

Referat styringsgruppemøte

Tid: 19. november 2008 kl. 17.00 – 20.00
Sted: SAS Radisson Hotel Royal

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, Jürgen Geisler, Terje Risberg, Elin Mortensen, Trygve Nybø, Geirfinn Vagstad, Alf F. Rosenlund, Rolf Kåresen, Jarle Karlsen (for Steinar Lundgren)

Ikke tilstede: Ole Kristian Andersen, Helle Skjerven, Pål Møller

Referat fra forrige møte

Godkjent.

NBCG's økonomi og regionsmøter

Prosjektnummer 87016001	kr. 179781,76
Prosjektnummer 87016002	kr. 58 546,41
Prosjektnummer 87016003	kr. 52 000,00
Prosjektnummer 87016004	kr. 58894,00
Til sammen	kr. 354 419,63

Regionsmøter:

HelseMidt: April (fjorårets sponsor)
HelseNord: Vil avholdes 17. desember
Helse SørØst: Ble avholdt 13. juni
HelseVest: Vil avholdes 4. desember

Status avsluttede protokoller

- Sammenskrivning av NBCG 1-3 (Fjøsne). 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. Manuskriptet er nesten ferdigskrevet. Sendes ilt ca 2 mnd.
- 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 nå publisert (Chrisantar et al, PLOS one, 2008). Arbeidet ble presentert på faggruppemøtet under Onkologisk Forum dagen etter.

- HERA (Wist): Siste opplysningene vi kjenner til taler for at oppdatering (2 års-trastuzumab armen) ventes først å bli presentert i 2011.
- 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, men hvor hvor det likevel var mulig å kunne oppnå det sekundære målet: å gjennomføre en livskvalitetssammenligning mellom armene (beregnet at 36 pasienter må inkluderes for dette formål). Resultatene er nå gjort opp. Ingen signifikant forskjell i global QOL. Litt forskjell i pain, obtipasjon mot slutten av observasjonstiden. Presenteres av Wist på faggruppemøtet. Ingen forskjell på median time to treatment failure. Behandlingen ble stoppet like ofte pga toxisitet som pga progresjon i begge armene. En overlevelsesanalyse viste at WeeTax gav bedre totaloverlevelse enn ThreeTax, men dette resultatet kan ha flere årsaker, inkludert årsaker som ikke har noe med medikamenteffektivitet å gjøre.

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 inkludert (1131 totalt, men 3 er i ettertid ekskludert), 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 november 2008: 208. Kontroller for 150 pasienter + 31 pasienter tilhørende Oslo2 er samlet inn til nå. Vi har for disse pasientene 567 matchete kontroller tilhørende Kvinner og kreft. Januar 2009 samles kontroller for høstsemesteret.

Supplerende informasjon fra prosjektleder Eiliv Lund: Innsamlingen har omtrent den fremdrift som ble skissert i prosjektplanene med 100-125 biopsier pr. år. Dette skyldes stor entusiasme fra en del sykehus. Vi vil vurdere å ta en ny runde med de som ikke deltar for å se om det er mulig å få det i gang. Innsamlingen av normalvev er foreløpig stoppet pga omlegging til digital screening i Tromsø (ressurskrevende). For hver pasient trekker det fire kontroller som får tilsendt informasjonsbrev, spørreskjema og blodtaksingsutstyr. Vi har ca 70% deltagelse. Dette gjennomføres også for de av

Kvinner og kreft pasientene der biopsien fryses i flytende nitrogen på Ullevål som del av Oslo2. Finansieringen er nå sikret ut innsamlingsperioden ved en bevilgning fra ERC - EU med tittel "Transcriptomics in cancer epidemiology". Et sett av blodprøver fra de første pasientene med to kontroller til ble i oktober sendt til AROS ved Aarhus universitet som renfremstilte mRNA og miRNA. RNAet er så sendt til Centre National du Genotype, CNG, for mikroarray analyser og senere evt Solexa analyser. Vi vil starte med et Illumina chip for microRNA og fortsette med et mRNA chip. Analysene av microRNA bør være ferdig over nyttår, men det er behov for en del metodeutvikling. Valget av CNG skyldes både de lave kostnadene og dets fremskutte posisjon i europeisk genom forskning.

