

Referat fra San Antonio Breast Cancer Symposium 9.-13. desember 2014

Med reisestipend fra NFBEK i kofferten, gikk turen til USA og San Antonio i desember 2014. Det ble innholdsrike dager, og det var en flott erfaring å delta på en stor kongress. Det var tett program og mange interessante temaer. I referatet har jeg valgt å ta med emnene som har størst kirurgisk relevans.

Kongressen startet for min del med en "educational session" med overskriften "Optimizing clinical outcomes and quality of life in breast reconstruction". Her var det flere gode foredrag.

Blant annet holdt **Andrea Pusic**, fra Memorial Sloan- Kettering Cancer Center (MSKCC), et innlegg om bruk av spørreskjemaet Breast-Q som er utviklet ved MSKCC. Det er oversatt til flere språk, blant annet norsk. De brukte dette aktivt i den kliniske hverdagen, og så dette som et nyttig verktøy for å kartlegge pasienters livskvalitet, tilfredshet og forventninger til behandlingen. Verktøyet ble benyttet både for å skaffe informasjon om aspekter ved rekonstruksjon som pasientene er nærmest til å svare på, som hvordan de selv synes de ser ut i speilet med og uten klær, hvor mykt brystet føles, etc.

Spørreskjemaet ble også benyttet i avdelingens kvalitetsarbeid, ved at spørsmålene omhandler tilfredshet med kirurgen, med informasjonen og med behandlingsteamet som helhet. Dataene blir lagret slik at det enkelt kan lages oversikter over tilbakemeldingene for den enkelte kirurg, og de syntes det var en praktisk måte for å sammenlikne resultater. Det var blandede følelser blant i norske kirurgdelegasjonen på spørsmål om dette var noe vi kunne ønske å ta i bruk...

Hun presiserte også at Breast-Q har blitt brukt i Storbritannia, i den såkalte UK NHS Breast Surgery Audit, og at man ved hjelp av spørreskjemaet kunne avdekke enkelte institusjoner som jevnt over hadde lav score, og at dette hadde dannet grunnlag for å sette i gang et omfattende kvalitetsforbedringsarbeid. Ved MSKCC er skjemaet også brukt for å kartlegge hvilke rekonstruksjonsmetoder pasientene er mest fornøyde med, og de fant at tilfredsheten med resultatet steg med tiden hos pasienter som hadde gjennomgått rekonstruksjon med autologt vev, og at pasientene gjennomgående ble mindre tilfredse med resultatet etter hvert som tiden gikk dersom de var rekonstruert med protese. De så også pasientene var signifikant mer fornøyde dersom de hadde gjennomgått bilateral rekonstruksjon.

De hadde også gjennomført en studie hvor de så på forskjeller i tilfredshet med rekonstruksjonen hos pasienter med og uten stråleterapi postoperativt. Både når det gjaldt hvor fornøyde pasientene var med brystene, og om de følte seg vel psykososialt, seksuelt og fysisk, var det høyere score blant pasientene som ikke hadde gjennomgått stråleterapi. Videre hadde de sett på hvilke faktorer som totalt sett sa noe om hvor fornøyde pasientene var med resultatet. Bilateral rekonstruksjon var ikke signifikant, men faktorene som i størst grad påvirket dette var (i stigende rekkefølge) autolog rekonstruksjon, kontorpersonalet, kirurgen og informasjonen de ble gitt. Stråleterapi og alvorlige komplikasjoner var to faktorer som ga signifikant økt risiko for at pasientene ble mindre fornøyd med resultatet.

Mehra Golshan ved Dana Farber/Brigham and Women's Cancer Center holdt et foredrag om rekonstruksjon hos høyrisikopasienter. Generelt ble pasienter med høy alder, fedme, diabetes, røyking, KOLS og hypertensjon fremhevet som riskikopasienter. I tillegg ble faktorer som omhandlet pasientens kreftsykdom fremhevet, som kjemoterapi og strålebehandling, og om pasienten tidligere hatt blitt bestrålt mot brystveggen. Hovedfokus var imidlertid på pasientens egne preferanser. Han oppsummerte det slik:

Hos pasienter som *tidligere har mottatt strålebehandling*, er autolog rekonstruksjon gullstandard. Vevsekspandere eller andre implantater alene vil ha en høyere forekomst av komplikasjoner, som kapselkontraktur, infeksjon, smerter og asymmetri.

