

**Noen inntrykk fra EBCC-6,
BERLIN 14.- 18. APRIL 2008.**

Roald Jarl Guleng, SØF og Ola Westerheim, UUS

I år var det 5374 deltagere, det meste noen gang ved en european breast cancer conference, vi kom fra 95 land. 538 abstracts, 516 posters. Et imponerende kongressenter, med rikelig plass, bl a fire store auditorier. Velorganisert og hyggelig, som ventet.

Dagen før kongressen offisielt åpnet hadde ESSO- European Society of Surgical Oncology- en workshop med overskriften ”**Surgical principles in oncoplastic surgery**”. En takk til Novartis, som etterkom mitt ønske om å få med dette.

Interessen for møtet var så stor at det måtte flyttes til et større auditorium. Forståelig, for dette er felt i rask utvikling, der tilbud og metodevalg varierer mellom de fremste sentra i Europa, og temaet utfordrer. Hva slags brystkirurger og miljøer bør utvikles, hva skal standarden på pasienttilbudet være?

De ni presentasjonene i korte sammendrag:

1. W. Audretsch, Düsseldorf. Evolution and impact of oncoplastic techniques in breast cancer.

Hans senter ble kalt et av de absolutt ledende i Europa, og hans forelesning, fullspekket av bilder av forskjellige onkoplastiske teknikker, imponerte. I rask rekkefølge beskrev han blant annet ”kosmetisk kvadrantectomi”, diverse rotasjonslapper med både hud og brystvev for å fylle defekten, varianter av reduksjonsplastikker, der defekten fylles og brystet formes, thoracoepigastrisk lapp, latissimus dorsi lapp, med mer.

2.R. Rainsbury, Winchester, UK. A new generation of surgeons: The training in oncoplastic surgery.

Et kort historisk sveip fra 1985 og utover gjorde det tydelig av en ny generasjon kirurger inntar operasjonssalene. Den generelle kirurg er på vei ut, den meterhøye ”sandwich” av alt fra hemmorrhoider til akuttkirurgi skal slankes, de ingredienser man skal drive med skal fokuseres tidligere i utdanningen. De unge kirurger ønsker dette, UK ønsker det, man aksepterer ikke ”the lottery” om f. eks brystrekonstruksjon, der tilbudet i UK varierer alt etter hvilken type kirurg som rår på det enkelte sykehus.

Guidelines on the standards for training for brystkreftkirurgi er utarbeidet, se f. eks EJC 2007 43, 660- 675 og EJSO 2007, 33, suppl 1.

To nivåer for utdanningsinstitusjoner er definert, nivå 1 krever min 25 rekonstruksjoner (Implantater, lat dorsi osv) pr. år og en senior kirurg. Nivå 2 krever 50+ og minimum to kirurger. Se www.esso-surgeonline.org/euresso

Onkoplastiske fellowshipsprogrammer tilbys i Düsseldorf, Milano, Paris, Nottingham og Cardiff. Husker ikke om han nevnte sitt eget sted, Winchester.

UK har for øvrig 9 store sentra, hver med min 3 brystkirurger og min 50 onkoplastiske eller rekonstruktive inngrep årlig. Se også www.bapras.com

3. Paolo Veronesi, Italia. Skin sparing mastectomies (SSM), med og uten bevaring av nipple-areola- komplekset(NAC).

European Institute of Oncology (EIO), Milano, har observert en økning i andel mastektomier fra 23% (år 2000) til 28% (år 2005). Dette tilskrives en mer sensitiv billeddiagnostikk. Parallelt med dette har man i økende grad gjort hudsparende mastektomier og straksrekonstruksjon med protese med expander. For det meste har man bevart nipple areola området (NSM), der dette ikke er involvert i tumor, og uten mb. Paget, og uten sekresjon, mikrokalk nær NAC, eller tidligere radioterapi. Pasientene gis intraoperativ RT mot NAC med 16 Gy. Han presenterte et materiale på 1060 pasienter som hadde gjennomgått nipple-areola-sparing mastectomy (NASM), fra 2002- 2007. Average follow-up 20 måneder. 13 lokale recidiv (1,2%). Kapsel kontraktur hos 15%. Nipple- areola nekrose hos 8,8%.. Kosmetikk- score 7-10 (meget fornøyd) hos 82% (pas- vurdert) og 84% (kirurg- vurdert). Artikkelen kommer i Breast Cancer reserach & treatment. NSM gjøres også hos N+ i Milano. Kun periklavikulær strålebehandling gis da.

4. M. Nava, Italia. Om skin sparing mastectomy (SSM) som alternativ både til brystbevarende kirurgi (BCS) og til tradisjonell mastectomi.

Pasientsелеksjon og god planlegging av inngrepet ble vektlagt. Man velger å bevare, om mulig, the skin envelope (huden som omslutter kjertelen), the submammary groove (av betydning for ptose og form), areola, nipple.

Mulige indikasjoner:

- Utbredt DCIS
- T1 tumores, også multisentrisk
- T2 på grensen til BCS
- T2 etter neoadjuvant kjemoterapi.

Han mener nipple- areola kan bevares hvis avstanden til tumor er > 2,5 cm og tumor er < 3 cm i diam., og biopsier fra baksiden av NAC er negative på frysesenitt. Hadde et materiale på 72 pasienter, derav 30 med sparing av nipple og areola (NASM). Follow up 48 months, ingen lokale residiv så langt.

Også tumores > 3 cm ble operert som skin sparing mastectomies, men uten bevaring av NAC.

