

Referat fra styringsgruppemøte NBCG

Tid: Torsdag 19.11.20, kl. 16-20

Sted: Digitalt møte via Skype

Tilstede: *Bjørn Naume, Hans Petter Eikesdal, Egil Støre Blix, Anne Irene Hagen, Bård Mannsåker, Beate Boge, Kjetil Weyde, Jon Lømo, Lars Akslen, Lisa Steffensen, Lene Johnsen, Torgunn Kursetgjerde, Eskil Fluge, Ingvild O. Moberg, Anette Heie, Jürgen Geisler, Sverrir Olafsson, Linda Romundstad, Solveig Roth Hoff, Marit H. Hansen, Kristin V. Reinertsen, Helle Skjerven, Christian Korvald, Hildegunn Vetti Høberg, Sunil X Raj, Helge Espelid, Laurens Reitsma, Ingvil Mjaaland, Ellen Schlichting*

Ikke møtt: *Bodil Aasvang Olsen, Line Christiansen (fastlegerepresentanter)*

Sak nr	Hovedpunkt	Underpunkt	Vedlegg
1944	Referat fra forrige møte	Godkjent. Til sak 1943: Prof. i radiologi Knut Håkon Holte: Helkropps-MR er best egnet som responsevurderingsverktøy. Det avbilder mye anatomi, har begrenset detaljnivå, slik at det er vanskelig å oppdage små lesjoner. Kan være nyttig til staging av utvalgte cancere. Ikke alle MR maskiner er egnet, samt at det krever spesifikk kunnskap for å lage sekvensene.	
1945	NBCGs økonomi og møter	God økonomi (pga Corona) kr. 236.375,- (som sist) på konto. Studiekontoen: kr. 1.313.031,- Nytt forslag fra AU til bruk av Forskningsprisen ble godkjent med en tilføyelse om at søknadene skal besvares innen 3 måneder av AU. Det har ikke vært avholdt noen møter.	

1946	NBCGs statutter og organisering	<p>Har avventet innkalling av observatører fra sykehus som ikke har representant i styringsgruppen, pga coronasituasjonen og digitalt møte.</p> <p>Det ble minnet om at styringsgruppemedlemmer har ansvar for å formidle nyheter og beslutninger fra nbcg til kolleger lokalt.</p>	
1947	Status protokoller med avsluttet inklusjon, men fremdeles pågående analyser	<p>Neotax-studien (NBCG 6) (Per E. Lønning)</p> <p>SATT studien (Bjørn Naume) (NBCG 9)</p> <p>-T Helland, B Naume, S Hustad, E Bifulco, JT Kvaløy, AB Sætersdal, M Synnestvedt, TH Lende, B Gilje, I Mjaaland, K Weyde, ES Blix, G Wiedswang, E Borgen, DL Hertz, EAM Janssen, G Mellgren, H Sjøiland. Low Z-40Htam concentrations are associated with adverse clinical outcome among early stage premenopausal breast cancer patients treated with adjuvant tamoxifen. Molecular oncology 2020 (in press).</p> <p>ALTTO (NBCG 12)(Anna Sætersdal)</p> <p>NeoALTTO (NBCG13) (Bjørn Naume), studien er nå avsluttet.</p> <p>-DiCosimo et al. Effect of body mass index on response to neoadjuvant therapy in HER2-positive breast cancer: an exploratory analysis of the NeoALTTO trial. BCR 2020 https://doi.org/10.1186/s13058-020-01356-w.</p> <p>Konklusjon: NeoALTTO patients overweight or obese at baseline and with HR-positive primary BC appeared less likely to achieve pCR after neoadjuvant anti-HER2 therapies.</p> <p>-Nuciforo et al. Nine-year survival outcome of neoadjuvant lapatinib with trastuzumab for HER2-positive breast cancer (NeoALTTO, BIG 1-06): final analysis of a multicentre, open-label, phase 3 randomised clinical trial. EBCC 2020 oral presentation.</p> <p>SafeHER (OUS, SUS, Sørlandet) (Kristin V Reinertsen). Studien er nå avsluttet.</p> <p>Targit studien (St Olav, Steinar Lundgren)</p> <p>-Vaidya J et al. Effect of delayed targeted intraoperative radiotherapy vs</p>	

