

**Tre intensiva dagar
med bröstcancer i fokus**



*Kicki Waller-initiativet
30-årsjubilerade i Åre*

Tre dagar i mars samlades läkare och forskare inom bröstcancervården från hela Sverige för Kicki Waller-dagarna i Åre. Även Bröstcancerförbundet var representerat. Stiftelsen Kicki Wallers minnesfond grundades 1989 med målet att, genom att anordna en årlig konferens för kunskapsutbyte, bidra till en förbättrad vård för patienter som drabbats av bröstcancer.

Här ger kirurg **Ebba Lindqvist**, Södersjukhuset i Stockholm, och onkolog **Cecilia Nilsson**, Västmanlands sjukhus i Västerås, en gedigen sammanfattning av den uppskattade konferensen.

Arets möte var uppdelat i fem teman; 1) Molekylär patologi, 2) Långtidsbiverkningar efter bröstcancerbehandling, 3) Duktal cancer in situ, 4) Screeningen – vart är den på väg? och 5) Antikroppar och konjugat.

Mötet inleddes med presentation av styrelsen, ledd av ordförande Helena Ikonomidis-Sackey, bröstkirurg och postdocforskare, Stockholm.

Den första sessionen inleddes med att onkolog och docent Niklas Loman, Lund, gav en exposé över hur tumörbiologi använts i klinisk praxis de senaste decennierna och de upptäckter som lett fram till dagens kunskaper om molekulär patologi vid bröstcancer.

Universitetslektor Lao Saal, Lund, presenterade SCAN-B, Sweden Cancerome Analysis Network-Breast, ett forskningsprojekt som startade 2010 i den södra sjukvårdsregionen. SCAN-B samlar in och sparar blod- och vävnadsprover för att analysera brösttumörer med avancerade genomiska metoder, med det övergripande målet att utveckla och validera nya kliniskt relevanta biomarkörer och tester som kan användas i kliniken för prognos och prediktion. Sju sjukhus i södra Sverige, plus några från mellersta delarna av

landet, har anslutit sig till projektet och inkluderat drygt 19 000 patienter. SCAN-B-databasen är nu den största RNA-sekvenseringsstudien i världen. I nuläget pågår 84 forskningsprojekt som använder SCAN-B-databasen som hittills resulterat i 33 publikationer. Ett hett forskningsområde är användandet av blodprover för att undersöka circulating tumour DNA (ct-DNA) och korrelera ct-DNA till behandlingsrespons, återfallsrisk, och överlevnad.

Precisionsmedicin är ju i ropet inom många medicinska discipliner. Hantering av stora mängder data, fungerande infrastruktur för att sammanföra bas- och translationell forskning, och en tydlig beslutsstruktur för att hantera medikolegala och etiska frågeställningar är några av de krav som kommer att ställas på samhället och på hälso- och sjukvården framgent för att möjliggöra precisionsmedicin inom bland annat bröstcancervården. Patolog Anders Edsjö berättade om det Vinnova-finansierade projektet Genomic Medicine Sweden, som genom regionala centrum för genomik vid universitetssjukhusen och en gemensam infrastruktur för datadelning bygger upp kapaciteten för precisionsmedicin. Inom just bröstcancervården

samarbetar Genomic Medicine Sweden med Lunds universitet och Region Skåne för att data från SCAN-B ska kunna användas för expressionsdiagnostik, som kan ge klinikern en rapport om bröstcancersubtyp och risk-of-recurrence-score. Förhoppningen är att expressionsdiagnostiken genom prognostisk och prediktiv information ska kunna möjliggöra deeskalering av adjuvant behandling; exempelvis vid Luminal B-liknande tumörer med låg risk-of-recurrence-score.

FOKUS PÅ LÅNGTIDSBIVERKNINGAR

Helena Sackey modererade dagens andra session som fokuserade på biverkningar efter bröstcancerbehandling.

Elham Hedayat, docent, bröstkonkolog vid Karolinska Universitetssjukhuset, inledde med att ge en översikt om kardiopulmonella biverkningar. Vi är i en utveckling där det kommer att finnas allt fler canceröverlevare samtidigt som patienter med spridd sjukdom lever längre med sin sjukdom. Vi behöver bli bättre på att hantera biverkningar. Målet är att alla ska kunna leva med god livskvalitet och det är här viktigt att se helheten som utöver biverkningar också omfattar psykologisk och social påverkan. Påminnelse om att PROM kan vara ett viktigt verktyg för

att utvärdera patientens upplevelse av våra behandlingar.

Under 2022 publicerades nya guidelines från European Society of Cardiology (ESC) gällande olika cancerterapi-relaterade kardiovaskulära biverkningar.

Vid cancerbehandling ser vi ett flertal olika typer av hjärtpåverkan. En biverkan som är viktig att vara observant på är hjärtsvikt, en dynamisk process som börjar subakut/asymtomatisk men riskerar att bli permanent. Risken för hjärtsvikt ökar vid hög ålder, ärftlighet, njursjukdom, tidigare strålbehandling mot vänster thorax, kumulativ dos av vissa cytostatika men också ”klassiska” kardiovaskulära riskfaktorer som obestitas och rökning. Inför cancerbehandling är det viktigt att optimera kardiovaskulära riskfaktorer. I guidelines rekommenderas kardiovaskulär övervakning vid ökad risk. För att optimera patientvården ses ett ökat behov av multidisciplinärt samarbete där exempelvis Karolinska nu har startat upp kardiokologiska ronder.

Ett problem som lyftes är att det löpande introduceras nya läkemedel med risk för kardiotoxicitet men med oklar långtidspåverkan. Vi vet också lite om hur olika läkemedelskombinationer kan påverka.

Den pulmonella toxicitetet som vi ser är läkemedelsinducerad interstitiell lungsjukdom (ILD)/pneumonit eller strålinducerad pneumonit/fibros. Viktigt med tidig upptäckt där det generellt handlar om att avbryta behandlingen.

Därefter tog Kristina Engvall, bröstoncolog i Jönköping, över och gav en givande översikt om perifer neuropati som belystes med resultat från ett pågående forskningsprojekt i Sydöstra regionen. Neuropati kan delas upp i sensorisk eller motorisk men där vi även kan prata om en uppdelning i ”plus”-biverkningar med kramper, smärta, brännande känsla eller ”minus” med domningar eller funktionsbortfall.

