

Kvinnor som fått sitt bröst rekonstruerat med bukvävnad efter att ha opererats för bröstcancer har inte högre risk för återfall än kvinnor som inte genomgått bröstrekonstruktion. Det visar en ny studie från Karolinska Institutet. Området är omdebatterat och tidigare studier har pekat åt olika håll, skriver **Hannah Adam**, AT-läkare och doktorand, i en sammanfattning av studieresultaten som publicerats i *British Journal of Surgery*.

# Ingen förhöjd återfallsrisk efter rekonstruktion med

**B**röstcancer är den vanligast förekommande cancerformen bland kvinnor i västvärlden<sup>1</sup>. Hos de flesta patienter kan kombinationen av onkologisk behandling och kirurgi verka i kurativt syfte. Avseende bröstcancerkirurgi genomgår patienterna idag generellt sett antingen bröstbevarande kirurgi eller konventionell mastektomi, med tillägg av axillkirurgi i olika alternativ, beroende på bland annat tumörens och bröstets storlek. Patienter som planeras för mastektomi bör informeras om bröstrekonstruktion som antingen kan ske i direkt anslutning till canceroperationen, så kallad primär rekonstruktion, eller vid en senare operation, så kallad sekundär rekonstruktion. Tidigare studier har visat att bröstrekonstruktion ger en bättre skattad livskvalitet jämfört med patienter som inte genomgår bröstrekonstruktion<sup>2</sup>. Studier visar även att de patienter som genomgått rekonstruktion med egen vävnad skattar högre avseende estetik, livskvalitet samt sexualliv jämfört med implantatbaserad rekonstruktion<sup>3</sup>.



*”Vävnadstrauman, till exempel större kirurgi dit DIEP borde kunna räknas, misstänks kunna leda till sjukdomsprogression och en ökad risk för återfall genom aktivering av dolda mikrometastaser, via bland annat frisättning av tillväxt- samt immunomodulerande faktorer.”*



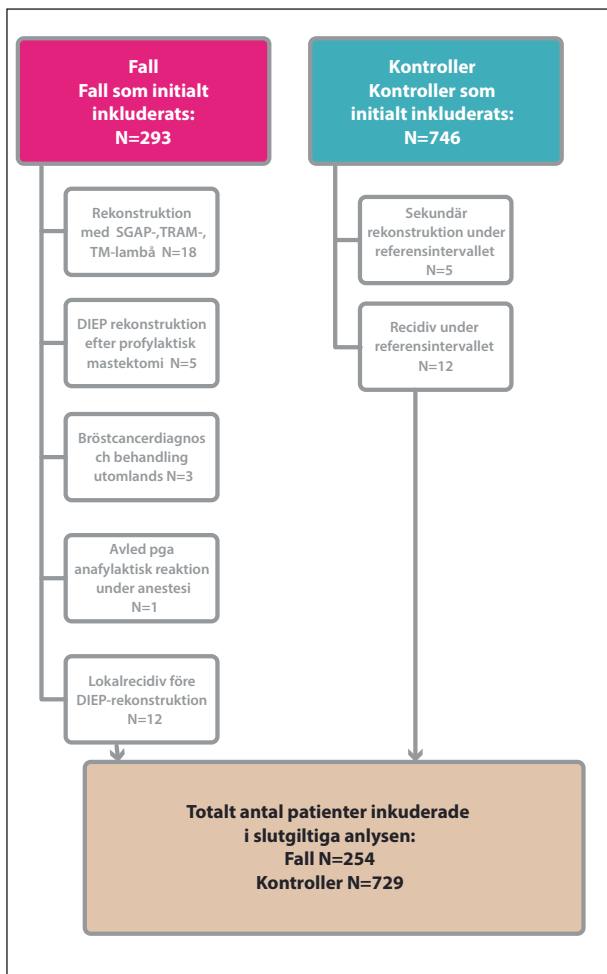
## i bröstcancer DIEP-lambå

De hittills främst förekommande rekonstruktionstyperna är implantat-baserad rekonstruktion, rekonstruktion med autolog (kroppsegen) vävnad eller en kombination av båda metoderna. Såväl den implantat-baserade som den autologa bröstrekonstruktionen genomförs i allt större utsträckning idag, den autologa framförallt hos de patienter som erhållit radioterapi. Den vanligast förekommande sekundära autologa bröstrekonstruktionen i Sverige idag är den som använder Deep Inferior Epigastric Perforator lambå (DIEP). Metoden beskrevs för första gången år 1994<sup>4</sup> och innebär en

fri förflyttning av subkutan fett- samt hudvävnad från buken för att rekonstruera bröstet. Operationen görs med hjälp av mikrokirurgisk teknik.

