

BOF's Höstmöte

Omhändertagandet av oligometastasering skiljer sig i landet. Enligt INCAREgistret skiljer sig även väntetiden på kemoterapi efter bröstoperation. Målet är att bröstcancer ska behandlas likadant oavsett var man bor. **Elisabet Lidbrink**, Överläkare, Radiumhemmet, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm redogör för dagarna.



2015



"Man vet rätt så mycket om hur multipla metastaser skall behandlas, men hur gör man när det finns en eller fler metastaser?"

BOF, Svensk bröstonkologisk förening, startades av hängivna onkologer och kallar till möte två gånger per år. För det senaste mötet samlades intresserade bröstonkologer och bröstsjuksköterskor under två gnistrande höstvakra dagar på Lejonaldals slott i Uppland.

OLIGOMETASTASERING

Mötet inleddes med en rapport och diskussion om hur oligometastasering av bröstcancer bör hanteras. Man vet rätt så mycket om hur multipla metastaser skall behandlas, men hur gör man när det finns en eller fler metastaser? Skall man eller skall man inte vara aktiv med kirurgi? Här skiljer sig omhändertagandet i Sverige.

Barbro Linderholm, Onkologiska kliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg presenterade kunskapsläget om oligometastasering. Data saknas i stor utsträckning eftersom få randomiserade studier har gjorts, oavsett grundsjukdom. Prognosen är sämst om det rör sig om lever och hjärnmetastaser. Beträffande hjärnmetastaser finns en konsensus att bröstcanceropererade kvinnor med ett fåtal hjärnmetastaser skall genomgå kirurgi eller stereotaktisk strålbehandling. Helhjärnebestrålning kan vara motiverad men man måste beakta risken för neurokognitiv påverkan. Oligometastasering vid bröstcancerdiagnos är vanligare än vi trott. I ett stort kliniskt material var det 17 %. I första linjens läkemedelsstudier vid spridd bröstcancer för selekterade patienter hade 50 % 1-2 metastaser och 75 % 3-4 metastaser. Ju färre metastaser som finns ju längre lever kvinnan. Mellan 1-5 metastaser är medianöverlevnaden 107,7 månader jämfört med 22 om utbredd sjukdom ($p=0,001$) och 5 års överlevnad 59,6 % jämfört med 11,6 % för de med generell spridning ($p=0,001$). Vid behandling av oligometastaserad bröstcancer med cytostatika är siffran för stabil sjukdom efter 15 år 1,9 % och med kirurgi/stereotaktisk strålbehandling så hög som 20-25 % (CNS, lever, lunga och binjurar). Lungmetastaser av bröstcancer opereras ibland. I ett material på 460 patienter från olika centra som opererats för 1-3 metastaser var 10-årsöverlevnaden 20 % och 15 årsöverlevnaden 18 %. 86 kvinnor som opererades för enstaka levermetastaser uppvisade en 5 års överlevnad på 20 %. Leveroperationerna innebar dock ett flertal komplikationer. Stereotaktisk strålbehandling utanför hjärna är inte så studerat, speciellt inte på skelett. Behovet av kliniska prövningar är därför stort. En pågående Fas II-prövning (NRG BR002) undersöker värdet av tillägget av stereotaktisk radioterapi till standardbehandling. Om man i denna studie kan bekräfta en förlängning av PFS kan nästa steg bli en randomiserad Fas III studie.

INCAREGISTRET

Henrik Lindman, Onkologiska kliniken, Akademiska Universitetssjukhuset, Uppsala rapporterade senaste nytt från INCAREgistret. Man kan inte nog betona hur viktigt detta register är för alla som arbetar med bröstcancer. Täckningsgraden kunde dock var bättre, den har gått ner under de senaste åren. Allas vår önskan är att vården av bröstcanceropererade kvinnor skall vara jämlik och bra i hela landet. INCA avslöjar brister exempelvis i ledtid till start av kemoterapi efter operation, vilket skiljer sig markant i landet. Vissa saker skil-



