



Aktuella diskussioner och svåra avväganden när bröstcancerexperter samlades i Åre 2018


Kicki Waller-mötet i Åre lockar varje år bröstcancerspecialister från hela landet. 2018 års upplaga bjöd på en uppskattad gästföreläsning av Bella Kaufman från Israel och flera andra högtintressanta uppdateringar från olika verksamhetsfält. Här sammanfattar överläkare Elisabet Lidbrink några av höjdpunkterna.

Bakgrunden till det årliga mötet är fantastisk och unik. Årefamiljen Waller drev Fjällgården i Åre och i bister vinter under andra världskriget föddes tvillingflickorna Waller. Kicki Waller avled i bröstcancer och det visade sig att hon var BRCA-muterad, liksom hennes syster Sessan. Efter Kickis död skapades en stiftelse till minne av Kicki Waller och sedan dess har man haft ett möte årligen. Mötet sponsras av många Årebor som bland annat lånar ut sina lägenheter så att kostnaden för mötet kan hållas nere. Kirurger, mammograförer, patologer och onkologer från Sveriges olika hörn samlas och diskute-

rar och lär sig senaste nytt om bröstcancer. Mötet har alltid en gästföreläsare för Kicki Memorial lecture, och den här gången kom Bella Kaufman ända från Israel. Det var hennes första möte med snö. Trots opraktiska skor och lite gångsvårigheter följde hon med i liften upp, fick lunch och beundrade den magnifika utsikten i det strålande vädret. Vid varje möte deltar också en patient som får berätta sin historia. På det här mötet var det en patient med BRCA-muterad bröstcancer som fascinerade oss med sitt vittnesmål om sjukdomen och om konsekvenserna av att bära på BRCA-genen.

ANALYS AV BIVERKNINGAR

Henrik Lindman, Onkologiska kliniken, Akademiska sjukhuset i Uppsala, redogjorde för det trista faktum som onkologer ständigt tampas med. Cytostatikan, som har betytt så mycket för framgången av behandling av bröstcancer, innebär mer eller mindre biverkningar – ibland till och med livshotande. Man eftersträvar ständigt att minimera biverkningar, men samtidigt pressar vi en del patienter mer med ökade doser och dostät behandling. Olika individer kan ha helt olika grader av biverkningar av ”samma” dos. Det finns mycket som talar för att effekten av cytostatikabe-



handlingen blir bättre om ett visst mått av biverkningar uppstår, och att man inte ska eftersträva en helt biverkningsfri behandling. Alltsedan slutet av 50-talet har man doserat cytostatika efter kroppsyta. Formeln för beräkning av kroppsyta "Dubois formel" är baserad på nio vuxna varav en var dvärg! Variationen i farmakokinetik är mycket stor mellan olika individer. Det finns ett antal äldre studier som visar på bättre progression free survival (PFS) och overall survival (OS) med högre grad av hematologisk toxicitet. Capecitabin

används ofta i bröstcancerbehandling och i en metaanalys av 13 metastasstudier där både bröst- och coloncancerpatienter ingick fann man att förekomst av hand-fotsyndrom var förknippat med PSF på 29 månader jämfört med 16 månader om inga hudsymptom fanns. Dessa data talar för att man bör eftersträva ett visst mått av biverkningar och att man skräddarsyr behandlingen just efter graden av biverkningar. Detta får man också stöd av i den svensk-danska adjuvantstudien SBG-2000-1. I denna randomiserade studie fann man att patienter med låg hematologisk toxicitet på FEC 60 hade sämre prognos än de med högre toxicitet. Man fann också att om man ökade doserna (skräddarsydde) för dem som fick FEC 60 så fick de samma prognos som de som initialt hade hög toxicitet. Studien talar starkt för att man bör öka dosen tills ett visst mått av hematologisk toxicitet uppstår.

