

ÅRETS ÅREMÖTE I BRÖSTCANCERVÅRD





Mötet önskar en mer jämlik bröstcancervård i landet. Genom att de ansvariga från små och stora centra i Sverige samlas och samtalar ökar möjligheten. Sir Richard Peto, statistiker och professor i medicinsk statistik och epidemiologi, University of Oxford, var årets huvudtalare. **Elisabet Lidbrink**, överläkare, Radiumhemmet, Karolinska Universitetssjukhuset i Stockholm var på plats under de knappt tre dagarna mötet pågick. Här berättar hon om mötet.

Arets Kicki Wallermöte, det 22a i ordningen, hölls som vanligt i Åre på senvintern när skidsäsongen går mot sitt slut. Irma Fredriksson, bröstkirurg på Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm modererade mötet på ett strålande sätt. Bröstcancerföreningen BRO som sponsrar mötet hade två representanter med under mötet. För övrigt sponsras mötet av familjen Qviberg och ett flertal Årebor.

KICKI WALLERS MEMORIALFÖRELÄSNING

I år var Sir Richard Peto, Statistiker och Professor of Medical Statistics and Epidemiology, University of Oxford inbjuden för att hålla denna föreläsning. Att ett litet bröstcancermöte i svenska fjällvärden lyckas få denna, för bröstcancer mycket viktiga person, att komma och föreläsa säger en del om kvalitén på mötet. Richard Peto som är född 1943 är framförallt känd för två saker. Det ena är hans frenetiska motstånd mot rök-

ning. 1976 publicerade han ett arbete om manliga läkares rökvanor och konstaterade att; en tredjedel till hälften av de rökande, dör av sin rökning. Efter detta har han producerat en lång rad publikationer som handlar om hur man undviker cancer och hjärt/kärlöd. Mest känd är han dock för de stora sammanställningar han och hans grupp i Oxford, EBCTCG gjort av alla större randomiserade studier avseende adjuvant bröstcancerbehandling. Med jämna mellanrum publicerar sig gruppen i Lancet. Dessa publikationer utgör grunden för all adjuvant bröstcancerbehandling; typ av kirurgi, val av hormonbehandling, längd på hormonbehandling, kemoterapi, typ av kemoterapi och indikationer för strålbehandling och antikroppen trastuzumab. Med hjälp av dessa sammanställningar av randomiserade studier och den långtidsuppföljning på mer än 15 år som finns kan man verkligen som bröstcanceronkolog med trygghet informera om vad som är evidensbaserat

i val av adjuvant behandling. På mötet i Åre presenterade Richard data från den allra senaste Oxforduppföljningen. Det var som alltid helt fantastiskt att få se nya uppföljningsdata och samtidigt njuta av denna charmerande engelsman med sin välvårdade Oxfordengelska.

SNABB GENOMISK PROFILERING

Henrik Grönberg, Institutionen för medicinsk epidemiologi och biostatistik, redogjorde för ClinSeqprojektet som pågår på Karolinska Universitetssjukhuset och Institutet. Projektet handlar om att man på vävnadsprov av brösttumörer kan få en genomisk profilering på så kort tid som tio dagar. För den behandlande läkaren betyder detta att man får ett stöd i klassificering av tumören. Analysen vägleder klinikern till en optimalare behandling och förenklar medverkan i kliniska studier för patienten. I projektet har man samlat data från 320 bröstpatienter under åren 2006-2012. Preliminära data från ClinSeq-analyser-

na av tumörerna på dessa patienter visar att cirka 10 till 15 % av tumörerna blir reklassificerade med ClinSeq jämfört med rutinanalysen. Rutin idag är att patologen Elstongraderar brösttumörerna. Denna för patologen tidskrävande analys skulle kunna ersättas med molekyllärg-rad som den genomiska profileringen ger besked om. I april detta år igångsattes ett stort projekt med prospektiv validering av ClinSeq's genomiska profilering. Man räknar med att inkludera 400-500 patienter och målsättningen på sikt är att införliva detta i klinisk rutin så småningom. En mutationstest avseende BRCA I och II ingår i den genomiska profileringen och man får svar på tio dagar vilket kan ha stor betydelse för handläggningen av patienten med BRCA-mutation.