### **KAN LEDA TILL PROGRESSION**

Vävnadstrauman, till exempel större kirurgi dit DIEP borde kunna räknas, misstänks kunna leda till sjukdomsprogression och en ökad risk för återfall genom aktivering av dolda mikrometastaser, via bland annat frisättning av tillväxt- samt immunomodulerande faktorer<sup>5</sup>. Tidigare studier



Figur 1. Flödesschema över studieinklusion.

har rapporterat tvetydiga resultat och slutsatser har därför varit svåra att dra på grund av heterogenitet bland kohorterna och avsaknad av kontrollgrupper för jämförelse.

I den aktuella studien undersöktes risken för recidiv samt död i bröstcancer hos kvinnor som har genomgått DIEP-rekonstruktion med det primära utfallsmåttet bröstcancer-specifik överlevnad. Andra utfallsmått som studerades i studien var total samt sjukdomsfri överlevnad.

För att utvärdera recidivrisken designades en retrospektiv matchad fall-kontroll-studie som inkluderade samtliga bröstcancerpatienter som genomgått bröstrekonstruktion med DIEP-lambå på kliniken för Rekonstruktiv Plastikkirurgi vid Karolinska Universitetssjukhuset mellan år 1999–2013 (254 fall). Till varje fall matchades upp till fyra kontroller som var bröstcancerpatienter opererade med mastektomi utan att ha genomgått sekundär bröstrekonstruktion (729 kontroller). Matchningskriterier var tumörstadium, lymfkörtelstatus, operationsår och ålder vid bröstcancer-operation samt huruvida neoadjuvant behandling hade erhållits. Tumördata erhöles primärt från nationella bröstcancerregistret. Vid bilaterala ingrepp betraktades varje rekonstruktion som ett separat fall vid undersökning av sjukdomsfri överlevnad, medan bröstcancer-specifik överlevnad samt total överlevnad beräknades per individ.

#### OMFATTANDE DATAINSAMLING

I en ytterligare matchningsprocess skapades ett referensintervall för varje kontrollpatient, motsvarande fallpatientens tidsperiod mellan mastektomi och DIEP-rekonstruktion. De kontroller som utvecklat recidiv, genomgått sekundär-rekonstruktion eller avlidit under detta referensintervall exkluderades. Efter detta kvarstod 29 fall med 4 kontroller, 184 med 3 kontroller, 20 med 2 och 21 med en kontroll.

Insamlade data omfattade TNM-stadium, lymfkörtelstatus, östrogen- samt progesteron-receptorstatus och HER2-amplifiering. Registeruppgifterna validerades genom journalgranskning, där även uppgifter om onkologisk behandling, recidiv (lokal, regional eller fjärrmetastasering), död samt bröstcancerdöd, BMI och rökning inhämtades. För fallen inkluderades även uppgifter om operationstid (DIEP), postoperativa medicinska samt kirurgiska komplikationer och uppgifter om senare revisionskirurgi.

Överlevnadscurvor beräknades med hjälp av Kaplan Meier-analyser samt sannolikhetstest för beräkning av skillnader i överlevnad mellan studie- samt kontrollgrupp. De ovannämnda variabelernas effekt på total, bröstcancer-specifik samt sjukdomsfri överlevnad studerades med hjälp av Cox proportionella riskmodell. Såväl univariabla (ojusterade) som multivariabla (justerade) analyser genomfördes. Statistikprogrammet SPSS användes för samtliga analyser.