FÖRLÄNGD ENDOKRIN BEHANDLING

Henrik Lindman gav sig också in i den numera så aktuella diskussionen om vilka bröstcanceropererade kvinnor som ska erbjudas förlängd endokrin behandling. Det kan i många fall vara svårt med avvägning av nyttan gentemot biverkningar och påverkan på livskvalitet som tio års hormonbehandling innebär. Vad gäller cytostatikabehandling står de flesta ändå ut med ibland besvärliga biverkningar då behandlingsperioden är så kort. Tio års hormonbehandling upplevs av en del som evighetslång! I ATLAS-studien med cirka 7 000 patienter var nyttan av förlängd tamoxifenbehandling signifikant. Efter 15 år hade 25,1 procent återfall med tamoxifen i fem år jämfört med 21,4 procent med tio års behandling. Motsvarande siffror för OS var 15 procent och 12,2 procent (också signifikant). Samtliga studier som gjorts med förlängd hormonbehandling visar på minskning av återfall. Henrik Lindman sammanfattade nyttan av hormonbehandling på följande sätt: Om man jämför med 5 års tamoxifenbehandling (35 procent minskning av risk för återfall) blir den totala relativa minskningen av risk för återfall 48 procent med fem års aromatashämmarbe-



Hanna Fredholm, Jörgen Nordenström och Irma Fredriksson hinner med att utbyta erfarenheter under en paus i föreläsningsschemat.

handling (AI), 48 procent med AI 2–3 år följt av tamoxifen 2–3 år, 45 procent med tamoxifen i 10 år, 60 procent med tamoxifen i 5 år följt av AI i fem år, estimerat 65 procent (?) av AI 5 år följt av tamoxifen i 5 år (här saknas evidens). GNRH i kombination med AI till premenopausala kvinnor minskar risken för återfall med 55 procent. Den stora utmaningen är att avgöra vilka kvinnor som ska erbjudas behandling, hur länge och vilken typ. Compliance sjunker ju längre tid som kvinnan förväntas ta behandlingen. 14,4 procent upphörde med sin hormonterapi på grund av biverkningar under tre års behandling och 23 procent under sex års rekommenderad hormonbehandling (Adherence DATA-studien).


GNRH – FÖR VAD OCH TILL VILKA?

Erika Isaksson Friman, Onkologiska kliniken vid Capio S:t Göran, gav oss senaste nytt avseende indikationer och data om användning av gonadotropin realising hormones (GnRH). GnRH för vad, till vem och till vilket pris? Det råder olika mening om man skall ge GnRH i kombination med adjuvant kemoterapi i syfte att bevara äggstockar-

na och man gör på olika sätt i Sverige. GnRH påverkar rekrytering av primordial-folliklar och cytostatika påverkar vilande primordial-folliklar. Frågan är i vilken utsträckning man kan lita på att GnRH verkligen skyddar äggstockarna och om man kan avstå från att samla ägg före start av cytostatikabehandling. Erika Isaksson Friman redogjorde för två aktuella reviewartiklar, den ena av Hickman, som konkluderar att man bör erbjuda GnRH under pågående adjuvant cytostatika och den andra, av Senra, rekommenderar det motsatta och konkluderar att det är en experimentell behandling och att den ej ska ersätta sedvanliga fertilitetsmetoder. I nationella vårdprogrammet för bröstcancer ansluter man sig till Senra och rekommenderar att sedvanliga fertilitetsbevarande åtgärder ska göras och att GnRH bara skall ges i de fall där sedvanliga åtgärder inte varit möjliga att utföra.

I vilken utsträckning GnRH ska användas som adjuvant behandling till premenopausala kvinnor är också en fråga som stöts och blöts. På ASCO 2016 sa man ja men bara till högriskpatienter. På St Gallenmötet 2017 kom

man fram till att det ska ges till kvinnor yngre eller lika med 35 år och om de har fler än fyra positiva lymfkörtlar. I vårdprogrammet 2018 rekommenderas GnRH till kvinnor upp till 40 år med hög risk för återfall (pn 1-3+ grad 3 eller luminal B eller pn>3) och som genomgått cytostatikabehandling. Man uttrycker sig lite försiktigt i vårdprogrammet. Dessa kvinnor bör informeras om möjligheten att erhålla GnRH analog i 2–5 år som tillägg till tamoxifenbehandlingen. För premenopausala kvinnor rekommenderas generellt inte GNRH analog i kombination med aromatashämmare utom i de fall tamoxifen bör undvikas. Det finns signifikanta data från de två stora adjuvanta hormonstudierna TEXT och SOFT att tillägg av ovariell suppression (OFS) till tamoxifen är överlägset enbart tamoxifen och att kombinationen aromatashämmare och GnRH är effektivast avseende DFS (disease free survival). Publikation av uppdatering av studierna skedde efter mötet (Francis 8 juni 18): 8 års DFS 78,9 procent för tamoxifen, 83,2 procent för tamoxifen och ovariell suppression (OS) och 85,9 procent för exemestan+OS. Motsva-



Dags för
FORTBILDNING?

