

Referat från ESSO 36th European Society of Surgical Oncology, Krakow Polen, 14-16 sept 2016

Jag och två av mina doktorandhandledare Fuat Celebioglu och Jan Frisell anlände till Krakow med flyg efter lunch onsdagen den 14 september och tog en taxi in till hotellet. Taxituren tog ca 20 min och hotellet Radisson Park Inn låg bara 200 meter från kongresslokalen. Kongresslokalen hade en väldigt modern arkitektur och kändes väldigt nybyggd, nästan oanvänd. Tyvärr var det däremot lite si och så med kaffe som bara serverades vid två tillfällen per dag. Lunch ingick inte heller i den dyra kongressavgiften.

På onsdag eftermiddag lyssnade vi på lite blandade föredrag under rubriken **Challenges in breast cancer treatment**. Först ut var ett föredrag om mikroinvasiv bröstcancer. Definitionen är att inget invasivt område får vara större än 1 mm. Risken för mikroinvasiv bröstcancer ökar, inte helt överraskande, med högre grad, förekomst av comedonekros, vid ökad utbredning samt vid multicentriskt växtsätt. Hög risk för underdiagnostik föreligger vid utbredd DCIS. Progress till invasiv bröstcancer föregås ofta av förlust av HER2-amplifikation. Mikromiljön är viktig. Ackumulering av ett flertal genetiska förändringar föregår transitionen. Sentinel node biopsi rekommenderades liksom strålbehandling mot bröstet vid bröstbevarande kirurgi samt även hormonbehandling vid ER/PR-positivitet. Däremot rekommenderades inte adjuvant cytostatikabehandling eller anti-HER2behandling såvida inte metastas konstateras i sentinel node.

EJSO Award Lecture hölls av amerikanen D. G. Coit med titeln: **What is a lymph node?**

Han poängterade att avlägsnande av kliniskt positiva lymfkörtlar är förknippat med bättre överlevnad för flertalet patienter oavsett tumörursprung. Däremot har ett flertal prospektiva randomiserade studier inte kunnat visa någon överlevnadsnytta med att avlägsna ytterligare kliniskt friska lymfkörtlar. Ett oräkneligt antal statistiska modeller där ofta regionalt lymfkörtelstatus har ingått, har misslyckats med att kunna förutsäga olika tumörers framtida beteende vilket han menade var ett bevis för tumörers biologiska mångfald vilket i sig beror på deras genetiska heterogenitet. Det finns inga starka data som stödjer avlägsnandet av fler lymfkörtlar än de som behövs för att kunna göra en korrekt stadieindelning.

På kvällen promenerade vi till stora torget i gamla stan och åt middag i sensommarvärmen.

På torsdagen började dagen med ett föredrag om onkoplastisk kirurgi. Genomgående betonades vikten av att preoperativt rita på patienten i sittande/stående vilket väl är självklart för de flesta men ändå värt att påpeka. Först avhandlades centrala brösttumörer. **Bat wing resection** föreslogs vid kraniala mamillnära förändringar. Hela areolan bevaras och viss ptos kan korrigeras. **Round block teknik** ett alternativ då tumören sitter lite längre ifrån mamillen. Areola-mamill markeras runt om och därefter ritas en ring någon cm utanför areolakanten som förlängs något som en oval i tumörens riktning och huden däremellan denuderas. Ger god tillgång till tumören oavsett kvadrant. Det tumörbärande området excideras efter noggrann underminering av körtelparenkymet. Därefter approximeras bröstkörteln för att täcka defekten.

För tumörer i nedre mediala kvadranten på medelstora till stora bröst förslogs *V mammoplasty*. Denna teknik, som bygger på en lateralbaserad rotationslambå, innebär en lång hudincision i submammarfåran till klockan 4 (på vänster sida) och extensiv underminering av bröstkörteln i fascieplanet för att kunna mobilisera in lambån lateralt ifrån in i defekten. Ett hudbräm runt areola-mamill denuderas och bröstvårtskomplexet sys något mot övre yttre kvadranten för att kompensera. Kosmetiskt såg det bra ut men nackdelen är den omfattande dissektionen och friläggningen.

