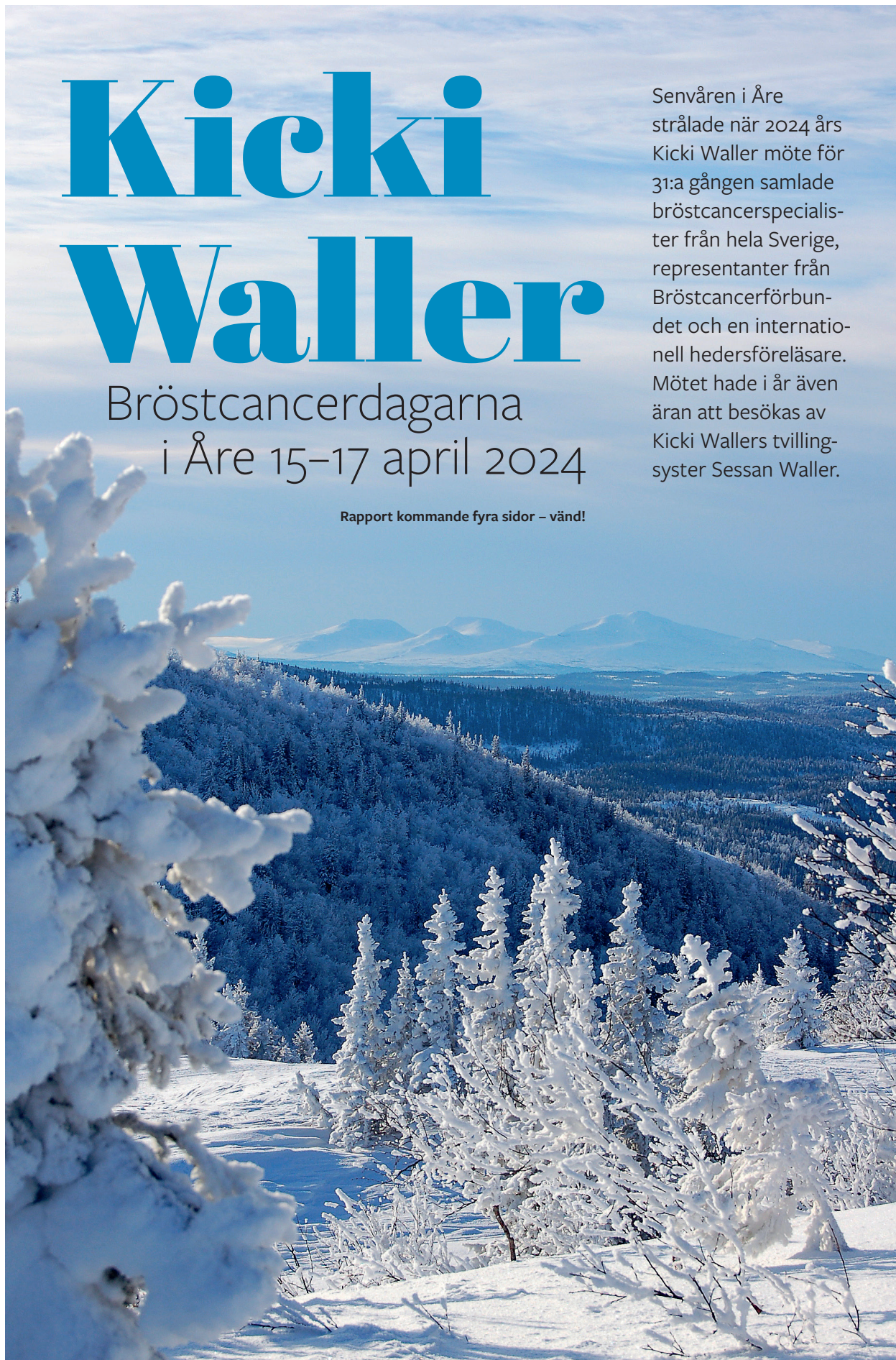


Kicki Waller

Bröstcancerdagarna
i Åre 15–17 april 2024

Rapport kommande fyra sidor – vänd!

Senvåren i Åre strålade när 2024 års Kicki Waller möte för 31:a gången samlade bröstcancerspecialister från hela Sverige, representanter från Bröstcancerförbundet och en internationell hedersföreläsare. Mötet hade i år även äran att besökas av Kicki Wallers tvilling-syster Sessan Waller.