#### SÅ SER STUDIERESULTATEN UT

Totalt inkluderades 254 DIEP-rekonstruktioner hos 250 patienter (fall) och 729 patienter i kontrollgruppen. Deskriptiv statistik presenteras i tabell 1. En statistiskt signifikant högre andel av fallen hade tidigare genomgått primär rekonstruktion med implantat. Vidare registrerades att en större proportion av fallen hade erhållit adjuvant strålning samt kemoterapi. Medianåldern för mastektomi var 48 år bland både fall (28–67) och kontroller (25–67). Median invasiv tumörstorlek var 28,5 mm respektive 30 mm, vilket ej utföll statistiskt signifikant. Avseende rekonstruktion beräknades medianåldern till 52 år (30–69). Medianuppföljningstiden beräknades från DIEP-rekonstruktion (fall) eller från motsvarande datum baserat på referensintervallet (kontroller) och var 89 respektive 75 månader ( $P=0,053$ ). Median uppföljningstid från mastektomi-datumet var 134 respektive 122 månader ( $P=0,004$ ).

Totalt sett identifierades 224 bröstcancerrecidiv: 50 (19,7 %) bland fallen och 174 (23,9 %) bland kontroller ( $P=0,171$ ). Mediantiden till första recidiv, beräknat från DIEP-rekonstruktionen eller referensintervallet, var drygt 75 månader bland fallen jämfört med 61 månader bland kontrollerna ( $P=0,339$ ). Elva (4,3 %) lokalrecidiv registrerades bland fallen respektive 31 (4,3 %) bland kontroller ( $P=0,958$ ), och 43 (16,9 %) respektive 149 (20,4 %) fjärrrecidiv ( $P=0,224$ ).

Det registrerades 37 dödsfall bland fallen (varav 33 död i bröstcancer) jämfört med 188 (varav 132 dödsfall i bröstcancer) bland kontrollerna ( $P<0,001$ ). Fem års bröstcancer-specifik överlevnad var 92,0 % för studiegruppen och 87,9 % för kontroller ( $P=0,032$ ). Signifikanta skillnader påvisades även vad gäller den totala femårsöverlevnaden (91,6 % jämfört med 84,7 %,  $P<0,001$ ). Fem års sjukdomsfri över-

## ••• rekonstruktion

	DIEP fall (N=254)	Kontroller (N=729)	P- värde
År för mastektomi (matchningsvariabel)			0.941
1980-1999	73 (28.7)	208 (28.5)	
2000-2005	85 (33.5)	237 (32.5)	
2006-2012	96 (37.8)	284 (39.0)	
Ålder vid mastektomi (matchningsvariabel)			0.968
≥40	56 (22.0)	162 (22.2)	
41-50	94 (37.0)	275 (37.7)	
≥51	104 (40.9)	292 (40.1)	
Invasivitet <sup>a</sup>			0.977
Invasiv	245 (96.5)	696 (95.5)	
In situ	9 (3.5)	26 (4.5)	
Tumörstadium* (matchningsvariabel)			0.189
Tis	8 (3.1)	27 (3.7)	
T1	65 (25.6)	178 (24.4)	
T2	141 (55.5)	365 (50.1)	
T3	40 (15.7)	159 (21.8)	
Lymfkörtelstatus			0.786
Positiv	134 (52.8)	400 (54.9)	
Negativ	113 (44.5)	324 (44.4)	
Saknas	7 (2.8)	5 (0.7)	
ER status			0.428
Negativ	61 (24.0)	162 (22.2)	
Positiv	176 (69.3)	534 (73.3)	
Saknas	17 (6.7)	33 (4.5)	
PGR status			0.285
Negativ	75 (29.5)	231 (31.7)	
Positiv	148 (58.3)	419 (57.5)	
Saknas	31 (12.2)	79 (10.8)	
Her2-amplifiering			0.279
Ej amplifierad	89 (35.0)	215 (29.5)	
Amplifierad	31 (12.2)	81 (11.1)	
Saknas	134 (52.8)	433 (59.4)	
Histologisk grad (invasiv tumör)			0.525
Grad 1	12 (4.9)	37 (5.3)	
Grad 2	88 (35.9)	220 (31.3)	
Grad 3	72 (29.4)	215 (30.6)	
Saknas	73 (29.8)	231 (32.8)	
Neoadjuvant behandling			0.389
Ja	94 (37.0)	248 (34.0)	
Nej	160 (63.0)	481 (66.0)	
Adjuvant behandling			<0.001
Ja	246 (96.8)	651 (89.3)	
Nej	7 (2.8)	75 (10.3)	
Saknas	1 (0.4)	3 (0.4)	
Adjuvant strålning			<0.001
Ja	209 (82.3)	445 (61.0)	
Nej	44 (17.3)	281 (38.6)	
Saknas	1 (0.4)	3 (0.4)	
Adjuvant kemoterapi			0.029
Ja	157 (61.8)	393 (53.9)	
Nej	96 (37.8)	333 (45.7)	
Saknas	1 (0.4)	3 (0.4)	
Adjuvant endokrin behandling			0.413
Ja	190 (74.8)	526 (72.2)	
Nej	63 (24.8)	200 (27.4)	
Saknas	1 (0.4)	3 (0.4)	
Adjuvant immunterapi			0.499
Ja	30 (11.8)	75 (10.3)	
Nej	223 (87.8)	651 (89.3)	
Saknas	1 (0.4)	3 (0.4)	

