



Linda Adwall, Linda Zetterlund och Catharina Ihre Lundgren, ordförande i Kicki Waller-stiftelsen, på väg upp för att testa backarna i Åre.

”Ökning av neoadjuvant kemoterapi förändrar det kirurgiska panoramat”

Årets Kicki Waller-möte i Åre bjöd som vanligt på ett gediget och uppskattat program. Här refereras mötets höjdpunkter i form av viktig ny kunskap, reflektioner och presentationer av nya och pågående studier av bröstkirurgen **Hanna Fredholm**, Karolinska Universitetssjukhuset och **Anne Andersson**, onkolog vid Norrlands Universitetssjukhus.



Genexpression delar in bröstcancer i distinkta molekyllära subtyper (Luminal A, Luminal B, Basal-like, HER2-enriched och normal-like) som har visat sig ha starkt prognostiskt och behandlingsprediktivt värde. För att utvärdera vilka luminala tumörer som behöver kemoterapi är genexpression under införande i Sverige, men än så länge baseras subtypindelning på proteinuttryck (immunhistokemi) av biomarkörerna ER, PR, HER2 och proliferationsmarkören Ki67. Bröstpatologen *Johan Hartman, Södersjukhuset*, uppdaterade åhörarna på rådande metoder för mätning av HER2 som är i linje med internationella guidelines. HER2 analyseras först med immunhistokemi (0/1+/2+/3+) där fall graderade 0 och 1+ är negativa och fall med 3+ är positiva. För fall med 2+ kontrolleras genuttryck med in situ hybridisering. Kvalitets- och standardise-

ringskommittén inom Svensk Förening för Patologi (KVASt) ihop med företaget Equalis skickar regelbundet ut 10 typfall av bröstcancer till alla patologikliniker i Sverige för bedömning av histologisk typ, subtyp, biomarkörer och grad. Utskicket 2018 visar preliminärt en god överensstämmelse mellan bedömare gällande HER2. Samtidigt presenterades retrospektiva data från Nationellt kvalitetsregister för bröstcancer (NKBC) 2013–2017 där andelen HER2-positiva fall varierade mellan 7 och 14 procent mellan olika patologikliniker. Vad är orsaken och hur påverkar det läkemedelsbehandlingen? Framtida metoder som digital bildanalys och sekvensering av tumörernas mRNA och DNA kan medföra en mer robust subtypindelning.

STRÅLBEHANDLING – BRA FÖR ALLA SUBTYPER

Bröstkirurgen *Åsa Wickeberg, Örebro*, disputerade 2018 med en avhandling om betydelsen av adjuvant behandling för lokalrecidiv av bröstcancer (LR), där ett av arbetena rörde subtyper och risk för LR. Kvinnor som genomgick bröstbevarande kirurgi under 1981–1988 för bröstcancer under 2 cm av grad I-II utan spridning till lymfkörtlar inkluderades. De fick ingen endokrin behandling eller kemoterapi men randomiserades till strålbehandling eller ej. Efter 20 års uppföljning och med subtypindelning baserat på immunhistokemi av alla tillgängliga fall (223 av 381, 59 procent) fann man att risken för LR halverades med strålbehandling. Riskreduktionen med strålbehandling sågs i alla subtyper (Luminal A; 14 procent, Luminal B/HER2 neg; 17 procent och för HER2+ och trippelnegativa fall; 22 procent). I jämförelse med Luminal A, hade de med Luminal B/HER2-neg tumörer 3 gånger högre risk för LR; för de som fick strålbehandling var risken 2,6 gånger högre, för de som inte fick strålbehandling var risken 5 gånger högre.

VID LOKALRECIDIV – GÖR NY SLND MED LYMFSCINTBILDER

Äkta recidiv eller en ny primärtumör? Hur ska vi behandla LR? Det gav bröstkirurgen *Irma Fredriksson, Karolinska*, oss tydliga svar på under sin före-

läsning i ämnet. Lokalisation nära tidigare tumörområde, kort tid från primärt insjuknande, samma eller liknande tumörkaraktistika och genuttryck som tidigare tumör talar för ett äkta LR.