- NBCG12 (ALTTO) (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. Deltagende sykehus: UUS, Radiumhospitalet, UNN. (Førde er er ikke lenger deltagende senter). Inklusjonsstatus per 16. november 2008: DNR 15, UUS 6, UNN screener sin første. Det er lagt opp til å kunne åpne for docetaxel i armene hvor nå paclitaxel benyttes, må avvente endelig beslutning i styringsgruppen for studien.
- NBCG13 (NeoALTTO). Preoperativ "ALTTO"-studie. (Naume). UUS og RR deltar i studien. Studien er nylig oppstartet internasjonalt. Alle godkjenninger foreligger. Studien ble i november formelt åpnet i Norge.
- Andre relevante norske ikke-NBCG studier
 - NeoAva (UUS og DNR): Neoadjuvant randomisert studie med bevacizumab (Avastin). Biopsier, MR. Nylig oppstartet. 3 pasienter inkludert. Inkluderer også en substudie, NeoBCT, hvor det hos lokalavanserte pasienter vil utføres SN inngrep før systembehandlingen oppstartes, samt at et sikkerheten av brystbevarende inngrep vil studeres.
 - DoseDense (HUS): 4 runder epirubicin etterfulgt av taxotere annenhver uke. Biopsier, MR. 10 pasienter inkludert

Nye protokoller?

- Sole-studien. Etter 5 års adjuvant hormonbehandling, postmenopausale pasienter. Studie hvor en ønsker å avdekke om aromatasehemmerbehandling med 3 måneders intervaller hvor en ikke får aromatasehemmer, påvirker residivfri overlevelse i forhold til kontinuerlig bruk av aromatasehemmer. Internasjonal studie. Det er i utgangspunktet ikke valgt å gå inn i denne studien fra NBCGs side, men hvis det er noen som er interessert i å delta i studien, er de velkommen til det.
- "A randomized, multicenter, phase III open-label study of the efficacy and safety of trastuzumab-MCC-DM1 vs. capecitabine + lapatinib in patients with HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer who have received prior trastuzumab-based therapy". Er ennå under vurdering.

Nasjonal database – status

- NBCR – er nå klar til å ta skrittet mot fullskala uttesting. Alle skjemaene er kvalitetskontrollert. Følgende kan oppsummeres:

- 379 kirurgiske pasienter registrert på UUS per 30.09.08
 - 120 kirurgiske pasienter i Sykehuset i Vestfold (Tønsberg)
 - Onkologimodulene testes på UUS og DNR. Cirka 30 pasienter inne
 - Standard patologibesvarelse utarbeidet i samarbeid Patologiforening og NBCG og vil bli programmert sammen med NBCR
 - Hoveddatabasen klar til test primo februar 2009 under forutsetning av programmerer kapasitet
 - Integrasjon mot EPJ ferdigstilles februar 2009 under forutsetning av programmerer kapasitet
 - Første online sykehus i drift april 2009 (3 mnd etter plan)
 - Alle behandlingenheter inne online 01.01.10 (etter plan?)
 - Første landsdekkende rapporter høsten 2010
- Avtaleutkast mellom Kreftregisteret og NBCG foreligger (konferer vedlegg). Det legges opp til å definere kontaktperson ved hvert sykehus som behandler brystkreft, - eventuelt to på steder med større aktivitet (kir/onk). Det er ønskelig at Kreftregisteret melder ut om at kreftmeldingene skal fylles ut, i tråd med forskriftene, men i tillegg bør det bearbeides lokalt av kontaktperson.

Økonomi: Det foreligger ingen spesifikk post på statsbudsjettet knyttet til nasjonale databaser. Driften er en utfordring for Kreftregisteret. Slik informasjonen rundt nasjonale databaser i dag tolkes, er det helseregionene som vil være ansvarlig for at registrering av opplysninger/data i nasjonale databaser tilgodeses med de nødvendige økonomiske ressurser. Kåresen følger opp dette videre, etter samtaler med Kreftregisteret, hvor det kan være aktuelt å koordinere uttalelser som innspill til revidert statsbudsjett.