Avslutningsvis gick *Grisotti-tekniken* noggrant igenom. Den lämpar sig för centrala retroareolära tumörer då hela areola-mamme-komplexet behöver avlägsnas. Lämpligt för lite större bröst med måttlig ptos. Efter central tumörresektion ersätts bröstvårta och bakomliggande körtelparenkym av en kaudalbaserad denuderad lambå förutom en areolastor huddisk som skall kompensera för den avlägsnade mamillhuden. Även här krävs en ganska extensiv underminering i fascieplanet kaudolateralt och något kaudomedialt för att kunna rotera upp körtellambån i defekten. Dessförinnan delas bröstkörteln utmed den mediala skänkeln av den denuderade lambån.

Det ständigt aktuella ämnet neoadjuvant behandling (NAC) avhandlades därefter med senaste nytt för olika tumörtyper där brösttumörer fick inleda seminariet.

Bröstbevarande kirurgi efter NAC för tumörer med god respons innebär inte någon signifikant ökad risk för lokalrecidiv så länge kirurgi ingår som en del av behandlingen. Trots att allt fler patienter uppnår komplett patologisk respons (pCR) har det inte inneburit någon avsevärd ökning av andelen bröstbevarande ingrepp. Förklaringen tros vara multifaktoriell: färre bröstbevarande ingrepp i u-länder, färre också vid stadium T3-T4 vid diagnos, vid hög gradiga tumörer, vid lymfkörtelpositivitet och vid hormonreceptornegativitet. Viktigt att markera ut tumörgränserna innan start av NAC och att basera storleken på resektionen på kvarvarande tumörstorlek i bröstet. För detta krävs tillförlitlig bedömning av kvarvarande tumörbörda och där ansågs MR bäst. För tumörer med god respons i bröstet förslogs intraoperativt ultraljud (**IOUS**) kunna bli av intresse för att minimera mängden exciderad vävnad med bibehållen radikalitet. För att minska även axillkirurgin och öka användningen av sentinel node i den neoadjuvanta situationen presenterades **TAD** (targeted axillary dissection). Detta är en metod tänkt att minska andelen falskt negativa sentinel node-biopsier i de fall detta ingrepp utförs efter NAC på vid diagnos kliniskt lymfkörtelpositiva. TAD innebär att den med ultraljud misstänkta cytologiverifierade sjuka lymfkörteln, markeras med ett litet metallclips innan start av NAC. Efter avslutad NAC läggs, med hjälp av ultraljud, ett radioaktivt märkt frö (I^{125}) in i den clipsmärkta lymfkörteln. Några dagar senare vid operationstillfället genomgår patienten sentinel node biopsi på vanligt sätt med isotop och blåfärg. Gammaproben ställs in för fröet (I^{125}) och därefter för sentinel noden. På så sätt kan man försäkra sig om att den tidigare sjuka lymfkörteln opereras bort för analys av eventuella kvarvarande viabla tumörceller tillsammans med övriga inmärkta sentinel nodes. The **MARI** (marking the axilla with radioactive iodine seeds) procedure är ett annat sätt att

märka in den cytologiverifierade metastasen innan starten av NAC. Skillnaden är att här placeras det radioaktiva fröet (I^{125}) i lymfkörteln redan innan starten av NAC och får ligga kvar under hela behandlingen. En holländsk studie presenterades där man hade kombinerat PET/CT före start av NAC och MARI-proceduren efter NAC. Om PET/CT visade upp till tre sjuka axillkörtlar och MARI-körteln efter NAC var frisk på PAD avstod man från ALND och axillär strålbehandling. Däremot om MARI-körteln var sjuk eller om det var fler än tre sjuka lymfkörtlar på PET/CT före NAC men MARI-körteln var frisk gav man axillär strålbehandling. Om det var fler än tre sjuka lymfkörtlar på PET/CT och MARI-körteln dessutom var sjuk, utfördes både axillutrymning och gavs regional strålbehandling. Med denna strategi kunde de i sin studie minska andelen ALND med 78 % för kliniskt lymfkörtelpositiva patienter planerade för NAC. De hade under studietiden inte noterat några lokala återfall. Dock var uppföljningstiden bara 10 månader i median än så länge.