5. E. Rutgers, Amsterdam. Tre kasuistikker.

Fint avbrekk, stimulerer med spørsmål og diskusjon.

a. Pas gjennomgått kjemoterapi for 4 cm stor tumor. Kandidat for SSM og protese? Trolig ikke, pga sannsynlighet for radioterapi.

b. Pas op for DCIS med SSM. Histologi viste meget snau, eller tvilsomt fri, margin. Hva gjøre?

Ikke å spøke med, 3 lokale recidiv av 300 SSM i Amsterdam var alle DCIS, og en døde. Noen ville re- resesere, han ville strålebehandle.

c. Pas med utbredt DCIS, mastectomeres. Histologi viser invasiv komponent. SNB? Felle! (for noen). Gjør SNB under *første* inngrep, dvs. når mastectomi gjøres.

6. C. Calabrese, Florence. The oncoplastic timing in breast conservative treatment.

Nok en kunstner, mange bilder, demonstrerte sitt vide repertoire: Å matche det kontralaterale bryst, ptose- utfordringen, lat dorsi lapp meget nyttig i øvre del, reduksjons- varianter nyttig ved svulster i nedre del, alt var et spill om likevekt mellom donor-pedikkelen og defekten som skal fylles.

”We do not need to remove skin for oncologic reasons, only for cosmetic reasons”, sa han.

Han gjorde nesten alltid en liten onkoplastisk vri, også ved små brystbevarende inngrep, men

møtte litt motbør fra en i panelet, som mente det var unødvendig i de fleste tilfelle, sårhuler fylles med sårveske, og dette er oftest greit nok.

7. Y. Kirova. Institute madame Curie, Paris. Reconstruction and radiotherapy.

RT etter BCS senker lokal residiv (LR) rate fra ca. 30% til ca. 8%, mortalitets- rate senkes også. Men silikonproteser liker ikke strålebehandling. I 1993 fant man at gelen i protesene mister sine mykere egenskaper, og i 1996 viste en pasientserie kapselkontraktur hos 67% av pasienter som hadde fått RT.

Så på den ene side: Strålebehandling etter protese er ikke bra, og vise versa er rekonstruksjon etter strålebehandling vanligvis ingen god løsning.

8. P. Blondeel, Gent, Belgia. Is microsurgery an oncoplastic tool?

Svar: Nei. Men DIAP- rekonstruksjon, flytting av abdominalt fett og hud, som innebærer mikrokirurgi, er et godt rekonstruksjons- tilbud for mange.

Av 3000 pas per år fikk 1200 gjort mastectomi, av disse hadde ca. 600 intet ønske om rekonstruksjon, 600 ville tenke på det, og til slutt fikk ca. 1/10 av disse siste rekonstruksjon.

Rule of thumb: Hvis $< 1/8$ av brystet fjernes, gir bruk av lokalt vev godt resultat.

Hvis $1/8 - 3/8$ fjernes: Loco- regionale flaps. (lat dorsii, intercostal..) Hvis $> 3/8$ må fjernes: Mastectomi og rekonstruksjon. Protese hvis ikke RT, ellers oftest DIAP (som i hans hender tar ca. 4 timer)

Intercostal perforator flap. Ser relativt enkel og interessant ut. Mobiliserer en hudbit på laterale thoraxvegg, med fett, som det ofte er ganske mye av, og bevarer perforant- karet til denne vevsbiten in situ..

Hos unge pasienter med mastectomi: Velg eget vev, DIAP oftest. Gir bedre resultat på sikt enn silikonprotese med ekspander.

9. G. Rigotti, Verona, Italy. Lipofilling in breast reconstruction.

Oppsiktsvekkende påstander. Fett suges/høstes, sentrifugeres ved 3000 omdr/ min i 1 min..

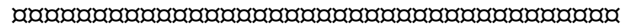
Det man da får er skrøpelige og ofte ødelagte fettceller, men ellers en høyst viabel vevsgrøt som inneholder et slags stroma i stand til å utvikle nytt vev, med nye kapillærer. Innholdet av vekstfaktorer, cytokiner og andre aktive substanser bidrar til at arr der dette injiseres i eller rundt mykner, defekter fylles, og det deformerte brystet remodelles til en mer naturlig fasong. Stygge søkk etter reseksjoner og RT og til og med kapselkontrakturer kan behandles. Bilder som viste frapperende resultater hos flere kasus ble vist.

Vanligvis må flere injeksjoner til. Ofte injiseres et lite volum første gang, og etter hvert som det mykner, injiseres mer. Bekymringer om kalkutfelling i det injiserte området og spørsmål om risk for utvikling av cancer ble kommentert.

Foredragsholderen hadde tydeligvis ikke valgt tittelen selv. Han likte ikke begrepet lipofilling. Dette er nemlig ikke bare, eller hovedsakelig, "filling", men arrvev endres. Lipo-transplantasjon var et bedre ord, mente han.

I sum: En fengende workshop. De fremste eksponenter for bryst-lappflytting, brystfjerning og protesebruk, vevsflytting osv, møttes og presenterte sine kunster for et sultent publikum. Det kan tydeligvis være flere veier til målet for en og samme pasient. ***Onkoplastiske varianter*** ser ut til å være overkommelig å lære og ikke for tidkrevende på operasjonsstuen. Her er det sikkert lurt å kurse seg hos f. eks dr Audretsch i Düsseldorf, dr Clough i Paris, dr Calabrese i Italia. ***Hudsparende mastectomi og straks-rekonstruksjon*** er tydeligvis også mye brukt (eg. Amsterdam, Stockholm, dr. P Veronesi og Nava Italia), og er vel heller ikke urealistisk for tidsknappe operasjonsstuer i Norge. ***Større rekonstruksjoner med vevsflyttinger***, som

Latissimus dorsi og DIAP tar mer tid, men ekspertene fra Gent brukte altså bare 4 timer på DIAP. Disse større inngrepene er vel helst for de få større sentra her til lands. Som nevnt: Onkoplastiske fellowshipsprogrammer tilbys i Düsseldorf, Milano, Paris, Nottingham og Cardiff. Muligens også i Winchester.