På Onkologiisverige.se hittar du nu utbildningar som riktar sig till dig som är hematolog, onkolog eller innehar någon annan specialitet som behandlar cancer. Vi samlar utbildningar på ett ställe så du slipper leta runt.

Anmäl dig för vårt nyhetsbrev så får du automatiskt information om nya kurser och utbildningar.

Mejla till:

INFO@ONKOLOGIISVERIGE.SE

Planerar ni utbildningsaktiviteter är ni välkomna att kontakta oss för att diskutera era behov av att nå ut till relevanta deltagare.

Onkologi i sverige
den oberoende
tidningen för
svensk cancervård

Onkologi i Sverige, Tyra Lundgrens väg 6, 134 40 Gustavsberg
Telefon 08 570 10 520, www.onkologiisverige.se

rande siffror för ovariell supression var 91,5 procent, 93,3 procent och 92,1 procent. I Francis artikel var konklusionen i överenskommelse med rådande riktlinjer, det vill säga att de som har her 2 negativa högrisktumörer kan erbjudas aromatashämmare + OF väl medvetna om att biverkningarna är värre. I SOFT-studien slutade 19,8 procent av kvinnorna under 35 år med GnRH i förtid. Vi fick också reda på vad drogerna kostar: Ett års behandling med GnRH analog kostar 18 000 kronor, 6 cytosatikakurer kostar 60 000 och ett år med tamoxifen bara 1 000 kronor.

MÅNGA INLÄGGNINGAR PÅ SJUKHUS

Sara Margolin, Onkologiska kliniken vid Södersjukhuset, Stockholm fick ”nöjet” att redogöra för biverkningar av cytostatika. Hon inledde med att gå igenom akuta biverkningar. De cytostatika som används adjuvant är epirubicin, doxorubicin, cyklofosfamid, taxaner, capecitabin och karboplatin. Biverkningar som inte är allvarliga men nog så besvärande är trötthet, illamående, håravfall, slemhinnepåverkan, rinnande ögon och näsa, ibland diarré och ibland förstoppning och benmärgspåverkan. Andra icke livshotande biverkningar är djup ventrombos i anslutning till piccline eller port a cat, neuropati (taxaner), hand-fotsyndrom (capecitabin), kognitiv påverkan, ångest och sömnstörningar (orsakas av cortison som alltid ges i höga doser i kombination med emetogena kurer), viktuppgång, muskelvärk (taxaner och G-CFS), ödem och nagelproblem (taxaner). Livshotande komplikationer inträffar tyvärr, även om det är sällsynt. Taxanbehandling kan ge nekrotiserande colit, antracykliner, taxaner och cyclofosfamid kan ge neutropena septikemier. Lungembolier kan uppstå med alla nämnda cytostatika, hjärtsvikt vid antracyklinbehandling och psykiskt sköra personer kan få psykosgenombrott av den höga dos cortison som ges i kombination med de flesta adjuvanta behandlingar. En intressant siffra som Sara Margolin gav oss och som är lite skrämmande är hur många av kurerne som föranleder sjukhusinläggning. Enligt INCA var det 24 procent som blev inlagda år 2015. På Södersjukhuset blev