BESVÄRANDE NEUROPATI

Ett flertal cytostatika kan orsaka neuropati där det vid bröstcancer förekommer främst efter taxanbehandling; docetaxel eller paklitaxel. Vad vet vi idag? Neuropati är vanligare efter paklitaxel där måttlig neuropati är rapporterat i upp

till 27 procent (Sparano et al). Ett problem är att studier använder olika metoder för att rapportera neuropati, dels läkarrapporterat via olika biverkningsinstrument som CTCAE, dels patientrapporterat via frågeformulär. I studier ses diskrepans mellan läkarrapporterat och patientrapporterat neuropati. Ett annat problem är att få tidigare studier rapporterar långtidsuppföljning och vi vet därmed lite om risken för bestående neuropati.

I en populationsbaserad kohortstudie i Sydöstra regionen matchades 646 taxanbehandlade bröstcanceröverlevare mot 1 040 friska kontroller. Man kunde här se att perifer neuropati var vanligare i patientkohorten med högst risk för stickningar/domningar i tår/fötter. I patientgruppen rapporterade 30 procent av patienterna besvär mer än tre år efter avslutad behandling.

I ett efterföljande arbete visades att neuropati har påverkan på funktion och livskvalitet. Tänkvärt att endast 50 procent av patienterna tagit upp besvären med sin läkare och hela 15 procent hade inte talat med någon sjukvårdspersonal. Det framkom också att upp till åtta procent hade valt att avstå adjuvant cytostatika om de kunnat förutse följderna.

Anna von Wachenfeldt, onkolog, med dr, Södersjukhuset, pratade om påverkan på sexualitet vid antihormonell behandling.

Här ses stor diskrepans mellan patientrapporterade sexuella besvär och vad som är journalfört. I en fokusgruppsstudie framkom önskemål om att läkare/sjuksköterska ska ta upp frågan om sexualitet. Det räcker ofta med en enkel fråga ”hur ser ditt sexuella liv ut?” Viktigt att också fråga mer specifikt om lokala vaginala besvär. Tipsade om att dela ut broschyren ”Ta hand om din lust” (Boel Bahr) som finns tillgänglig på Bröstcancerförbundets hemsida.

Viktigt att vårda vaginala slemhinnor där vi inte behöver vara så rädda för att använda lokala östrogener. I en studie på Blissel sågs minimal och övergående absorption av östriol och det bedöms säkert att använda efter bröstcancer. Detta styrks också av en registerbaserad kohortstudie av Maria Sund och Antonis Valachis som inte visade försämrad över-

levnad för bröstcancerpatienter under antihormonell behandling med lokala östrogener.

VANLIGT MED KOGNITIVA BESVÄR

Renske Altena, docent, onkolog Karolinska, gick igenom kunskapsläget om kognitiv påverkan efter bröstcancerbehandling. Kognitiva besvär rapporteras av upp till 80 procent bröstcancerbehandlade. Olika metoder används vid bedömning av kognition; subjektiv (självrapporterade) alternativt objektiv kognitiv funktion (neuropsykologisk testning). Studier visar varierande resultat när i tid efter diagnosen försämringen i kognitiv funktion är mest påtaglig. I en prospektiv longitudinell studie där bröstcancerbehandlade jämfördes mot åldersmatchade friska kontroller (Jalensis et al) sågs en tydlig nedgång i självrapporterad kognitiv funktion hos cytostatikabehandlade patienter cirka fyra månader efter diagnos. I en annan studie som använde neuropsykologisk testning var försämringen i kognitiv funktion tydligast mer än sex månader efter diagnos. I TailorX-studien sågs en nedgång i självrapporterad kognitiv funktion tidigt under cytostatika och försämringen höll i sig under flera år. Ger cytostatika kognitiv påverkan som inte förklaras av andra faktorer som cancerdiagnos/diagnosbesked? Frågan är fortfarande under diskussion, men det finns studier där man med neuroradiologiska metoder visat strukturella förändringar i hjärnan i samband med cytostatika (De Ruijter et al).

Hur hantera kognitiva besvär? Viktigt med sunda levnadsvanor; bra kost, sömn, fysisk aktivitet. Vid uttalade besvär kan andra interventioner som KBT eller neuropsykologiskt stöd vara av värde.

Renske Altena pratade därefter om fysisk aktivitet vid cancerbehandling. Det vi vet är att fysisk aktivitet är säkert för patienterna under behandling. Träning ökar chansen att patienten kan genomgå sin behandling. Fysisk aktivitet har associerats med längre överlevnad och prekliniska studier talar för ökat immunförsvar och antitumoral effekter. Flera pågående projekt i Sverige utvärderar nya sätt att träna, exempelvis distans-

baserat via app, vibrationsträning vid neuropati. NeoAct är en studie som ska titta på om fysisk aktivitet under neoadjuvant cytostatika vid bröstcancer kan förbättra behandlingsutfallet. I studien kommer också kognitiv funktion att utvärderas.

VIKTIGT VITNESMÅL FRÅN PATIENT

En viktig och uppskattad programpunkt under Kicki Waller-mötet är patientberättelsen. I år en stark berättelse om en patients upplevelse av biverkningar efter cytostatika. Patienten drabbades av neuropati med funktionsnedsättning och svår smärta efter avslutad neoadjuvant cytostatika. Biverkningarna kom fördröjt efter att patienten avslutat sin behandling på onkologkliniken. Då patienten inte längre hade en regelbunden kontakt med sköterska eller läkare på onkologen tog det tid innan besvären uppmärksammades och patienten kunde erbjudas smärtlindring och fysioterapi. Berättelsen belyste vikten av att uppföljning även efter avslutad behandling och en trygg överlämning mellan olika kliniker.

Den andra mötesdagen inleddes med att professor Thorsten Kühn från Eislingen, Tyskland, höll *Kicki Waller Memorial Lecture* om nedtrappning av axillkirurgi efter neoadjuvant behandling. Kühn presenterades av ordförande Sackey som "The ambassador of the Axilla", och är bland annat ordförande i EUBREAST och personen bakom den pågående AXSANA-studien.