	<p>whole-breast radiotherapy on local recurrence and survival. JAMA Oncol 2020;6(7):e200249</p> <p>-Vaidya J et al. Long term survival and local control outcomes from single dose targeted intraoperative radiotherapy during lumpectomy (TARGIT-IORT) for early breast cancer: TARGIT-A randomized clinical trial. BMJ 2020;370:m2836</p> <p>NeoAva (OUS + St Olav)(Olav Engebråten)</p> <p>-von der Lippe Gythfeldt H, Lien T, Tekpli X, Silwal-Pandit L, Borgen E, Garred Ø et al. Immune phenotype of tumor microenvironment predicts response to bevacizumab in neoadjuvant treatment of ER-positive breast cancer. Int J Cancer 2020 doi 10.1002/ijc.33108</p> <p>-Nome ME, Euceda LR, Jabeen S, Debik J, Bathen TF, Giskeødegård GF et al. Serum levels of inflammation-related markers and metabolites predict response to neoadjuvant chemotherapy with and without bevacizumab in breast cancers. Int J Cancer 2020;146(1):223-35 doi 10.1002/ijc.32638</p> <p>Hypofraksjoneringsstudien (SUS, Sørlandet) (Ingvil Mjaaland)</p> <p>-Offersen B et al. Danish Breast Cancer Group Radiation Therapy Committee Hypofractionated Versus Standard Fractionated Radiotherapy in Patients With Early Breast Cancer or Ductal Carcinoma In Situ in a Randomized Phase III Trial: The DBCG HYPO trial. JCO 2020. PMID: 32910709</p> <p>BERENICE (Hege Oma Ohnstad) 10 pasienter er i FU.</p> <p>KAITHLIN (Olav Engebråten)</p> <p>MONALEESA-2 (Hans Petter Eikesdal)</p> <p>DoseDense (HUS)(Per E Lønning)</p> <p>Bay BC Ra233 Study B (17096) (Bjørn Naume)</p> <p>Bay BC Ra233 Study B (16298) (Bjørn Naume)</p> <p>Impassion 130. A phase III, multicenter, randomized, placebo-controlled study of MDPL3280a (anti-PD-L1 antibody) in combination with Nab-paclitaxel compared with placebo with nab-paclitaxel for patients with previously untreated metastatic triple-negative breast cancer. Fase 3</p>	
--	---	--

		<p>studie (Roche)(Bjørnar Gilje)</p> <p>EBBA2 (NBCG 14) (OUS, St Olav, VV Drammen) (Inger Thune) -Brunvoll SH, Thune I, Bertheussen GF, Fjeldheim F, Flote V, Frydenberg H, Lundgren S, Skjerven H, Lømo J, Fagerland MW, McTiernan A, Schlichting E, Hjartåker A. Dietary changes in early-stage breast cancer patients from pre-surgery and over the 12 months post-surgery. BrJNutr 2020. PMID: 32436147</p> <p>BELLE-3 (etter progresjon på everolimus)(Per Lønning)</p> <p>BROCADE 3 (AbbVie studien M12-914) (Hans Petter Eikesdal) -Diéras V et al. Veliparib with carboplatin and paclitaxel in BRCA-mutated advanced breast cancer (BROCADE3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2020.</p> <p>Complement 1 (Louay Garabet, Kalnes)</p> <p>PETREMAC (NBCG 15) PErsonalized TREatment of high-risk MAMmary Cancer (Hans Petter Eikesdal). 199 pas. -Eikesdal HP et al. Olaparib Monotherapy as Primary treatment in Unselected triple Negative breast Cancer. Ann Oncol 2020; approved.</p> <p>HERA studien -Jaoude JA et al. De-intensifying Radiation Therapy in HER-2 Positive Breast Cancer: To Boost or not to Boost? Int J Rad Oncol 2020. doi.org/10.1016/j.ijrobp 2020.06.078</p> <p>Positive Trial. Pregnancy Outcome and Safety of Interrupting Therapy for Women With Endocrine Responsive Breast Cancer. (Anna Sætersdal) (25 pas.). Foreløpige resultater: 518 pas. inkludert, 286 pas. har blitt gravide og 191 barn er født.</p>	
1948	Status protokoller med pågående inklusjon	<p>Improved Breast Cancer Therapy (I-BCT-1) in the Neoadjuvant and Metastatic Setting. (Olav Engebråten). 190 pas. inkludert i neoadjuvant del og 12 pas. i metastatisk del.</p> <p>Kvalitetssikringsprosjekt etter Targit studien: intra-operativ stråleterapi for lavrisikopasienter (Steinar Lundgren). 271 pas.</p> <p>Skagen Trial I – hypofraksjonert lokoregional RT vs konvensjonell</p>	