Ny medicinsk behandling vid luminal (HER2-negativ) bröstcancer

Sara Margolin, (onkolog SÖS) uppdaterade läget gällande CDK4/6 hämmare som sedan många år används vid metastaserad luminal bröstcancer men sedan 2022 även är godkänt som adjuvant behandling (abemaciclib) vid högrisk luminal bröstcancer (>3 positiva lymfkörtlar eller 1-3 lymfkörtlar och en av följande: grad 3 eller T3-4). Behandlingen är peroral i två år som tillägg till endokrin behandling. Alla CDK4/6 hämmare (palbociclib, ribociclib, abemaciclib) kan ge viss fatigue medan graden av CDK blockering ger olika biverkningsprofil; CDK4 (abemaciclib) ger mer gastrointestinala biverkningar och CDK6 (palbociclib) ger större påverkan på blodbildningen. Erfarenheter från införandeprocessen på SÖS vittnar om att patienterna ofta mår bra under behandlingen, men att dosen kan behöva justeras och att bara knappt hälften av patienterna var fullt arbetsföra under behandlingen.

Antonis Valachis (onkolog Örebro) redogjorde för behandlingar i pipeline gällande metastaserad luminal bröstcancer. AKT-pathway är en signalväg vid bröstcancerutveckling som är förändrad hos patienter med mutationer i PIK3CA, AKT1 eller PTEN. Det finns signalhämmare (alpelisib och capivarsetib, den senare ännu ej godkänd) som kan ges i tillägg till endokrin behandling för patienter med dessa mutationer. Behandlingen kan dock ge hyperglykemi som ofta behöver regleras med diabetesläkemedel. En annan dynamisk behandlingsmarkör är ESR1-mutation vilken undersöktes i PADA-1 studien. Här visade man att patienter med metastaserad luminal bröstcancer som i första linjen behandlades med palbociclib och AI (aromatashämmare) fick en förbättrad progressionsfri överlevnad om man före sjukdomsprogress bytte endokrin tilläggsbehandling från AI till fulvestrant när ESR1-mutationsstatus ökade. Sammantaget finns utmaningar kring hur dessa behandlingsdrivande mutationer skall testas; i blod, på primärtumör eller metastas?

Henrik Lindman (onkolog Akademiska) som även modererade temat redogjorde för onkologens drömbehandling – en äkta målinriktad terapi som bara påverkar tumören och skonar den friska vävnaden. På marknaden finns just nu tre sådana konjugat av monoklonala antikroppar och cytostatika, där den cytotoxiska "payloaden" levereras specifikt till de tumörceller som uttrycker rätt ytprotein (Antibody Drug Conjugate, ADC). Vid HER2-positiv bröstcancer används trastuzumab emtansine (T-DM1) och trastuzumab deruxtecan (T-Dxd). Ca 50 % av alla patienter med luminal bröstcancer klassificeras som HER2-low (HER2 1+ och HER2 2+ ej amplifierad) och T-Dxd är nu även godkänd behandling för denna undergrupp. Att beakta är dock att T-Dxd har pneumonit som en allvarlig, och potentiellt livshotande, biverkan. Kommande är att sacituzumab govitecan som används vid trippelnegativ (TNBC) bröstcancer, och verkar via ett membranbundet glykoprotein TROP2, sannolikt snart även är godkänt för luminal bröstcancer. Slutsatser är att ADC fungerar bra som alternativ till cytostatika vid endokrin resistens, men att biverkningarna är i nivå med cytostatika.



Sessan Waller med ordförande Helena Sackey.

Immunterapi och de-eskalering av kemoterapi

Hedersföreläsningen på Kicki Wallermötet är en oerhört uppskattad programpunkt där profiler såsom Bella Kaufmann, Dick Rainsbury och Heikki Jouensuu tidigare har föreläst. I år var det dags för **Peter Fasching**, professor vid Universitetssjukhuset i Erlangen, att ta oss med på en resa i genomikens och immunonkologins värld. Han gav en elegant historisk exposé av den fantastiska läkemedelsutveckling som skett gällande den medicinska moderna behandlingen av bröstcancer. För Peter Fasching startade resan i Tyskland på 90-talet för att sedan förflyttas till USAs västkust, närmare bestämt Kalifornien, där han i realtid befann sig i Dennis Slamons forskningsgrupp när den första CDK4/6 hämmaren utvecklades, vilket ju i sig har varit en medicinsk revolution.