29 procent av kvinnor som fick neo/adjuvant behandling inlagda vid åtminstone ett tillfälle. En av SÖS patienter, en tidigare frisk kvinna på drygt 50 år, utvecklade nekrotiserande colit efter första TAC-kuren och fick opereras med colectomi. Hon har aldrig återhämtat sig efter denna incident och är heltidssjukskriven flera år senare och har kroniska buksmärtor. Bland kroniska skador av de gängse cytostatika som ges adjuvant till bröstcancerpatienterna är hjärtsvikt förekommande trots att man aldrig överstiger maxdos av antracyklin utan ligger betydligt under i dos. Akut myeloisk leukemi sågs hos tre procent av de kvinnor som fått nio doseskalerade FEC-kurer i SBG 9401-studien. En del fertila kvinnor blir infertila efter kemoterapi (ålderskorrelerat) Något som man aldrig informerar patienterna om är att ett fåtal av de behandlade kvinnorna aldrig får tillbaka sitt hår. På SÖS har man 40 yngre kvinnor som fått taxanbehandling och som inte fått tillbaka sitt hår! I NSABP B-30 rapporterades att 42 procent hade neuropati grad II ett år efter avslutad kemoterapi med docetaxel och för 10 procent var graden av neurotox högre än grad II. I Stockholm/Gotland har man registrerat mer än grad I neurotox hos 20 procent av de patienter som fått docetaxel och 36 procent av de som fått paclitaxel. Materialet rörde kvinnor över 65 år. Motsvarande siffra för kroniska allvarliga biverkningar med gångsvårigheter var 4 procent och 10 procent. Äldre kvinnor får i allt större utsträckning adjuvant cytostatikabehandling. I publicerade cytostatikastudier är äldre underrepresenterade. Jenny Lundin från SÖS har gått igenom journaler (doktorandprojekt) avseende kvinnor över 65 år som fått adjuvant kemoterapi under åren 2007–15. Hon fann fyra fall av behandlingsrelaterad död, en lungemboli, en staffylococsepsis, en hjärtsvikt och ett suicid utlöst av depression i samband med behandlingen. För övrigt fann hon 11 lungembolier och flera fall av depression och suicidförsök. I mitt tycke skrämmande siffror!

FÖR LITE KÄNT OM KVINNOR SOM AVSTÅR

Jag själv, **Elisabet Lidbrink, PO bröst, endokrina tumörer och sarkom, Tema**

cancer, Karolinska Universitetssjukhuset, redogjorde för den vetenskap som finns avseende de som avstår från erbjuden behandling. Tyvärr är kunskaperna om dessa kvinnor bristfälliga. I INCA registreras den rekommenderade behandlingen men man har ingen registrering av de som avstår. I en publicerad undersökning fann man, kanske inte så förvånande, att 15 procent av äldre kvinnor avstod från behandling och de var oftare ogifta, ensamma och initiativlösa. I en publikation med intervjuer av mammografivägrare fann man att ca 10 procent var ”absoluta” vägrare och de hade mer avancerade brösttumörer och betydligt högre dödlighet i bröstcancer jämfört med övriga kvinnor inbjudna till mammografi (Lidbrink/Frisell) Enligt tidigare kvacksalverilagen, numera patientsäkerhetslagen, måste man var legitimerad för att kunna erbjuda behandling av cancer. Ett sätt att komma förbi detta när man marknadsför alternativa behandlingar är att inte direkt säga att man behandlar cancer – man kan exempelvis påstå att man ”påverkar immunförsvaret så att man klarar sin cancer bättre”. Alla som arbetar med onkologi har erfarenhet av att enstaka patienter avstår från rekommenderad behandling. Skälen till att kvinnan väljer att avstå varierar. Under åren som jag arbetat som onkolog har jag mött kvinnor som helt enkelt inte tror att man vill dem väl. Det finns också de som är så rädda för biverkningar att de avstår. Jag har också träffat på patienter som låter cancer ta deras liv som ett acceptabelt suicid. Både jag och flera av mina kollegor har i allt större utsträckning mött kvinnor som väljer alternativa behandlingar och som vi inte lyckas nå fram till. Marknadsföring av alternativa behandlingar är stor via nätet. Hur skall man bäst bemöta patienter som är tveksamma till behandling? Det lönar sig inte att vara arg. Även om man som läkare blir frustrerad får man givetvis inte överge patienten. Det finns många vanföreställningar om biverkningar som man bör lägga ner tid på att bemöta och ingående förklara att vi kan göra mycket för att lindra dessa. Avseende hormonbehandling som pågår i minst fem år vet vi att compliance minskar för varje år som går. Här kan



Bella Kaufmans föreläsning engagerade åhörarna, så även refererande Elisabet Lidbrink.

man göra en hel del för att hjälpa kvinnan att klara behandlingen. Antidepressiv medicinering, akupunktur, träningsprogram och kontinuerlig engagerad uppföljning är självklara åtgärder.

