM1) Randomisert 3. linje studie av pasienter med metastatisk HER2 positiv sykdom, som har tidligere har mottatt/progrediert på antracyclin, taxan, capecitabine, trastuzumab og lapatinib. Pasientene randomiseres mellom physicians choice og T-DM1 (trastuzumab-emasine) OUS inkluderer pasienter. Første pasient er inkludert. Pasienter kan henvises med tanke på deltagelse.
 - SafeHER. Adjuvant Herceptin subcutant. OUS, SUS og SS deltar i studien. Enarmet studie. Utprøving av subcutan og etter hvert selvadministrert injeksjon av trastuzumab (adjuvant).
 - Hypofraksjonert strålebehandling (SUS, Sørlandet SH). Studie av 2.67 Gy x 15 vs 2 Gy x 25 mot bryst etter BCT. Primært endepunkt er toksisitet. Sentra i Danmark (DBCG studie), Tyskland og Norge. Nettopp oppstartet.
- **12-7. Nye protokoller i oppstartsfasen**
 - RAST studien (NBCG15). Utvelgelse av pasienter med meget god prognose ut i fra primærtumoranalyser (VI, HER2, Ki67 og Grad, kontrollert også med Oncotype Dx for de første 100 pasientene), som ikke mottar adjuvant systemisk

behandling. Studien er innsendt til REK. Svar foreligger ikke ennå. Videre arbeid med oppstart av studien vil skje etter sommeren.

- ICORG 12-10. TH vs THL (PI i Norge Sætersdal). 1. linje metastatisk HER2 positive. Paclitaxel + trastuzumab vs paclitaxel + trastuzumab + lapatinib. Foreløpig kun OUS som deltar. Studien venter på godkjenning fra REK. Det er fint om andre sykehus vil delta i studien. Kontakt Anna Sætersdal OUS eller undertegnede.

12-8. Nye protokoller? Ingen ble presentert.

12-10. Blåboka/Nasjonalt handlingsprogram/helsedirektoratet

- Ny revisjon av handlingsprogrammet er ferdigstilt. Revidert nasjonalt handlingsprogram publiseres 19.06 på Helsebiblioteket. NBCG vil endre oppbygningen av blåboka tilsvarende nasjonalt handlingsprogram, slik at det kan lette senere revisjoner. Innspill til justeringer av blåboka/nasjonalt handlingsprogram kan sendes sekretæren.
- Status mot SHDir
Pasientinformasjon på Helsebiblioteket. Det ble referert at det ligger ikke oppdatert/uriktige pasientinformasjoner på Helsebiblioteket. Det er sendt inn brev til HD vedrørende dette, som er tatt til følge.
- Status for helseøkonomisk analyse av Lapatinib og Eribulin. Ingen møter har kommet på plass ennå. Det var forsøk på å få i stand møte om lapatinib tidligere i år, men man fant ikke et tidspunkt som var passende. Siden har det ikke kommet ny forespørsel. (*Sekretærs anmerkning i ettertid: det er i etterkant kommet ny forespørsel om nytt møte fra Kunnskapssenteret*). Vi vet intet om plan om vurdering av Eribulin.
- Forespørsel fra Kunnskapssenteret om vurdering av nye diagnostiske tester (molekylære analyser som Oncotype Dx, Mammaprint etc). Bjørn svarer at vi ikke benytter dette foreløpig i Norge.
- Liten justering i kapitlet om sarcomatoide tumores. Det er gjort en ørliten justering i dette kapitlet. Ellers fremkom det ønske om å se gjennom formuleringene i kapitlet som gjelder biopsier. Det bes om tilbakemelding fra Styringsgrupped medlemmene om dette, slik at AU kan ta dette videre mot forfatterne av dette kapitlet.

Sekretærs anmerkning: I etterkant er innspill fra Barbro Iversen videresendt til Kirsten Sundby Hall (OUS, en av forfatterne).

12-9. Nasjonal database – status

NBCR status. Vurdering av hørings svar fra prosjektstyret på Kreftregisterets utkast til retningslinjer for samarbeid mellom Kreftregisteret og kvalitetsregistrenes referansegrupper. Registrering i NBCR er nå oppstartet på 9 sykehus. Målet er at alle sykehus er i gang innen utgangen av 2012. Det er tillaget et forslag til struktur/organisering av referansegrupper for kvalitetsregistrene i Kreftregisteret, som er sendt ut på høring. Det er skrevet et høringsutkast (Kåresen m fl). NBCG støtter det høringsutkastet som foreligger, dette vil meddeles Kåresen. Vi mener at vi ikke kan foreslå sammensetning av styringsgruppe/referansegruppe før strukturen og vedtekter for NBCR og referansegruppens organisering er besluttet. Men det er naturlig for NBCG å ta utgangspunkt i den representasjonsstruktur NBCG allerede har, og hvor representanter for NBCG også kan ha tilleggsfunksjon i NBCR's referansegruppe på samme måte.