Fasching återkom flera gånger i sin föreläsning till hur den traditionella plattformen med immunhistokemisk klassificering av bröstcancer (TNBC, HER2-positiv, Luminal-A och Luminal-B), nu kompletteras både av tumör-genetik och tumörmikromiljön. Tumör-genetiken utgör grundpelaren för dagens precisionsmedicin, där mutationer som PIK3CA är behandlingsprediktiva, medan tumörmikromiljön utgör den komplexa spelplanen för immunonkologins värld. Han gick också in på den tekniska utvecklingen som lett fram till ADCs. Inom denna läkemedelsgrupp finns nu, som tidigare nämnts, godkända behandlingar både för HER2-positiv, HER2-low samt TNBC. Givet dagens behandlingsmöjligheter

väcker han också frågan om när våra patienter kommer att dö av andra orsaker än sin bröstcancer. Vi har gått från en klinisk vardag där vi förr ville ”lämna generaliserade patienter ifred” till att faktiskt vilja diagnostisera dem, givet behandlingsmöjligheterna som nu finns.

Dock fick redan första föreläsningdagen oss att reflektera över om vi verkligen är rustade för att möta upp diagnostiken som alla nya precisionsbehandlingar kräver. Har vi resurser, tekniskt och ekonomiskt, att genomföra mutationsanalyser för att hitta behandlingsprediktiva förändringar i genomet hos alla våra patienter? Kommer vi kunna erbjuda jämlik vård över landet?

På andra sidan av spektrumet finns det i immunokologins värld istället en stor avsaknad av prediktiva biomarkörer, vilket belystes väl av **Johan Hartmans** (patolog Karolinska) föreläsning. I dagsläget är PD-L1-uttrycket på immunceller och tumörceller det enda tillgängliga prediktiva verktyget som används i kliniken för att identifiera vilka bröstcancerpatienter som potentiellt kommer att ha nytta av ”checkpoint-hämning”. Men PD-L1-analys är inte obligat vid alla behandlingsindikationer (endast vid avancerad bröstcancer), och därtill vet vi att PD-L1 uttrycket både har en temporal och spatial heterogenitet, vilket begränsar dess tillförlitlighet. Detta innebär att vi kan komma att överbehandla många patienter, vilka då riskerar allvarlig toxicitet utan behandlingsnytta. Det innebär också växande kostnader för sjukvården som kommer bli allt svårare att svara upp mot.



Marit Jensen och Susanne Dieroff Hay från Bröstcancerförbundet.



Helena Sackey, Andreas Karakatsanis, Lotta Wadsten och Jana de Boniface (Tema 3)

Bröstbevarande kirurgi

Neoadjuvant behandling ökar i takt med mer effektiva behandlingar med patologisk komplett respons (pCR) i upp till 60-80% av fallen. Vad blir det då kvar för kirurgen att operera bort? **Lotta Wadsten** (kirurg Sundsvall) besvarade det i sin föreläsning. Både responsmönster och responsgrad varierar med subtyp och histologisk typ. Viktigt att tumören markeras vid diagnos. Korrekt post-neoadjuvant tumörstorlek bedöms bäst med MR och i andra hand med ultraljud. Man kan inte avstå kirurgi helt och hållet men prospektiva studier pågår, tex OPTIMIST studien. Studier rörande vacuum-assisterade biopsier (VAB) tagna från områden med radiologisk komplett respons har nått en falsk negativ kvot (FNR) på som lägst ca 6%. Med VAB i kombination med artificiell intelligens har FNR på 0-1% nåtts. Vid operation skall tumörens ”footprint” vid diagnos medtagas men utan marginal. Marginalen är densamma som vid primär kirurgi (no tumor on ink). Tillsvidare ska alla mikroförkalkningar opereras bort men vinsten av detta är ännu oklar.

Den rekommenderade behandlingen av isolerat lokalrecidiv (IBTR) efter tidigare bröstbevarande kirurgi (BCS) + strålbehandling (RT) är fortfarande mastektomi, men finns det utrymme för ytterligare BCS i samma bröst? **Andreas Karakatsanis** (kirurg Akademiska) lyfte patientens önskan som en drivande faktor i svaret på frågan. ”Bröstcancerbehandling är som en stor fest, vårdgivarna beställer från menyn vad de vill ha, men det är patienten som betalar notan sen.” En systematisk översikt av observationella studier gällande patienter

som genomgått antingen ny BCS eller mastekomi vid ett första IBTR visade att risken för ett andra IBTR var ungefär dubbelt så stor vid ny BCS men att tillägg av re-RT efter ny BCS minskade risken något. Överlevnaden var ungefär lika mellan de två behandlingssätten. NVP rekommenderar att ny BCS utan re-RT kan övervägas när följande faktorer föreligger: tid till IBTR >2 år, ålder <40 år, ER-positivitet, tumörstorlek <2 cm, radikalt borttaget samt endokrin terapi planeras.