LR är förenat med en ökad risk för både fjärrmetastasering och död i bröstcancer men är glädjande nog en alltmer ovanlig händelse! I studier efter år 2000 beräknas risken till ca 0,5 procent per år; ingen skillnad i risk beroende på typ av bröstkirurgi. Studier indikerar att förändrade kemoterapieregimer har haft en större betydelse för den minskade andelen LR än förändrad endokrin terapi. Detta samtidigt som kirurgin blivit mindre omfattande. Utredning av tumörutbredning, core-biopsi för biomarkörer och fjärrmetastasutredning ska göras före behandlingsbeslut vid LR. Neoadjuvant behandling vid lokalt avancerade LR eller där uppenbar terapi-svikt misstänks av den primära behandlingen. Mastektomi är standardingreppet efter LR men ett nytt bröstbevarande ingrepp kan vara ett alternativ i selekterade fall. Gällande axillkirurgin vid LR har det fram till nyligen varit standard att göra axillutrymning om primäringreppet gjordes med sentinel lymf node dissektion (SLND) och att avstå ytterligare axillingrepp om primäringreppet var axillutrymning. *Irma Fredriksson* presenterade våra nya svenska rekommendationer; vid LR, gör nytt försök till SLND eller i alla fall försök till det oavsett typ av tidigare genomgången bröstkirurgi eller typ av tidigare genomgången axillkirurgi (SLND eller axillutrymning). Då körteln i nära hälften av fallen har ett ovanligt läge såsom parasternalt eller i kontralaterala axillen rekommenderas lymfscint med bildtagning.

”Vi ser en ökande trend för neoadjuvant kemoterapi (NACT) både i Sverige och internationellt och det förändrar det kirurgiska panoramat”. Det var bröstkirurgerna *Hanna Fredholm, Karolinska (undertecknad)* och *Linda Zetterlund, Capio St Görans sjukhus* eniga om när de talade om bröst- och axillkirurgi efter NACT. Aktuella svenska guidelines rekommenderar NACT vid 1) HER2-positiva och trippelnegativa tumörer över 2 cm, 2) andra ER-positiva tumörer över 2 cm som rekommende-

ras kemoterapi till exempel på grund av lymfkörtelspridning, grad 3 eller hög Ki67, 3) lokalt avancerad bröstcancer. I den första gruppen är chansen för att tumören helt försvinner ur bröst och axill, så kallad pCR 30–60 procent, medan motsvarande siffra för Luminal B-tumörer ligger på 16 procent. pCR är en viktig prognostisk och prediktiv markör men ej likställd med bröstcancerspecifik överlevnad. ”Att hitta patienterna som inte får pCR och kunna erbjuda dem ytterligare behandling är det viktigaste med NACT, men ur ett bröstkirurgiskt perspektiv blir operationen svårare när det inte finns tumör kvar i bröstet”, säger Hanna Fredholm. Markering av tumörutbredning och radiologisk kartläggning av tumören före och efter behandling, gärna med MR om bröstvävnaden är tät. En livlig diskussion följde angående hur stor del av bröstet som ska opereras bort, är det säkert att göra bröstbevarande ingrepp? Rekommendationen är att vid pCR operera bort det ursprungliga tumörområdet inklusive markeringar utan marginal och vid kvarvarande invasiv tumör ta bort tumören med marginal som vid primär kirurgi, det vill säga ”no ink on tumor”. Mikroförkalkningar ska opereras bort fullständigt.

FÄRRE AXILLUTRYMNINGAR MED SLND EFTER NACT VID CN0

Gällande axillkirurgin har vi i Sverige tillämpat att göra SLND före start av NACT för patienter med kliniskt och radiologiskt fri axill (cN0) och för cN+ patienter axillutrymning efter NACT. ”På detta sätt har vi dock missat att dra nytta av downstaging av axillstatus och behövt göra många axillutrymningar i onödan då ca 50 procent av patienterna med cN0 faktiskt har axillmetastaser vid diagnos”, säger Linda Zetterlund som baserar uttalandet på den prospektiva studie hon disputerade på 2017 och som stöds av andra författare. Att göra SLND efter NACT innebär dock att det är något svårare att hitta rätt körtlar vilket underlättas genom ”dual mapping” och att operera bort minst tre SLN. I årets kommande uppdatering av det svenska nationella vårdprogrammet rekommenderas att göra SLND efter NACT vid cN0. Gällande patienter med cN+ görs utanför Sverige ofta så



Ulrik Narbe föreläste om lobulär bröstcancer, en form som oftare kräver re-operation eller mastektomi.

kallad ”targeted axillary dissection” (TAD) där man markerar en axillmetastas som efter NACT selektivt opereras bort. I Sverige och Tyskland pågår nu TATTOO, en metodstudie som förbereder oss för TAD.