AROMATASEHEMMERE NOK EN GANG.

Novartis arrangerte en samling med fokus på aromatasehemmere, og naturlig nok særlig letrozol, Femar. Mye var som ventet gammelt nytt: Geisler og medarbeideres studier av østrogenkonsentrasjon i blod og vev, der letrozol kommer ut som den mest potente av de tre aktuelle AIs, og switch studien, Letr – Ana- letr, der østrogennivået stiger etter og synker under letrozol- begge i favør av letrozol som den mest potente østrogensenker. En direkte sammenlignende studie mellom letrozol og anastrozol kommer, FACE studien, samt en annen, ASCOSOG 2131 der alle tre skal sammenlignes på 375 pas med stadium 2 og 3, *før* kirurgi.

At Femar er en mer potent østrogensenker, synes etter sigende ikke å føre til verre bivirkninger som leddsmerter eller bentap.

Ellers belyste man selvsagt spørsmålet om å gi adjuvant AI- behandling fra start (**Kimberly Blackwell, Duke univ. USA**), altså ikke sekvensielt etter 2 år med TAM, og hovedargumentet er at de fleste residivene kommer i løpet av de to- tre første årene, derfor bør det presumptivt mest effektive anti-østrogen gis fra start. Men det ble sagt at flere resultater fra BIG-1 98 kommer, i høst en gang, man bør vel vente til da før konkludering og evt endring av retningslinjer.

Karen Gelmon fra Vancouver snakket om forlenget adjuvant behandling med Femar, med MA.17 studien som grunnlag. Femar mot placebo. Overall survival var faktisk lik etter 64 måneder, 154 (letr) mot 155(plac), men død *pga brystkreft* mindre i letrozolgruppen, 58 mot 70. Vi snakker om ca. 2500 i hver gruppe i utgangspunktet. Det døde altså flere i letrozolgruppen av andre årsaker (ikke brystkreft), 60 mot 48. Kritikk mot bruk av overall survival som end point ble reist, særlig at dette er en gruppe med mange gamle mennesker, det som er interessant er death by breast cancer, mente man.

Vel, mye kan sikkert innvendes på begge sider, de to gruppene skulle vel være godt matchet mht alder, og andre sykdommer. Surrogatmarkøren, om den kan kalles så, ” disease free survival” (DFS) var som kjent høyere i letrozolgruppen, hazard ratio 0,58 etter 5 år. Men de absolutte tall var ikke høye. Og dessuten, vet man ulempene ved å gi AIs i 5 år, til kanskje 9 av ti som hadde klart seg like godt eller bedre uten?

Kirurg- kollega Dixon fra Edinburg hadde et innlegg med praktiske vinklinger. Først om neo- adjuvant AI behandling som facilitator for brystbevarende kirurgi. Han argumenterte for å bruke Femar preoperativt for å skrumpe svulsten. Argumenttrekken var slik:

1. AI gir like høy responsrate som kjemoterapi når svulsten er sterkt ER pos (>50%).
2. Bivirkningene ved aromatasehemmere er mildere enn ved kjemoterapi.

3. Femar, som er den mest potente østrogensenker bør velges til vi vet mer. Her-2 pos svulster skrumper like mye som de negative. Vanlig svulst- reduksjon er 50% etter 3 måneder, og ytterlige 25% av dette de neste 2-3 3 måneders perioder. Han behandler gjerne ½ - 1 år før operasjon.

Et annet argument for Femar fremfor cytostatika var noe jeg ikke hadde hørt om før: Femars skrumplingsvirkning på svulsten er annerledes enn ved kjemoterapi, den gir en mer kirurgvennlig skrumpling, fra periferien, ikke så ofte ”diffuse, scattered and nodular”, som ved kjemoterapi:

Type skrumpling	Kjemo	Femar	P
Nodular	20%	12%	NS
Diffuse	18	5,7	0,05
Scattered	40	2,8	0,035
Complete	18	1,9	0,006
Central scar	4	58,8	<0,00001

Han ga tumorskrumpende behandling før operasjon ikke minst i den hensikt å muliggjøre et godt resultat ved brystbevarende kirurgi, ikke som vi gjør i Norge, stort sett bare ved T3 og T4 tumores. Kosmetisk resultat var viktigere enn de fleste kirurger innser, mente han, for den langsiktige livskvalitet. Han gjorde gladelig brystbevarende på svulster som i utgangspunktet var opptil 10 cm store, men som hadde skrumpet tilstrekkelig etter f. eks ett år med Femar. Responsraten ved neoadjuvant Femar var 80%, og halvparten av mastektomikandidatene kunne brystbevares.

Hans budskap var klart: ”Letrozol is as effective as chemo and is underutilized”.

Diskusjon mot slutten: “No survival benefit for AI in the adjuvant setting seen as yet. Even after studies involving > 22000 patients! How do we defend using a more costly drug?” Innsigelse mot denne innsigelsen: “Overall survival as endpoint is quite pointless especially in this age group”. (*Vel, som sagt, er det det, gruppene skal vel være godt matchet?*)

Annet spørsmål: **Vaginale østrogener ved adjuvant AI- behandling?** ”Yes, if needed” Estrogen absorption decreases as atrophy decreases. Besides, it is often necessary only temporary. And it is the *tissue* concentration of estrogen, in the breast, that matters, not in the blood. *God syning, ingen data.*



Kurfürstendamm. Kaiser- Wilhelm Gedänkniskirche i bakgrunnen, et kraftfullt minnesmerke fra 2. verdenskrig i hjertet av Berlin.