Kühn redogjorde för den neoadjuvanta kemoterapins historia inom bröstcancer, där användningsområdet till en början var att möjliggöra kirurgi vid inoperabla fall. Vi vet idag att neoadjuvant behandling även möjliggör bröstbevarande kirurgi genom god respons och minskat tumöromfång. Genom longitudinella studier upptäcktes så småningom att den neoadjuvanta behandlingen i vissa patientgrupper inte bara möjliggjorde kirurgi utan även var kopplat till bättre långtidsutfall. De patienter som hade en god respons på den neoadjuvanta behandlingen hade en utmärkt prognos. Idag vet vi dessutom att brösttu-



Professor Kerstin Sandelin ger en historisk tillbakablick över de möten som genomförts i Åre genom åren.



Professor Thorsten Kühn, "Ambassador of the axilla", från Eislingen håller 2023 års Kicki Waller Memorial Lecture.

mörens respons på neoadjuvant behandling ger oss information som kan användas till att individualisera den adjuvanta behandlingen, och en deeskalering av den adjuvanta behandlingen vid god neoadjuvant respons ter sig rimligt. De senaste årens forskning har fokuserat på att undersöka om en eskalering av behandling för de individer som har sämst prognos kan förbättra deras långtidsutfall, och flera studier (KATHERINE Trial, OlympiA, KEYNOTE-522 med flera) talar för att så är fallet.

Vikten av neoadjuvant behandling har ökat signifikant de senaste åren. Neoadjuvant systemisk kemoterapi kan

nu anses vara standardbehandling för alla patienter med trippelnegativa tumörer (undantaget små tumörer <10 mm) eller HER2-positiva tumörer (undantaget tumörer <20 mm), och för patienter med BRCA-mutation. Neoadjuvant behandling bör även, enligt Kühn, anses vara första behandlingsval för alla patienter med en tumörbiologi som utgör indikation för adjuvant kemoterapi.

Eftersom vi vet att patologisk komplett respons (pCR) på neoadjuvant behandling är kopplat till förbättrad överlevnad är det av intresse att försöka förutse detta behandlings svar. Det finns god evidens för att prediktiva faktorer

för pCR inkluderar lägre ålder, T1/T2-tumörer, hormonreceptornegativitet, trippelnegativitet, HER-2-positivitet, och tidig klinisk respons. Likaså vet vi att obesitas, lobulär tumörtyp, och metaplastisk tumörtyp är kopplade till låg sannolikhet för god respons på neoadjuvant behandling, och i synnerhet metaplastisk tumörtyp överbehandlas enligt Kühn med neoadjuvans idag.

OLIKA KLINISK PRAXIS

En punkt i denna första del av föredraget som väckte stort intresse var Kühns retoriska fråga om huruvida det är onkologiskt säkert att efter neoadjuvant be-

handling med god respons minska omfånget av den kirurgiska resektionen för att förbättra det kosmetiska utfallet. Här blev det tydligt att klinisk praxis skiljer sig åt inom landet och att viss osäkerhet råder. Kühn besvarade sin egen fråga såväl som auditoriets med det tydliga beskedet att de internationella rekommendationer som fastslogs redan 2015 fortfarande gäller, det vill säga att volymen av den kirurgiska resektionen ska baseras på preoperativ radiologi. All kvarvarande sjukdom ska tas bort med fria marginaler, och vid partiell eller komplett respons är resektion av hela den ursprungliga tumörvolymen alltså inte nödvändig. I dessa fall tas endast tumörbäddens centrum bort (Holmes D et al, Ann Surg Oncol 2015), vilket möjliggörs av det centrala clips som radiologen alltid bör sätta innan neoadjuvant behandling påbörjas. I den efterföljande diskussionen med mötesdeltagarna tycktes konsensus bland närvarande bröstkirurger vara att ta något mindre volym vid trippelnegativ och HER2-positiv bröstcancer, som kan förväntas ha svarat mycket väl på neoadjuvant behandling, och större volym vid lobulär och hormonreceptorpositiv bröstcancer.

Avseende marginaler presenterade Kühn övertygande data på att återfallsrisken efter pCR är extremt låg, och att marginaler större än de rekommenderade två mm inte gör någon skillnad på denna risk.

Med tanke på de höga graderna av klinisk eller radiologisk komplett respons efter neoadjuvant behandling kan frågan ställas huruvida kirurgi överhuvudtaget är nödvändig i samtliga fall? Några forskargrupper, bland annat från USA, undersöker hypotesen att kirurgisk resektion efter neoadjuvant behandling helt kan undvikas hos så kallade "exceptional responders". Här lyfte dock Kühn fram det faktum att riktade biopsier mot den (tidigare) tumörbädden har en falskt negativ kvot på 17–50 procent. Med tanke på att morbiditeten efter bröstbevarande kirurgi är låg, och på vikten av att identifiera eventuell kvarvarande tumör för att kunna individualisera den adjuvanta behandlingen, torde vi kunna sluta oss till att kirurgi åtminstone än så länge är nödvändig efter

all neoadjuvant behandling. Vi kirurger kan andas ut, vi är fortfarande behövd!

Kühn gick vidare från hanteringen av bröstet efter neoadjuvant behandling till hantering av axillen. Hur hantera de patienter som vid diagnos inte har kliniskt eller radiologiskt misstänkt lymfkörtelengagemang, det vill säga är cN0? Tidigare gjordes på dessa patienter portvaktskörtelbiopsi (sentinel lymph node biopsy, SLNB) inför uppstart av neoadjuvant behandling, men GANEA 2-studien visade övertygande att SLNB på dessa cN0-patienter även kan genomföras på ett säkert och tillförlitligt sätt efter neoadjuvant behandling, med låg falsk negativ kvot.

KAN VISSA SLIPPA AXILLKIRURGI?