Ovan från vänster: Birgitta Johansson Lena-Marie Pettersson, Mariann Iiristo, Helena Granstam Björneklett, Anna von Wachenfeldt, Maria Ekholm och Henrik Lindman
Till höger: Maria Ekholm och Henrik Lindman

jer sig inte alls som till exempel graden av strålbehandling efter bröstbevarande kirurgi. Strålbehandling vid mastektomi och N4+ skiljer sig dock vilket det inte borde göra. Cytostatika till ER negativ tumör > 1 cm skiljer sig en del i landet och märkligt nog hade antalet gått ner i Stockholm jämfört med föregående år - fel i statistiken? I Stockholm var andelen N0 som planerades för cytostatikabehandling 28,3 %. Motsvarande siffror i Uppsala var 22,9 %. Störst skillnad i landet ser man avseende neo-adjuvant kemoterapi där Stockholm har mer än dubbelt så många som flera andra regioner. Skåne kommer som god tvåa. Användningen av antikroppsbehandling vid her 2 positiv tumör är jämn i landet. En ny intressant kurva presenterades 5 års observerad överlevnad för olika subtyper. Trippelnegativ bröstcancer utan och med lymfkörtelmetastaser var 87,3 % versus 60,7 %. Motsvarande siffror för her 2 positiv bröstcancer var 92 % versus 76,9 % och för hormonreceptorpositiv cancer 93,3 % versus 85,6 %.

PÅGÅENDE OCH PLANERADE STUDIER

Barbro Linderholm redogjorde också för pågående och planerade studier. På metastassidan AURORA, CAX, Elderly Her2, BRAVO och Metronomisk Navelbin versus standard. För primär sjukdom OlympiA, en studie för manlig bröstcancer (även för nya patienter med stadiumIV) och PALLAS-studien.





Lotta Lundgren Ilva Bostedt och Maria Svensson

AURORA-studien sponsras av Breast International Group och rekryterar för fullt, 1300 patienter skall ingå. Biopsier analyseras både från metastaser och från primärtumören. Syftet med analyserna är att bättre förstå de genetiska avvikelserna i primärtumör och metastaser och att på så sätt på sikt ge mer individualiserad behandling. De ingående patienterna skall sedan kunna styras till lämpliga kliniska prövningar som passar deras tumörtyp. I Elderly Her 2-studien jämförs dubbelantikropp behandling (PH) med PH+ metronomisk cytostatikabehandling vid spridd her2 positiv bröstcancer. Alla erbjuds T-DM1 vid progress. 80 kvinnor över 70 år skall inkluderas. Den metronomiska cytostatikabehandlingen består av peroralt vinorelbin 60 mg/m² dag 1+8 (arm A) eller vinorelbin peroralt dagligen i en anpassad dos. Efter 10 patienter görs en säkerhetsinterimsanalys. För primär bröstcancer pågår OlympiA (enbart BRCA-muterade) patienter där adjuvant parphämmarbehandling / placebo ges under ett år. 200 patienter är randomiserade så här långt, varav 11 i Sverige.

Ett ökat intresse har skett för manlig bröstcancer. I EORTC-studien 10085 görs en retrospektiv analys av alla manliga bröstcancerpatienter i deltagande center under den senaste 20-årsperioden. Man samlar också in tumörmaterial och analyserar tumörbiologin. I del II av studien görs en prospektiv registrering och insamling av tumörmaterial under

en 30 månaders period. En substudie avseende livskvalité ingår. Förhoppningen är att denna studie skall kunna leda till att prospektiva randomiserade studier kan initieras.

NORDIC TRIP

Henrik Lindman presenterade studien Nordic Trip, fyndigt namn för studien som erbjuds dem som skall få neoadjuvant terapi och som har en trippelnegativ bröstcancer. Cirka 8 % av all bröstcancer är trippelnegativ. Studien är trearmad. Standardarmen innebär nabpaclitaxel följt av epirubicin och cyclofosamid. Den ena experimentarmen har ett tillägg av capecitabin och den andra av carboplatin. Förhoppningsvis ger studien svar på frågan om man kan hitta prediktiva faktorer för capecitabin och carboplatinbehandling. Nordic Trip studien utgör även startskottet för ett nordiskt samarbete inom klinisk bröstcancerforskning och skall skapa en plattform för kommande studier (North European Trialist Group in Breast Cancer, NETGBC).