Underliggende IT system (KREMT) for NBCR ble ferdigstilt på Kreftregisteret i mai 08. Planen er å implementere NBCR trinnvis i løpet av første halvår 2009, med mål om å være landsdekkende høsten 2009. Det kreves et arbeid mot hvert sykehus sine IT avdelinger, for i første omgang å få lagt inn "kremt" på sykehusserverne.

Status nasjonalt handlingsprogram

- Det vil meldes inn alle endringer foretatt i NBCGs retningslinjer fra 2008, men vi avventer likevel dette til etter årets SABCS møte i desember, da det kan fremkomme viktige resultater der, som i sin tur kan påvirke våre retningslinjer. NBCG ser at oppdatering av dette handlingsprogrammet er/kan være et problem. Det vil nå, slik opprinnelig tenkt, innskjerpes å sende inn endringer etter hvert styringsgruppemøte.

Lokoregional stråleterapi

- Arbeid i etterkant av Norsk Stråleterapimøte i mars 2008, som omhandlet i sin helhet strålebehandling av brystkreft. Det skal gjøres revisjonsarbeid av stråleterapibehandlingen (indikasjon, feltoppsett, doseplan/doseberegning) ved lokoregional strålebehandling, begynner ved UUS, deretter DNR, ihht

revisjonsforlaget tidligere sendt ut. Onkolog, fysiker og stråleterapeut fra forskjellige institusjoner reviderer.

Rapport fra ansvarsgruppene

- Radiologigruppen: Har luftet spørsmålet om B-kategorier for nålebiopsier. Bør vi støtte dette for nålebiopsier? Dette tas opp i patologigruppen, deretter ny gjennomgang senere. Det kan også være ønskelig med kliniske kategorier i tillegg, i så fall følges dette opp videre i etterkant av vurdering av B-kategorier. Se for øvrig punktet ”MR-mammae indikasjon/kapasitet i Norge”.
- Kirurgigruppen: Se under punktet: NBCG’s retningslinjer for kirurgisk behandling
- Det har ellers ikke vært spesifikke prosjekter som ansvarsgruppene har arbeidet med siden siste styringsgruppemøte.

NBCG’s retningslinjer for kirurgisk behandling

- Etter ny gjennomgang av litteraturen av Kirurgigruppen, ble det ble vedtatt nye retningslinjer knyttet til reseksjonsrender etter brystbevarende kirurgi, med følgende oppsummering:

Positive marginer, definert som tumorceller i reseksjonsflaten, gir økt frekvens av lokalt residiv. Residivfrekvensen øker med observasjonstiden. Videre er det rapportert at ved reoperasjon pga positive marginer finnes tumorvev hos halvparten. Angivelse av tumorfrie marginer i millimeter mest vanlig, - og endel studier har benyttet ≥ 2 mm som definisjon på tumorfri margin, mens andre studier har benyttet andre grenser. Det synes ikke å være klar og entydig sammenheng mellom størrelsen av marginene og frekvens av lokalt residiv, - men man må sikre seg frie grenser. På den annen side er heller ikke grunnlaget for dagens kunnskap om tumorfrie marginer basert på store randomiserte studier, men mindre retrospektive studier. Hva som er godt dokumentert, er at lav frekvens av lokale residiv bedrer overlevelsen ved brystkreft (EBCTCG. Lancet, 2005). Etter ny gjennomgang av litteraturen oppfattes det heller ikke lenger å være grunnlag for andre reseksjonsgrenser ved DCIS enn ved infiltrerende cancer.

NBCGs nye retningslinjer: Det er enighet om å kreve absolutt frie grenser etter BCT. For å ta høyde for histopatologisk usikkerhet i vurderingen av frie reseksjonsrender anbefaler NBCG å benytte ≥ 2 mm som grense (reduert fra 3mm ved infiltrerende cancer, 5 mm ved DCIS). Tumorfrie marginer vurderes i hele mm. Rereseksjon anbefales ved < 2 mm margin til sidene, mot hud og mot brystvegg vil ikke disse grensene gjelde, så lenge det er utført reseksjon ut i hud og ned t.o.m fascie. Unntaket fra denne anbefaling er ved alder under 35 år eller ekstensiv intraductal komponent, hvor tumorfrie marginer bør være vesentlig større, eller det er grunnlag for ablatio som alternativ. Som tidligere anbefales det alltid å etterstrebe minst 5 mm tumorfri margin når det kirurgiske inngrep planlegges.