Nedenfor følger noen utvalg fra hoveddelen av kongressen:

ONSDAG DEN 16. APRIL

Emmanuel van der Schueren lecture ved N Harbeck, München. Snakket om **Urokinase plasmin aktivator uPA og -inhibitoren PAI-1**, der høye nivåer indikerer dårligere prognose. Adjuvant! Online underestimerer risiko når disse er forhøyet. Det er planlagt en stort anlagt studie med 4000 pasienter. Hun mener at opptil 30% (!) av pasienter kan slippe kjemoterapi hvis immunoassay (ELISA) på uPA tas i bruk. Målet er å individualisere, forfine ytterligere den preoperative risikovurderingen, og slik unngå overbehandling. For øvrig er en uPA inhibitor under utprøving, en fase to trial.

Health economics.

Denne bolken var faktisk meget interessant.

Can we afford the future? Spurte **Tannock, Toronto**. Hvert år kommer nye, dyre medisiner. Hva er samfunnene villige til å betale? Grensen går nå på ca. 60000 Euro per leveår.

Trastuzumab koster ca. 20- 40000 pr leveår vunnet, og regnes som kost effektivt, mens aromatasehemmerne ennå ikke er vist å gi økt overlevelse og derfor har en "uendelig" høy pris per leveår, og altså etter denne definisjon ikke er kosteffektivt. Bevacizumab, 5000 euro per mnd er ikke funnet å være cost effektivt.

Det er store variasjoner i Europa, f.eks i bruk av aromatasehemmere og Herceptin, ja selv innen et land som Sverige! (Nils Wilking, Stockholm)

Michael Richards, national cancer institute director, UK, snakket om helseøkonomi fra et samfunns- synspunkt, og viste til at andelen utgifter til cancer er 5% i UK 7% i Frankrike, at 27% av utgiftene fortsatt går til inpatient care, og at de største pengene kan spares på å senke sengetall i bruk, øke ambulatory care, samt senke length of stay.

E. Winer, lege i Boston, sa bl a. at 80% av amerikanere finner det vanskelig i dag å betale for sykehusbehandling, og at færre er dekket av security eller forsikring. Selv ikke våre rike samfunn kan i lengden klare å ta i bruk alle nye kostbare medikamenter på lik basis for alle.

Can we afford the present? Glemmer vi det store flertall av menneskene på jorda, som ikke har råd til denne utviklingen? **R. Blamey** holdt et flammende innlegg fra gulvet.

Internal mammary node. Heuts, Rotterdam. Abstract 174. Et pasientmateriale på 1008 pasienter, som vel ga resultater i tråd med Ullevåls sentinel node materiale. Fjernelse av parasternale glandler hos de 20% av 1008 brystkreftpasienter der lymfoscintigrafi viste sternal oppladning, endret behandlingen hos kun 4 pasienter. Dvs 4 av i utgangspunktet 1008 pasienter, Bare 31 av 139 undersøkte IMNs hadde metastase, av disse hadde ni ikke axilllemetastase. Peritumoral injeksjon kreves for å få parasternal oppladning.

Breast cancer surgery, quo vadis?

J.M. Dixon, Edinburg. The key role of the surgeon in transitional research.

Vekkelsespredikanten i dette symposiet. Kirurger er vanskelige å snu, endringer kommer ikke lett (*vel, hva med den raske innføringen av TME ved ca. recti tidlig på 90- tallet ved kirurger i Norge?*) Man må våkne opp og endre inngrodd, skadelig og unødvendig praksis når ny evidens foreligger. Eksempler:

- Margins. Reseksjonsmarginer. Videre marginer er ikke bedre, 3 mm ikke bedre enn én mm.

Am j. Surg. 2002 184:383---m. fl

Breast 1999:8;242

- Kvadrantectomier er unødvendig.
- Å fjerne pectoralisfascien " "
- Hudfjerning over tumor " "
- Hvorfor velges insisjon langs Langerske linjer og ikke de mer horisontale Kraissl's lines? Det siste er mer logisk, der går hudfurene.
- Hvorfor ikke legge insisjonen et stykke bort fra tumor, f. eks i inframammærfolden, der dette er godt mulig?

Så nevnte han en del eksempler, ikke minst fra egen praksis, der kirurger kan delta i forskning: Samle og fryse vev, eg til Ki-67 eller andre analyser, delta i studier med mer.

Oncoplastic surgery: extending breast conservation possibilities. Dr. Baildam, Manchester. Abstr 14.

K. Clough fra Paris var satt opp på dette innlegget, men erstatningen var ikke dårlig. Flott oversikt. Reseksjonsmarginene må "at least be free". Når >10-20% av brystvolumet må fjernes, fås estetiske problemer ved vanlig brystbevarende inngrep. Volum replacement må da til, i partial reconstruction: Ofte Lat dorsi flap. Evt. toracal flap. Nevnte en bok, av Bohmet om temaet. (Trolig Christian Gabka og Heintz Bohmet, Plastisch und rekonstruktive Chirurgie der Brust, Thieme forlag, 2 utg. 2006, kjøpte den.)

Volume displacement, interne lapper i brystet roteres, pedikler som kan flyttes, og flyttes langt innen brystet.

Fagområdet er plaget av at ingen randomiserte trials finnes, pasientseriene er selekterte, artikler gir ofte få detaljer om stadium osv, studiene er retrospektive.

Radiotherapy and/ or Tamoxifen after conserving surgery for cancers of excellent prognosis. Fra BASO II trial. R. Blamey, Nottingham. Abstr. 17.