BEJUBLAD GÄSTFÖRELÄSNING

Bella Kaufman kom hela vägen från Israel för att presentera delar av sitt arbete med BRCA-muterade kvinnor. BRCA1/2 (and beyond) associated breast cancer var namnet på hennes föreläsning. Bella Kaufman gav en heltäckande föreläsning om alla tänkbara aspekter av mutationsassocierad bröstcancer. Hon har ägnat sitt långa yrkesverksamma liv åt forskning och klinik med denna patientkategori och kommit långt i tankar och idéer om handläggning, behandling och om screening. Utrymmet här tillåter inte en genomgång av hennes omfattande föreläsning men jag vill åtminstone beskriva hennes syn på screening och hennes syn på behandling av mutationsassocierad bröstcancer. Ett skäl att populationscreena är beräkningen att 400 kvinnor får BRCA-associerad bröstcancer varje år i Israel (11 procent av all

bröstcancer) och 100 kvinnor får äggstockscancer (40 procent av all äggstockscancer). Frågan om cancerrisken är lika hög hos mutationsbärare som identifieras via populationsbaserad screening är ännu ej besvarad. I en israelisk studie inbjöds cancerfria judiska askenatiska män till blodprovstagning (3 foundermutationer). Av 8 222 inbjudna fick man blodprov från 8 195 och man hittade 175 mutationsbärare. För 124 av dessa infomerades och testades deras anhöriga. 472 kvinnliga släktingar inbjöds till testning, två procent ville ej, 44 procent var BRCA 1/2-bärare. 44,5 procent var redan diagnostiserade med cancer (55 kvinnor med bröstcancer och 38 med äggstockscancer). Konklusion från denna intressanta populationsbaserade studie var att aschkenaziska BRCA1/2-judinnor har en mer än 80 procents risk för bröst-/äggstockscancer. Indikationer för screening i Israel utanför klinisk prövning skiljer sig en del från den vi har i Sverige: Bröstcancerdiagnos upp till 35 års ålder, en släkting med känd mutation, trippelnegativ bröstcancer upp till och med 60 års ålder, fall av bröst- och/eller äggstockscancer i nära

släkt, vissa etniska grupper som aschkenazi och även islänningar, manlig bröstcancer, äggstockscancer, pankreas-cancer i nära släkt och hormonrefraktär prostatacancer. Bella Kaufman redogjorde för skillnaden mellan snabb genetik testning (provtagning direkt och svar 3 veckor senare) och sedvanlig (svar efter 6 månader). I en studie gjord i Italien jämfördes dessa sätt. Det var betydligt effektivare att testa direkt, man fann signifikant fler mutationer med det sättet i och med att alla utvalda för snabb testning verkligen blev testade, vilket inte var fallet med de som skulle testas i ett senare skede. Bella Kaufman är stark anhängare till testning direkt på aktuella patienter och hon tror att det finns ett visst motstånd både hos patient och hos onkolog. Avslutningsvis framförde hon att ett starkt argument för tidig testning är att den primära behandlingen troligen kommer att se alltmer olika ut för BRCA-muterade jämfört med icke muterade. Det handlar inte enbart om profylaktisk kirurgi, mastektomier och oophorektomier utan också om kemoterapi. Vid spridd bröstcancer har man i en studie (jämförelse carboplatin



Niklas Loman presenterade nya data om ärftlig bröstcancer utifrån ett svenskt perspektiv.