Jana de Boniface (kirurg Capio St Görans sjukhus) beskrev den mer komplexa bröstbevarande onkoplastikkirurgin med omflyttning eller ersättning av volym och vad det kan innebära för radiologen, patologen och onkologen. Tekniken används när borttagen volym överstiger 20% av bröstet eller när tumören ligger i "problemkvadranterna" övre mediala och nedre laterala. Omflyttning av volym baseras på reduktionsplastik/mastopexi som passar kvinnor med potiska bröst. Ofta behövs kontralateral kirurgi för symmetri. Den nya rotationsmastopexin går att använda för tumörer i samtliga kvadranter. Ersättning av volym görs med perforantlambåer som använder närliggande fettlambåer som vikas in i bröstet.

Metoden passar kvinnor med mindre byst med målet att bröstet skall behålla sin ursprungliga volym. Medför det komplexa mer komplikationer? Så var inte fallet i en studie där andelen postoperativa komplikationer signifikant lägre hos de som genomgått sektor via reduktionsplastik (21%) jämfört med mastektomi med platt stängning (37%) och mastektomi med primärrekonstruktion (36%). För radiologen ökar kraven på preoperativ beskrivning av extent och markering av tumören samt att ommöbleringen av vävnad skapar postoperativa radiologiska förändringar. För patologen blir utmaningen större preparat med fler marginalbitar. För onkologen innebär stora resektioner med marginaler >2 cm att området som var target för boost redan är borttaget. Ges boost mot en extern fettlambå finns risk för fibros och krympning till utebliven vinst gällande riskminskning av lokalrecidiv. Sammantaget är nog den största vinsten patientens, NKBC PROM data visar högst patientnöjdhet efter BCS jämfört med både mastektomi och mastektomi med primärrekonstruktion.

Strålbehandling av bröstet – kan vi de-eskalera?

Camilla Wendt (onkolog SÖS) presenterade möjliga de-eskalerings potentialer; vinsten av tillägg med boost efter BCS gruppen i åldersgruppen 40-50 år är begränsad, fall för de-eskalering?. Kvinnor som efter neoadjuvant behandling når pCR har en lägre lokalrecidivrisk än de som har kvarvarande tumör och skulle kunna avstå boost (risk för LR 4,1% versus 9,5%, meta-analys EBCTCG). DESCARTES är en prospektiv studie där ingen strålning alls ges om pCR nås. Patienter med större fria marginaler efter onkoplastikkirurgiska resektioner kanske inte behöver boost?

Jens Falk (onkolog Karolinska) besvarade frågan om det finns grupper där vi kan avstå RT med ett Ja! Dagens bröstcancerbehandling är bättre och risken för lokalrecidiv är lägre än förr. Kanske leder RT till en överbehandling hos vissa? Det är en toxisk behandling



Camilla Wendt, Sara Alkner och Jens Falk (Tema 4).

med risk för hudbiverkningar, pneumonit, lungfibros och påverkan på hjärta och kärl som inte säkert förbättrar överlevnaden. För kvinnor som röker innebär RT en avsevärt ökad risk för lungcancer. I den svenska kohortstudien avstod man RT hos 603 kvinnor >65 år med ER-positiv icke lobulär bröstcancer <2 cm, grad I-II som skulle ordinerats endokrin terapi. Efter 5 år var lokalrecidivfrekvensen 1,2% och ett bröstcancerrelaterat dödsfall var registrerat. LUMINA är en pågående kohortstudie där RT ej ges.

En studie med de-eskalering av strålning mot lymfkörtlar och bröstkorgsvägg presenterades av **Sara Alkner** (onkolog, Skånes universitetssjukhus). Äldre studier visar att extensiv axillbestrålning efter 20 år inte gav någon vinst utan istället medförde risk för sekundära maligniteter och hjärtoxicitet. Nyare studier visar vinst ffa hos patienter med central eller medialt belägen tumör eller ≥ 4 lymfkörtelmetastaser. Sara konkluderar att axillutrymning ej behövs vid metastas i SNB, men huruvida axillbestrålning behöver ges skall undersökas i den pågående studien T-REX. Här randomiseras kliniskt nodnegativa patienter med 1-2 makrometastaser i SNB till regional RT eller ej. För patienter som fått neoadjuvant behandling kan de som varit cN1 och konverterats till pNo inkluderas. De-eskalering av bröstkorgsbestrålning är svårare. Gällande NVP rekommenderas det till patienter med T3N0M0 tumörer men kan även gälla dem med utbredd multifokal tumör inom ett område >5 cm.