NYA DIAGNOSTISKA METODER

Johan Hartman, ansvarig patolog för ClinSeqprojektet, CCK, Karolinska institutet beskrev nya diagnostiska metoder för bröstpatologi. Patologer är en bristvara i Sverige samtidigt som deras arbetsuppgifter ökar enormt. Incidensen av bröstcancer, prostatacancer och colorectal cancer ökar. Det finns ett ökande behov av att bättre förutse behandlingar "precision medicine", det vill säga mer omfattande analyser utförda av patologer. Metastaser undersöks i allt större omfattning. Helst skall denna ökande diagnostik genomföras utan att kostnaderna ökar. För bröstcancerklinikern är det viktigt att kunna säkert identifiera de kvinnor som har en Luminal A och B cancer så att kemoterapi ges på rätt indikation (till Luminal B tumörer). Ki 67 är en viktig faktor för att kunna identifiera dessa tumörer som har hög celldelning och som bör få kemoterapi adjuvant (Luminal B).

Stockholm cohort är ett forskningsprojekt där vävnad från 84 kvinnors bröstcancertumörer analyserats på olika sätt. Att bedöma Ki67 som är avgörande för sortering till Luminal A och B kan göras på olika sätt. Det första sättet är manuell värdering där man tittar på 500 till 1000 celler i hot spots i enlighet med internationella rekommendationer. I metod två tittar man efter ett område med högsta Ki67 index och scannar (DIA-VDS) 500-1000 celler i olika regioner av tumören. Man undviker om-

råden med inflammation, fibros, nekros, låg cellhalt och dålig fixation. Metod nummer tre går ut på att identifiera ett område med hög Ki67 mindre än 1 mm från resektionsranden och scanna 500-1000 celler i detta gränsområde. Den fjärde metoden går ut på att dela tumören i fyra kvadranter. Sedan väljer man ut ett område med 1500 till 3000 celler i varje kvadrant. Man undviker de centrala och perifera tio procenten av tumören. Resultaten för manuell scoring visade på en skrämmande dålig förmåga till att skilja mellan Luminal A och B. Om cutoffvärdet för Ki67 sattes till 20 % blev 33 % felklassade med manuell scoring. För metod två var siffran för felklassade tumörer 12 %, med metod tre 17 % och med metod fyra 45 %. Slutsatsen var att DIA- VDS enligt metod två var överlägset. Johan betonade också vikten av att Ki 67s cutoff värde baseras på molekyllär subtypning. Det ökar chansen för att man rätt identifierar de som skall erbjudas kemoterapi, Luminal B tumörerna.

"På ett sjukhus i Cleveland, USA, har man lyckats öka patientnöjdheten från 55 till 92 %."

DNA-SEKVENSERING, BIOINFORMATIK OCH BILDANALYS

Dorthe Grabau, bröstpatolog, universitetssjukhuset i Lund belyste frågan om när det är realistiskt att tro att vi kan överge eller åtminstone komplettera konventionell patologi och förlita oss på DNA-sekvensering, bioinformatik och bildanalys. IHC visar att ett specifikt protein finns, men RNA-sekvensering visar absolut mängd av olika RNA. DNA analyserna visar mutationer, her-2 och enzymer som kan förutse effekt av viss kemoterapi. RNA-seq-resultat blir ett komplement till patologisvaret och patologen får tillgång till en bild av

ScanB FFPE biten (scannad bild eller foto). Denna bild skall också komma till klinikerns datasystem. En implementeringsstudie startades september 2015 där patologerna som deltar i ScanB får svar skickat på RNA-seq-data och bild på scanB FFPE biten under en tre månaders period. Patologen fyller i en mall och anger om histologin, biomarkörerna, PAM 50 visavi IHC subtyp överensstämmer. Efter tre månader sammanställs resultaten och man får då ett mått på hur metoderna överensstämmer.