Ved *planlagt stråleterapi* var det flere alternativer som kunne betraktes som likeverdige, men forsinket rekonstruksjon 6 måneder etter avsluttet stråleterapi var foretrukket. Ekspander etterfulgt av forsinket autolog rekonstruksjon ble også diskutert som et alternativt. Direkte autolog rekonstruksjon med stor flap ble ikke anbefalt, grunnet risiko for fibrose, atrofi, fettnekrose, teleangiektasier og hyperpigmentering. Direkte rekonstruksjon med vevsekspander kan benyttes, men man må ha med seg at det er nødvendig med rask ekspansjon av protesen, samt at det kan bli et behov for å justere på volumet for at strålebehandlingen skal bli optimal.

Rekonstruksjon i forbindelse med kjemoterapi ble også diskutert. Pasienter som hadde fått *neoadjuvant* kjemoterapi vil oftere behøve stråleterapi, og dette vil påvirke valg av metode for rekonstruksjon. Det ble også understreket viktigheten av å time inngrepet med siste cellegiftkur, blant annet med tanke på immunforsvar, etc.. Ved bruk av kjemoterapi i *adjuvant* setting ble bruk av ekspander fremhevet, ettersom man kan fylle på protesen i dette tidsrommet. Risiko for komplikasjoner med infeksjon og dårlig sårtilheling ble diskutert, ettersom dette kan forsinke oppstart av behandlingen, og at dette kunne være en grunn til å unngå omfattende autolog rekonstruksjon hos disse pasientene.

Pasientpreferanser vil også spille en rolle for valg av rekonstruksjonsmetode: Pasienter som ønsker en lite invasiv, kortere operasjon med kortere rekonvalesens, vil implantatbasert rekonstruksjon være å anbefale. Det samme gjelder ved ønske om å unngå arr på andre steder av kroppen. For pasienter som ikke ønsker å flytte muskulatur, kan implantat eller perforator flap være et godt alternativ.

Tredjemann ut denne ettermiddagen var **Krishna B. Clough** fra Paris Breast Center/L'institute du Sein, som holdt et foredrag som også omhandlet hvordan man kan unngå behovet for rekonstruksjon hos mange pasienter. Ved tradisjonell brystbevarende kirurgi vil det bli et godt resultat hos så mange som 75 %, men et dårlig resultat hos 20 % og virkelig dårlig hos 5 % av pasientene. Brystkirurgene vil alltid trekkes mellom behovet for å ha frie render og unngå rereseksjoner og det å oppnå et godt kosmetisk resultat. Han presenterte tre typer sekvele etter brystbevarende kirurgi:

Type 1: Ingen deformitet, men asymmetri sammenliknet med kontralateralt bryst.

Type 2: Deformitet, men mulig å beholde brystet.

Type 3: Stor deformitet, brystbevarende tiltak ikke mulig.

Type 1-sekvele er lett å behandle, ettersom det i disse tilfellene vil være mulig å få et godt resultat ved å utføre en reduksjonsplastikk kontralateralt.

Type 2 er den oftest forekommende der det er nødvendig med korreksjon, oftest på grunn av retraksjon av operasjonsområdet, og at NAC har endret posisjon. Han fremhevet muligheten for rekonstruksjon både med lapper og med bruk av lipofilling for slike defekter. Det viktigste budskapet var imidlertid at disse defektene kan unngås ved hjelp av onkoplastisk kirurgi. Dette ble delt inn i level 1-inngrep, hvor < 20 % av brystets volum fjernes. I slike tilfeller er det kun behov for enkle remodellerende teknikker. Level 2- teknikker vil være nødvendig dersom det fjernes 20 – 50 % av brystvolumet. Det vil da være nødvendig både å fjerne hud og å bruke plastikkirurgiske teknikker for å gi brystet form. Et eksempel på dette er for eksempel bruk av reduksjonsplastikk.