Vid neoadjuvant behandling av inflammatorisk bröstcancer så skiljde sig sjukdomsfri och bröstcancerspecifik överlevnad mellan olika biologiska subtyper men pCR över alla aggregerade subtyper påverkade inte överlevnaden. pCR vid ER-neg/HER2-neg inflammatorisk bröstcancer korrelerade ej med längre överlevnad vilket tolkades som att bättre behandlingar för denna grupp behövs. Karakatsanis redogjorde för erfarenheter från sju svenska och danska center som prövat SPIO (Super Paramagnetic Iron Oxide) nanopartiklar för detektion of sentinel node hos bröstcancerpatienter. De 206 patienterna injicerades med Sienna + och Technetium preoperativt samt blåfärg på operationsbordet. Därefter identifierades sentinel node-körtlarna först med den magnetiska proben och därefter med gammapoben tills aktivitet <10 % av ursprungsaktivitet återstod. Även färgade lymfkörtlar opererades ut. Detektionsgraden av sentinel nodes skiljde sig inte för radioaktivitet+blåfärg jämfört med magnetism. Fördelen med magnetism är att man slipper hantera radioaktivitet och blåfärg som kan ge allvarliga allergiska reaktioner men nackdelen med järnfilsspånen är att de kan missfärga huden vilket är ett problem ffa vid bröstbevarande kirurgi.

Resultat från en prospektiv ungersk kohortstudie visade den maximala bröstvolym som kan avlägsnas från olika kvadranter av bröstet vid konventionell bröstbevarande kirurgi utan efterföljande onkoplastisk omformning. Från övre yttre kvadranten kan upp till 18-19 %, från nedre yttre 14-15 %, från övre inre 8-9% och 9-10 % från nedre inre kvadranten utan att kosmetik och funktion påverkas.

Torsdag eftermiddag var det inget bröstprogram så då besökte vi Schindlers museum, en välgjord utställning om Krakow under nazisternas ockupation under andra världskriget med kusligt realistiska miljöer. Därefter åkte vi som kontrast en guidad tur i solskenet tillbaka till hotellet via gamla stan och de judiska stadsdelarna.

På fredagen började dagen med ett föredrag om nipple-sparing mastectomy (NSM). Faktorer förknippade med tumörväxt i nipple-areola complex (NAC) enligt en studie av Brachtel et al (JCO 2009) var vid multivariat analys: HER2amplifiering, tumörstorlek >2 cm och kort avstånd

från tumören till NAC. Vid univariat analys : blandade invasiva samt in situ brösttumörer, lymfovaskulär invasion samt lymfkörtelpositivitet. Kontraindikationer för NSM ansågs vara; inflammatorisk bröstcancer, hud- eller bröstvårtsengagemang, blodig sekretion, retroareolära tumörer nära NAC och mikrokalk i mjölkgångar till bröstvårtan vid utbredd DCIS. En systematisk review-artikel som granskat 48 studier med sammanlagt 6615 NSM-patienter visade på en sammanlagd komplikationsrisk på 22 %, en 7 % risk för bröstvårtsnekros, en lokalrecidivrisk på 1,8 % och en fjärrmetastaserisk på 2,2 %. Risken för bröstvårtsnekros påverkades av hur hudsnittet var lagt; högre risk för paraareolär incision och även vilken rekonstruktionsmetod man använt påverkade (Endara et al. *Plast and Reconst Surg* 2013). Sammanfattningsvis ansågs NSM onkologiskt säkert vid rätt vald patient och därtill kosmetiskt överlägset hudsparande mastektomi. Höjdpunkten på fredagens program var programpunkten Niall O´Higgins Award Session till vilken kongressens nio bästa abstracts valts ut för muntlig presentation. Glädjande nog var vår svenska multicenterstudien om tillförlitligheten av sentinel node-biopsi för start av neoadjuvant behandling en av dessa nio abstracts. Studien stängdes i december 2015 efter att ha uppnått sitt inklusionsmål. Sammanlagt var då 224 pat inkluderade och evaluerbara delstudie I; sentinel node biopsi före neoadjuvant behandling och axillutrymning efter avslutad neoadjuvant behandling. Den falskt negativa kvoten uppgick till 7,4 % och detektionsgraden 100 %. Sammanfattningsvis anser vi att man kan avstå axillutrymning på kliniskt lymfkörtelnegativa patienter om sentinel node är negativ före start av neoadjuvant behandling och tumören har svarat kliniskt på behandlingen.