Status for oppbygning av NBCR radiologi (Iversen). Dette arbeidet pågår ennå, vil ferdigstilles til høsten.

Norsk Bryst Cancer Gruppe – NBCG

Leder: Erik Wist, Avd for Kreftbehandling, OUS, Ullevål, 23015956, erik.wist@medisin.uio.no

Sekretær: Bjørn Naume, Avd for Kreftbehandling, OUS, Radiumhospitalet, 22934000, bn@ous-hf.no

12-11. Rapport fra/innspill til ansvarsgruppene

HER2 retningslinjer er oppdatert fra Patologigruppen. NBCG vil forholde seg til grensene i de store kliniske studiene av trastuzumab i adjuvant, for hvem som skal tilbys trastuzumab i klinisk rutine: IHC3+ = komplett og kraftig membranfarging av $\geq 10\%$ av de undersøkte celler og/eller ISH ratio HER2/cetromer 17 ≥ 2.0 . Konferer for øvrig den utsendte oppdatering fra Patologigruppen.

Ki67. Det er registrert Ki67 svar på 450 tumores utført etter de retningslinjer som foreligger for Ki67, fra Universitetssykehusene. Godt samsvar i Ki67 analysene mellom forskjellige SH, men $>70\%$ har $>15\%$ Ki67 index, som tilsier at de vil bli klassifisert som LumB, i henhold til Cheang et al. Dette er klart høyere enn forventet. Dette vil studeres nærmere før endelig konklusjon, inkludert oversikt over pN status, Grad, HR, etc for pasientene som er undersøkt. Spørsmålet er i hvilken grad dette bør påvirke innslagspunktet for hhv kjemoterapi for pN0 pasientene og taxanbehandling for pN+ pasienter.

Sekretærs anmerkning: I ettertid er det kommet informasjon fra Elin Mortensen om at de analyserte prøvene alle er fra pasienter med pN+ status Det er sendt ut en forespørsel om det kan gjøres en lignende analyse av pN0 pasienter før vi vurderer resultatene i sammenheng. .

12-12. Lokoregional stråleterapi

Status for revisjon av kapitlet om strålebehandling. Det er gjort en gjennomgang av stråleterapikapitlet av Stråleterapigruppen (I Mjaaland, E Wist, HP Eikesdal, B Naume). Det er foretatt mindre endringer i kapitlet, hvor det ikke er endret grunnlag for strålebehandling. Det er tatt inn et avsnitt som omtaler hypofraksjonert strålebehandling. Det foreligger fire randomiserte studier som har testet hypofraksjonert strålebehandling etter brystbevarende kirurgi med helt sammenlignbare residivfrekvenser i bryst som standard fraksjonering (S.M. Bentzen et al, Lancet Oncol, 9 (2008), pp. 331–341; S.M. Bentzen et al., Lancet, 371 (2008), pp. 1098–1107; J.R. Owen et al, Lancet Oncol, 7 (2006), pp. 467–471; T.J. Whelan et al, N Engl J Med, 362 (2010), pp. 513–520). I tillegg er det så langt rapportert tilfredsstillende kosmetisk resultat (oversikt i Smith et al., Int J Radiat Oncol Biol Phys., 2011 Sep 1;81(1):59-68). Resultatene er så entydig at ASTRO mener det er grunnlag for å kunne benytte 42.5 Gy/16 fraksjoner for pasienter med følgende karakteristika (i tråd med dokumentasjonsgrunnlaget i studiene)(Smith et al., Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011 Sep 1;81(1):59-68):

- alder >50 år
- pT1-2pN0
- ikke indikasjon for kjemoterapi
- boost ikke nødvendig

Da observasjonstidene i studiene ikke ennå kan utelukke kardiovaskulære effekter etter 10 år, anbefaler ASTRO at hjertet ekskluderes fra strålefeltene ved hypofraksjonert behandling. Det har også vært anført at grad 3 tumores kan være bedre tjent med standard fraksjonering, men konklusjon vedrørende dette avventes til ytterligere data foreligger.