I BOLD-1 studien för her-2 positiv bröstcancer som skall ha kemoterapi och antikropp undersöker man tillägget av pertuzumab till trastuzumab sammanlagt tre gånger vid start av kemoterapi och ingen mer antikroppsbehandling jämfört med kemoterapi+ trastuzumab och trastuzumab i ett år. Henrik gav oss insikt i kostnaderna för antikropparna; trastuzumab i nio veckor 7,000 Euro, tolv månader 40,000



Hela mötesgänget samlade på slottstrappan på Lejondal.

Euro, trastuzumab+ pertuzumab i tolv månader 93,000 Euro och T-DM1+ pertuzumab tolv månader 148,000 Euro.

KONSENSUSDOKUMENT

Maria Ekholm, Onkologiska kliniken, Ryhovs sjukhus Jönköping presenterade BOF's konsensus för tillämpning av onkologisk behandling i vardagen. Detta dokument som är ett bra stöd för onkologer runt om i landet uppdateras årligen. En sak som det inte råder full enighet om är indikationerna för metastasutredning vid primär bröstcancer. En rimlig riktlinje och rekommendation från BOF är att man gör en metastasutredning om neoadjuvant behandling är aktuell och körtelmetastasering föreligger. Vid adjuvant behandling rekommenderas metastasutredning vid tumörer Stadium III och N+ her 2 positiv tumör.

Om her 2 positiv tumör föreligger rekommenderas subcutant trastuzumab som bedöms som likvärdigt med intravenöst. Vid adjuvant behandling av her 2 positiv N0 tumör mellan 6 och 10 mm rekommenderas veckovis paclitaxel i kombination med trastuzumab. För her-2-positiva N0 tumörer mindre än 6 mm är evidensen för kemoterapi i kombination med trastuzumab svag men kan möjligen övervägas om tumören är särskilt aggressiv. Pertuzumab har sin självklara plats vid första linjens spridda her-2-positiva sjukdom och preoperativt vid lokalt avancerad sjukdom. Vid progress på

trastuzumab+- cytostatika kan patient som inte fått pertuzumab i första linjens behandling erbjudas pertuzumab. Pertuzumab har ingen plats i adjuvant behandling i väntan på studieresultat. T-DM1 är standardbehandling vid progress på anti her-2-behandling i andra linjens behandling eller senare och kan, men endast undantagsvis, användas till patient som inte bedöms tåla konventionell cytostatikabehandling. Lapatinib i kombination med capecitabin+- trastuzumab kan övervägas efter progress på Kadcyla och vid progress av hjärnmetastaser.

Avseende den adjuvanta cytostatikabehandlingen av bröstcancer finns i nuvarande läge inga absoluta rekommendationer om antal kurer och val av kemoterapi: FEC eller EC? Docetaxel eller paclitaxel? Antal kurer? Dos? Dose-dense?

Hormonbehandling efter bröstcanceroperation skall pågå i fem år (N0) och för N+ patienter skall man efter fem års behandling göra en bedömning av det kliniska värdet för patienten av ytterligare fem års behandling. Aromatashämmare bör tillsvidare inte användas mer än fem år. Nytt är att kvinnor som är under fyrtio år och som har önskan om bevarad fertilitet bör erbjudas goserelin inför kemoterapin, frågan uppstod dock om det gällde både hormonreceptorpositiva och negativa tumörer. Goserelin bör erbjudas till kvinnor under 35 år i kombination med exemestan i första hand under fem år. Tamoxifen i andra hand: Bakgrunden till denna rekomm-





Från vänster: Maria Ekholm, Anne Andersson, Henrik Lindman och Alison Stopeck

mendation är SOFT-studien där 5 års recidivfrihet var 67,7 % med enbart tamoxifen och 78,9 % med tamoxifen och goserelin och 83,4 % med exemestan och goserelin. Påpekas bör dock att många känner sig tveksamma till fem års behandling med goserelin och exemestan till en ung kvinna. Biverkningarna av sådan behandling kan vara för omfattande. Förlängd behandling med enbart tamoxifen kan övervägas till alla yngre patienter.

