



# *Allt fler kvinnor lever länge även med spridd bröstcancer*

– Tack vare förbättrad behandling lever allt fler kvinnor med metastaserad bröstcancer allt längre. Ett välfungerande nationellt register även för spridd bröstcancer och en mer centraliserad cancervård skulle bidra till att minska de regionala skillnader som finns i behandlingen av bröstcancer. Det säger Jonas Bergh, professor vid institutionen för onkologi-patologi vid Karolinska institutet och överläkare vid Karolinska universitetssjukhuset i Solna.





"Skillnaderna mellan olika landsting är obegripligt stora när det gäller förskrivningen av vissa nya och effektiva läkemedel mot spridd bröstcancer", säger Jonas Bergh.

**Å**r 2013 diagnostiserades 9 123 fall av kvinnlig bröstcancer i Sverige. Den åldersstandardiserade inciden- sen har i vårt land mer än fördubblats under de senaste årtiondena, från cirka 80 fall per 100 000 kvinnor år 1970 till 190 fall år 2013. Men samtidigt har dödligheten minskat, vilket anses bero på såväl förbättrad diagnostik som behandling. Den relativa femårsöverlevnaden för kvinnor med bröstcancer är nu i Sverige närmare 90 procent, en av de hög- sta i världen.

Trots dessa framsteg är bröstcancer fortfarande en av de vanligaste dödsorsakerna bland kvinnor i vårt land. År 2012 avled 1 450 kvinnor i bröstcancer, och nästan alla av dessa hade metastaserad sjukdom. Vid diagnostillfället är det mindre än fem procent som har spridd bröstcancer, men varje år drabbas mellan 1 400 och 1 500 kvinnor av återfall och fjärrmetasta- ser. Den relativa femårsöverlevnaden vid bröstcancer som har metastaserat (stadium 4) är för närvarande cirka 20 procent.





"Journalssystemen måste moderniseras och struktureras så att vi får tillförlitliga data även för spridd bröstcancer och därmed lättare kan identifiera de bästa terapialternativen", säger Jonas Bergh.

#### ÄVEN SPRIDD SJUKDOM KAN GÅ ATT BOTA

Tack vare den förbättrade behandlingen ökar ständigt det antal kvinnor som har eller har haft bröstcancer. År 2012 var det 97 208 kvinnor i Sverige som levde med en bröstcancerdiagnos. Jonas Bergh uppskattar att drygt 15 000 av dessa hade spridd sjukdom.

– Metastaserad bröstcancer har betraktats som i princip obotlig, men det synsättet håller på att ändras, säger Jonas Bergh. Med modern behandling är det inte bara allt fler kvinnor som lever i många år med spridd sjukdom, utan mycket tyder också på att ett antal procent av dessa kan botas helt. Självt har jag några patienter med spridd bröstcancer som har behandlats sedan början av 1990-talet och som nu levtt i 20-25 år utan tecken på återfall. Dessa och många andra fall är starka indikationer på att även metastaserad sjukdom kan gå att bota.

– Behandlingen av spridd bröstcancer blir alltmer individualiserad och anpassad till cancercellernas specifika kännetecken, fortsätter Jonas Bergh. På senare år har vi bland annat lärt oss att det är viktigt att biopsa även återfall och metastaser, eftersom dessas genuttryck och övriga biologiska egenskaper kan skilja sig från primärtumörens. Detta har blivit ett stort forskningsområde, där viktiga insatser har gjorts av bland annat en forskargrupp här på Karolinska institutet som leds av Linda Lindström, docent i molekylär och genetisk cancerpidemiologi.

#### STORA FRAMSTEG VID HER2-POSITIV BRÖSTCANCER

De hittills största behandlingsframgångarna har enligt Jonas Bergh uppnåtts vid HER2-positiv bröstcancer.

– Vi vet att om man inte behandlar spridd HER2-positiv bröstcancer så avlider kvinnan inom några få månader. Med enbart cytostatikabehandling är medianöverlevnaden cirka 18 månader. Cytostatikaterapi plus tillägg av den HER2-blockerande antikroppen trastuzumab ökar medianöverlevnaden till cirka 41 månader. Med tillägg av ytterligare en HER2-blockare, pertuzumab, till docetaxel och trastuzumab ökar medianöverlevnaden till drygt 56 månader.

Sedan oktober 2013 rekommenderas i Sverige denna sistnämnda kombination som första linjens behandling vid HER2-positiv metastaserad bröstcancer. Som andra linjens behandling, för patienter som progredierat på trastuzumab och en taxan, rekommenderas sedan maj 2014 det nya kombinationsläkemedlet trastuzumab emtasin, TDM1. För kvinnor som sviktat på flera linjers trastuzumab-baserad behandling kan behandling med de perorala läkemedlen lapatinib och capecitabin övervägas.

#### ER-POSITIV BRÖSTCANCER

Återfall hos premenopausala kvinnor med ER-positiv bröstcancer behandlas som regel med tamoxifen (alternativt en aromatshämmare) plus LHRH-analog. Första linjens behandling vid återfall hos postmenopausala kvinnor med ER-positiv

bröstcancer är oftast en aromatashämmare. Endokrin behandling kan ges i flera linjer: tamoxifen, aromatashämmare, fulvestrant och gestagener. Postmenopausala kvinnor som har progredierat på en icke-steroid aromatashämmare kan behandlas med exemestan i kombination med everolimus.

Everolimus är en så kallad mTOR-hämmare, och forskningen om spridd ER-positiv bröstcancer fokuseras bland annat på nya substanser som hämmar den intracellulära signalvägen PI3K/Akt/mTOR.