NBCG mener det er ønskelig med ytterligere observasjonstid før en tar stilling til hypofraksjonert RT som rutinebehandling. Men det oppfattes at hypofraksjonert RT kan vurderes i situasjoner hvor gjennomførbarheten av standard fraksjonering er vanskeliggjort.

12-13. NBCG's retningslinjer for kirurgisk behandling

Forslag til revisjon av kirurgikapitlet ble fremlagt, diskutert og følgende ble vedtatt:

- **Brystbevarende kirurgi.**

Det er enighet om å **utvide og presisere grunnlaget for brystbevarende kirurgi** med følgende begrensninger:

Kontraindikasjoner for brystbevarende operasjon:

- Tidligere strålebehandling mot bryst eller brystvegg
- Gravide der strålebehandling skal gjennomføres i svangerskapet
- **To eller flere primære tumores i forskjellige sektorer i brystet. Dersom det er to eller flere tumores i samme kvadrant eller i samme sektor, kan brystbevarende operasjon gjennomføres.**
- Diffuse suspekterte mikroforkalkninger på mammografi
- Utbredt sykdom som ikke kan fjernes ved en lokal incisjon med et tilfredsstillende kosmetisk resultat
- Ikke frie reseksjonsrender der rereseksjon ikke er aktuelt.
- Pasienter der strålebehandling ikke lar seg gjennomføre (hjertesykdom eller thoraxmalformasjon e.a.)

Understøttende referanser: 1) NCCN Guidelines. 2) Practice Guideline for the Breast Conservation Therapy in the Management of Invasive Breast Carcinoma. J Am Coll Surg 2007;205:362-6, 3) Litiere et al. Lancet Oncology 2012, 13, 412-9

Relative kontraindikasjoner:

- Aktiv bindevevssykdom som affiserer hud (f.eks. sklerodermi og lupus)
- **Tumores større enn 5 cm** (disse skal til neoadjuvant behandling)
- Stor tumor i et lite bryst
- Bryststørrelse: Svært store bryst kan være problematisk å bestråle

Flere studier har vist at unge kvinner behandlet med BCT, har økt risiko for ipsilateralt brystrecidiv. Familiær og arvelig brystkreft forekommer oftere hos unge kvinner og vil derved kunne vanskeliggjøre vurdering av alder og behandling med tanke på prognose (Golshan M et al. The prevalence of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in young women with breast cancer undergoing breast-conserving therapy. Am J Surg 2006;192:58-62). Overlevelse for unge kvinner er lik uansett mastektomi eller BCT (Kroman N et al. Effect of breast-conserving therapy versus radical mastectomy on prognosis for young women with breast carcinoma. Cancer 2004;100:688-93)

- **Makroskopisk positiv SN i axille ved brystbevarende kirurgi:**

Det refereres avsnitt i referat fra Styringsgruppen juni 2011:

ACSOG studien Z0011 ble nylig publisert (Giuliano et al, JAMA 2011; 305(6)). Studien randomiserte 891 pasienter (med klinisk negativ axille og T1/2 tumor) som gjennomgikk BCT og SN diagnostikk mellom 1999 og 2004. Pasienter med positiv SN (< 3 affiserte) ble randomisert til 1) axilleglandeltoilette eller 2) ingen ytterligere axillekirurgi. Tilnærmet alle pasienter (96.5 %) fikk systemisk adjuvant behandling, og alle fikk postoperativ strålebehandling mot brystet (tangentialfeltbestråling). Etter 6.3 år median FU viste resultatene at det ikke var noen forskjell i residivhyppighet

eller overlevelse, selv om det var tilleggsfunn i axillepreparatet (non-SN) i 27.4% av tilfellene. Denne studien understøttes av flere retrospektive analyser (ikke randomiserte), som viser meget lav lokal residivfrekvens ved positiv SN uten axilledisseksjon (Naik et al Ann Surg 2004, Bilimoria et al 2009, Galimberti et al 2010, Spiguel et al 2011).