En aktuell och viktig forskningsfråga att adressera är huruvida axillkirurgi helt och hållet kan besparas vissa patienter. Preliminära resultat av SOUND-studien, som har förutsättningar för att bli en riktig practice-changing study, presenterades helt nyligen på St Gallen-mötet i Wien. Studien undersöker hypotesen att patienter med tidig bröstcancer (T2 cN0) kan besparas SLNB utan sämre långtidsutfall, och preliminära resultat tycks bekräfta detta. Det ska bli spännande att läsa de slutgiltiga studieresultaten, i synnerhet i ljuset av de senaste årens svenska studier som belyst morbiditet och livskvalitet efter axillingrepp.

Relaterat till detta frågar sig bröstcancerforskningsvärlden nu huruvida axillkirurgi även kan besparas vissa patienter efter neoadjuvant behandling? Detta är bakgrunden till den pågående EUBREAST-01-studien, som undersöker denna fråga i patientpopulationen trippelnegativ eller HER2-positiv bröstcancer med cN0, som uppnår komplett radiologisk och patologisk respons i bröstet efter neoadjuvant behandling.

Det som för många av oss framstår som knäckfrågan i sammanhanget nådde Kühn till i slutet av sitt utmärkta föredrag. Hur hantera axillen hos de patienter som vid diagnos har minst en lymfkörtelmetastas, som efter neoadjuvant behandling försvinner, det vill säga de patienter som konverterar från cN1/2 till ycN0? Här vet vi från studier att

SLNB helt enkelt inte är en tillförlitlig metod, utan att man hos dessa patienter i hög utsträckning antingen inte hittar portvaktskörteln alls, alternativt hittar fel portvakt. Detta beror åtminstone delvis, enligt Kühn, på att lymfkörtlar genomslagna av metastaser inte har förmåga att ta upp teknetium-99 eller blåfärg, och därmed missas med denna teknik.

Alternativa kirurgiska metoder för axilldiagnostik har tagits fram och undersökts för dessa cN1/2-till-ycN0-patienter. När den kliniskt positiva lymfkörteln före neoadjuvant behandling markeras ultraljudslett med ett clips, för att sedermera i samband med bröstkirurgin tas ut, benämns detta target lymph node dissection, TLNB. Görs detta tillsammans med SLNB benämns ingreppet targeted axillary dissection, TAD. Det står klart, enligt Kühn, att antingen TAD eller TLNB är det bästa vi kan erbjuda dessa patienter idag, men flera studier pågår för att klargöra huruvida TAD eller enbart TLNB är bäst. Det som eftersträvas är förstas en acceptabel detektionsfrekvens, men också minsta möjliga kirurgi och därmed också morbiditet. Hur kopplingen ser ut mellan falskt negativ kvot, efter SLNB, TLNB eller TAD, och återfallsrisk respektive överlevnad, är inte väl utforskat. Både TLNB och TAD är så pass nyligen införda att långtidsdata, exempelvis i form av sjukdomsfri överlevnad eller total överlevnad, till stor del saknas, vilket gör att flera guidelines formulerar sig något diffust avseende dessa metoder. Kühn visade resultat från en europeisk enkätundersökning genomförd 2021, som visade stora skillnader i klinisk praxis avseende hanteringen av cN1-till-ycN0-patienter. En majoritet av de svarande använde sig av TAD, men en femtedel av de svarande erbjöd dessa patienter SLNB, trots den konstaterat höga falska negativa kvoten, och nästan lika många rekommenderade intressant nog axillutrymning.

Den pågående internationella AXSANA-studien, med 26 deltagande länder, undersöker bland annat långtidsutfallen efter olika gamla och nya metoder för hantering av den neoadjuvanta axillen, och kommer även att kunna jämföra oli-



Kvalitetsregisterhållare Irma Fredriksson berättar om naturförloppet vid DCIS och lärdomar dragna ur NKBC.

ka tekniker (kol, tråd, magnetiska system) för markering av kliniskt positiv lymfkörtel före neoadjuvant behandling.

Diskussionen som följde efter Kühns föredrag belyste vilket starkt intresse det finns för dessa kliniska frågeställningar hos bröstcancerläkare ur alla discipliner. Hans tänkvärda slutord blev att bröstkirurgernas roll, med tanke på det han presenterat, kan anses ha utvecklats från *therapeutic* till *diagnostic*.

DCIS - EN ÖVERBEHANDLAD ENTITET?

Mötets tredje session fokuserade på DCIS och inleddes av att bröstkirurg och professor Fredrik Wärnberg, Göteborg, pratade om prognos och prediktion

vid DCIS. En kliniskt viktig frågeställning är att identifiera de patienter med DCIS som inte behöver genomgå postoperativ strålbehandling. De algoritmer som idag finns att tillgå som beslutsstöd bygger till stora delar på att förhindra risken för återfall, men inte alla skiljer på invasiva återfall och DCIS-återfall. I det svenska vårdprogrammet rekommenderas att strålbehandling kan avstås för DCIS som är av grad 1–2, liten (<15 mm), radikalt opererad, och framför allt hos postmenopausala kvinnor. Andra algoritmer väver även komedonekros, och/eller har andra storleksgränser, och/eller inkluderar genpaneler eller andra former av biologiska risksignaturer.

En annan viktig klinisk frågeställning är vilka patienter med DCIS som kan besparas SLNB. Frågan är hur vår kliniska riskbedömning är av den patient som genomgår kirurgi för förmödad DCIS ska uppgraderas efter patologisk undersökning till invasiv cancer, vilket ju sker i 20–30 procent av fallen vid DCIS. Svaret är tyvärr: inte särskilt bra. Här har bland annat SentiNot-studien visat att 50–90 procent av kvinnor med enbart DCIS rekommenderas SLNB, medan 10–50 procent av kvinnor som sedermera skulle visa sig ha en invasiv komponent inte identifieras som högrisk. En magnetisk metod finns nu tillgänglig i klinisk praxis som i ovan-

nämnda studie har visat att om det magnetiska spårämnet deponeras i samband med primäroperationen så har en eventuell SLNB genomförd fem till sex veckor senare, vid påvisad invasiv cancer, utmärkt detektionschans.