PROM OCH PREM

Birgitta Johansson, onkologiska kliniken Akademiska sjukhuset, Uppsala, Mariann Iiristo, Onkologiska kliniken, Södersjukhuset Karolinska Universitetssjukhuset och Lena-Marie Peterson redde ut begreppen PROM och PREM. Man kan mäta sjukvårdens resultat med siffror för överlevnad och komplikationer. Personalen kan bedöma allmäntillstånd och ADL-förmåga och patienterna kan beskriva värden, patientrapporterade utfall. Rekommendationen enligt nationella cancerstrategin är att patientnöjdhet och livskvalité skall ingå i alla nationella cancerregister. PROM står för patient reported outcome measures, vilket är patientens beskrivning av symtom, funktionsförmåga och hälsorelaterad livskvalité. PREM står för Patient Reported Experience Measures vilket är patientens uppfattning av bemötande, delaktighet, information, förtroende för vårdgivaren och tillgänglighet. Nyttan av PROM bedöms vara att man får en mer fullständig kunskap om hälsoläget, man kan bättre identifiera riskgrupper,

bedöma biverkningar och man får ett utfallsmått vid behandling. En viktig fråga är om PROM ger ett tillförlitligt resultat. Validitet och tillförlitlighet måste undersökas systematiskt. Fångas det tillstånd man vill undersöka upp på ett bra sätt? Är frågorna relevanta för tillståndet? Fångas förändringar i tillståndet upp tillräckligt bra? Är resultatet stabilt när tillståndet är oförändrat? Är det fastställt vad som är en kliniskt betydelsefull skillnad? PROM skall ingå i kvalitetsregistret för bröstcancer och det skall ge oss ett bättre underlag för utveckling av vården och göra registren mer användbara för forskning. Mätning av PROM skall göras vid flera olika tillfällen från behandlingsfas till vård i livets slutskede och de indikatorer som bör ingå är hälsorelaterad livskvalité, symtom, biverkningar och patientnöjdhet. Färdigställandet av PROM-enkäten till bröstcancerregistret pågår under ledning av en grupp på fyra personer (Lena-Marie Petersson, Yvonne Wengström, Kerstin Sandelin och Christofer Lagerros). För PREM finns en nationell enkät som ges till dem med prostata, njur- och colorectal cancer. Där ställs frågor om patientens upplevelse av väntetider, diagnosbesked, delaktighet, information, symtomlindring, rehabilitering, stöd, bemötande och förtroende. Enkäten till prostatapatienterna innehåller 44 frågor som mäter livskvalité, urin och tarmfunktion och sexualfunktion. Man mäter innan behandling och efter 1, 3 och 5 år. Svaren scannas in och kan ses av behörig vårdgivare och presenteras i årsrapporten. Hur många svar får man in? En PROM insamling som gjorts gav en svarsfrekvens på 66



% motsvarande 3300 patienter med colon, bröst och prostatacancer. Som förväntat fick man sämre svarsfrekvens från de över 85 år och från de mer socialt utsatt personerna. De som svarade på enkäten hade generellt sämre livskvalité och 50 % levde med rädsla för återfall och 20 % uppgav problem med rörlighet och ADL. Vad är fördelarna med PROM? Den kan i bästa fall leda till bättre omhändertagande av patienter, underlätta för vårdgivare, sjukhusföreträdare, beslutsfattare, politiker och allmänheten. Givetvis finns det risker med mätningar av denna typ, såsom övertolkning, lågt deltagande, höga kostnader och att beställare och huvudmän har andra behov av PROM än patienter och vårdgivare.

