

Noen viktige endringer i NBCGs retningslinjer ved brystkreft

Nedenfor følger noen viktige endringer i behandlingsanbefalinger/nyheter fra NBCG for 2018/2019 knyttet til diagnostikk og behandling av brystkreft. For fullstendig oversikt henvises til «nyheter fra nbcg» og referater fra styringsgruppemøtene på vår hjemmeside (referat fra styringsgruppemøte 20.11.19 vil legges ut senest 01.02.20).

Prosigna test for mer presis vurdering av behov for adjuvant kjemoterapi og mindre overbehandling

For pasienter med trippel negativ (ER-PR-HER2-) eller HER2 positiv brystkreft er adjuvant kjemoterapi svært viktig. For HER2 positiv brystkreft gis kjemoterapien i kombinasjon med HER2-rettet behandling. Mange pasienter med hormonreseptor positiv HER2 negativ brystkreft mottar også kjemoterapi som del av den adjuvante behandling, basert på stadium og immunhistokjemiske analyser av svulsten i brystet. I mange tilfelle er ikke disse analysene treffsikre nok og pasienter mottar cellegift selv om de har liten/ingen risiko for tilbakefall eller nytteeffekt. Men pasientene vil få bivirkninger, seneffekter, økt sykemeldingsgrad, økt risiko for uførhet, og samfunnet får merkostnader. I løpet av de senere år har det kommet meget god dokumentasjon på at genekspresjonprofil-analyser gir mye sikrere klassifikasjon av svulstene i prognostiske undergrupper som gjør at grunnlaget for å benytte kjemoterapi kan vurderes mer presist. Av de tilgjengelige analysene har NBCG allerede for mer enn 2 år siden primært anbefalt bruk av Prosigna-testen, da denne kan utføres på patologilaboratorier ved sykehus som etablerer analyseinstrumentet, uten behov for å sende vev for testing til firmalaboratorium i utlandet. Prosigna-testen analyserer uttrykket av 50 utvalgte brystkreftgener også kalt PAM50, som klassifiserer pasientene i fire forskjellige undergrupper (Luminal A, Luminal B, Basal-like, Her2-enriched) i tillegg til at det beregnes en risikoscore (ROR score). Testen er nå meget godt undersøkt både internasjonalt og i nasjonale prosjekter, og har vist seg å gi muligheter for å forbedre inndelingen av brystkreftsvulstene, hvor spesielt andel av pasientene som kan klassifiseres som lav risiko uten behov for cellegift blir vesentlig større, men hvor man også kan identifisere pasienter med reelt høyere risiko (grunnlag for kjemoterapi) enn hva standardundersøkelsen ville ha avdekket. Slike molekylære genekspresjonsprofil-tester gir altså bedre presisjon når valget står mellom å gi eller å ikke gi cellegift.

Selv om NBCG anbefalte bruk av Prosigna testen for mer enn 2 år siden og OUS godkjente en minimetodevurdering av Prosigna i 2017, har vi måttet vente på at testen skulle vurderes i Nye Metoder gjennom hurtig metodevurdering utført i regi av FHI. Denne prosessen (metodevurderingen) startet i september 2017. Men først 21. oktober 2019, etter 2 år og 2 måneder, ble testen godkjent av Beslutningsforum, med følgende vedtak: *Testen kan benyttes til å vurdere grunnlag for adjuvant behandling til pasienter som er HR positive/HER2 negative uten spredning til lymfeknuder. Bruk av testen bør inngå i kontrollerte studier, herunder den nasjonale EMIT studien, for å kunne dokumentere testens nytte og kostnadseffektivitet.* Dette er helt i tråd med hva NBCG har anbefalt, og den landsdekkende EMIT1 studien (NBCG19) vil gjøre at vi kan evaluere effekten av testen både på helseøkonomi, livskvalitet, seneffekter og overlevelse. Det er utarbeidet en egen behandlingsalgoritme basert på Prosigna test resultat som er inkludert i Handlingsprogrammet som også kan finnes på vår hjemmeside (under fanen behandlingsskjemaer – medikamentell behandling).

Neoadjuvant og adjuvant pertuzumab for HER2 positive

På linje med internasjonale anbefalinger har NBCG siden 2016 kunngjort at neoadjuvant behandling av store eller lokalavanserte svulster bør inkludere dobbel HER2 blokkade med pertuzumab + trastuzumab i tillegg til kjemoterapi, for optimal reduksjon i tumorstørrelse og muligheter for bedret prognose. Til frustrasjon for fagmiljøet ble ikke slik behandling godkjent av Beslutningsforum. I 2017 kom resultatene fra Aphinitystudien, som testet standard adjuvant kjemoterapi + trastuzumab versus samme behandling + pertuzumab. Studien viste bedret sykdomsfri overlevelse, selv om den absolutte forskjell var relativt liten. Den tydeligste effekten var for lymfeknutepositive pasienter med 3.2% bedring i invasiv sykdomsfri overlevelse (HR 0.77). Ny metodevurdering av pertuzumab har vært utført, og i juli 2019 sa Beslutningsforum ja til bruk av pertuzumab i adjuvant behandling slik at våre retningslinjer nå er formulert som følger: *Kombinasjonen pertuzumab/trastuzumab, sammen med taxan cellegift, anbefales for neoadjuvant/adjuvant behandling hos pasienter med lokalavansert brystkreft (stadium 3) og hos pasienter med stadium 2 sykdom med lymfeknutemetastaser.* For pasienter som er primæroperert med påviste mikrometastaser er gevinsten av pertuzumab mindre og vurderes individuelt. For lokalavansert brystkreft er neoadjuvant behandling klart å foretrekke, dvs at pertuzumab/trastuzumab brukes sammen med taxan som del av den neoadjuvante behandlingen, og deretter videre adjuvant pertuzumab/trastuzumab postoperativt til totalt 12 mnd behandling. Det foreligger ikke data som kan gi informasjon om varigheten av pertuzumab/trastuzumab kan forkortes til <12 mnd dersom der er pCR ved operasjon. Pertuzumab/trastuzumab-behandlingen gis derfor i 12 mnd uavhengig av om operasjonen viste pCR eller ikke. For de som er primæroperert (ikke neoadjuvant behandling) gis pertuzumab/trastuzumab adjuvant i 12 mnd. For pasienter med hormonreseptor positiv og HER2 positiv sykdom kombineres pertuzumab/trastuzumab med endokrin terapi etter avsluttet kjemoterapi, inntil gjennomført 12 mnd anti-HER2 rettet behandling, deretter kun endokrin terapi videre.