GRAVIDITETSNAÄRA BRÖSTCANCER OCH PROGNOSE

Anna Johansson, doktorand och statistiker, Institutionen för medicinsk epidemiologi och biostatistik, Karolinska Institutet redogjorde för sitt doktorandprojekt som handlar om graviditetsnära bröstcancerrisk och prognos. Graviditetsnära bröstcancer (PABC) definieras som bröstcancer som diagnostiseras mellan 9 månader före och 2 år efter förlossning. Risken för bröstcancer är lägre under graviditet. Orsaken till detta kan tänkas vara fördröjd diagnos, svårigheter med diagnostiken, lägre fertilitet hos preklinisk bröstcancer, samt lägre risk för bröstcancer under graviditet beroende på immunologiska och hormonella förändringar som skyddar mot bröstcancer. Risken för bröstcancer är förhöjd andra året efter en graviditet. Detta skulle kunna bero på effekt av försenad diagnos eller effekt av graviditeten; latenstid mellan exponering under graviditet och kliniskt detekterbar cancer. Varken tidigare paritet eller ärftlighet spelar någon roll för risken att få graviditetsnära bröstcancer. I en nu pågående studie baserad på journaluppgifter på 285 kvinnor med PABC fann man inga tecken på försenad diagnostik och behandling. Mediantid från första vårdkontakt till behandling var 4,3 veckor för PABC och 5,0 veckor för icke PABC. Annas sammanfattning och slutsatser av avhandlingsarbetet var glädjande: Effektivitet av screeningprogrammet för 40- till 49-åringarna var jämförbar med den för 50- till 69-åringarna. Anna betonade att stråldosen från en mammografi inte anses utgöra någon risk för ett foster och att den inte kan påverka mjölken på ett negativt sätt hos en ammande kvinna. Den exponeringsjusterade relativa effektiviteten var inte

signifikant skild mellan undergrupper baserade på paritet, ålder vid första barnets födelse och SES. Man fann ingen överdiagnostik med screening i åldern 40- till 49-åringar jämfört med screening av 50- till 69-åringar.

BEHANDLING AV GRAVIDA KVINNOR

Själv fick jag redogöra för hur det går för de kvinnor som får cytostatika under graviditet och hur det går för deras barn. Graviditetsassocierad bröstcancer blir vanligare ju äldre kvinnorna är när de föder barn. I Stockholm har vi några fall varje år. Graviditet i första trimestern opereras i första hand. Man avstår från sentinal node då man är osäker på vilken risk den proceduren kan innebära för barnet. Numera startar vi kemoterapi redan i andra trimestern för de som skall rekommenderas kemoterapi. Strålbehandling skall undvikas under graviditet och tamoxifen kan ge fosterskador. Trastuzumab får inte ges under graviditet, kan förorsaka oligohydramnios, pulmonell hypoplasia och skelettförändringar. Den kemoterapi som man har mest erfarenhet av är antracykliner (doxorubicin och epirubicin) och cyclofosfamid. Enligt de få publikationer som finns i ämnet går det också bra med taxaner. Metotrexat kan man inte ge. Ett stort problem när man behandlar en gravid kvinna är osäkerheten kring vilka antiemetika och granulocyststimulerande faktorer man kan ge. Det finns inga rapporter avseende nya antiemetika och därför klassas dom som klass 2 läkemedel åtminstone tills vidare. Man är numera helt överens om att man inte skall ta ut barnet för tidigt, man bör vänta till vecka 34. Prognosen för graviditetsassocierad bröstcancer är inte signifikant sämre enligt Amant (JCO juli 13) som jämförde 311 gravida bröstcancerpatienter med 865 i samma stadium som inte var gravida. En stor oro har funnits kring hur det går för barnen som utsätts för kemoterapi i livmodern. Till tröst för alla som hamnar i denna situation är Amants (Lancet 2012) genomgång av 70 barn som utsatts för 236 cytostatikakurer. Barnen hade inga skador på hjärna och hjärta och klarade sig bra i skolan. De barn som uppvisade skador var de som var prematura, ytterligare en faktor som talar för att man inte skall ta ut barnen för tidigt utan vänta till vecka 34.