Bröstkirurg och postdocforskare Åsa Wickberg, Örebro, pratade om strålbehandling vid DCIS och mer specifikt vilka patienter med DCIS som kan sparas strålbehandling. För att sätta frågan i perspektiv presenterades bland annat retrospektiv amerikansk SEER-data över patienter med DCIS som inte genomgått någon behandling överhuvudtaget och som trots detta har en sammantaget relativt låg risk för invasiv cancer. Den absoluta riskreduktion som strålbehandling leder till är mer uttalad för recidiv av DCIS än av invasiv cancer. Nyttan är sannolikt störst hos äldre kvinnor, men det behövs mer forskning för att fastställa vilka kvinnor och vilka tumörtyper av DCIS som har störst nytta av strålbehandling. I framtiden kan vi förhoppningsvis identifiera en ännu mer väldefinierad lågriskgrupp.

Bröstkirurg Lotta Wadsten, Sundsvall, redovisade den mycket låga bröstcancerspecifika mortaliteten efter DCIS, och berättade att det för närvarande pågår cirka fem stora prospektiva studier, startade under det senaste decenniet, som undersöker en watch and wait-approach vid lågradig, hormonreceptorpositiv DCIS.

DCIS naturalförlopp, som en icke-obligat prekursor till invasiv bröstcancer, redovisades vidare av bröstkirurg, forskargrupperledare och kvalitetsregisterhållare Irma Fredriksson, Stockholm. Vi vet att DCIS ökar risken för framtida ipsi- och kontralateral DCIS och invasiv cancer, och att den bröstcancerspecifika femårsöverlevnaden efter DCIS är enligt NKBC >98 procent. Behandlingen av DCIS syftar inte så mycket till att bota själva sjukdomen som att förhindra framtida ipsilateral invasiv bröstcancer.

INTE FÅTT ÖNSKAD EFFEKT

I syfte att minska andelen reoperationer vid DCIS finns sedan 2016 en internationell konsensus som till stor del bygger på en metaanalys (Marinovich et al, Ann Surg Oncol 2016). Detta avspeglas i det



Jörgen Nordenström uppmärksammade 30-årsjubileet av Kicki Waller-initiativet genom en historisk tillbakablick på det fruktbara kunskapsutbytet i den natur-sköna miljön.

svenska vårdprogrammet som stipulerar att den optimala marginalen vid DCIS bör eftersträvas att vara två mm, men att större marginaler än så inte sänker recidivrisken ytterligare. Tyvärr har en genomgång av data visat att dessa guideliners inte fått önskad effekt utan snarare tvärtom; reoperationer efter DCIS har skjutit i höjden då rekommendationerna har tolkats som att en fri marginal < två mm utgör ensam indikation för reoperation. I vårdprogrammet står det dock tydligt att behandlingen ska individualiseras beroende på tumörtyp, patientens ålder, planerad efterbehandling och kosmetiskt slutresultat.

Data från det nationella kvalitetsregistret för bröstcancer (NKBC) visar att DCIS opereras i 78 procent av fallen med bröstbevarande kirurgi som initial ambition, men att 22 procent av DCIS-fall behöver reopereras vilket i 40 procent av fallen blir med mastektomi. Slutresultatet blir endast 70 procent bröstbevarande kirurgi vid DCIS. Anmärkningsvärt är att vi i Sverige, vid bröstbevarande kirurgi, reopererar DCIS dubbelt så ofta som vi reopererar invasiv cancer! Äldre studier som gjordes då rekommendationen för DCIS enbart var fria marginaler hade utmärkta resultat avseende långtidskontroll.

Vidare underströk Irma Fredriksson att lokal tumörkontroll påverkas av fler faktorer än kirurgiska marginaler, och att fria marginaler inte innebär att det inte finns någon kvarvarande tumör i bröstet. Frågan är förstas i hur stor utsträckning, och för vilka patienter, som den adjuvanta behandlingen i form av strålbehandling och/eller endokrinterapi kan förväntas kontrollera eventuell kvarvarande tumörbörda.

För att summera är, enligt tillgänglig evidens, en två mm marginal optimal vid DCIS, och reoperationer vid negativa men snäva marginaler sker idag sannolikt alltför ofta. Individualiserat ställningstagande är viktigt, och kohortstudier visar inte högre lokalrecidivrisk vid snäva marginaler om strålbehandling ges.

För att fira det 30:e Kicki Waller-mötet avslutades den andra mötesdagen med att professorerna Kerstin Sandelin och Jörgen Nordenström, den sistnäm-

de även styrelsemedlem i Kicki Waller-stiftelsen, gav en historisk tillbakablick över mötena genom åren. Det är tydligt att dessa mötesdagar genom åren varit en oerhört fruktbar grogrund för vårdprogram, forskningssamarbeten, kvalitetsregister och diverse kunskapsutbyten inom bröstcancervården, till stora delar sannolikt tack vare det informella och prestigelösa sammanhanget.

SCREENINGEN – VART ÄR DEN PÅ VÄG?

Förmiddagen på den tredje och avslutande mötesdagen kretsade kring det oerhört heta temat screening för bröstcancer. Professor och bröstkirurg Jan Frisell, Stockholm, presenterade bakgrunden till nuvarande screeningprogram inklusive de stora studier som startade i det förra millenniet med utgångspunkt från Göteborg, Malmö och Stockholm. Även resultaten från långtidsuppföljningarna från dessa populationsbaserade studier är dock svårtolkade, med hänsyn till de många framsteg som skett inom bröstcancervården sedan dessa studier startades. Att bröstcancerdödligheten har sjunkit är ett faktum, men hur stor del av denna sänkning beror på screeningprogrammen, och hur stor del beror på bättre utredningsrutiner, multidisciplinärt samarbete respektive förbättrade behandlingsmetoder?

Bröstradiolog Joakim Ramos, Västerås, ordförande i nationella arbetsgruppen för mammografiscreening, presenterade Socialstyrelsens nationella screeningrapport som släpptes för en månad sedan (länk: Bröstcancer – screening med mammografi - Socialstyrelsen). Som en gemensam bas för alla diskussioner om cancerscreening är det värt att bära i minnet, som Ramos påpekade, att eftersom screening alltid innebär negativa effekter är den bara motiverad om det finns tillräckligt stora positiva effekter på sjuklighet och/eller dödlighet.