och docetaxel) av Tutt funnit signifikant bättre progressionsfri överlevnad och responserate med carboplatin hos BRCA-bärare jämfört med icke mutationsbärare. Motsägelsefulla resultat har man sett i den neoadjuvanta studien GeparSixto där man fann att carboplatin ökade graden av patologisk komplett remission enbart på icke BRCA-bärare. Det var dock bara 50 av patienterna som var BRCA-muterade av de 315 som ingick. PARP-hämmare har en självklar plats i behandling av BRCA-muterad bröstcancer. Bella Kaufman redogjorde för hur de olika PARP-hämmarna förmår inhibera PARP-proteinerna. Effektivast är talazoparib, i fallande ordning niraparib, rucaparib, olaparib och sämst effektivitet har veliparib. I OlympiAD-studien jämfördes olaparib med kemoterapi till signifikant fördel för olaparib, 7 månaders PFS jämfört med 4,2. Intressant är också studier där PARPhämmarna kombineras med andra droger som cediranib, P-13 kinashämmare och ant PDL1 antikroppar. Enligt Bella Kaufman borde man nu vara redo för nya innovativa behandlingar av BRCA-muterad bröstcancer. Detta var bara ett litet ax-

plock av hennes fantastiska föreläsning och jag rekommenderar läsarna att vara uppmärksamma på vad hon publicerar framöver – spännande!

ATUELLT OM ÄRFTLIG BRÖSTCANCER

Niklas Loman, Onkologiska kliniken, Skånes universitetskliniken, presenterade aktuella data om ärftlig bröstcancer ur ett Sverigeperspektiv. Kriterier för testning har vidgats de senaste åren och kan sammanfattas på följande sätt: Bröstcancer hos yngre eller lika med 40 år, bröstcancer upp till och med 50 år om det i samma släktgren finns ytterligare minst ett fall av bröstcancer hos första- eller andrageradsläktingar. Bilateral bröstcancer räknas som två fall. Det andra fallet kan också vara ovarialcancer, tidig prostatacancer (före 65 års ålder) eller pankreascancer. Trippelnegativ bröstcancer upp till och med 60 års ålder. Manlig bröstcancer oavsett ålder. Ovarialcancer, tubarcancer eller primär peritoneal carcinom (icke mucinös-icke borderline) oavsett ålder. Kriterier för ärftligt syndrom där bröst- och ovarialcancer ingår (se 10.3.3). De gener som man bör testa i dessa fall är förutom BRCA 1 och 2, TP53, PALB2,

CHEK 2 (trunkerande), ATM (trunkerande) och NBN (trunkerande). Profylaktisk mastektomi rekommenderas rutinmässigt vid positivt fynd (BRCA 1 och 2) och i en systematisk översikt av 10 studier (BRCA 1/2) fann man 90-95 procent riskreduktion av händelser i bröstet men ingen påvisad överlevnadsvinst med profylaktisk mastektomi. Reduktion av bröstcancer och ovarialcancerrisk har resulterat i förbättrad överlevnad. HR för död i storleksordning 0,30. Frågan om kontralateral mastektomi alltid är indicerad vid BRCA-bröstcancer gicks igenom av Niklas Loman. I en större studie på kvinnor med bröstcancer yngre än 40 år där 2 733 kvinnor varav 338 med BRCA-mutation ingick var slutsatsen att totalöverlevnaden inte förbättrades (5 år och 10 år) med profylaktisk mastektomi och att kvinnor med BRCA-positiv bröstcancer lika gott kan välja bröstbevarande kirurgi och strålbehandling (Copson Lancet 2018). I en studie (Giannakeas) anges nyttan av profylaktisk mastektomi hos friska mutationsbärare med sannolikheten för att kvinnan ska bli 80 år. Denna sannolikhet ökar med 8,7 procent om hon opereras vid 25 års