Unga kvinnor och bröstcancer

Alexios Matikas (onkolog Karolinska) gav en uppdatering på hur fertilitet påverkas av bröstcancerbehandling. Samtidigt som man vill bevara fertilitet och skydda ett foster vid eventuell pågående graviditet, vill man även ge en så effektiv behandling som möjligt till dessa kvinnor. Framförallt har yngre kvinnor med luminal B-subtyp en sämre prognos. SOFT och TEXT studierna visar överlevnadsvinst för GnRH-analog plus AI och effekten av förlängd endokrin terapi verkar inte avta med tiden. Cytostatikabehandling är mycket viktigt troligen pga. induktion av menopaus för äldre premenopausala kvinnor. Data saknas ännu för att kunna de-eskalera cytostatikabehandling till yngre idag då få i denna åldersgrupp ingått i genexpressionsstudier. Ca 50% av kvinnorna har barnönskan efter bröstcancerdiagnos, och graviditet efter genomgången behandling är förenat med bättre prognos. POSITIVE studien visade att ett tillfälligt uppehåll i endokrin terapi med syfte att bli gravid inte försämrade överlevnaden men det är ännu för tidigt att ta det som en signal att man kan pausa.

Irma Fredriksson (kirurg Karolinska) föreläste om graviditetsassocierad bröstcancer som ökar i incidens vilket kan bero på att vi föder barn i senare ålder. Vid utredning ska man i första hand använda sig av ultraljud, men mammografi och MR utan kontrast anses också säkert. Vidare rekommenderas mellannålsbiopsi då cytologi är svårbedömt under graviditet. Ofta diagnostiseras gravida kvinnor i mer avancerat tumörsta-



Alexios Matikas och Irma Fredriksson (Tema 5).

dium och med fler TNBC och HER2-positiva tumörer. Däremot är prognosen inte sämre jämfört med unga icke-gravida kvinnor som drabbas av motsvarande tumör. Behandlingen som ges ska i så stor utsträckning som möjligt likna den som unga icke-gravida får, men under första trimestern är cytostatika kontraindicerat och strålbehandling ges som regel inte. Det är väldigt ovanligt att man behöver diskutera avslutande av graviditet. Något att beakta är dock att våra målriktade läkemedel (immunterapi och anti-HER2 behandling) som rekommenderas i allt större utsträckning inte får ges till våra gravida patienter vilket kan komma att förändra vårt sätt att se på detta. Några ytterligare saker att tänka är att koppla in obstetrikern så fort som möjligt och att undvika förlossning före v 37. Kirurgi är möjligt i alla trimestrar, men blåfärg rekommenderas inte vid SNB. Vidare ska alla få tromboprofylax men man bör inte ge NSAID.

Anja Marklund (gynekolog Karolinska) berättade om fertilitetsbevarande åtgärder. Risken att bli infertil efter cancerbehandling beror både på kvinnans ålder (hög risk >40 år), äggreservens storlek, vilka preparat som ges (antracykliner och taxaner störst påverkan) och förekomst av genmutation (BRCA1/2 mutation har troligen sämre äggkvalitet). I region Stockholm accepteras offentligt finansierad fertilitetsbevarande åtgärd om man är kvinna <40 år med max ett tidigare barn. Om tid till cytostatikastart är under två veckor är dock nedfrysning av äggstocksvävnad enda alternativet. Vid nedfrysning av ägg krävs att det finns en manlig partner och en väletablerad relation. Ägg och embryon håller ca 10 år i frys. Äggstimulering görs med letrozol i kombination av GnRH-analog och kan starta vilken dag som helst i menscykeln, p-piller och hormonspiral behöver inte sättas ut. Som ett komplement till andra åtgärder kan GnRH-analog ges i samband med cytostatika till kvinnor med bröstcancer för att minska risken för infertilitet. Fertilitetsbevarande åtgärder påverkar inte överlevnaden av bröstcancer.

Sammanfattningsvis bekräftar årets Kicki Waller möte att vi går en oerhört spännande, om än resursmässigt utmanande framtid till mötes, vilket även otvetydigt avspeglat sig i alla färgstarka diskussioner som förts – både i föreläsningssalen såväl som i skidbackarna! Ett stort tack riktas till styrelsen för Kicki Wallers minnesfond för detta excellenta program!



Text MARIA C SVENSSON

Onkolog (överläkare, MD), gastrointestinal cancer samt bröstcancer, Hallands sjukhus, Halmstad
maria.c.svensson@regionhalland.se



Text HANNA FREDHOLM

Bröstkirurg (överläkare, MD PhD), bröstcancer, Karolinska Comprehensive Cancer Center, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm
hanna.fredholm@regionstockholm.se