Glädjen var stor att det lilla BOF mötet med hjälp av Amgensponsring lyckats få Alison Stopeck, professor och chef för onkologi och hematologidivisionen, Stony Brook University,

New York som gästföreläsare. Alison är ett veritabelt kraftpaket som pratar med våldsam fart och som visar oerhört många bilder. Med humor och värme gav hon oss en inblick i hur den optimala behandlingen av skelettmetastaserad bröstcancer går till. Alison föreläste i kulsprutetakt och visade 170 bilder. Behandling av spridd bröstcancer är en balansgång mellan effekt och toxicitet. För den drabbade kvinnan är oron att drabbas av svår smärta som i sin tur interfererar med livskvalité, aktiviteter och livets glädjeämnen av största vikt. I USA räknar man med att 280 000 cancerpatienter lever med skelettmetastaser. Bröst, prostata och lungcancer står för 68 % av fallen och för de under 65 år är bröstcancer den vanligaste orsaken. I syfte att beskriva komplikationer till benmetastaser använder man begreppen skelettrelaterade händelser (SRE); strålbehandling mot skelettmetas-



”Ett ökat intresse har visats för manlig bröstcancer.”

taser, patologisk fraktur, ryggmärgspåverkan och kirurgi av benmetastas. För 40 % av bröstcancerpatienterna är benmetastaser den första metastasen och 30 % har bara benmetastaser. Patologisk fraktur är den vanligaste SRE. 10 % får ryggmärgspåverkan efter en mediantid på 17 månader. Skelettkomplikationer står för 63 % av slutenvårdskostnaderna för bröstcancerpatienter. Bröstcancerpatienter med SRE har sämre överlevnad än de utan SRE. Dom har också fler förlorade arbetsdagar och sämre livskvalité. Det är därför av största vikt att man gör allt för att minska SRE antingen med bifosfonater eller med denosumab. Denosumab (D) är effektivare än zoledronsyra (Z). Tiden till första SRE var 19,4 månader med Z jämfört med 27,7 månader med D ($p < 0,0001$ Pilotstudie Fas III Stopeck). D ökade tiden från moderat till svår smärta med 2 månader jämfört med Z (Cleeland et al).

Tyvärr är risken för osteonekros av känen (ONJ) ungefär lika med Z och D. Den första prospektiva studien där ONJ

analyserats visade 2,9 % ONJ vid D behandling mer än ett år och motsvarande siffra för Z var 2 %. Aliston betonade vikten av att kartlägga riskfaktorer för ONJ innan start av D eller Z behandling. Patientens tänder måste gås igenom innan start och om man har en patient som inte kan sköta sina tänder bra får man överväga att avstå från behandling. Tandutdragning skall undvikas under behandlingen. Hypocalcemi är också en biverkan vid framförallt D-behandling men kan undvikas med monitorering av calciumnivåer och tillförsel av kalk och d-vitamin. Alisons slutord var att man bör följa ESMO's riktlinjer: alla patienter med benmetastaser skall ha D eller Z oavsett om de har symtom eller inte. ESMO anser att D är effektivare och skall rekommenderas i första hand (ASCO tycker dock att det inte finns tillräcklig evidens för att rekommendera D för Z). Frågan om behandlingens längd är fortfarande ganska oklar. Det finns dokumentation på mer än fem års behandling med D utan att man identifierat neutraliserande anti-D antikroppar och registrerat andra biverkningar än de man vet om. Enligt Alison skall behandlingsintervallet vara 4 veckor med D men med Z behandling kan man ha längre intervall som 12 veckor (CALGB 70604). Något som vi redan anammat på bröstsektionen, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna. Alison stannade på Lejondals slott och fick njuta av en god middag och en natt på slottet som är känt för sitt spöke!

ELISABET LIDBRINK, ÖVERLÄKARE, RADIUMHEMMET, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, STOCKHOLM. ELISABET.LIDBRINK@KAROLINSKA.SE