Onkologen *Ulrik Narbe, Jönköping och Lund*, doktorerar på biomarkörer vid lobulär bröstcancer, den ovanligare typen av bröstcancer (10–15 procent) som är svårare att upptäcka både kliniskt och mammografiskt. Den lobulära formen är oftare multifokal och bilateral och kräver oftare re-operation eller mastektomi. Den är nästan obligat ER-positiv och HER2-negativ, har sämre effekt av cytostatika men bra effekt av endokrin behandling, framför allt aromatashämmare. Trots dess mer prognostisk gynnsamma profil har lobulär och duktal bröstcancer likvärdig långtidsprognos, något som förbryllar Ulrik Narbe. Kan det vara så att patienter med lobulär bröstcancer får en sämre medicinsk behandling? Aktuella studier som inkluderar fall med lobulär bröstcancer studerar palbociklib i kombination med endokrin terapi (PELOPS, USA), fulvestrand ihop med en målriktad terapi mot CDH1-genen som ofta är förändrad vid lobulär bröstcancer (ROLO, Storbritannien) och immunterapi i kombination med kemoterapi (GELATO, Nederländerna).

Ännu saknas dock data för att basera behandlingen av bröstcancer på histologisk typ.

FLER BEVARADE BRÖST

Trenden går mot att försöka erbjuda ännu fler kvinnor än idag att bevara sitt bröst vid bröstcancer då mastektomi inte är förenat med någon överlevnads-vinst jämfört med bröstbevarande ingrepp vid unifokala tumörer. Större tumörer krymps nu oftare med neoadjuvant terapi samtidigt som kunskapen inom onkoplastikkirurgiska bröstbevarande tekniker såsom reduktionsplastik blir bättre. Hos patienter med stor tumörstorlek i förhållande till bröstvolymen blir defekten efter bröstbevarande ingrepp dock ibland så omfattande att volymssubstitution behövs och då finns alternativet intercostal perforantlambå (t ex LICAP). En till bröstet närliggande lambå av fett och hud svängs in i defekten. Bröstkirurgen *Amelia Chiorescu, Karolinska*, redogjorde för tekniken och erfarenheterna från de första 18 fallen gjorda på sitt sjukhus. Noggrann preoperativ kartläggning av tumörutbredning är viktigt liksom risken för postoperativ fettvävsnekros i lambån, påpekar hon. Bröst- och plastikkirurgen *Tor Svensjö, Kristianstad*, leder en av landets mest aktiva onkoplastikkirurgiska enheter som också har en av Sveriges högsta andel av bröstbevarande kirurgi, hela 77 procent av kvinnorna fick behålla sitt bröst under 2018. Han redogjorde för deras bröstbevarande ingrepp genomförda under 2018 där 35 procent gjordes med vanlig sektor, 54 procent med onkoplastiksektor och 11 procent med perforantlambå. Han konkluderar att perforantlambå är indicerad framförallt vid avgränsbara tumörområden i laterala delen av bröstet där en sedvanlig adaptation av vävnaden synes svår eller omöjlig med bevarad kosmetik.

Trots att vi gör mer bröstbevarande kirurgi var andelen mastektomi i Sverige 32 procent under 2018. I 14 procent av fallen gjordes en omedelbar bröstrekonstruktion (samtidigt med mastektomin), en siffra som fördubblats sedan 2009 (NKBC). De första fallen av omedelbar bröstrekonstruktion gjordes 1971 och då placerades bröstimplantaten direkt under huden.



Amelia Chiorescu, Tor Svensjö och Fredrik Lohmander, tre av många nöjda besökare på årets Kicki Waller-möte.

På grund av problem med sårhäkning och kapselkontraktur övergick man på 1990-talet till att placera implantaten under pectoralismuskeln, men då blev det svårare att uppnå en naturlig bröst-

kontur. Sedan cirka 10 år har flera olika typer av matrix introducerats på mark-

naden, som i kombination med pectoralismuskeln kan täcka implantatet så att rätt storlek kan opereras in direkt. Matrix syftar till att minska antalet operationer, minska risken för kapselkontraktur och förbättra kosmetiken samtidigt som en ökad frekvens av infektioner, såravstötning och implantatförlust har rapporterats. Bröstkirurgen Fredrik Lohmander, Karolinska, leder en randomiserad studie som jämför omedelbar bröstrekonstruktion med och utan matrix (ADM, acellulärt dermalt matrix). Han visade att vid 6-månaders uppföljningen var ADM associerat med ökad risk för kirurgiska komplikationer såsom förlängd sårhäkning och hudnekros men att risken för implantatförlust var lika i bägge grupperna (6 procent). Det primära utfallet av studien är antal genomgångna operationer utöver själva bröstrekonstruktionen och väntas efter 2 års uppföljningstid.

HANNA FREDHOLM, BRÖSTKIRURG, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET OCH FORSKARE VID KAROLINSKA INSTITUTET, HANNA.FREDHOLM@KI.SE



Instruktionsfilmer inom ONKOLOGI

– för dig och dina patienter

Även som APP

Ett enda klick för rätt och säker läkemedelsanvändning

Beställ kostnadsfria påminnelsekort: info@medicininstruktioner.se