Socialstyrelsen har sett över den tidigare rekommendationen om screening för bröstcancer från 2014 och uppdaterat efter rådande kunskapsläge, samt fokuserat på ett urval av frågor som bedömts som mest relevanta. Avseende den omdebatterade frågan om övre åldersgräns i screeningprogrammet så har So-

cialstyrelsen tagit fram en SBU-rapport som inte finner evidens för screening i högre åldersgrupper än nuvarande år 40–74, då det inte finns några relevanta studier utförda på dessa kvinnor. I åldrarna 69–74 är evidensen för nytta av screening svag. Slutsatsen i screeningrapporten från Socialstyrelsen blev, på sakkunniggruppens rekommendation, att inte ändra åldersgränserna för screening för bröstcancer, och att regionerna inte bör erbjuda screening för bröstcancer till kvinnor över 74 år.

Presentationen av screeningrapporten väckte en livlig diskussion bland deltagarna. Bröstkirurg Irma Fredriksson, Stockholm, påpekade exempelvis att vi vet att det går sämre för äldre kvinnor med bröstcancer, och att de cancer som äldre kvinnor diagnostiseras med i större utsträckning än i yngre åldrar är T2-tumörer. Moderator Jan Frisell framförde att utfallsmått såsom tumörstorlek vid diagnos är proxyvariabler för viktiga utfallsmått såsom bröstcancerdödlighet, då det är de verkligt dödliga cancererna som det är värdefullt att hitta. Diskussionen landade så småningom tillbaka i samma slutsatser som Ramos presenterade, att eftersom det inte är klarlagt vilka för- och nackdelar screening för bröstcancer hos kvinnor över 74 år innebär blir en risk-versus-nytta-avvägning omöjlig att genomföra i dagsläget. De flesta mötesdeltagare tyckte överens om att effekten av screening i högre åldrar behöver undersökas innan rekommendationer kan ges. Radiolog Karin Dembrower, Stockholm, har tillsammans med kollegor presenterat ett studieförslag för politikerna i Region Stockholm. En prospektiv, randomiserad studie för kvinnor i åldrarna 75–80 år skulle kunna klargöra effekten av screening för bröstcancer på mortaliteten i denna åldersgrupp, och skulle för att nå tillräcklig power behöva bedrivas i alla Sveriges regioner parallellt under tio års tid. Kostnaden för en sådan studie skulle förstås vara avsevärd. Såvida inte välgjorda studier från andra länder presenteras före dess tycks evidens i frågan screening för bröstcancer i högre åldrar således relativt avlägset.

Socialstyrelsens nationella screeningrapport adresserade även tomosyntes

(DBT) som undersökningsmetod, och fann att stödet för nytta för tomosyntes hittills är för svagt i förhållande till den ökade resursåtgång som krävs, då varken minskad mortalitet eller minskad intervallcancerfrekvens har konstaterats. Denna slutsats ifrågasattes dock av både panel och mötesdeltagare, eftersom den Malmö-baserade studien på tomosyntes inte inkluderats i underlaget.

MÅNGA FRÅGOR OM TÄTA BRÖST

Det sista ämnet som redovisades från Socialstyrelsens nationella screeningrapport rörde frågan om alternativa undersökningsmetoder för screening för bröstcancer hos personer med tät bröstvävnad. Täta bröst består av högre grad av körtelvävnad och bindväv, och i lägre grad av fett, och tätheten mäts ofta med en fyrgradig skala. För de cirka tio procent av kvinnor i det svenska screeningprogrammet som tillhör gruppen med högst brösttätthet är risken större både att få en bröstcancer, och att denna bröstcancer inte upptäcks på mammografen. Även detta var ett ämne som väckte stort intresse och många frågor från deltagarna. Socialstyrelsens slutsatser är att varken magnetkameraundersökning eller tomosyntes kan rekommenderas för gruppen kvinnor med tät bröstvävnad, då detta skulle kräva stora resurstillskott till osäker nytta. Man öppnar dock i sitt utlåtande för att dessa rekommendationer kan komma att ändras framgent om mer evidens tillkommer. Även detta var helt tydligt ett ämne som väckte stort intresse och många frågor från mötesdeltagarna.

Avslutningsvis presenterade Ramos de förbättringsområden inom dagens screeningprogram som identifierats inklusive kvalitetssäkring. Alla regioner uppmanas att ansluta sig till det nationella kvalitetsregistret för bröstcancer-screening.

Bröstradiolog och professor Sophia Zackrisson, Lund, presenterade framtidens screeningmodaliteter där artificiell intelligens, AI, beskrevs som den lägst hängande frukten som vi snart kommer att skörda. Här expanderar forskningsområdet oerhört snabbt och det finns nu många övertygande retrospektiva studier som visar att AI är minst lika bra och i

vissa fall till och med bättre än två radiologer på att utifrån radiologiska undersökningar hitta respektive utesluta bröstcancer.

De prospektiva studier som genomförts talar för att kombinationen av granskning av människa och maskin, vad som kallas för "human in the loop", så småningom kommer att bli standard i bröstcancer-screening. Den svenska MASAI-studien, en non-inferiority-studie, presenterade helt nyligen lovande preliminära resultat som visar att en radiolog och en AI som granskar mammografiscreening inte är sämre på att hitta respektive utesluta bröstcancer än traditionell dubbelgranskning med två radiologer. Region Värmland har redan, som första region i landet, implementerat ett AI-baserat verktyg i mammografiscreeningen och Region Stockholm är på gång. Kanske kan AI lösa åtminstone delar av problemet med kompetensförsörjning inom bröstradiologi?

Vidare beskrev Sophia Zackrisson forskningsläget avseende tomosyntes, som ökar cancerdetektionen med cirka 30 procent, och som undersökningsmetod har fördelen att utgöras av en mjukvara som kan användas med sedvanlig mammografiapparat. Studier visar att det är relevanta tumörer som hittas med tomosyntes och att intervallcancerfrekvensen kan sänkas. Stråldosen är något högre men beroende på hur undersökningen genomförs och vilka bilder som tas kan den göras strålsäkert, menar Zackrisson, som framtidsspanade att tomosyntes granskad av en bröstradiolog och en AI kommer att utgöra framtidens gold standard för screening för bröstcancer.