- Onkoplastisk kirurgi – rapport fra møte mellom norske og svenske kirurger/plastisk kirurger i Stockholm 10. oktober – behov for videre NBCG engasjement/aktivitet? Møtet ble referert i styringsgruppen. NBCG mener at vi

ikke nå vil ta initiativ eller pådrive retningslinjer. Det avventes videre aktivitet/rapporter fra kirurgi/plastisk kirurgi miljøet.

NBCG's retningslinjer for adjuvant behandling

Det ble ikke nå funnet grunn for å inkludere nye medikamenter i våre anbefalinger. Det avventes data både knyttet til zoledronsyre i adjuvant, ytterligere modning av data for "extended" adjuvant hormonbehandling, samt også ytterligere resultater fra BIG1- 98, før ny diskusjon av de generelle retningslinjene for adjuvant hormonbehandling hos postmenopausale. Men følgende forhold knyttet til adjuvant systembehandling ble spesielt gjennomgått og førte til noen endringer:

- **Neutropeni ved adjuvant kjemoterapi NBCG: nye anbefaling ved 3 ukers kurer**

NBCG understreker betydningen av å opprettholde doseintensiteten av kjemoterapi ved adjuvant behandling. Dette gjør at vi mener det er riktig å redusere utsettelse/utsettelsestiden av kurer som følge av neutropeni. Det åpnes samtidig for noe mer bruk av G-CSF, slik som fremkommer i våre nye anbefalinger:

- **Nederste akseptable grense for å gi kur uten G-CSF er *neutrofile granulocytter* $1.0 \times 10^9/l$.**
- **Ved verdier under 1.0 vurderes likevel om kur gies med tillegg av G-CSF, alternativt vurderes pasienten på nytt etter 1-3 dager, med mål om å gi kur med tillegg av G-CSF.**
- **Ved forutgående febril neutropeni-episode, gis G-CSF ved de påfølgende kurer (sekundær profylakse).**

- **Klargjøringer**

- **Trastuzumab behandling krever ikke blodprøver bortsett fra før oppstart. På det tidspunktet er neutrofil grense for oppstart av kur $1.0 \times 10^9/l$.**
- **Infusjonstiden til FEC regimet er annerledes i oncolex/cytodose mm (10 min) enn i Blåboka (3-5 min). Blåboka endres til at infusjonstidene for de enkelte stoffene er 3-10 min.**

NBCG's retningslinjer for behandling ved metastaser

- **Cardiotoksisitet og antracyklinbehandling**

Det er kommet en interessant studie (Ryberg M et al. New insight into epirubicin cardiac toxicity: competing risks analysis of 1097 breast cancer patients (2008), J Natl Cancer Inst. 100(15):1058-67) som har kartlagt cardiotoksisitet i forbindelse med bruk av epirubicin. Studien omfatter pasienter behandlet i Danmark mellom 1983 og 2003, og vil ikke direkte kunne avspeile dagens behandling av brystkreftpasienter, inkludert stråleterapi og hormonell behandling. Likevel påpeker studien klart at blant annet alder, predisposisjon for hjertesykdom, hormonbehandling i metastatisk setting påvirker risiko for utvikling av hjertesvikt innenfor de neste 2.5 år. NBCG mener det på grunnlag av dette er riktig å presisere følgende ved bruk av antracycliner ved metastaser:

Det anbefales årvåkenhet for hjertetoksisitet ved lengre tids bruk av antracyclin, og å ha lav terskel for å benytte MUGA/Ekkokardiografi i

behandlingsoppfølging. 900 mg/m² epirubicin (550 mg doxorubicin) må oppfattes som en maksimal grense, og den reelle faregrense kan avhenge av blant annet alder og predisposisjon for hjertesykdom.