Efter mitt föredrag kom Anna Christerin och berättade om sin egen erfarenhet av att få kemoterapi när hon väntade sitt andra barn. Det var en stark berättelse som berörde djupt och samtidigt en mycket positiv historia. Nu några år efter det inträffade lever Anna ett väldigt normalt liv med sin man och sina två små barn.

”Under åren 2006 till 2012 var vården ojämlig. Efter 2012 är dock försäljningssiffrorna för trastuzumab ungefär desamma i de olika regionerna.”

INGEN ÖVERDIAGNOSTIK I ÄLDERN 40-49 ÅR

Barbro Numan Hellquist fick presentera sin avhandling: ”Breast Cancer Screening with Mammography of women 40-49 years in Sweden.” Hennes avhandling handlade om att skatta effektiviteten i undergrupper (justerad för exponering), paritet, ålder vid första barnets födelse och SES. Målsättningen var också att utveckla en statistisk metod för kohortstudier som möjliggör jämförelser mellan undergrupper (justerad för exponering) samt att skatta överdiagnostik (utom för första screeningomgången). Fjorton procent av all bröstcancer infaller mellan 40 och 49-års ålder och 6,5 % av bröstcancerdödsfallen sker i denna åldersgrupp. Barbro drog följande slutsatser rörande effektivitet och överdiagnostik av mammografiscreening i åldern 40-49 år. Den exponeringsjusterade relativa effektiviteten var jämförbar med den i ålder 50-69 år. Det var ingen skillnad på exponeringsjusterad relativ effektivitet med statistisk signifikans mellan undergrupper baserade på paritet, ålder vid 1:a barnets födelse och SES. Hon fann ingen statistisk signifikant överdiagnostik i åldersgruppen 40 - 49 år (i efterföljande screeningomgångar).

OPTIMALT SCREENINGINTERVALL FÖR 40- TILL 49-ÅRINGAR

Håkan Jonsson, RCC Norr, redogjorde för frågan med vilket screeningintervall 40- till 49-åringarna skall rekommenderas screening, 18 månader eller 24 månader? Den tidigare rekommendationen har varit 18 månader för 40- till 54-åringar och 24 månader för resten. I Sverige har man numera ändrat till 24 månader för alla åldrar utan att det finns någon säker evidens för att det inte minskar möjligheten att sänka bröstcancerdödligheten, vilket är screeningens uppgift. Enligt Håkan går det inte att få ett säkert svar utan att göra en stor randomiserad studie där hälften av 40-till 49-åringarna screenas vartannat år och hälften var 18e månad, endpoint bör vara bröstcancerdöd. En sådan studie kommer dock aldrig bli av, den saken är man ense om. Håkan gjorde därefter en omsorgsfull redovisning av alla större mammografistudier som genomförts för att se om man kan få en uppfattning om optimalt screeningintervall. Hans sammanfattning att för 40- till 49-åringar finns ingen evidens alls för 24 eller 18 månaders screeningintervall. Falskt positiva minskar med intervalllängd 1 versus 2 år, ingen evidens för mer DCIS (1 versus 3 år), DCIS frekvensen ökar med tid efter negativ screening, viss evidens för större tumörer och större andel N+ med 2 års versus 1 års intervall. För de kvinnor som var 50 år eller äldre fann man att DCIS-frekvensen ökade med längre intervall (1 versus 3 år), mortalitetssänkningen avtar med ett intervall över 2 år. De falskt positiva fallen minskar med kortare intervall, DCIS frekvensen ökar med tid efter negativ screening och DCIS i förhållande till incidens avtar med åldern. Håkans genomgång av befintliga studier gav dock inget svar på frågan om det var ett rimligt beslut som togs när man ändrade screeningintervall till 2 år för de yngre kvinnorna och vi lär väl aldrig få något riktigt säkert svar på den frågan.