Avslutningsvis presenterade hon den evidens som i nuläget finns för magnetkameraundersökning, MR, som screeningmetod. Kontrastförstärkt MR har föreslagits som screeningmodalitet för kvinnor med extremt täta bröst, något som ännu inte rekommenderas vare sig i Sverige eller på europeisk nivå. Den nederländska prospektivt randomiserade DENSE-studien på kvinnor med extremt täta bröst (BIRADS D) har visat en ökad cancerdetektion och en reduktion av intervallcancer, vilket måste vägas mot bland annat att MR är en betyd-

ligt mer kostsam och tidskrävande undersökningsmetod.

I slutet av denna session gav oss epidemiolog och biostatistiker Lennarth Nyström, Umeå, en översikt av vilka europeiska guidelines som finns avseende screening för bröstcancer, och en matnyttig genomgång av för- och nackdelar med evidensgraderingssystemet GRADE.

ORSAKADE LÅNGA DISKUSSIONER

Diskussionen i slutet av denna session blev lång och energisk, och fortsatte efter nästa mötespunkt, då förbundsordförande Susanne Dieroff Hay och generalsekreterare Marit Jensen presenterat Bröstcancerförbundets rapport om individanpassad screening. En åsikt som framfördes apropå ovanstående sammanställningar var att bröstcancer mortalitet är ett orimligt utfallsmått, och att andra endpoints måste undersökas när screeningmetoder jämförs. Ett förslag som kom upp var att öppna upp i vissa regioner för utprövning av en utvald, ny metod och på så vis utvärdera effekterna. Avslutningsvis påpekade en mötesdeltagare att det är väl belagt att den psykosociala påverkan av att genomgå screeningmammografi kan sitta i länge, och måste tas i beaktande när screening diskuteras – precis i linje med radiologkollegans påminnelse i början av sessionen, och med det välkända påbudet: *primum non nocere*.

Den avslutande sessionen handlade om antikroppar och konjugat. Docent Henrik Lindman, onkolog i Uppsala, inledde med en historisk tillbakablick. Redan på 90-talet prövades de första antikroppsbehandlingarna där målet var att utveckla mer målriktade behandlingar. Ett problem i den tidiga utvecklingen var att man ofta saknade ett cancerspecifikt antigen som mål för antikroppen. Ett annat problem var att de första antikropparna framställdes från mus vilket innebar en hög risk för kraftiga immunreaktioner orsakade av neutraliserande antikroppar. Utvecklingen har därefter gått via chimära antikroppar (mix mus/human) till helt humana antikroppar med tydligt minskad risk för immunreaktioner.

Några utmärkande egenskaper för antikroppar är en mycket låg distribu-

tionsvolym och lång halveringstid. Jämfört med cytostatika har dosen mindre betydelse och idag ges många antikroppar i fast dosering.

I slutet av 90-talet godkändes trastuzumab som den första fungerande antikroppen mot cancer. Som vi känner till är trastuzumab en antikropp mot HER2-proteinet på cellytan som förhindrar dimerisering av HER2-molekyler vilket leder till en hämmad tillväxtsignal. Trastuzumab initierar även en immunrespons och leder sannolikt också till nedreglering av receptorn. 2005 publicerades den första studien på trastuzumab i kombination med cytostatika med tydligt förbättrad överlevnad jämfört med singel trastuzumab.

Renske Altena docent, onkolog vid Karolinska, pratade om immunterapi vid bröstcancer. Vad är immunterapi? Godkända preparat idag vid trippelnegativ bröstcancer är pembrolizumab som är en PD-1-hämmare och atezolizumab som är en PD-L1-hämmare. På cancercellerna finns en interaktion med PD1/PD-L1 som blockerar kroppens immunförsvar. Genom antikroppar mot PD1/PDL1 tas skyddet bort vilket ökar aktiviteten av kroppens eget immunförsvar mot cancercellerna.

I palliativ situation har PDL1-uttryck visat ett prediktivt värde. I IMPassion 130-studien utvärderades atezolizumab i första linjens behandling vid trippelnegativ avancerad bröstcancer. Patienterna randomiserades mellan atezolizumab + nab-paklitaxel jämfört med placebo + nab-paklitaxel. Studien var negativ i hela studiepopulationen men i gruppen med PD-L1-positiva tumörer visade tillägg med atezolizumab förbättrad progressionsfri överlevnad (PFS). Även i Key-Note 355-studien där pembrolizumab gavs som tillägg till cytostatika i första linjen var resultaten negativa för hela populationen, men med signifikant förbättrad PFS vid PDL1-uttryckande tumörer.

Pembrolizumab används också i neoadjuvant situation baserat på resultaten i KeyNote 522. I studien randomiserades patienter med trippelnegativ bröstcancer (>20 mm eller körtelpositiva) till neoadjuvant pembrolizumab/cytostatika eller placebo/cytostatika med fortsatt pembrolizumab eller placebo postneoad-

juvant. I gruppen med pembrolizumab sågs en ökad andel patologisk komplett respons (pCR) och förbättrad event-free survival (EFS) oavsett PD-L1-uttryck. Således har PD-L1-uttryck i den här situationen inget visat prediktivt värde.

Införandet av pembrolizumab i den neoadjuvanta situationen ger upphov till nya frågeställningar. Behövs fortsatt pembrolizumab postneoadjuvant vid pCR? Hur göra vid gBRCA-muterade? Olaparib + pembrolizumab vid icke-pCR? Capecitabin + pembrolizumab? Frågorna diskuterades vid St Gallen 2023 men ännu ingen konsensus. Immunterapiens introduktion i bröstcancerbehandling innebär också att vi måste hantera immunmedierade biverkningar.

Då PD-L1 är en prediktiv faktor vid metastaserad trippelnegativ bröstcancer behöver PD-L1 analyseras med immunhistokemisk metod, på primärtumör eller metastas. I första hand rekommenderas analysen på biopsi från metastas, men metastas är inte alltid åtkomlig för biopsi. Ett annat problem är att PD-L1-uttryck varierar från primärtumör till metastas men också mellan olika metastaslokaler. Här kan utvecklingen av precisionsavbildning vara en framtid. Man använder sig här av PET-avbildning med spårämnen som representerar ett behandlingsmål. På Karolinska planeras en studie för att utvärdera PET-DT med en tracer (89Zr-atezolizumab) som visualiserar PD-L1-uttryck i metastaser. Förhoppningen är att det kan vara en bättre metod för att prediktera svar på immunterapi (atezolizumab).