Hva taper man på å sløyfe radioterapi eller TAM eller begge?

Inkluderte pasienter med Tumores < 2 cm, N0, Grad1, >90% ER pos.. Disse pasientenes prognose etter Nottingham index: 98% sykdomsspesifikk 10 års overlevelse.

Inkludert 1177 pasienter. Lokal eksisjon, med eller uten TAM, RT eller begge. 122 måneder follow up, 16 døde, dvs. under 2%, akkurat som prognostisert.

Resultat: Uten RT eller TAM: En årlig lokal recidivrate på 1,5%. Med enten RT eller TAM: lav lokal recidivrate på ca. 0,5% pr. år, likt for begge behandlinger. Når begge deler gis, er recidivraten bare ca. 0,1% per år.

Praktisk nyttig. Den eldre damen som ikke orker å reise til strålebehandling, kan her få mer konkret informasjon om risikoforhold. Blamey foreslo en ny studie, som skulle ta for seg pasienter med noe høyere risiko, dvs tilsvarende 92% brystcancerspesifikk overlevelse etter 10 år.

.....

TORS DAG DEN 17 APRIL.

Young women and fertility in breast cancer. S.Loibl Frankfurt am Main. Abstract 190.

Vi hadde selv hatt problemstillingen nylig. Hva skal man si til en 34 år gammel kvinne som må gjennomgå kjemoterapi og endokrin behandling, og som sier at hun hadde planlagt å bli gravid?

Risiko for ammenore øker bratt med alder over 30-35 år, fra rundt null ved 20- 30 år til over 90% etter 40 år.

Disse pasientene bør henvises til spesialister på feltet reproduksjon.

Disse mulighetene foreligger:

1. In vitro fertilisering før kjemoterapi. Ovarial stimulering. Transvaginal egg-anking. Fryse ned embryo eller 2. egg. Svangerskapsrate på 20-40% (embryo) 10-15% (egg). Pris ca. 3000 euro. *Disse teknikkene er vel ikke tillatt i Norge.*
2. Fryse ned ovarial cortex høstet pr laparoskopi. Reimplantasjon i bekkenet senere. Mer eksperimentelt. Første vellykkede i Tyskland omtalt i Bildl 5. april 2008. pas har fått tilbake menstruasjonen, men ikke blitt gravid ennå.
3. GnRH agonister, som goselerin..menes å beskytte ovariene under kjemoterapi, og bør startes 2 uker før kjemoterapi. Trials pågår.

Dr. Loibls forslag vedr en 34 år gammel pasient, som den jeg nevnte: Gi GnRH agonist under kjemoterapi og påfølgende antiøstrogen behandling (aromatasehemmer??). Åpne for å seponere aromatasehemmeren? etter f. eks 2 år, etter å ha informert henne grundig, eller i det minste revurdere situasjonen etter 2 år, da mer kunnskap kan ha kommet.

Når er beste timing for å bli gravid? Bør vente min 10- 12 måneder. I Norge anbefales 2 år, da de fleste residivene vil ha kommet. Mulig lett økt risk for recidiv hvis gravid før 10 måneder etter operasjon. Men graviditet etter brystkreft øker generelt ikke risikoen for metastatisk sykdom.

Hvor i Norge har vi den beste ekspertise på området?

Keynote symposium:

New tools for developing smarter drugs.

A.L.Børresen-Dale fra Oslo og O.W. Petersen fra København var chair.

Fascinerende stoff, men ligger i gråsonen for meg som kirurg, og våkenhetsnivået var også grått.

Se abstract 191- 194.

Stamcellens rolle ble fokusert. Det utsetter bare residivet at kjemoterapi dreper de andre kreftcellene hvis stamcellene overlever, og det gjør de. Jakten på stamcellen pågår, prime suspect er CD44 positiv, CD 24 negativ. Mye interessant om diverse molekyler og markører, som aldehyd dehydrogenase (som stamceller har) PI3kinase, som trolig bør inhiberes hvis stamcelle- recidiv skal motvirkes, dette er en arbeidshypotese, og trial er visstnok i gang.

Mammaprint 70- array, Oncotype DX 21 genes , Avira DX 2 gene H/I ratio er tre genestestsystemer i bruk. Profiler, mønstre, som passer med kjente markører som hormonresepprorstatus og HER 2 status, finnes, proliferasjonsscore, basal- like , luminal B og A, basal- like kan utpekes... som fremtidig grunnlag for valg av behandling, men, som det ble sagt, fortsatt mangler level 1 evidence.

Tror jeg lar det bli med dette, den halvblinde kan komme til å villedde de halvt seende.

Tailoring local regional therapy. Abstract 195 – 198.

Eksempel på slik skreddersyng ble nevnt bl.a. av den engasjerte **dr. Kuhl fr Bonn**, som gjentok noe av det hun sa om mammografi vs. MRI, i Nice for to år siden: Mammografi hos pasienter under 35 år har bedrøvelig lav sensitivitet, ca 35%, disse bør få MRI. Nytt av MRI i oppfølging under kjemoterapi er også kjent.. MR spektroskopi er en ny teknikk i utvikling.

OSNA, one step nucleic acid amplification i stedet for frysesnitt ved SNB. Tar 30-40 min, konkordans med histologi > 90%. Fikk ikke med meg hva fordelene skulle være.

Igjen: Tror jeg stopper her.



Vi 5374 deltakere hadde det ikke trangt i det store kongress-senteret i vestre del av Berlin.

Av større praktisk potensiale var resultater presentert under ”**Local regional treatment/radiotherapy, abstract 284- 289**, fra postere og posterdiskusjoner om bl.a.