Det ble holdt et Clinical Science Forum om temaet Contralateral prophylactic mastectomy: Controversies and trends.

Et spennende tema som kan by på utfordringer i den kliniske hverdagen! Her var det tre foredrag som både var engasjerende og oppklarende.

Ismail Jatoi fra UT Health Science Center i San Antonio holdt foredraget "Clinical implications of contralateral prophylactic mastectomy."

Han viste at forekomsten av kontralateral profylaktisk mastektomi (CPM) er økende ved alle stadier av brystkreft. Brystbevarende kirurgi har hatt en svak stigning, og det har tilkommet en reduksjon i antallet som gjør unilateral mastektomi, samtidig som det er en økning i gruppen som får utført CPM. Det ble diskutert om dette kunne ha sammenheng med at direkte rekonstruksjon har blitt mer tilgjengelig, ettersom kurvene for direkte rekonstruksjon og CPM følger hverandre.

Han påpekte at risikoen for å utvikle kontralateral brystkreft er synkende med tiden etter at man ble diagnostisert med brystkreft første gang, og at denne ser ut til å fra cirka 0,5 % per år ved diagnostetidspunkt til under 0,2 % per år 15 år etter diagnosen. Han mente at den økte forekomsten av CPM kunne skyldes at kvinner overestimerer risikoen for å utvikle kontralateral brystkreft.

En annen faktor kan dessuten være at resultatet blir mer symmetrisk dersom man opereres bilateralt med rekonstruksjon. Videre påpekte han at økt bruk av genetisk testing og preoperativ MR kunne ha en viss sammenheng med økt bruk av CPM.

Dessuten har enkelte studier vist at CPM er assosiert med reduksjon i bryst kreft-spesifikk mortalitet og all- over mortalitet. Dette ble effektivt tilbakevist som fornuftig begrunnelse for å anbefale CPM av tre grunner:

- Årsak/virkning
- Type 1- feil (falskt positive)
- Seleksjonsbias, altså at man velger ut de friskeste kvinnene til CPM.

Neste foredrag ut var ved **Ann Partridge** fra Dana- Farber Cancer Institute : " CPM: Patient preferences and risk perceptions". CPM øker i alle aldersgrupper, men mest hos

kvinner < 40 år. Kvinnene som ønsker CPM må veie fordeler mot ulemper, og mange pasienter tenker at fordeler kan være redusert risiko for kontralateral brystkreft senere i livet, at det er mindre behov for overvåking, og at det blir et symmetrisk resultat. Ulemper vil være større kirurgiske inngrep og større risiko for komplikasjoner og at det er større behov for oppfølging i etterkant, for eksempel i form av kirurgi i flere seanser.

Hun presenterte også data som viste at kvinner som velger CPM er meget fornøyde med valget: 80 % var ekstremt sikre på sin beslutning om CPM, og 90 % ville gjort det samme om igjen. 97 % mente at de hadde god kjennskap til risiko og fordeler, og 93 % var sikre på at CPM var det rette valget for dem. Det fremkom også at 80 % av pasientene hadde snakket med sin lege om hvorfor de ønsket CPM, og 51 % rapporterte at legen også hadde diskutert grunner til å ikke gjennomføre CPM.

Det var også en del motsetninger i det kvinnene rapporterte i denne studien. Selv om nesten alle mente at de hadde god kunnskap om fordeler og ulemper ved inngrepet, var det 24 % som mente at de ville leve lenger dersom de fikk utført CPM. De estimerte også at 10 % ville utvikle kontralateral brystkreft i løpet av 5 år (høyt estimat). Samtidig mente så mange som 71 % at overlevelse ikke klart skilte mellom behandlingsoalternativene.

For de fleste var det ønsket om å redusere risiko for kontralateral brystkreft som var det viktigste. Men ønsket om "peace of mind" hadde nøyaktig samme viktighetsgrad. Videre var det ønsket om å øke overlevelse og å forhindre fjernspredning som skilte seg ut som svært viktig for pasientene.