		<p>fraksjonering (Ingvil Mjaaland) 415 pas.</p> <p>ALICE (NBCG 17): A randomized placebo-controlled phase II study evaluating atezolizumab combined with immunogenic chemotherapy in patients with metastatic triple-negative breast cancer (Jon Amund Kyte). 56 pas. er inkludert, litt dårlig inklusjonstakt: Husk at PD-L1 negative pasienter er kandidater, de som ikke er kandidater for paclitaxel, eller i 2.linje.</p> <p>ICON CA209-9FN (NBCG 18): A randomized phase IIb study evaluating immunogenic chemotherapy combined with ipilimumab and nivolumab in patients with luminal B breast cancer (Jon Amund Kyte). 80 pas. er inkludert, den er nå ferdig rekruttert.</p> <p>p53 bryst-studien (Høydose cyklofosamid) (Hans Petter Eikesdal) 36 pas. er inkludert. Midlertidig stoppet. Avventer klagesaksbehandling i SLV.</p> <p>NEOLETEXE. Presurgical treatment with letrozole and exemestane in postmenopausal patients with ER-positive, locally advanced breast cancer: an intra-patient, cross-over trial (Jürgen Geisler). 76 av 100 pas. er inkludert.</p> <p>Prospektiv studien: Seneffekter etter brystkreft og lymfombehandling (Cecilie Kiserud/Kristin V. Reinertsen). 276 brystkreftpas. er inkludert (183 lymfompas.)</p> <p>NeoBCT-2. Breast conserving surgery (BCT) after neoadjuvant therapy for large primary breast cancer (T2-T3) with infavourable tumor-to-breast size ratio. <i>Kun aktuell ved inklusjon i I-BCT studien.</i> (Helle Skjerven). 74 pas. Er inkludert.</p> <p>EMIT1. Establishment of Molecular Profiling for Individual clinical routine Treatment decisions in Early Breast Cancer (Bjørn Naume). 655 pas. er inkludert.</p> <p>OPTIMA/EMIT2 (NBCG 20). Optimal Personalised Treatment of early breast cancer using Multi-parameter Analysis (Bjørn Naume). 76 pas. er inkludert.</p> <p>The DBCG RT Natural Trial: Partial Breast Versus no Irradiation for Women >=60 Years Operated With Breast Conservation for an Early Breast Cancer:</p>	
--	--	--	--

		<p>a Clinically Controlled Randomized Phase III Trial (Ingvil Mjaaland). 35 pas. er inkludert.</p> <p>EPIK-B3: A phase III, multicenter, randomized, double blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of alpelisib (BYL719) in combination with nab-paclitaxel in patients with advanced triple negative breast cancer with either phosphoinositide-3-kinase catalytic subunit alpha (PIK3CA) mutation or phosphate and tensin homolog protein (PTEN) loss without PIK3CA mutation.</p> <p>CARE (cardio-onkologi) (PI: Kjetil Steine, AHUS): 335 av 500 pas. er inkludert.</p> <p>PRADA II (cardio-onkologi) (PI: Torbjørn Omland, AHUS): 50 pas. av 220 er inkludert.</p> <p>For ytterligere informasjon om studiene; se oversikt på www.nbcg.no</p>	
1949	Nye studier i startgruppen/nye studier til diskusjon	<ol style="list-style-type: none"> PETREMAC 2. PErsonalized TREatment of high-risk MAMmary Cancer. (Hans Petter Eikesdal). Ingen nye opplysninger siden foregående møte. INDAX. Individualized locoregional treatment of initially biopsy-proven node-positive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. Positiv instilling til denne studien. Avventer finansiering. Taormina. Stereotaktisk strålebehandling + systemisk behandling sammenlignet med bare systemisk behandling ved oligometastatisk sykdom i første linje. Ingen nye opplysninger siden foregående møte. AXANA. AXillary Surgery After NeoAdjuvant Treatment. Ikke stor interesse og mulig for kostbart å gjennomføre uten ekstern finansiering. A randomized phase 3 double-blinded study comparing efficacy of niraparib to placebo in participants with either HER1-negative BRCA-mutated or triple-negative breast cancer with molecular disease based on presence of circulating tumor DNA after definitive therapy. Noen 	

		<p>sykehus har blitt forespurt om interesse (feasibility), presentert kort for å få tilbakemelding på generell interesse.</p> <p>6. KATE 3. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study of the efficacy and safety of trastuzumab emtansine in combination with atezolizumab or placebo in patients with HER2-positive and PD-L1-positive locally advanced or metastatic breast cancer who have received prior trastuzumab- (+/- pertuzumab) and taxane-based therapy. Noen sykehus har blitt forespurt om interesse (feasibility), presentert kort for å få tilbakemelding på generell interesse.</p> <p>7. GDC-9545. A phase III, randomized, open-label, multicenter study evaluating the efficacy and safety of adjuvant GDC-9545 compared with physicians's choice of adjuvant endocrine monotherapy in patients with estrogen receptor-positive, HER2-negative early breast cancer. (GDC-9545 er en SERD som ligner Fulvestrant). Noen sykehus har blitt forespurt om interesse (feasibility), presentert kort for å få tilbakemelding på generell interesse.</p> <p>8. DESTINY- Breast12. An Open-Label, Multinational, Multicenter, Phase 3b/4 Study of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With or Without Baseline Brain Metastasis With Previously Treated Advanced/Metastatic HER2 Positive Breast Cancer Trastuzumab deruxtecan. Fase 3/4 studie i metastatisk situasjon etter svikt på både trastuzumab/pertuzumab og T-DM1. Noen sykehus har blitt forespurt om interesse, presentert kort for å få tilbakemelding på generell interesse.</p>	
--	--	--	--