START trial, G. Summo, Sutton, UK, abstr 284 om virkningen av forskjellige bestrålingsregimer. 2180 pasienter, 83 % brystbevart. 39Gy eller 41,6 Gy i 15 fraksjoner mot standard 50Gy i 25 fraksjoner. Body image, skin appearance, breast appearance, shrinkage and hardness, armsymptomer, vurdert av pasientene selv, 5 års follow up. Resultater: Forandringer i hudutseende: 39 Gy og 41,6 Gy/ 15 ga signifikant lavere rater, altså bedre enn 50Gy/25. Ellers ingen signifikant forskjell sett mellom regimene. Like gode også mht. lokal kontroll av sykdommen.

EORTC boost- vs. no boost trial, (285) presentert av H. Jones, Pittsburg, USA. Stor multisenter trial. Pasienter operert brystbevarende, 5318 med frie marginer, fikk enten ingen boost eller 16 Gy boost, 251 pas med ikke frie marginer fikk 10 eller 26 Gy. En subgruppe

på 1725 pasienter ble undersøkt nærmere mht histologiske marginer, alder, grad, og andre risikofaktorer.

10 års risk for ipsilaterale residiv var 10,2 % i no boost, 6,2% i boost gruppen.

I den nærmere undersøkte subgruppen delte man pasientene inn i de med negativ margin definert som større eller lik 2 millimeter, "Close" som mindre enn 2 mm og de med positive, involverte marginer. Residivraten i samme bryst var henholdsvis 11%, 8% og 6% for de tre gruppene. Tilsvarende tall for DCIS var 14, 10 og 8%.

Hos de med involverte marginer: Boost vs. no boost. Result ved 10 år.: Invasiv cancer: Boost: 4% LR, ikke boost: 13%. For grad 3 var tallene 7 og 19%.

For DCIS var tallene 6 % (boost) og 15 % (no boost), også her høyere risk for grad 3..

Konklusjon: "Young age is the most important risk factor. High grade... is a more significant risk factor than margin status. A boost dose of radiation ameliorates the effect of involved margins and significantly lowers the risk of ipsilateral breast tumor recurrence in patients with high risk features."

I samme retning pekte en retrospektiv studie av **208 pasienter med DCIS, presentert av A.. Bouyon, Institute Curie, Paris, DCIS with close or involved margins following BCS, reexcision or RT with boost?** Close margins < 2 mm (89 pts), involved margins (147 pts). 61 av de 208 pasientene ble re- excidert og fikk RT (50Gy) mot hele brystet, totalt 60 Gy mot tumorområdet, 147 av de 208 pasientene fikk RT med boost, totalt 67 Gy mot tumorområdet. Etter median 7 års follow up: 90,7 % recidivfrihet I RT gruppen, 90,4% I kirurgi- gruppen. Men, som hun påpekte, gruppene var ikke like, i kirurgigruppen var marginene involvert hos 74% mot 50% i RT gruppen, så det var en seleksjonsbias i kirurgigruppens disfavør.

Effekt av RT ved invasivt lobulært carcinom. Abstract 288. A..C. Voogt, Amsterdam.

Subgruppe i stor multisenterstudie, 4947 brystkreftpasienter diagnostisert fra jan 1995 til des 2002, i syd- øst Nederland. 969 (19,6%) hadde invasivt lobulært carcinom. 805 ble tatt med i studien, tre grupper:

- 416 lumpectomert pluss RT,
- 217 mastectomert uten RT,
- 172 mastectomert pluss RT.

Fem års LR rate var 3,5% (LR +RT), 9,1% (mastect uten RT) og 2,0% (mastect med RT) for de tre gruppene.

Risikoen for lokalt recidiv i lumpectomigruppen ble ikke influert av om marginene var frie eller ikke.

Oppsiktsvekkende: Mastectomi uten RT ga høyere recidivrate enn brystbevarende behandling, altså reseksjon pluss RT.

Man konkluderte med at pasienter med lobulært carcinom som får RT etter kirurgi har meget lav risiko for lokalt recidiv. "The low risk is considered to be a reflection of high sensitivity of lobular carcinoma to radiation".

Et à propos: H. Hoque, Sidcup, UK abstr. 287: i en studie fra England ble 32,5% av pasienter med lobulært carcinom operert med lumpectomi reoperert på grunn av "margin involvement". Lobulære carcinomer har et vekstmønster, med "indian files" som øker risikoen for ikke frie marginer.

Tror dette er et velkjent problem for de fleste mammakirurger.

Kommentar vedr. abstracts 284- 288, og spørsmål til NBCG: Skal vi i Norge ta konsekvensen av disse resultatene?

1. Kan vi nøye oss med færre fraksjoner etter BCS? 15 mot 25 reiser til strålebehandling, dvs. 10 reiser og behandlinger spart pr. pasient, multiplisert med mange hundre per år.
2. Kan vi slutte med re-eksjsjoner når marginene er f. eks 1-3 millimeter (1-5 mm ved DCIS), evt. 0-3 mm ved lobulære carcinomer? Det blir kanskje 10-15 % av BCS-pasientene.

Dette skulle medføre mindre belastning, engstelse og ulemper for pasientene. For helsevesenet betyr det spart operasjonskapasitet og alt ekstraarbeidet omkring. Også rent medisinsk sett skimtes fordeler - man unngår den utsettelsen av eventuell tilleggsbehandling (kjemo, radioterapi) som disse reoperasjonene medfører.

FREDAG DEN 18. APRIL

Late breaking news- latest research papers and overviews:

*Chair. Norton, New York,
Rutgers, Amsterdam.*

Abstract 1LB.