Monica Nyström, tvåbarnsmor, gav oss en smärtsam inblick i hur det kan vara för barnen när pappa går bort i cancer. Hennes egna barn var i förskoleåldern när det hände hennes familj. Av hennes berättelse framkom mycket tydligt att det brast på många punkter i sjukvårdens bemötande av barnen. Det

finns ett stort utrymme för oss alla som möter barn i en sådan situation att bli bättre.

FETTSPRUTNING

Inkeri Schultz, plastikkirurg, Karolinska Universitetssjukhuset introducerade oss i fettspjutningens (lipofilling) möjligheter. Lipofilling är en kosmetisk metod som används för att "snygga till" ett bröst efter en canceroperation. Metoden är fortfarande kontroversiell. Oro finns för att risken att upptäcka ett eventuellt cancerrecidiv försvåras och tankar har funnits att metoden medför en ökad cancerrisk. Operationen går till så att man tar fett från buken, centrifugerar och injicerar där man vill fylla ut ett ärr eller en grop. Metoden används efter operation av bröstcancer, vid kongenitala missbildningar, bröstförstoring och bröstrekonstruktion. Inkeri har ett material på 43 bröstcancerpatienter som man följt upp. I ett av fallen uppstod infektion som krävde antibiotika, 30 patienter utvecklade en knöl betingad av fettvävsnekros. Mammografi och ultraljud innebar inga problem efter genomgången lipofilling. Ofta behövdes flera operationer innan tillräckligt bra kosmetiskt resultat uppnått. Ibland uppstod så kallade oljecystor och ibland ökad mängd benign mikrokalk. Resultaten av lipofilling var bättre hos de yngre patienterna och hos de som inte hade högt BMI. De små studier som gjorts visade inte på ökad risk för lokalrecidiv men mer uppföljning behövs. Det kosmetiska resultatet är ibland häpnadsväckande gott.

VÄNTETIDER PÅ OPERATION SKILJER SIG STARKT I LANDET

Henrik Lindman, Onkologiska kliniken, Akademiska Universitetssjukhuset, Uppsala återkommer på varje möte med en rapport om resultat från INCA-registret. Nu presenterade han data från 2013 då 8607 bröstcancer registrerades hos kvinnor och 47 hos män. Registret har mycket hög täckningsgrad 98,9 % i riket varav 49,6% är screeningupptäckta. Väntetiderna för operation efter första kontakt skiljer sig starkt i landet. I några områden fick fler än hälften av kvinnorna vänta mer än 6 veckor från första kontakt till operation. Korrekt preoperativ diagnos förelåg i 92,7 % av fallen i

riket och PAD var komplett i 92,2 % av fallen. 8,1 % av tumörerna var trippelnegativa och 11,9 % her-2 positiva. I 97,2% av fallen hade diskussion skett på multidisciplinär konferens, en bra siffra jämfört med många andra tumörgrupper. Siffrorna på antalet som genomgått bröstbevarande kirurgi ger alltid upphov till en animerad diskussion då siffrorna skiljer sig i landet. Stockholm ligger högst med 83,8 % och motsvarande siffra för sydöstra regionen är 67,7 %. Faktorer som bland annat avstånd till strål-

"Barnen som utsätts för kemoterapi i livmodern hade inga skador på hjärna och hjärta och klarade sig bra i skolan."

behandling spelar sannolikt stor roll för de registrerade skillnaderna. I Stockholm har man resurser för direktrekonstruktion i mycket större utsträckning än andra regioner. Nästan 25 % i Stockholm jämfört med riksgenomsnittet 8 %. Skillnaderna för neoadjuvant cytostatika skiljer sig också markant med nästan 20 % i Stockholm jämfört med 14 % i riket. INCA-registret är viktigt och förhoppningsvis får varje klinik de resurser som behövs för att fylla i alla dessa uppgifter. På sikt leder sådan registrering till en jämlikare vård, något som alla eftersträvar.