1950	<p>Blåboka/Nasjonalt handlingsprogram/Helsedirektoratet/ Nasjonale saker</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Akkreditering ihht EUSOMA. Kan være vanskelig å fylle alle krav som stilles for akkreditering, f.eks. at hver kirurg skal operere minst 50 nye cancere per år. Hvis interesse kan det være gunstig om 1-2 sykehus forsøker å gå gjennom akkrediteringsprosessen, noe som kan gi erfaring for eventuelt andre søkere i neste omgang. OUS planlegger nytt brystsenter i 2024 og vil vurdere mulighet for akkreditering. 2. Kreftkirurgi i Norge, rapport fra 2015. Behov for oppdatering? Henvendelse fra Helsedirektoratet. Noen mener at kravet om minst 100 nye brystkreftoperasjoner per år er for lite, det bør være i tråd med EUSOMA sine anbefalinger om minst 150 nye pasienter per år. Dette begrunnes med økende kompleksitet i utredning og behandling av denne pasientgruppen. Både radiologer, onkologer og kirurger må ha nok pasienter til å få god kompetanse og bredde. Det bør være plastikkirurgisk kompetanse på alle sykehus slik at rekonstruktive inngrep kan tilbys. Espelid mente at om man opererer 100 eller 150 nye pasienter per år ikke har noe å si for kvaliteten på behandlingen. Det er ikke noe nytt i den faglige utviklingen som tilsier endring av robusthetskravene fra 2015. Kirurger på mindre sykehus opererer like mye som på store sykehus. Fint om dere som har utdypende eller andre synspunkt på dette, sender det til nestleder innen utgangen av året slik at alle synspunkt fra vår gruppe kan fremmes på møte med Helsedirektoratet 13.01.21. 3. Nye Metoder <ul style="list-style-type: none"> –T-DM1: adjuvant monoterapibehandling av HER2-positiv tidlig brystkreft hos pasienter med invasiv restsykdom i brystet og/eller lymfeknuter etter neoadjuvant taksanbasert og HER2-rettet behandling- godkjent i Beslutningsforum 31.08.20. –Neratinib (Nerlynx) innføres ikke til forlenget adjuvant behandling av 	
------	---	--	--

		<p>voksne pasienter i tidlig stadium av hormonreceptorpositiv, HER2-overuttrykt/forsterket brystkreft, som fullførte adjuvant behandling med trastuzumab for mindre enn ett år siden.</p> <p>–Talazoparib til BRCA1/2 kimcellemuterte – metodevurdering pågår.</p> <p>–Tucatinib i kombinasjon med trastuzumab og kabecitabin til behandling av inoperabel lokalavansert eller metastatisk HER2-positiv brystkreft (inkludert pasienter med hjernemetastaser)- metodevurdering besluttet 26.10.20</p> <p>4. Metodevurderinger. Erfaringer med fagfellevurderinger for SLV tilsier at dette er krevende arbeid som forventes at man gjør i arbeidstiden. Det er korte frister. Vi mener at SLV må finne en annen ordning for å få gjennomført slike fagfellevurderinger med f.eks. at det tilbys spesialist-takster eller mulighet for å avspasere overtid for tid brukt til slikt arbeid i arbeidstiden. Leder sjekker ut med andre faggrupper om hvilket syn de har på dette og planlegger deretter en henvendelse til SLV om at vi ikke oppfatter dagens ordning som god og at dette må organiseres bedre for å få leger til å påta seg slike oppdrag.</p>	
1951	Corona-pandemien	Erfaringer og status på de enkelte sykehus. Ingen utfordringer ble rapportert.	
1952	Nasjonalt brystkreftregister	Årsrapporten for 2019. God rapport. Ønsker mer fokus på å øke andelen som får gjort brystbevarende operasjoner. Det er forskjeller i klinisk TNM staging i Norge. Dette kan gi følgefeil for f.eks. neoadjuvant behandling da denne også styres av klinisk TNM. Har iverksatt et arbeid for å gjøre noen registrerings skjema mindre omfattende. Det er fortsatt god registrering hos kirurgene, mens det fortsatt mangler en del hos onkologene. Vurderer	

		om man skal lage årsrapporter fokusert mer på et tema hvert år.	
1953	Saker/inns spill fra ansvarsgruppene: (beslutninger om endringer vil medføre tilsvarende justering i Handlingsprogrammet).	<p>Patologi:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. PIK3CA mutasjoner hos pasienter med HR+ metastatisk brystkreft. Mutasjonsanalyse for PIK3CA kan gjennomføres på patologiavdelingene når aktuelt i forhold til terapi. 2. RCB kvantitering av rest-tumor etter neoadjuvant behandling. Onkologer/kirurger ønsker RCB gradering for å kunne sammenligne våre behandlingsresultater med resultater internasjonalt. Men viktigst: RCB gir en mer presis prognostisk vurdering for pasientene og dermed et sterkere beslutningsgrunnlag ved vurdering om postneoadjuvant behandling skal anbefales eller ei. Klinikere ønsker spesielt RCB gradering innført for HER2 positive og for trippel negative pasienter etter neoadjuvant behandling. Patologigruppen ønsker at rekvirering av RCB må ha en klinisk konsekvens og at dagens retningslinjer allerede gir klinikerne en mulighet for å rekvirere RCB. Det ble konkludert med å følge denne anbefalingen til neste styringsgruppemøte og at vi skaffer oss mer erfaring med dette til da. Til orientering tar dbcg i bruk RCB nå (jfr oppdaterte patologiretningslinjer dbcg 23.11.20: www.dbcg.dk). 	
		<p>Radiologi:</p> <p>Harmonisering mellom lymfomprogrammet og vårt handlingsprogram vedr. pasienter med strålebehandling mot thorax i ung alder. Kvinner som har mottatt strålebehandling mot thorax i ung alder skal ha tilbud om årlig billeddiagnostikk fra 8-10 år etter mottatt strålebehandling, men ikke før fylte 25 år.</p> <p>-ved brysttetthet c og d tilbys pasienten årlig mammografi (ett skråbilde av hvert bryst) samt årlig MR mamma fram til fylte 70 år</p>	