Fra GBG/AGO multicenterstudien, "GeparQuattro". Foreløpige resultater presentert av Untch, Berlin. Første analyse.

Trastuzumab i neoadjuvant setting, kombinert med kjemoterapi, hjelper det? 1510 pas, 453 HER- 2 positive. Svar: Ja, det virker lovende. Høyere komplett responsrate, ingen klinisk cardiotoxissitet av betydning. Follow up kommer.

Abstract 1LB.

Breast conservative surgery with or without radiotherapy in pats aged 55- 70 yrs with early stage breast cancer, a prospective randomized multi- centre trial. Valagussa, Milano.

Kan radioterapi etter brystbevarende reseksjon utelates hos eldre med tidlig cancer? Studiens svar: Ja, det kan se slik ut, uten signifikant økt risiko for død eller LR.

749 pasienter, T<2,5 cm, No eller N1, M0 randomisert til kirurgi med eller uten RT50Gy + boost. Deretter evt. adjuvant systemisk behandling. 90% var ER pos, de fleste fikk TAM, alle hadde frie marginer definert som 2mm eller mer.

376 pas surgery alone, 373 pts surgery + RT. Median follow up 53 months.

Locale residiv: 2,5% +/- 0,9 i surgery alone, 0,7% +/- 0,4 i surg + RT. HR 4,26 p=0,07.

DFS similar in both groups.

Men, men...Alain Forquet fra Institute Curie, Paris diskuterte dette innlegget grundig. Han gikk gjennom mange andre lignende studier, som stort sett alle har vist at å utelate RT etter brystbevarende kirurgi gir uakseptabel høy local recidivrate:

1. **Schnitt al, Cancer 1996:** 16% mot 3,6% , studien måtte stoppes etter 80 pasienter.
2. **EBCTCG overview**, i den nå kjente artikkel i Lancet 2005. 29,2% mot 10,0 % LR etter 10 år, mortalitet 31,2 mot 26,1%.
3. **Veronesi 2001 Am oncol**, 579 pts, pT<2,5 ca, < 70 yrt.

Quadrantect 273, quadrect + RT 294. Ni års follow up. LR 23,5% mot 5,8%.

4. **En liste på fire andre** studier viser det same: risiko for LR er 4-10 ganger høyere når RT ikke gis.

5. EBCTCG update 2006:

RT gir en risk reduksjon på 70% uansett alder.

Etter en del år sees effekt på mortalitet.

Dette er uavhengig av alder, marginer og adjuvant behandling.

Forquets konklusjon: Do all patients receiving breast conservative surgery need RT? Yes!

Vi har sett det før: Resultatene av én studie, selv om den er randomisert, må belyses av det man ellers vet.

Abstract 3LB.

UK TACT trial results- does everyone need adjuvant taxanes? Barrett- Lee, Cardiff al.

Så langt støtter studien ikke det. Nesten 5 års follow up, ingen fordel sett ved å gi dosetaxel etter CMF eller FEC adjuvant, og HER- 2 status ga ingen signifikant forskjell på nytten.

TAU – genet kunne muligens forutsi paclitaxel respons. Flere data ventes i 2010.

Dette går jo på tvers av den praksis NBCG anbefaler, men som sagt, en studie sier ikke alt, kommentatoren viste til at av 16 andre studier kom 10 ut til fordel for Taxaner adjuvant.

Abstract 4LB.

Long term mortality results from the UK Breast Screening Frequency Trial. Roger Blamey Nottingham.

Spennende tittel, både spørsmålet om mammografi senker mortaliteten og hyppighet av screeningmammografi er jo noe diskutert.

Velbehagelig å høre på, klart og skarpt.

Siden 1988 hadde et område i UK screenet med 3 års intervall, og blitt kritisert for det.

99389 kvinner ble randomisert til ett års eller tre års screeningintervall. Aktuell mortalitet i 2006, etter median follow up på 162 måneder, var som følger:

Gruppe	Brystkreft- død,alle	Bryst-kreft død, hos ”prevalent screen attenders”	Død, alle årsaker
Tre- års intv 49137 pas	374	231	6902
Ett- års intv 50162 pas	373	209	6993
P- verdi	0,8	0,2	

Blameys konklusjon: No significant gain in shortening the screening interval from 3 to 1 year.

Abstract 5LB.

Is mammography screening effective up to 75 years? J. Fracheboud Rotterdam. Med medarbeidere fra flere nederlandske sentra.

I 1998 utvidet det nederlandske screeningprogrammet tilbudet til å omfatte kvinner i alderen 70- 75 år. Resultater oppdatert 2007.

Deltagelsen i aldersgruppen var 77,6% i 2006.

Brystkreft- deteksjonsraten økte med alderen fra 70 til 75.

Brystkreft- mortalitet for aldersgruppen var 29,5% lavere i 2006 enn i 1986- 97.

Gruppens konklusjon: the results suggest that screening in women aged 70- 75 years has a strong impact on cancer mortality.

Sluttkommentar: Igjen en givende EBCC (takktil sponsor), med mer kirurgisk stoff enn jeg har sett i San Antonio, og kanskje mer fokuserte og mer forståeliggjorte oversikter når det gjelder de ikke- så-kirurgiske områdene.

Selv fikk jeg en del å tenke på i forbindelse med praksis i Norge og NBCGs veiledende retningslinjer, som uansett kommer godt ut, og som er av uvurderlig verdi.

Noe av det jeg merket meg:

Reseksjonsmarginene, atter en gang. Det vi hørte fra flere hold peker i en retning: Evidens taler for at vi trygt kan gå ned til en millimeter for ductale cancere, litt mer (2- 3 millimeter?) for DCIS, og tolerere en minimal involvering av reseksjonsflaten ved lobulære invasive.