Det ble påpekt flere årsaker til økningen i CPM:

- Kvinnene får ikke tilstrekkelig informasjon.
- De får informasjon, men de
 - husker den ikke korrekt
 - mener at enhver risiko er for mye risiko
 - er ikke i stand til å forstå sin egen risiko
 - kan ikke kontekstualisere hvordan risikoen er relevant for dem
 - tror ikke at risikoestimer gjelder for dem (det var usannsynlig at de skulle få brystkreft i utgangspunktet, hvorfor skulle det ikke skje igjen?)

Videre ble det nevnt at en multivariat regresjonsanalyse publisert i JAMA surgery hadde vist at CPM signifikant var assosiert med genetisk testing (både positiv og negativ test), mange tilfeller av bryst/ovarialcancer i familien, MR-undersøkelse, høyere utdanning og stor bekymring for tilbakefall.

Det ble også vist at mange flere fikk utført CPM der beslutningen om behandlingsstrategi var pasientens alene (CPM hos 60 %), at den var lavere (35 %) der beslutningen ble tatt av lege og pasient sammen, og at CPM var sjelden (6 %) der beslutningen var tatt av legen alene.

Videre påpekte hun at hvorvidt det bør gjøres CPM må sees opp mot risikoen for å utvikle systemisk tilbakefall, og at vi som klinikere kanskje må våge å konfrontere

pasientene med at denne risikoen kan være større enn hva man vinner ved å gjennomføre CPM.

Andrea Pusic fra MSKCC hadde også et innlegg i diskusjonen omkring kontralateral profylaktisk mastektomi. Hun refererte til flere studier som viste at årsaken til valg av profylaktisk mastektomi var multifaktorielle, men at **tilgang til rekonstruksjon** pekte seg ut som en av de viktigste.

Hun gjennomgikk også de vanligste formene for rekonstruksjon, enten autolog eller med implantat. Den vanligste rekonstruksjonsmetoden i USA er med implantat, og det har vært en kraftig økning i dette den senere tid. Frekvensen av autolog rekonstruksjon er stabil. Pasientene som opereres med bilateralt mastektomi tenderer i enda større grad til å velge implantatbasert rekonstruksjon.

Hun viste også at pasientenes ønske om bilateral mastektomi og rekonstruksjon var begrunnet i muligheten for å oppnå **bedre symmetri**. Hun fokuserte også på at tilfredsheten med rekonstruksjonen stiger med årene ved autolog rekonstruksjon, og at den synker for rekonstruksjon med implantat. Hun viste mange bilder av forventet resultat ved ulike rekonstruksjonsmetoder, og hun mente at autolog rekonstruksjon oftest ville gi det beste resultatet ved unilateral mastektomi, og at rekonstruksjon med implantat er et godt alternativ ved bilateralt inngrep.

Det var mange spennende foredrag hver eneste dag denne uken, de fleste med størst onkologisk relevans. Et referat som dette kan neppe romme alle disse, men her et par utvalgte høydepunkter:

Banu Arun fra MD Anderson Cancer Center holdt et foredrag om håndtering av pasienter med arvelig brystkreft. Dette vil jo variere noe fra land til land, men den senere tid har genetisk testing av brystkreftpasienter vært diskutert her hjemme. Kriterier for henvisning til genetisk veiledning og testing som foreslås av NCCN (National Comprehensive Cancer Network) kan sikkert være av interesse for noen:

- Brystkreft hos kvinner ≤ 50 år med invasiv brystkreft eller DCIS, men også testing til kvinner ≤ 60 år ved trippel negativ brystkreft (uten familiehistorie på brystkreft)
- Ovarialcancer/primær peritoneal cancer
- Familiemedlemmer med kjent BRCA- mutasjon
- Brystkreft hos menn
- Multiple primærcancere hos samme person:
 - o To primære brystcancere
 - o Bryst- og ovarialcancer/primær peritoneal cancer
 - o To eller flere primære cancere hos nære slektninger fra samme side av familien

Jack Cuzick fra Queen Mary University of London ga en oppdatering på IBIS-1 breast cancer prevention trial og presenterte tall for 16 års oppfølging. I studien har over 7000 kvinner med økt risiko for brystkreft deltatt. Halvparten har fått profylaktisk behandling med Tamoxifen i fem år, den andre halvparten fikk placebo.