		<p>–ved brysttetthet a og b tilbys pasienten årlig to-plans mammografi fram til fylte 70 år.</p> <p>Etter 70 års alder er det onkolog eller fastlege som har ansvar for å vurdere om risikoprofil og generell helse tilsier at det er nødvendig med videre oppfølging med mammografi. Det er ikke aktuelt å gjøre MR mammae etter fylte 70 år.</p>	
		<p>Arvelig kreft: Ny ASCO guideline – vurdering fra arvelig gruppe (kfr referat fra forrige møte). Arvelig kreft arbeidsgruppen skal lage et forslag til informasjon om hvem som bør testes for TP53 og anbefalinger vedr. strålebehandling etter BCT (kontraindisert med strålebehandling av det syke brystet) for denne pasientgruppen.</p> <p>Det er ulike rutiner for testing av f.eks. PALB2 i Norge. Bør anbefalingene om testing i Handlingsprogrammet justeres? Det forventes gjennomgang av arbeidsgruppen for medisinsk genetik.</p>	
		<p>Kirurgi: Utprøving av merkemethode for bryst og aksille (SaviScout) er i gang ved UNN og St.Olavs hospital. Foreløpig få pasienter, men ser bra ut så langt.</p>	
		<p>Stråleterapi: Konferer følgende saker/innspill vurdert av stråleterapigruppen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tekst om rebestråling – liten justering 2. Intraoperativ strålebehandling (IORT) –resultater fra Targit-A studien. Publikasjon med langtidsresultater (median 8.6 year FU) foreligger (Vaidya et al. BMJ; 370:m1136). Publikasjonen fremlegger at IORT viste non-inferiority sammenlignet med helbrystbestråling. Targit-A-studien har vært omdiskutert som følge av usikkerhet vedrørende dosimetri, faktisk behov for stråleterapi i denne overveiende lavrisikopopulasjonen og kosmetisk resultat. I tillegg ble IORT gitt uten kunnskap om endelig histopatologisk 	

		<p>diagnose/konklusjon, noe som førte til at 20% av IORT- pasientene etterpå ble behandlet med standard ekstern stråleterapi.</p> <p>Nbcg mener at IORT <i>med 50 kV røntgenstråling</i> bør gis innenfor rammen av en klinisk studie, og at pasienter aktuelle for postoperativ stråleterapi for svulster med lite aggressive tumorkarakteristika nå vurderes for deltakelse i Natural-studien som evaluerer om man i denne pasientgruppen kan utelate strålebehandling uten økt risiko for lokale tilbakefall.</p> <p>3. Formulering i forhold til stråleterapi konkomitant med T-DM1. T-DM1 anbefales oppstartet så snart som mulig etter at histopatologi foreligger og gis vanligvis samtidig med strålebehandlingen. Konkomitant behandling kan medføre noe økt risiko for strålereaksjoner.</p> <p>4. Hypofraksjonert post-operativ stråleterapi med total behandlingstid fra en til to uker (ekstrem hypofraksjonering) er nå undersøkt i flere studier.</p> <p>a. Meattini, I., et al., <i>Accelerated Partial-Breast Irradiation Compared With Whole-Breast Irradiation for Early Breast Cancer: Long-Term Results of the Randomized Phase III APBI-IMRT-Florence Trial</i>. J Clin Oncol, 2020: p. JCO2000650.</p> <p>b. Murray Brunt, A., et al., <i>Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial</i>. Lancet, 2020. 395(10237): p. 1613-1626.</p> <p>c. Vicini, F.A., et al., <i>Long-term primary results of accelerated partial breast irradiation after breast-conserving surgery for early-stage breast cancer: a randomised, phase 3, equivalence trial</i>. Lancet, 2019. 394(10215): p. 2155-2164.</p> <p>d. Whelan, T.J., et al., <i>External beam accelerated partial breast</i></p>	
--	--	--	--