Brystkirurgen i fremtiden. Hva om vår fagmedisinske forening utviklet kontakt med et nettverk med sertifiserende sentra i Europa og UK for å kunne gi kommende, yngre brystkirurger råd, gjøre det lettere for å videreutvikle seg med akkreditert eller i det minste anbefalt tjeneste, i Norge? Dette kan på sikt bidra til å samle Norge til ett rike med større forutsigbarhet i rekonstruksjons- tilbud. Hva bør den unge kirurg i Kristiansand og Fredrikstad, eller på universitetsklinikken ta mål av seg til å lære? Hvilke typer rekonstruksjoner bør sentraliseres, og hvor?

Strålebehandling: Like godt med 15 som med 25 fraksjoner? Mye å spare i så fall!

Vaginale østrogener under AI behandling er sannsynligvis trygt, praktiseres av eksperter.

Aromatasehemmere. Fra start? Forlenget bruk? Bør vel ha is i magen nå, vente på flere resultater. Her følger nok NBCGs onkologer intenst med. Forskjeller mellom de tre aromatasehemmerne? Studier kommer.

Unge kvinner, brystkreft og fertilitet? Få pasienter. Stor ekspertise og ressurser trengs.

Forhåpentlig vil noen, nbcg, osloprosess, eller andre bestemme til hvilket senter disse få, men viktige pasientene bør henvises.



Foran, fra venstre: Stine L'Orange, Buskerud, Helle Skjerven, R-R, Carina Lindfors, Buskerud, Janne Folmoe, Novartis, Anita Nordal Fredriksen, Novartis

Bakerste rad, fra venstre, Roald Guleng, Østfold, Gunnar Tonvang, Innlandet, Ottar Bjerkeset Stavanger US, Erik Wist, UllevålUS, Paul Anders Malme, Vestfold, Ola Westerheim, UUS, Per Schellenberg, Innlandet.

(Ett bilde til ettertanke- godt det nye spesialitetene er vedtatt.)

Et lite tillegg ved Ola Westerheim

De fleste av oss andre kom ned først tirsdag kveld og fikk dermed ikke med oss workshop'en i onkoplastisk kirurgi. Ellers har jeg vært på mange av de samme sesjonene som Guleng og kan slutte meg helt til hans imponerende referater fra disse. Her er et par smakebiter fra noen av de andre sesjonene:

”Diagnosis and management of in situ diseases” ved V. Eusebi og L. Cataliotti

(henholdsvis patolog fra Bologna og kirurg fra Firenze;- gikk parallelt med ”Young women and fertility” torsdag morgen)

Patologistudier av mastektomipreparater med såkalte ”large histologic sections” har vist at DCIS grad 1 og LCIS har mye større tendens til å ha en multifokal/multisentrisk utbredning i brystet og da ofte lokalisert i forskjellige ”lobes” (brystet kan deles inn i fra 11 til 45 anatomisk adskilte ”lobes” som kan ha veldig varierende størrelse). Utbredningen er ofte også bilateral. Dette i motsetning til DCIS grad 2 og 3 som i mye større grad holder seg til et fokus i en ”lobe”.

LCIS er oftest et tilfeldig funn ved histologisk undersøkelse mens mammografi er vanligste diagnostiske verktøy i diagnostikken av DCIS. Mammografi underestimerer ofte utbredelsen av DCIS. Ved å bruke andre MR-kriterier enn de man har for infiltrerende cancer har Kuhl vist at man kan diagnostisere DCIS med MR men sansynligvis finner man ved denne undersøkelsen i større grad høygradig DCIS (mer karrikdom, ikke kalk).

Om man skal velge brystbevarende eller mastektomi mente Cataliotti var en avgjørelse som måtte tas i et multidisiplinært team på bakgrunn av bryststørrelse, tumorstørrelse og lokalisasjon og pasientens holdning til risiko. Han mente det er generell enighet om at 2-3 mm fri margin er tilstrekkelig dersom pasienten får strålebehandling.

Indikasjon for mastektomi er stort område med DCIS, multiple områder med DCIS, pasient som ikke kan gjennomføre strålebehandling, som tidligere har gjort mastektomi på motsatt side (?) eller som har genetisk disposisjon.

Han slo fast at ”axillary lymph node dissection” og sentinel node ikke har noen rolle i behandlingen av DCIS. Her refererte han til NSABP B17 og B24 der det var svært lite tilbakefall i aksillen (henholdsvis 0,9 og 0,33%) ved DCIS.

I neste setning tok han imidlertid forbehold om at indikasjon for SN kan være høyrisiko DCIS (høy grad, stor eller palpabel lesjon, diffus mikrokalsifikasjon) og der pasienten skal fjerne brystet

”The emerging role of surgery” in the management of early metastatic breast cancer **Emiel Rutgers**

Foredragsholderen mener det finnes kliniske situasjoner der kirurgi for metastatisk brystkreft kan ha en rolle:

- en del retrospektive studier viser øket overlevelse dersom en pasient med fjernspredning får fjernet primærtumor
- en pasient med fjernspredning som får et lokalt residiv kan ha nytte av til dels store lokale kirurgiske prosedyrer som palliasjon. Mer enn halvparten har ikke fått nytt lokalt tilbakefall innen de dør (etter median 2-2 ½ år i noen studier)
- Ved isolerte eller lokaliserte metastaser til lunge eller lever har man i noen små studier sett opptil 50% 5års overlevelse etter metastasekirurgi

Rutgers fremholdt imidlertid at dette er selekterte pasienter og små og retrospektive studier. Aktuelle pasienter bør imidlertid diskuteres multidisiplinært.