ålder och med 2,8 procent om operationen görs vid 50 års ålder. Antal vunnna år blir för 25-åringen 3,3 år och 0,7 år för 55-åringen. När riskbedömningar görs i Sverige används BOADICEA där man estimerar risken för att vara BRCA1/2 bärare och även PALB2, ATM, CHEK2 och åldersspecifik risk för bröst- och äggstockscancer. Enligt det svenska vårdprogrammet: Bortsett från individer med BRCA 1/2-mutation saknas det evidens att fastställa en risknivå vid vilken en kontralateral mastektomi kan vara indicerad. Vidare står att för den övervägande delen av sporadisk bröstcancer saknas indikation för att utföra kontralateral mastektomi i syfte att öka den bröstcancerspecifika överlevnaden. En kontroversiell fråga är om man kan, och i så fall i vilka fall, utföra mamillsparande mastektomier – enligt befintliga data är det rimligt att spara mamiller vid profylaktiska mastektomier för BRCA-muterade kvinnor. Det kosmetiska resultatet blir bättre och risken för lokalrecidiv är inte större. Ingreppet ska bara göras om det finns en negativ mamillbiopsi och tumören bör ligga mer än 1 cm från mamillen. Niklas Loman sammanfattade sin presentation med att indikation för riskreducerande mastektomi föreligger vid BRCA1/2-mutation, vissa andra genetiska förändringar, vid genomgången mantelstrålning som ung, vid familjär överrisk för bröstcancer och vid förhöjd risk för kontralateralt insjuknande efter unilaterala bröstcancer. Det saknas indikation för riskreducerande mastektomi vid täta bröst, i de fall där tumören är diagnostiserad med MR och inte med mammografi/ultraljud, vid låg ålder vid bröstcancerdiagnos, vid svårpalperade bröst, vid oro för bröstcancer utan förhöjd risk och av symmetriskäl. En sak är säker och det är att den kliniska genetikern behöver anlitas i allt större utsträckning framöver och ses som en part i bröstcancerprocessen.

FRAMTIDEN FÖR BRÖSTPATOLOGIN

Johan Hartman, Karolinska Universitetssjukhuset, är en erfaren bröstpatolog med forskarriktning. Titeln på hans fördrag var: Bröstpatologi för kliniker – nuläget och framtiden. Som patologin ser ut idag är det rutinfärgning-

ar och immunohistokemi som helt dominerar. Molekylär patologi är bara en liten del. Nationella riktlinjer för bröstpatologi finns i KVASt-dokumenterna där man gör årliga uppdateringar och låter ändringar gå på remissrunda. Utmaningarna inom patologin är fler som kompetenssäkring, att bibehålla hög kvalitet på små laboratorier, medicinsk ledning vid laboratorier, standardisering av svaren och att få ner svarstider. Rutinmässigt vid bröstcancer används fortfarande mest immunohistokemi för att klassificera bröstcancer. Nytt är att patologerna enats om nya labbspecifika egenskaper för Ki67 (tre klasser); det rör enbart kvinnlig bröstcancer, både operationspreparat och nålbiopsier tas med, analys görs på invasiv komponent enbart, bara luminala tumörer tas med, fördelning för Ki67 blev då låg, 34 procent, intermediär 24 procent och hög 42 procent. På grund av att PR och Ki67 har dålig överensstämmelse mellan biopsier och operationspreparat har KVASt-gruppen sett behov för och utfört en större konsekutiv, retrospektiv analys av svenskt material. Slutsatsen från denna stora genomgång var att diskrepansen mellan biopsi och operationsmaterial är så stor avseende Ki 67 och her 2 att dessa markörer alltid måste reanalyseras på operationspreparat. I framtiden kommer digital patologi ha en allt mer given plats, en förutsättning för att man ska klara de allt fler analyserna av allt fler brösttumörer och en ständig patologbrist. Nya möjligheter som beskrivs med digital patologi är automatisk räkning av immunohistokemiskt färgade celler (till exempel Ki67), ökad patientsäkerhet (glas är en risk), digital mätning av tumörstorlek, utveckling av algoritmer för att bestämma tumörgrad, AI (deep learning). Stålhammar med medarbetare har i ett arbete visat att man kan identifiera patienter med dålig prognos med digital mätning av Ki67. Johan Hartman gav oss också bakgrund till varför genomsekventering är av värde, cancer är en sjukdom som utgår från genomet, man får reproducerbara biomarkörer på DNA-nivå, DNA-förändringar är associerade med behandlingssvar, man får prognostisk information, man får troligen diagnostisk information och det utgör stom-

men i precisionsmedicin. I framtiden kommer man kunna bestämma helexom, helgenom och RNA-sekventering vilket i sin tur leder till enhetlig diagnostik över landet och att en samordning av validering och implementering kan ske. Johan Hartmans egen forskning handlar delvis om försök med cellodling av skrap från tumörer. Man har funnit att terapieresistens återspeglas ex vivo. Man utför nu en prospektiv valideringsstudie för att testa metoden. Nästa generations patologi kommer att baseras mer på vad datorerna kan göra. Detta förutsätter att datorerna matas med massor av tolkade bilder och klinisk information. Patologer kan dock inte ersättas med datorer, men datorerna kan bli ett starkt stöd för säkrare diagnostik, bidra till att klinikern får ett snabbare svar och till bättre behandlingsprediktion.