		<p><i>irradiation versus whole breast irradiation after breast conserving surgery in women with ductal carcinoma in situ and node-negative breast cancer (RAPID): a randomised controlled trial. Lancet, 2019. 394(10215): p. 2165-2172.</i></p> <p>Resultatene viser samsvarende lav risiko for lokale tilbakefall sammenlignet med standard behandling. Ved enkelte av fraksjoneringsregimene er det rapportert en høyere sannsynlighet for seneffekter.</p> <p>Nbcg avventer resultater fra flere studier og lengre oppfølgingstid før dette kan anbefales på et generelt grunnlag (pga rapportert høyere sannsynlighet for seneffekter ved enkelte av fraksjoneringsregimene).</p> <p>5. Referansejustering. Det settes inn en referanse til Dbcg Hypo trial under stråleterapi-hypofraksjonering sammen med START-studiene (Offersen BV et al. J Clin Oncol 2020). Det settes inn en ny referanse under avsnitt Overvåkning av thyreoideafunksjon (Falstie-Jensen AM et al. Breast Cancer Res 2020;22(1):p106).</p>	
		<p>Medikamentell behandling: Konferer følgende saker/innspill vurdert av medikamentell gruppe:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Abemaciclib + fulvestrant + trastuzumab – for HER2 positiv, metastatisk sykdom. Kfr. MonarchER studien. Dette er en liten studie som indikerer at abemaciclib/fulvestrant/trastuzumab i hvert fall er like bra som kjemo + trastuzumab, men vi vet ikke om dette er bedre enn fulvestrant + trastuzumab. Behandlingen vil være aktuell hos pasienter med HR+/HER2+ metastatisk sykdom der kjemoterapi ikke tolereres. 	

		<ol style="list-style-type: none"> 2. Beslutningsforum sier nei til neratinib. Handlingsprogrammet har denne formuleringen (ble vurdert og konkludert ved forrige styringsgruppemøte): Grunnlaget for bruk av neratinib vil kun være for HR+HER2+pN+ pasienter som ikke tolererer pertuzumab. 3. Antiemetika. I siste ASCO guidelines for antiemetika er Zyprexa innført som behandlingsopsjon. Nbcg har ikke inkludert antiemetika eller annen støttebehandling i Handlingsprogrammet da støttebehandling omhandles i andre guidelines. 4. ASCENT studien/Sacituzumab govitecan (Bardia et al, abstract LBA17, ESMO 2020). Lovende resultater for et medikament som trolig blir et viktig tilskudd ved behandling av TNBC. I tråd med tidligere praksis avventer vi vurdering av dette medikamentet til publikasjon foreligger. 5. Endring i tekst knyttet til anbefaling om postneoadjuvant behandling med T-DM1. T-DM1 anbefales oppstartet så snart som mulig etter at histopatologi foreligger og gis vanligvis samtidig med strålebehandling. Konkomitant behandling kan medføre noe økt risiko for strålereaksjoner. 6. Hvordan tolke post-neoadjuvant capecitabine og tid mellom avsluttet slik behandling og eventuell bruk av atezolizumab i metastatisk situasjon? Grunnlaget for spørsmålet er at indikasjon for atezolizumab er at det har gått 1 år mellom adjuvant kjemoterapi og tidspunkt for metastase (og at 	
--	--	--	--

		<p>studien som ligger til grunn for dagens anbefaling om bruk av atezolizumab ikke inkluderte pasienter som mottok postneoadjuvant capecitabine (etter neoadjuvant kjemoterapi). Vi har ikke data per i dag som gir svar på dette. Vi anbefaler derfor at pasientene får tilbud om atezolizumab + nab-paclitaxel selv om det er < 12 måneder fra avsluttet capecitabine.</p> <p>7. Veliparib + platinum + paclitaxel vs platinum + paklitaxel til pasienter med germline BRCA mutasjon i første linje metastatisk (BROCADE3 studien). Resultatene fra BROCADE3 er nå publisert og viser gevinst m.t.p. PFS på (14.5 vs. 12.6 mnd) ved tillegg av PARP hemmeren veliparib til platinum/paclitaxel. Kombinasjons-kjemoterapi som gitt i denne studien gir mye toksisitet, og spørsmålet er hvor mye av behandlingsgevinsten som er forårsaket av kontinuering av veliparib monoterapi etter at kjemoterapi stanses. Ved fortolkning av overlevelsedataene må man også merke seg at 44% av pasientene som fikk placebo, ble skiftet over til veliparib monoterapi etter progress på carboplatin/paclitaxel. Vi har ikke sekvensielle data å sammenligne med, men ut i fra resultatene i BROCADE3 studiene kan vi ikke se at kombinasjonsbehandlingen brukt i denne studien har bedre effekt enn olaparib/talazoparib gitt alene. Samtidig gir kombinasjonsbehandlingen i BROCADE3 sannsynlig betydelig mer bivirkninger. Vi kan derfor ikke se at</p>	
--	--	---	--