Siffror representerar antal fall med procentandel i parentes.

<sup>a</sup> Tumören klassificeras som invasiv om invasivitet har påvisats, endast fall som enbart består av insitu-vävnad har klassificerats som insitu-tumörer  
ER östrogen receptor, PGR progesteron receptor, HER2 human epidermal growth factor receptor 2. Signifikanta p-värden visas i fet stil.

Tabell 1. Patient- och tumördata samt given onkologisk behandling för fall samt kontroller.

	Univariabel analys		Multivariabel analys	
	Hazard ratio	P-värde	Hazard ratio	P-värde
Kohort				
<b>DIEP (Fall)</b>	1,00 (referens)		1,00 (referens)	
<b>Kontroller</b>	1,52 (1,03-2,22)	<b>0,033</b>	1,35 (0,80-2,26)	0,263
Ålder vid mastektomi			1,00 (referens)	
<b>&lt;40</b>	1,00 (referens)			
<b>41-50</b>	0,87 (0,58-1,29)	0,484	0,66 (0,38-1,16)	0,149
<b>&gt;50</b>	0,73 (0,48-1,09)	0,127	0,85 (0,50-1,45)	0,550
År för mastektomi				
<b>1980-1999</b>	1,00 (referens)		1,00 (referens)	
<b>2000-2005</b>	0,78 (0,55-1,10)	0,164	0,53 (0,30-0,94)	<b>0,029</b>
<b>2006-2012</b>	0,59 (0,37-0,96)	<b>0,034</b>	0,34 (0,18-0,66)	<b>0,001</b>
Invasivt tumörstadium				
<b>T1</b>	1,00 (referens)		1,00 (referens)	
<b>T2</b>	1,09 (0,74-1,60)	0,665	1,52 (0,80-2,91)	0,206
<b>T3</b>	1,98 (1,29-3,03)	<b>0,002</b>	2,22 (1,07-4,62)	<b>0,032</b>
Histologisk grad (invasiv tumör)				
<b>I</b>	1,00 (referens)		1,00 (referens)	
<b>II</b>	1,69 (0,61-4,72)	0,314	1,45 (0,44-4,84)	0,543
<b>III</b>	1,98 (0,71-5,51)	0,191	1,79 (0,53-6,10)	0,353
ER status				
<b>Negativ</b>	1,00 (referens)		1,00 (referens)	
<b>Positivt</b>	1,26 (0,87-1,81)	0,229	3,58 (1,42-9,00)	<b>0,007</b>
PGR status				
<b>Negativ</b>	1,00 (referens)		1,00 (referens)	
<b>Positivt</b>	0,98 (0,70-1,37)	0,905	1,12 (0,63-2,02)	0,698
Lymfkörtelstatus				
<b>Negativ</b>	1,00 (referens)		1,00 (referens)	
<b>Positiv</b>	2,48 (1,75-3,52)	<b>&lt;0,001</b>	2,19 (1,21-3,97)	<b>0,010</b>
Adjuvant strålning				
<b>Ja</b>	1,00 (referens)		1,00 (referens)	
<b>Nej</b>	0,53 (0,38-0,76)	<b>0,001</b>	0,74 (0,41-1,35)	0,33
Kemoterapi				
<b>Ja</b>	1,00 (referens)		1,00 (referens)	
<b>Nej</b>	0,59 (0,41-0,87)	<b>0,007</b>	0,694 (0,33-1,48)	0,345
Endokrin behandling				
<b>Ja</b>	1,00 (referens)		1,00 (referens)	
<b>Nej</b>	1,06 (0,76-1,47)	0,750	2,83 (1,18-6,76)	<b>0,019</b>