For all brystkreft falt insidensen fra 12,3 % i placebogruppen til 7,8 % i gruppen som fikk Tamoxifen. NNT for all brystkreft er 22,29 om man kun ser på reseptor positive tumores. Resultatene viser også at pasientene som ikke hadde brukt dette hadde en signifikant bedre effekt av profylaktisk behandling med Tamoxifen enn de som hadde benyttet HRT (38 % vs. 12 %).

I studien så man også at forekomsten av andre krefttyper økte. Antall tilfeller i placebogruppen var 315, mot 351 i gruppen som fikk Tamoxifen (OR 1,13 95 % CI). Økningen var særlig tydelig for endometriecancer. Nesten alle disse tilfellene kom i løpet av de første fem årene (20 tilfeller i placebogruppen, 29 i intervensjonsgruppen. OR 1,45). Man så også en økning av hudkreft (non-melanom) med en økning i antall tilfeller fra 84 til 116 (OR 1,39). For alle andre kreftformer var det ikke noen signifikant forskjell mellom gruppene (OR 1,02).

I årene hvor kvinnene fikk Tamoxifen så man en økt forekomst av DVT og lungeemboli i gruppen som fikk Tamoxifen.

Når det gjelder mortalitet er det nødvendig med lengre observasjonstid før man kan konkludere om profylaktisk behandling med Tamoxifen har noen effekt, men det er ikke sett noen signifikant reduksjon verken av brystkreftspesifikk eller total mortalitet til nå. Det er imidlertid sett en ikke signifikant økning av dødsfall relatert til både brystkreft og endometriecancer i gruppen som Tamoxifen.

Prudence A. Francis, International Breast Cancer Study Group, holdt et foredrag om resultatene fra SOFT-studien. Studien hadde tre armer, hvor kvinnene ble randomisert til 1: Tamoxifen (T) i fem år, 2: Tamoxifen + ovarial suppresjon (OFS) i fem år eller 3: Aromatasehemmeren Exemestane (E) + OFS i fem år. 47 % av pasientene hadde ikke fått kjemoterapi før oppstart med endokrin terapi.

De så primært på forskjeller i gruppen T alene og T+ OFS. Etter fem år så man en liten, men ikke signifikant, reduksjon i disease-free survival (DFS) for T+ OFS. Man så en noe større effekt for E + OFS, men heller ikke signifikant. Det samme så man for breast cancer free interval (BCFI). For gruppen som ikke hadde mottatt kjemoterapi (gunstige prognostiske faktorer i utgangspunktet) så man utmerkede resultater både for BCFI og distant recurrence free interval (DRFI), og det var ingen forskjeller mellom de tre behandlingsgruppene.

Forskjellene mellom gruppene var langt tydeligere når man så på pasientene som hadde fått adjuvant kjemoterapi. Det var en absolutt reduksjon på 4,5 % i 5 års BCFI mellom T og T+ OFS, og en reduksjon på 7,7 % mellom T og E+ OFS. For denne gruppen var det også en 4,2 % absolutt reduksjon i 5 års DRFI.

Det er også gjort tilsvarende analyser for pasientene som var yngre enn 35 år (94 % hadde fått kjemoterapi), og i denne gruppen ser man den tydeligste effekten av å legge til OFS, og det er signifikant større residivrisiko for gruppen som fikk T alene. For gruppen T var 67,7 % residivfrie etter 5 år, mens tilsvarende tall for T + OFS var 78,9 % og for E+ OFS 83,4 %. For gruppen som fikk OFS så man en økning i menopausale symptomer, depresjon, hypertensjon, diabetes og osteoporose.



Artikkelforfatteren og kollega
nyter solen i en velfortjent
pause