Når det gjelder pegylert liposomalt doxorubicin (PLD): NBCG mener at PLD kan ha spesiell nytte der hvor det er viktig å ta hensyn til hjertetoksisitet på grunn alder, predisposisjon for hjertesykdom, ved høye kumulative doser og ved HER2 positiv sykdom.

- **Andre forhold**
 - Lapatinib. Det må fremdeles søkes for lapatinib. Husk å påføre at behandling med trastuzumab har sviktet, og det skal benyttes sammen med capecitabine.
 - Status Avastin. Vi avventer fremdeles data fra Ribbon studien. Nasjonalt Råd skal vurdere bevacizumab vs colorectalkreft, som vil kunne få betydning for vurdering i forhold til brystkreft.
 - Xeloda. Må i dag søkes ved bruk ved mamma-cancer. Roche har søkt om dekning under paragraf 2. NBCG vil sende brev til SLV om at vi mener det er grunnlag for at Xeloda kan gies i noen tilfeller før taxan og antracyclin, noe som ikke NAV formelt godkjenner i dag.

Arvelig brystkreft

Status for våre retningslinjer for arvelig brystkreft knyttet til gentesting.

Rapport fra utredningsgruppen er nå ferdigstilt og den har vært på høring. NBCGs AU har sendt høringsuttalelse. Det forventes nå beslutning i SHDir. Det er kommet brev fra leder NGAK – som var vedlagt møteinnkallelsen, knyttet til samarbeidet mellom NGAK og NBCG. NBCGs styringsgruppe er dypt uenig i saksfremstillingen. Vi finner brevet vanskelig forenlig med et konstruktivt samarbeid. NBCG mener at hvis samarbeid foregår på et slikt grunnlag, må styringsgruppen i neste omgang vurdere tiltak. Det sendes brev til hele NGAK, hvor denne problemstillingen legges frem.

MR-mammae kapasitet i Norge.

- Rapport fra gruppen som skulle vurdere MR-mammae indikasjoner og foreta kapasitetsvurdering (Per Skaane, Turid Aas, Erik Wist).
Innlegg ved Per Skaane. Kapasitet i Norge i dag (etter rundspørring): 56 per uke – 2352/år. Akseptabel kapasitet. Studier (høyrisk) viser: Mammografisensitivitet ca 50%. MR sensitivitet ca 80-85%. Mammaradiolog bør tolke MR mammae. MR mammae som screening bør gjøres i sammenheng med mammografiscreeningprogrammet, for å sikre kvalitetssikringen av diagnostikken og følge nytten av denne diagnostikken.

Utvalg i NBCG (ledet av Per Skaane) vil utarbeide forslag til kriterier for hvem som bør inkluderes i høyrisikogruppen og tilbys MR (..i alle fall genbærere, Hodgkin). Data bør legges inn i en forenklet utgave av mammografiprogrammet (mot Krefregisteret). NBCG retter et brev til Krefregisteret for å etablere dialog i

forhold til å kunne inkludere MR screening i programmet, og videre felles rette fremstøt mot myndigheter for å kunne fremme finansiering av tiltaket. Vi mener i utgangspunktet at MR screening av høyrisikogruppen bør følges opp av mammografiprojektet.

Skaane vil komme med et justeringsforslag knyttet til MR diagnostikk til Blåboka.

- **NBCG hjemmeside – status**

Det er enighet om å kunne ansette en ”sekretær” for å følge opp nettsiden vår, med mål om ytterligere forbedringer i tiden fremover. Følgende forutsetninger: Inntil kr 30.000,- per år, ca kr 400,- time. Vedkommende vil ha møterett på styringsgruppemøter.

- **NBCGs sponsorsituasjon –**

GSK ønsker å bli del av “sponsorteamet”. Dette ble vedtatt. Vil få tilbud om å være sponsor i 2010. **Neste års sponsor er Astra Zeneca.**

Eventuelt

- Ingen saker.

Neste møte: 11. juni kl 17-20. AU fra 12.

Oslo, 08. desember 2008

Erik Wist, sign
Leder NBCG

Bjørn Naume, sign
Sekretær NBCG