		<p>dette kombinasjonsregimet har noen klar indikasjon i dagens behandling av metastatisk brystkreft hos pasienter med kimcelle BRCA mutasjoner. Fra tidligere har vi tekst i Handlingsprogrammet at «PARP hemmer monoterapi kan benyttes der det ikke er tidligere progresjon på carboplatin og pasienten ikke er kandidat til (videre) kjemo (pga toksisitetsutfordringer).»</p> <p>8. Studie av effekt av endokrin behandling ved pT1apN0. Publikasjon fra i år viser bedring i totaloverlevelse ved adjuvant endokrin behandling også hos pasienter operert for små svulster (pT1apN0)(Ma SJ et al. JAMA Netw Open 2020;3:e2013973). Kun en registerbasert studie. Vi har allerede anbefaling om bruk av Prosigna for hele gruppen av HR+/HER2- sykdom og der man gir endokrin behandling til dem som får påvist LumB; intermediate eller high risk. Dette medfører derfor ingen endringer i Handlingsprogrammet.</p> <p>9. Adjuvant abemaciclib + endokrin behandling bedret DFS (monarchE) mens adjuvant palbociclib + endokrin behandling ikke viste bedring i DFS (Phallas). MonarchE studien viser en recidivfri overlevelsesgevinst (invasive disease-free survival) ved bruk av adjuvant abemaciclib i 2 år sammen med endokrin terapi hos HR+/HER2- pasienter med 1) fire eller flere positive lymfeknuter eller 2)pN1 og enten tumorstørrelse ≥ 5 cm, grade 3, eller sentral Ki-67 $\geq 20\%$. (*Johnston SRD et al. Abemaciclib Combined With Endocrine</p>	
--	--	--	--

		<p>Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). J Clin Oncol. 2020;JCO2002514)</p> <p>Samtidig viser PALLAS studien (Mayer et al, abstract LBA12, ESMO2020) ingen overlevelsesgevinst (invasive disease-free survival) med adjuvant palbociclib sammen med endokrin terapi hos pasienter operert for høyrisiko brystkreft - men i denne studien avsluttet >40% av pasientene palbociclib før planen (som var to år).</p> <p>Observasjonstiden er foreløpig for kort i denne studien til å konkludere vedrørende effekt av adjuvant CDK4/6 hemmer behandling. Vi avventer mer modne overlevelsesdata.</p> <p>10. Bør vi spesifisere ytterligere hvem som bør anbefales Prosigna? <u>Alle pasienter operert for HR+HER2- og pN0 sykdom bør som utgangspunkt gjennomføre Prosignatest for optimalt valg av adjuvant behandling.</u> Prosignatest har allerede vist i tidlige studier å ha verdi for å plukke ut pasienter med spesielt lav eller høy genomisk risiko slik at man kan identifisere pasienter som har hhv liten nytte eller sannsynlig nytte av adjuvant systemisk behandling.</p> <p>11. Anti-PD-L1 ved metastatisk TNBC. Ved ESMO2020 ble det presentert resultater fra Impassion 131 studien (Miles et al, abstract ESMO2020), hvor man brukte vanlig paklitaxel sammen med atezolizumab, i stedet for nab-paklitaxel. I denne studien fant man ingen overlevelsesgevinst av å legge</p>	
--	--	--	--

		<p>til atezolizumab. <u>Handlingsprogrammet anbefaler kun bruk atezolizumab sammen med nab-paklitaxel.</u> Det kan være at bruk av dexametason som premedikasjon i vanlige paclitaxelkurer hemmer noe av den immunresponsen man ønsker å utløse med atezolizumab. Alternativt kan det være andre ennå ikke kjente årsaker. Det er således viktig at man bruker nab-paclitaxel som partner til atezolizumab ved disse kurene.</p> <p>12. Neratinib + capecitabine ved metastatisk brystkreft. NALA studien viste at neratinib + capecitabine gav 2.2 mnd bedre PFS og lavere sannsynlighet for intervensjon for CNS metastaser sammenlignet med behandling med lapatinib + capecitabine ved HER2 positiv, metastatisk sykdom i 3. linje. Det var diaré som bivirkning hos 83 vs. 66% av pasientene. Svært få pasienter hadde fått pertuzumab og T-DM1 i 1. og 2. linje og kun 40% hadde fått trastuzumab tidligere, således en underbehandlet pasientpopulasjon etter dagens praksis. Vi vet heller ikke hvordan effekten av denne behandlingen ville vært, sammenlignet med trastuzumab + capecitabine (som allerede er i bruk).</p> <p>Neratinib + capecitabine kan være et alternativ til lapatinib + capecitabine for pasienter som ønsker et rent peroralt regime, men det er sannsynligvis mer bivirkninger enn med capecitabine + trastuzumab.</p> <p>13. Alpelisib for PIK3CA muterte HR+HER2- ABC. SOLAR-1 studien</p>	
--	--	--	--