Theodoros Foukakis, docent, onkolog vid Karolinska, hade en genomgång av antibody-drug-conjugat (ADC). 1993 testades den första ADC:n i en studie. 2000 blev den första ADC:n godkänd för kliniskt bruk. 2013 godkändes den första ADC:n vid bröstcancer; trastuzumab-emtansin (TDM-1).

Uppbyggnaden av ADC är viktig för att förstå effekten. Antikroppen är rikad mot ett specifikt målantigen på cancercellen. Till antikroppen binds ett cytotoxiskt läkemedel, en så kallad "payload". Bindningen mellan antikropp och cytostatika, den så kallade "linkern", är avgörande för hur den cytotoxiska drogen frisätts. ADC utövar effekt dels



via den cytotoxiska effekten, dels genom aktivering av immunrespons och via hämning av tillväxtsignaler.

MATNYTTIG GENOMGÅNG

Därefter följde en genomgång av idag godkända ADC vid HER2-positiv bröstcancer. Den först godkända var trastuzumab-emtansin (TDM-1) som visade förbättrad överlevnad jämfört med



Dagens diskussioner och erfarenhetsutbyten fortsatte under gemytliga former även på kvällstid.

kapecitabin + lapatinib vid HER2-positiv avancerad bröstcancer (EMILIA). Senare godkändes TDM-1 i postneoadjuvant situation efter att ha visat förbättrad recidivfri överlevnad jämfört med trastuzumab hos patienter med icke-pCR efter neoadjuvant behandling (KATHERINE).

I neoadjuvant situation prövades behandling med TDM-1 + pertuzumab

mot standardbehandling med cytostatika + trastuzumab + pertuzumab. Här sågs fördel för standardbehandlingen med förbättrad EFS (KRISTINE).

PREDIX HER2-studien var en neoadjuvant studie vid HER2-positiv bröstcancer där patienterna randomiserades mellan docetaxel + trastuzumab + pertuzumab eller TDM-1 med möjlighet till cross-over vid bristande behandlings-

svar. Ingen skillnad i EFS mellan studiearmarna. I studien kunde man se att kombinationen PET-DT och förekomst av TILs kunde användas för att prediktera respons.

Trastuzumab-deruxtecan (T-DXd) är en ADC som ses som en stor framgång vid HER2-positiv bröstcancer. Här är trastuzumab bunden till en annan cytostatika (deruxtecan). I jämförelse med

TDM-1 har T-DXd fler cytostatikamolekyler per antikropp och en annan ”linker” som ger en så kallad ”by-stander” effekt med påverkan även på närliggande celler. T-DXd godkändes baserat på en fas 2-studie vid avancerad HER2-positiv bröstcancer där man såg respons i en hög andel tungt förbehandlade patienter (DESTINY-Breast01). Resultaten har senare konfirmerats i en fas 3-studie (DESTINY-Breast02). I DESTINY-Breast03 utvärderades T-DXd i andra linjens behandling i jämförelse mot T-DM1 med tydligt förbättrad PFS för T-DXd. Studien innebär att T-DXd nu är ny standard i andra linjen.

Vi inväntar nu resultat från pågående studier med T-DXd i första linjen (DestinyBreast09), postneoadjuvant i jämförelse mot TDM-1 (DestinyBreast05), och i neoadjuvant situation (DestinyBreast11).

T-DXd är också godkänt vid HER2-low (HER2 1+/2+ men ej amplifierad) bröstcancer efter progress på endokrin behandling och minst en linjes cytostatika (DESTINY-Breast04) och vi inväntar nu NT-rådets rekommendation.

Vid behandling med T-DXd är det viktigt att påtala risken för ILD/pneumoni.

Ett flertal andra HER2-riktade ADC är under utveckling.

Sacituzumab-govitecan är en ADC som är godkänd vid avancerad trippelnegativ bröstcancer. I ASCENT-studien där patienter randomiserades mellan sacituzumab-govitecan eller cytostatika enligt läkarens val sågs signifikant förbättrad PFS och OS vid sacituzumab-govitecan. Patienterna hade tidigare fått minst två systemiska behandlingar varav minst en vid avancerad sjukdom. Läkemedlet är uppbyggt av en antikropp mot Trop 2 bundet till en cytostatika (SN-38).

Sacituzumab-govitecan har också visat positiva resultat vid ER positiv/HER2-negativ bröstcancer. I TROPICS-02-studien var patienterna tungt förbehandlade med i median tre tidigare linjers cytostatika och endokrin behandling. I jämförelse med behandling enligt läkarens val visade sacituzumab-govitecan förbättrad PFS.

En annan intressant ADC under utveckling är datopotamab-deruxtecan



Symposiet i Åre har under alla år präglats av ett informellt och prestigelöst sammanhang. Detta i kombination med den spektakulära miljön har gjort det extra uppskattat.

(Dato-DXd) som är ett konjugat med Trop 2-antikropp och deruxtecan. Studier pågår med lovande resultat vid trippelnegativ bröstcancer (TROPION PanTumor). I Sverige planeras medverkan i TROPION Breast 03 där Dato-DXd ska utvärderas vid trippelnegativ bröstcancer i postneoadjuvant situation.

Framtiden? Målriktade ADC kommer alltmer ersätta traditionella cytostatika och vi kommer att se det användas i kombination med andra läkemedel. Nya målantigen för ADC kommer att identifieras och andra varianter av pay-loads är under utveckling.

EBBA LINDQVIST, KIRURG, BITRÄDANDE ÖVERLÄKARE, MEDICINE DOKTOR OCH SEKTIONSCHEF, SÖDERSJUKHUSET, EBBA.LINDQVIST@REGIONSTOCKHOLM.SE



CECILIA NILSSON, ONKOLOG, ÖVERLÄKARE OCH MEDICINE DOKTOR, VÄSTMANLANDS SJUKHUS CECILIA.NILSSON@REGIONVASTMANLAND.SE