Responstilpasset postneoadjuvant behandling

CREATE-X studien og KATHERINE studiene viste at for pasienter med trippel negativ brystkreft eller HER2 positiv brystkreft som hadde resttumor tilstede i operasjonspreparatet etter neoadjuvant behandling, vil adjuvant capecitabine for trippel negative og adjuvant T-DM1 (istedenfor trastuzumab) for HER2 positive medføre gi betydelig bedret overlevelse. Dette gjør at NBCGs faglige anbefaling for postneoadjuvant behandling vil være som følger:

Ved HER2 positiv brystkreft: adjuvant trastuzumab-emptasine (T-DM1) 14 sykluser anbefales for pasienter med resttumor > 10 mm eller lymfeknutemetastase(r) etter neoadjuvant behandling. T-DM1 er godkjent av FDA og EMA for denne indikasjonen. Det pågår metodevurdering for indikasjonen i Norge i regi av Nye metoder.

Ved trippel negativ brystkreft: for pasienter med resttumor > 10 mm eller lymfeknutemetastase(r) etter neoadjuvant behandling bør det vurderes å benytte adjuvant capecitabine, 8 sykluser, i dosering 1000 mg/m² x 2 (14/21 dager).

Taxan + cyklofosfamid (TC) som alternativ til epirubicin + cyklofosfamid (EC)

Det har kommet ytterligere studier som har vist tilnærmet sammenlignbare resultater for en antracyklinfri kjemoterapikombinasjon, docetaxel + cyklofosfamid (TC), sammenlignet med antracyklinneholdende adjuvant kjemoterapi. Resultatene har gjort at følgende vil legges til i våre behandlingsanbefalinger: TC x 4 (hver 3. uke) er ekvipotent med EC90 x 4 (hver 3. uke) for midlere risikogruppe. I denne forbindelse oppfattes docetaxel 75 mg/m² + cyclophosphamide 600 mg/ m² (hver 3. uke) som ekvipotent med paclitaxel 80 mg/ m² ukentlig + cyclophosphamide 600 mg/ m² hver 3. uke. Videre at TC x 6 oppfattes som et akseptabelt alternativ til EC90 x 4 etterfulgt av Docetaxel x 4 eller EC90 x 4 etterfulgt av paklitaxel ukentlig x 12, spesielt for dem med mindre omfattende lymfeknutemetastaser og med cardiale risikofaktorer som gjør at man vil unngå antracycliner.

Partiell brystbestråling etter brystbevarende kirurgi

Flere studier har vist meget lav lokal residivrisiko etter partiell bestråling av bryst etter BCT hos lavrisikopasienter (IMPORT LOW, DBCG PBI studien, m fl). Som følge av dette vil partiell (ekstern) brystbestråling innlemmes i Handlingsprogrammet som et alternativ til helbrystbestråling for pasienter >60 år med lavrisiko brystkreft med alle følgende karakteristika: unifocal ER+HER2- pT1pN0 invasivt ikke-lobulært carcinom, grad 1-2 med frie render. Fraksjonering: 2.67 Gy x 15. Inntegning av CTV: tumorseng markeres m/klips + margin 15 mm, men avgrenses av muskelfascien dorsalt idet CTV partielt bryst ikke skal være større enn CTV ved helbryst-bestråling.

Behandling med CDK4/6 hemmere ved metastaser hos pasienter med hormonreseptor positiv brystkreft

Handlingsprogrammet har inkludert anbefaling om bruk av palbociclib og etterhvert ribociclib i kombinasjon med aromatasehemmer eller fulvestrant i 2-3 års tid. Det har siden kommet ytterligere dokumentasjon for nytteverdien av slik behandling både i kombinasjon med aromatasehemmer og fulvestrant, samt at enda en CDK 4/6 hemmer, abemaciclib, har vist de samme effekter. Våre retningslinjer vil derfor oppdateres på følgende måte:

Effektene av palbociclib, ribociclib og abemaciclib på responsrater og overlevelse er sammenlignbare og oppfattes å være en klasseeffekt. Valg av medikament kan vurderes ut i fra bivirkningsprofil på individuelt grunnlag, og hvor medikamentene kan kombineres med enten aromatasehemmer eller fulvestrant avhengig av den enkelte pasients tidligere behandling og tilbakefallstidspunkt. På generelt grunnlag anbefales at pasienter starter med ribociclib/palbociclib fremfor abemaciclib, da bivirkninger i form av diare ved abemaciclib er mer utfordrende enn neutropenien ved ribociclib/palbociclib. Dersom pasienten har problemer knyttet til beinmargsdepresjon, slik som repeterende nøytropene infeksjoner, transfusjonsbehov e.l. kan abemaciclib være å foretrekke.