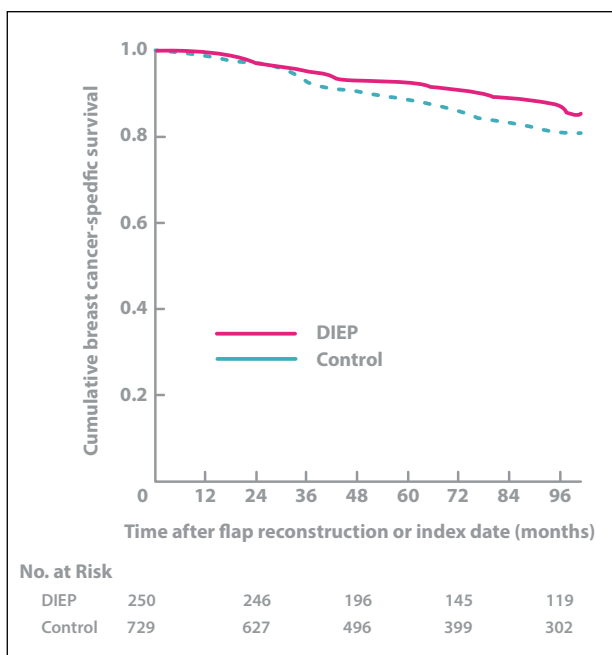
Värden inom parentes presenterar 95 % konfidensintervall, ER östrogen receptor, PGR progesteron receptor, HER2 human epidermal growth factor receptor 2  
 Tabell 2. Uni- och multivariabla Cox regressionsanalyser med avseende på bröstcancerspecifik överlevnad.

levnad beräknades till 83,3 % respektive 77,7 % (P=0,143). Efter justering för tumörkaraktistika samt onkologisk behandling kvarstod en signifikant lägre total överlevnad för kontrollerna, medan skillnaden i bröstcancerspecifik överlevnad saknade signifikans. Oberoende riskfaktorer för bröstcancerdöd var däremot högre tumörstadium (HR 2,22 (95 % konfidensintervall 1,07–4,62), P=0,032) och positiv axillstatus (HR 2,19 (1,21–3,97), P=0,010).

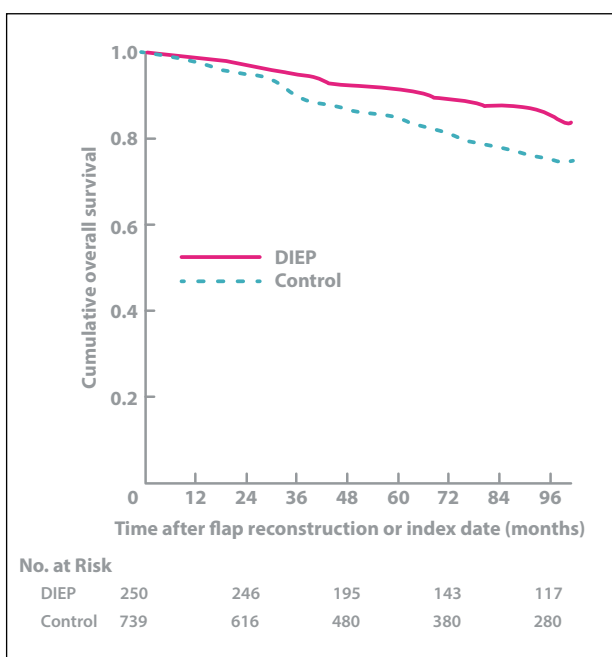
#### DISKUSSION OCH SLUTSATS

Patienter som genomgick sekundär bröstrekonstruktion med DIEP-lambå hade i denna studie ingen ökad risk för bröstcancerrecidiv. Studien är i linje med tidigare resultat även om motstridiga studier föreligger<sup>6</sup>. Föregående studier har påpekat att risken för bröstcancerrecidiv visat sig vara högst inom en två-årsperiod efter den primära cancerope-

***”Patienter som genomgick sekundär bröstrekonstruktion med DIEP-lambå hade i denna studie ingen ökad risk för bröstcancerrecidiv. Studien är i linje med tidigare resultat även om motstridiga studier föreligger.”***



Figur 2. Kaplan Meier-kurvor över bröstcancerspecifik överlevnad. DIEP deep inferior epigastric perforator flap.