		<p>ble publisert i 2019 og viste overlevelsesgevinst (PFS) for alpelisib + fulvestrant vs. fulvestrant alene hos pasienter med PIK3CA mutasjon i tumor og HR+/HER2- metastatisk brystkreft etter progress på én linje endokrin terapi (hovedsaklig aromatasehemmer alene)(Andre F et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2019;380:1929-1940). På ESMO2020 ble det presentert oppdaterte data for totaloverlevelse (André et al, abstract LBA18). Det var ingen signifikant bedre totaloverlevelse med tillegg av alpelisib (prespesifisert effektgrense satt til $p \leq 0.0161$), men numerisk var OS klart forbedret med median 39 vs. 31 mnd for pasienter med PIK3CA mutert sykdom.</p> <p>I forhold til sekvens etter CDK4/6 hemmer viste BYLIEVE studien en responsrate på 20% og clinical benefit rate (respons eller stabil sykdom) på 42% med alpelisib + endokrin terapi B etter progresjon på CDK4/6 hemmer og endokrin terapi A, og der 50% var uten sykdomsprogresjon etter 6 mnd behandling med alpelisib + endokrin terapi (Rugo et al, abstract 1006, ASCO2020).</p> <p>Konklusjon: Alpelisib er til vurdering i Nye Metoder. Alpelisib er en aktuell behandling etter progress på CDK4/6 hemmer, dersom tumor er PIK3CA mutert. CDK4/6 hemmer bør gis i behandlingslinje før alpelisib pga antatt mer bivirkninger med sistnevnte utfra data i kliniske studier.</p>	
--	--	--	--

		<p>14. FoundationOne Liquid CDx (mutasjonsanalyser av ctDNA fra blod) er FDA approved. Dette er ikke aktuelt for rutinemessig valg av behandling. Bruk av liquid biopsies er heller ikke anbefalt for å styre behandling utenfor studier i de siste ABC guidelines (Cardoso F et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer. Ann Oncol 2020). Et unntak kan være dersom PIK3CA mutasjon påvises i «liquid biopsy». ImPRESS studien som snart starter opp i Norge vil kunne tilby mutasjonsanalyser fra svulstvev for pasienter innenfor studien, som også inkluderer til ctDNA analyser (i alle fall de 500 første), med mulighet for behandling mot påviste mutasjoner.</p> <p>15. CYP2D6 – noe nytt? Det foreligger nye studier, men fremdeles ikke data som entydig viser at CYP2D6 analyse kan brukes til å styre tamoxifenbehandling, og slike analyser anbefales derfor ikke utenfor kliniske studier. Dette er også i samsvar med anbefalingene fra ASCO og NCCN.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. RCB gradering og RCB kalkulator. Se omtale under 1953 – Patologi - punkt 2. 2. Effekt av avbrudd i adjuvant trastuzumab. Leserbrev fra Memorial Sloan Kettering informerer om at «RFS was reduced in patients with early treatment interruption who received a cumulative trastuzumab dose of 56 mg/kg or less (equivalent to < 6 months of trastuzumab), suggesting that the total trastuzumab dose plays an important role in BCA 	
--	--	---	--

		outcomes.» Copeeland-Halpedin et al. JAMA Oncology 2020, Oct 15.	
1954	Status EBCTCG, BIG, NBG, Mammografiprogrammet	Intet nytt fra EBCTCG, BIG eller NBG. Mammografiprogrammet er i full drift.	
1955	NBCGs hjemmeside – status	Oppdateres jevnlig, bl.a. med aktuelle kliniske studier.	
1956	Eventuelt	<p>1. Spørsmål om det er behov for kontroll hos spesialist på sykehus 10 år etter behandling. Er det riktig bruk av legerressurser? Bør kontrollene gjøres mer individualisert, bl.a. med hensyn til om pasienten står på endokrin behandling, alder, subtyper o.l.? Det ble vedtatt å sette ned en arbeidsgruppe for å vurdere eventuelt behov for endring av dagens anbefalte kontrollrutiner i Handlingsprogrammet. Kjetil Weyde, Kristin Reinertsen, Lisa Steffensen, Helle Skjerven, Linda Romundstad og Ellen Schlichting (leder) leverer et forslag til neste styringsgruppemøte. Dersom noen har innspill de ønsker vurdert av arbeidsgruppen, så er det fint om dette sendes til gruppens leder.</p> <p>2. Struktur for neoadjuvant behandling. Anbefalingene i Handlingsprogrammet ligger til grunn. Enighet om å kartlegge hvorledes behandling og logistikk er ivaretatt i de enkelte helseregionene/ved de enkelte sykehus – tilbakemeldinger til NBCG om dette etter gjennomgang innen hver helseregion, samt eventuelle synspunkter på optimal organisering. NBCG gjennomgår innspillene og vurderer behov for eventuelt videre arbeid med retningslinjer i neste omgang.</p>	

Neste møte i styringsgruppen 17.06.21 og fagmøte 18.06.21.

Norsk Bryst Cancer Gruppe – NBCG

Leder: Bjørn Naume, Avdeling for Kreftbehandling, Oslo universitetssykehus, bna@ous-hf.no

Nestleder: Ellen Schlichting, Avdeling for Kreftbehandling, Seksjon for Bryst - og endokrinkirurgi, Oslo universitetssykehus, elschl@ous-hf.no