Disse data ble diskutert på ny. Det er ikke fremkommet noen nye data, men i USA er Z0011 studien implementert som grunnlag for håndtering av axille der pasienter tilfredsstillt kriteriene i denne studien. **NBCG mener at selv om axilleglandeltoilette fremdeles oppfattes som gullstandard ved påvist makrometastase i SN, åpnes det for å utelate axilletoilette ved 1 eller 2 positive SN dersom alle følgende kriterier er oppfylt:**

- **Postmenopausal (de fleste pasienter i Z0011)**
- **ER+ (de fleste pasienter i Z0011)**
- **Planlagt systemisk adjuvant behandling**
- **T1/T2 tumor**
- **Klinisk negativ axille**
- **Planlagt BCT med ekstern helbrystbeståling**
- **Ingen perinodal vekst**
- **Ikke preoperativ kjemoterapi**

Pasienter som har makroskopisk tumorinfiltrasjon i SN vil uansett motta strålebehandling mot regionale lymfeknutestasjoner (axille, periclaviculært område) i tillegg til brystet. De gjeldende kriterier for strålebehandling av pN+ status benyttes for å vurdere behandlingen av disse pasientene. Dette betyr at axillenivå 1-2 også inkluderes i strålefeltet som følge av at <10 axillære lymfeknuter er fjernet.

- **Intramammær lymfeknutemetastase**
 - Nye oversikter konkluderer med at dette ikke er nødvendig med axilletoilette ut over hva det for øvrig er indikasjon for (på bakgrunn av SN og sykdomssituasjon for øvrig)
- **Axillemetastase(r) uten påvist primærtumor i bryst**
 - Brystet bør behandles som del av den lokoregionale behandling (strålebehandling, evt kirurgi i tillegg)
- Ny anbefaling for rekonstruksjon er ferdigstilt og vil inkorporeres i det nye kirurgikapitlet som utarbeides.
- Subcutant mastectomerte BRCA genbærere. Det er ikke indikasjon for å gjennomføre billediagnostikk i oppfølgingen av subcutant mastectomerte BRCA genbærere.

12-14. NBCG's retningslinjer for adjuvant behandling

Behov for endringer?

- **Bisfosfonater i adjuvant.** Det er publisert/presentert data fra flere studier som har funnet gunstige effekter av å benytte spesielt zoledronsyre som del av adjuvant behandling ved brystkreft dersom det foreligger postmenopausal status. Alle, bortsett fra en studie (E-ZO-FAST), viser dette (Coleman R, et al. N Engl J Med. 2011;365:1396-1405. Gnant M, et al. SABCs 2011. Abstract S1-2., De Boer R, et al. SABCs 2011. Abstract S1-3, Paterson A, et al. SABCs 2011. Abstract S2-3, Mobus V, et al. SABCs 2011. Abstract S2-4, Brufsky A, et al. Cancer. 2012 Mar 1;118(5):1192-201), Llombart A, et al. Ann Oncol. 2010; 21:2188-94).

Gnant et al (ABCSG12) fant både bedret DFS og OS for premenopausale pasienter som kun fikk adjuvant endokrin behandling (ingen kjemoterapi, god prognosegruppe), men hvor denne behandlingen inkluderte både goserelin og enten tamoxifen eller anastrozole (Gnant et al NEJM 2009, Gnant et al Lancet Oncol 2011). Azure studien, som også inkluderte bruk av kjemoterapi til de fleste av pasientene, samt endokrin behandling til alle de ER positive (cirka 80%), viste ingen effekt av zoledronsyre dersom alle pasientene ble analysert (Coleman et al NEJM 2011). På ASCO2012 ble det presentert ytterligere resultater fra denne studien, som viste at sikkert postmenopausale pasienter (definert i studien som 5 år uten menstruasjon) hadde signifikant nytte av zoledronsyre, dette gjelder både for invasiv DFS (HR 0.75) og OS (HR 0.76). Derimot var det ugunstige effekter av å benytte zoledronsyre på pre/perimenopausale pasienter. Dette var som følge av økt risiko for ekstraossøse metastaser hos premenopausale (HR 1.32). Hos postmenopausale beskyttet zoledronsyre for slike metastaser (HR 0.70). Det synes ikke å være noen forskjell mellom post og premenopausale pasienter i effektene av zoledronsyre på å hindre benmetastaser. To metaanalyser av effektene av zoledronsyre/bisfosfonater ble også presentert på samme møte, hvor det ble funnet at for postmenopausale pasienter reduserte zoledronsyre risikoen tilbakefall med 19-24% hos postmenopausale pasienter (Gregory et al., Vidal et al).

For postmenopausale pasienter foreligger det nå god samlet dokumentasjon for at zoledronsyre gir adjuvante tilleggseffekter. Denne gruppen får også regelmessig aromatasehemmere, som gir negativ effekt på bentetthet. NBCG mener derfor det er grunnlag for å anbefale rutinemessig bruk av zoledronsyre hver 6. måned i 5 år hos postmenopausale pasienter hvor det er indikasjon for systemisk adjuvant behandling. Dette sikrer optimal behelse og bidrar til redusert tilbakefallshyppighet. Pasienter som mottar zoledronsyre som del av adjuvant behandling trenger ikke å gjøre rutinemessige bentetthetsundersøkelser.