Figur 3. Kaplan Meier-kurvor över total överlevnad. DIEP deep inferior epigastric perforator flap.

rationen<sup>57</sup>. Detta har lett till rutinen att på flera kliniker inleda en autolog rekonstruktion tidigast två år efter den primära cancerkirurgin, vilket kan bidra till en selektion av en mer gynnsam grupp patienter som i slutändan genomgår rekonstruktion. Det kan vidare finnas ytterligare underliggande patientselektion som i denna studie har varit svår att ta hänsyn till; att patienter som genomgått rekonstruktion också i högre grad erhållit adjuvant behandling kan tala för att dessa patienter generellt sett utgörs av en friskare grupp individer som möjligtvis tolererar, kräver eller erhåller mer aggressiv onkologisk behandling.

Den signifikant bättre totala samt bröstcancerspecifika överlevnaden bland fallen kan möjligtvis förklaras av att denna patientkategori är selekterad och skulle kunna skilja sig avseende underliggande komorbiditet och socioekonomiska faktorer. Patienter som genomgår rekonstruktion har i tidigare studier en lägre grad av samsjuklighet<sup>8</sup>. Andra forskare argumenterar för att kvinnor som generellt sett visar större intresse att genomgå rekonstruktion oftare har högre socioekonomiska bakgrundsfaktorer som bland annat inkomst, utbildning och familjeställning<sup>9,10</sup>, ytterligare en underliggande faktor som delvis kan förklara vissa skillnader i överlevnadssiffrorna som presenteras i denna studie.

**Acknowledgements:** Detta forskningsprojekt har finansierats genom medel från Svenska Sällskapet för Medicinsk Forskning, Stockholms läns landsting (ALF), Percy Falk Stiftelse för Forskning och Karolinska Institutet.

**REFERENSER:**

Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2015;65(2):87-108

Zhong T, Hu J, Bagher S, Vo A, O'Neill AC, Butler K et al. A comparison of psychological response, body image, sexuality, and quality of life between immediate and delayed autologous tissue breast reconstruction: a prospective long-term outcome study. *Plast Reconstr Surg* 2016; 138:772-780

Juhl AA, Christensen S, Zachariae R, Damsgaard TE. Unilateral breast reconstruction after mastectomy – patient satisfaction, aesthetic outcome and quality of life. *Acta Oncol* 2017; 56: 225-231

Allen RJ, Treece P. Deep inferior epigastric perforator flap for breast reconstruction. *Ann Plast Surg* 1994; 32:32-38

Retsky M, Demicheli R, Hrushesky W, Baum M, Gukas I. Surgery triggers outgrowth of latent distant disease in breast cancer: an inconvenient truth? *Cancers (Basel)* 2010; 2:305-337

Isern AE, Manjer J, Malina J, Loman N, Mårtensson T, Bofin A et al. Risk of recurrence following delayed large flap reconstruction after mastectomy for breast cancer. *Br J Surg* 2011; 98: 659-666

Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P et al.; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). 20-year risks of breast-cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years. *N Engl J Med* 2017; 377: 1836-1846.

Offodile AC II, Wenger J, Guo L. Relationship between comorbid conditions and utilization patterns of immediate breast reconstruction subtypes post-mastectomy. *Breast J* 2016; 22: 310-315.

Christian CK, Niland J, Edge SB, Ottesen RA, Hughes ME, Theriault R et al. A multi-institutional analysis of the socioeconomic determinants of breast reconstruction: a study of the National Comprehensive Cancer Network. *Ann Surg* 2006; 243: 241-249

Vona-Davis L, Rose DP. The influence of socioeconomic disparities on breast cancer tumor biology and prognosis: a review. *J Womens Health (Larchmt)* 2009; 18: 883-893.

HANNAH ADAM, AT-LÄKARE, DOKTORAND, INSTITUTIONEN FÖR MOLEKYLÄR MEDICIN OCH KIRURGI, KAROLINSKA INSTITUTET, HANNAH.ADAM@KI.SE