ANTI-HER-2 TERAPIER FÖR BRÖSTCANCER

Jonas Bergh, RAH, Karolinska Universitetssjukhuset redogjorde för utvecklingen av nya anti-Her-2 terapier för bröstcancer både vid adjuvant och vid metastatisk behandling. Ett av Jonas viktigaste budskap är att metastaser alltid skall verifieras med biopsi och att her-2 analys skall göras. En metastas kan ha en annan biologi än primärtumö-

ren och när man numera har en rad effektiva läkemedel för her-2 positiv tumör kan var och en förstå att det kan vara förödande för patienten om man missar en her-2 positivitet. Det är givetvis inte heller rätt att behandla en patient med dessa läkemedel om inte metastasen är her-2 positiv. För ungefär 5 procent av patienterna med spridd bröstcancer sker en ändring av her-2 status under sjukdomens progression. Tillägg av trastuzumab till kemoterapi i metastatisk situation ger i median 8,5 månaders förlängning av överlevnaden. År 2012 visade Verma att trastuzumab-emptansin gav 5,8 månaders överlevnadsvinst och i Cleopatrastudien gav tillägget av pertuzumab till docetaxel och trastuzumab en helt unik överlevnadsvinst på 15,7 månader, från 40,8 till 56,5 månader. När man väljer en neoadjuvant behandling för en her-2 positiv bröstcancer skall dubbelantikropp ges (trastuzumab+pertuzumab). I Neosphere-studien uppnåddes komplett patologisk remission i 45,8 %, hos de som fick dubbelantikropp plus docetaxel och motsvarande siffra för docetaxel och trastuzumab var 29 %. Den nu pågående neoadjuvanta studien Predix kommer att ge svar på frågan om trastuzumab-emptansin har en plats i den neoadjuvanta behandlingen. Användningen av trastuzumab har skiljt sig väsentligt i olika regioner i Sverige, speciellt under åren 2006 till 2012 var värden ojämlik. Efter 2012 är dock försäljningssiffrorna för de olika regionerna ungefär desamma.

PATIENTCENTRERAD VÅRD

Jörgen Nordenström, endokrinkirurg-kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, utvecklade tankar om framtiden såsom «patientcentrerad vård», vård som utgår från patientens behov och som gör patienten delaktig i sin egen vård. Vården skall givetvis vila på vetenskaplig grund men patienten skall i större utsträckning än nu medverka och påverka vårdfrågorna. Patienten skall ha tillgång till alla data som radiologi, lab, journalanteckningar, e-post med mera. Via smarta appar, idag finns cirka 100000 medicinska appar, skall patienten själv kunna övervaka vitala funktioner. I stället för att snällt lyssna till vad doktorn har att säga har man nu en smart patient



som är uppkopplad och som via sin telefon får besked om kroppsfunktioner med mera. Som exempel på detta berättade Jörgen om Sara Riggare, parkinsonsjuk kvinna som har utvecklat en app där man styr dosering av parkinsonläkemedel med en slags darrningsregistrering helt utan behandlande läkares råd. Som slutkläm på sitt annorlunda spännande föredrag beskrev Jörgen boken som handlar om hur ett sjukhus skulle te sig om Walt Disney var verk-

samhetschef. I så fall skulle begreppet konkurrens få en ny innebörd och man skulle mäta för att förbättra snarare än för att imponera. Man skulle definiera vårdpersonalen som sjukhusets egentliga kund och förändra kulturen snarare än att förbättra servicen. Jörgens föreläsning gav oss myror i huvudet men samtidigt mycket att tänka på. Som exempel på hur man kan förbättra för patienterna beskrev han ett sjukhus i Cleveland, USA, där man lyckats öka patient-

nöjdheten från 55 till 92 %. Hur lyckades man med det? Man fick renare rum (från 4 till 71 %), bättre kommunikation (från 17 till 66 %), bättre läkemedelsinformation (från 17 till 66 %), bättre information vid utskrivning (från 33 till 97 %) och bättre smärtlindring (från 10 till 61 %). Med den enorma stress och vårdplatsbrist som råder på våra sjukhus idag låter detta tyvärr utopiskt att uppnå.

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