GENEXPRESSIONSANALYSER I SVERIGE?

Marie Klintman, Skånes onkologiska klinik, försökte ge oss ett svar på den ständigt återkommande frågan om vi i Sverige bör använda de kommersiella geneexpressionsanalyser som påstår sig säkrare kunna avgöra i vilka fall man kan avstå från adjuvant kemoterapi. Titeln på hennes fördrag var: Genexpressionanalyser – något för Sverige och svenskorna? De analyser som kan vara aktuella i Europa är MammaPrint, Oncotype dx, PAM 50/Prosigna och Endo Predict. Enligt NICE rekommenderas enbart Oncotype-dx och då för Er+, Her2negativ, N0 med intermediär risk i syfte att selektera ut dem som kan slippa kemoterapi. Övriga genanalyser ska bara användas i forskningssammanhang. Enligt ASCOs tillägg 2017 kan MammaPrint användas för ER+, Her2neg, N0 eller N1-3 och hög klinisk risk för att identifiera de patienter som kan slippa kemoterapi. Kvinnor med lågrisk-tumör både N0 och N+ hade inget tilläggsvärde av kemoterapi oavsett om de hade låg eller hög risk enligt MammaPrint. Enligt St Gallen 2017 är nu gällande rekommendationer i Europa att alla fyra testerna plus Breast Cancer Index kan användas i syfte att på ER + Pr + Her 2 och N0 prognostisera tumören och selektera de fall där man kan undvika kemoterapi (T1 a-b med låg proliferation, lågt Ki67



Det uppskattade Kicki Waller-mötet i Åre samlar alltid många av landets bröstcancerspecialister.

och låg grad ska ej testas). Marie Klintman gav en noggrann beskrivning av de data som finns kring genexpressionsanalyserna och i vilken grad de kan tillföra något. Alla testerna är dyra, därför är det oerhört viktigt att beräkna den eventuella nyttan med testerna. Detta görs bäst med QUALY även om det inte är optimalt. QUALY (quality-adjusted life years)-studierna är i huvudsak studier med matematiska modeller som simulerar förväntad överlevnad och kostnader med eller utan användning av genprofilen, där man förväntar sig deeskalering av kemoterapi, fler levnadsår och bättre livskvalitet på grund av mindre toxicitet och färre återfall och i vissa fall även påver-

kan på produktivitet. Man beräknar QUALY i förhållande till beslut om kemoterapi – för en lågriskpatient är vinsten undvikande av toxicitet, för en högriskpatient undvikande av fjärråterfall. I 35 procent av dessa studier fann man minskade kostnader när kostnaderna för kemoterapi, återfall och produktionsbortfall beräknats. Trots detta beräknar 90 procent av studierna att det är kostnadseffektivt att använda gentester i förhållande till utfallet. Man fann ingen skillnad i outcome mellan testerna. Marie Klintman listade alla problem som finns med i QUALY-studierna: en retrospektiv kohortstudie på 184 000 kvinnor kunde inte påvisa någon skillnad alls i användandet av ke-

moterapi hos Er+Her 2neg patienter som genomgått testning (40 000) jämfört med de som ej testats (144 000), det finns inga studier som jämför olika tester mot varandra, inte alla tester tar hänsyn till och kombinerar gentesterna med andra riskfaktorer, vilket gör att man blir misstänksam till att det är fel population som utvärderas, patientkohorterna är blandade och sist men inte minst studierna är finansierade av företagen som gör gentesterna. Sista ordet är definitivt inte sagt i denna fråga och tills vidare rekommenderas återhållsamhet och fler studier eller att vissa tester görs inom ramen för kvalitets-säkringsprojekt.

ELISABET LIDBRINK, ÖVERLÄKARE, PO BRÖST, ENDOKRINA TUMÖRER OCH SARKOM, TEMA CANCER, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, ELISABET.LIDBRINK@SLL.SE