Det vil ferdigstilles endelige retningslinjer som inkorporeres i kapitlet omhandlende retningslinjer for adjuvant behandling.

- Det er publisert en adjuvant studie som viser helt sammenlignbare resultater ved bruk av TAC (Docetaxel 75mg/m² – Doxorubicin 50mg/m² – Cyclophosphamide 500 mg/m²) som ved bruk av AC x 4 (60/600 mg/m²) etterfulgt av docetaxel (100 mg/m²) x 4 (Eiermann W et al. JCO 2012;29:3877-3884). I tillegg ble det presentert en studie på ASCO 2012 som viste at TAC i adjuvant er likeverdig med dosedense regimer som inkluderer AC og taxan i sekvens (NSABP-B38). For HER2 positive pasienter viste BCIRG 006 studien at å erstatte antracyclin med cisplatin i adjuvant behandling som inkluderer trastuzumab (TCH) kan gjøres med redusert hjertetoksisitet og god effekt på sykdomsfri overlevelse (Slamon et al. NEJM 2011).

NBCGs vurdering:

Ved HER2 negativ status og grunnlag for å benytte taxan, åpnes for at TAC (dosering som over) x 6 hver 3 uke kan være et alternativ til dagens behandlingsregime.

TCH x 6 hver 3. uke (docetaxel 75mg/m² + carboplatin (AUC 6 mg/ml/min) + standard trastuzumab), kan benyttes ved behandling av HER2 positive når det er klare motforestillinger/ kontraindikasjoner mot å gi antracycliner.

Begge disse behandlingsregimer vil kommenteres i våre adjuvante behandlingsretningslinjer.

- Neoadjuvant behandling – bør det gis noen anbefalinger om hvordan responsevaluering skal skje? Innspill fra Dahlhaug. Dette ble ikke diskutert (tidsnød), men responsevaluering ved neoadjuvant behandling er fra kur til kur en klinisk vurdering (inkludert palapatoriske mål hvis disse oppfattes å gi informasjon). Grunnlag for billeddiagnostikk er først og fremst ved tvil om effekt av den pågående behandling (progresjon/ingen effekt). I alle andre tilfeller vil det være grunnlag for å fortsette den planlagte behandling, i tråd med våre retningslinjer for preoperativ behandling (kfr dette kapittel i Blåboka).
- Liten typografisk justering av tabellarisk oversikt over retningslinjer for adjuvant behandling er rettet.

12-15. NBCG's retningslinjer for behandling av residiv/metastaser

- Status Halaven (eribulin). **Ingen kost/nytte vurdering er gjort ennå (Kunnskapssenteret har ikke signalisert noe til NBCG, men NBCG har "meldt inn medikamentet"). Obs dosering i publikasjon (1.4 mg/m²) er forskjellig fra i felleskatalog (1.23 mg/m²) Eribulin mesylate vs eribulin er årsaken. Blåboka's dosering korrigeres til i henhold til felleskatalogen.**
- **Gjennomgang av konklusjoner fra konsensuskonferansen for behandling av metastatisk brystkreft i Lisboa november 2012. Diskusjon/gjennomgang avventes til nøyere vurdering av publikasjonen fra møtet.**
- Behov for endringer i anbefalingene om bisfosfonatbehandling ved skjelettmetastaser? **Denosumab (Xgeva)** gitt hver 28 dag (subcutant) har vist seg å gi mindre skjelettrelaterte hendelser enn zoledronsyre (Stopeck et al. JCO 2010; 28:5132-5139). Bruk av denosumab vil inkluderes som behandlingsopsjon ved indikasjon for benstyrkende behandling ved skjelettmetastaser (kfr kapitlet om behandling av skjelettmetastaser i Blåboka). Det må søkes om refusjon på paragraf 3.

12-16. Status SBG (Scandinavian Breast Group), EBCTCG, BIG. Det ble ikke tid til å gjennomgå dette.

12-17. NBCGs hjemmeside – status

Fortsatt er nbcg's hjemmeside meget godt besøkt, med mellom 3-4000 besøk per måned.

12-18. Eventuelt

Det minnes om neste styringsgruppemøte den 21. november, og Onkologisk Forum den 22. og 23. november, i Trondheim.

Oslo 22. august 2012

Erik Wist, sign
Leder NBCG

Bjørn Naume, sign
Sekretær NBCG