– Tillägsbehandling med mTOR-hämmaren everolimus förlänger den sjukdomsfria överlevnaden med ett antal månader, men däremot har man hittills inte kunnat påvisa någon total överlevnadsvinst, kommenterar Jonas Bergh. Vissa patienter tolererar läkemedlet väl, men en del får besvärliga och allvarliga biverkningar, bland annat opportunistiska infektioner och pneumoniter.

– Min bedömning är att mTOR-hämmare vid ER-positiv bröstcancer inte kan bli lika effektiva som HER2-blockare vid HER2-positiv bröstcancer, där behandlingen har medfört stora överlevnadsvinster. Men det pågår försök med nya läkemedel som griper in högre upp i signalkedjan, bland annat blockare av alfa- och beta-subenheter av PI3K. Man vet ännu inte vilka subenheter som det är mest effektivt att blockera, men klart är att signalvägen PI3K är ett mycket intressant angreppsmål.

### PD1-HÄMMARE MOT TRIPPELNEGATIV BRÖSTCANCER?

Trippelnegativ bröstcancer är i det primära skedet i allmänhet känslig för cytotostatikaterapi, men många kvinnor får återfall. Första linjens behandling vid spridd trippelnegativ bröstcancer är oftast en antracyclin- och taxankombination. Andra cytotostatika som används är kapecitabin, vinorelbin, eribulin och gemcitabin tillsammans med paklitaxel. Kvinnor som svarat på flera linjers cytotostatikaterapi brukar erbjudas ytterligare linjers behandling.

– Metastaserad trippelnegativ bröstcancer är mycket svårbehandlad, men nu börjar vi se ett visst ljus i tunneln även för denna grupp, säger Jonas Bergh. Mycket tyder på att vissa kvinnor med trippelnegativ bröstcancer har goda förutsättningar att svara bra på en ny typ av immunologisk behandling, så kallade PD1-hämmare.

Senare års forskning har visat att den inflammation som omger tumörer försämrar immunförsvarets förmåga att angripa och oskadliggöra cancercellerna. Med nya läkemedels-substanser försöker man häva dessa immunologiska spärrar. PD1 är en grupp receptorproteiner på ytan av vissa T-celler som gör att den immunologiska attacken mot tumörer försvagas (se även OIS nr 4-15, sid 50-55). Genom att blockera dessa bromsreceptorer med monoklonala antikroppar, PD1-hämmare, aktiveras immuncellernas angrepp mot cancercellerna. PD1-hämmare har hittills gett lovande resultat mot både malignt melanom och småcellig lungcancer.

– Med hjälp av avancerade genetiska analyser kan vi identifiera en undergrupp av kvinnor med trippelnegativ bröstcancer som förväntas ha stor nytta av behandling med sådana immunstimulerande monoklonala antikroppar. Än så länge finns bara begränsade data från terapi med PD1-hämmare mot bröstcancer, men det pågår intressanta fas III-studier, säger Jonas Bergh.

### SVART FÖRUTSÄGA LÄMPLIGA KOMBINATIONER

En viktig orsak till de senaste årtiondenas framsteg i behandlingen av bröstcancer är att man har lärt sig att kombinera olika läkemedel och behandlingsmetoder på ett effektivare sätt. Men Jonas Bergh betonar att det är mycket svårt att förutsäga vilka kombinationer som kommer att ge bäst resultat.

– Väldigt lite kan göras på ritbordets, det krävs kliniska studier för att verkligen fastställa vilka kombinationer som är de mest lämpliga och effektiva. Ett exempel är erfarenheterna från behandling av spridd bröstcancer som både är ER-positiv och HER2-positiv. Man skulle kunna tro att endokrin behandling plus HER2-hämmare är den mest rationella kombinationen. Men det har visat sig att cytotostatika plus HER2-hämmare är ett betydligt bättre alternativ även vid bröstcancer som är både ER- och HER2-positiv.

– Vi har också lärt oss att HER2-blockad hos kvinnor med spridd HER2-positiv bröstcancer alltid ska behållas även om patienten progredierar under sådan behandling, vilket kan verka ologiskt. Men det har visat sig bättre att i det läget istället ändra cytotostatikaregimen. Numera finns även möjlighet att kombinera HER2-hämmare som har lite olika verkningsmekanismer.

– För närvarande har vi tämligen klart för oss hur första, andra och tredje linjens behandlingar bör utformas vid de olika typerna av bröstcancer. Men bortom tredje linjens terapi används en rad mer eller mindre experimentella kombinationsbehandlingar, och här finns stort behov av ytterligare kliniska studier, säger Jonas Bergh.

### STORT BEHOV AV UTÖKAT BRÖSTCANCERREGISTER

I det nationella bröstcancerregistret registreras en mängd data om den primära behandlingen av alla kvinnor som diagnostiseras med bröstcancer. Men registreringen är mycket bristfällig när det gäller de kvinnor som drabbas av återfall och metastaser. Det saknas alltså uppgifter om vilka effekter, långtidsresultat och biverkningar som olika läkemedel och terapikombinationer har vid spridd bröstcancer. Viktig kunskap fås från randomiserade läkemedelsprövningar, men i Sverige är det mindre än tio procent av de kvinnor som har spridd bröstcancer som ingår i kliniska studier.

– Våra nuvarande datajournalssystem är inte anpassade för att kunna hantera även de stora mängder data som genereras av flera linjers behandlingar av kvinnor med spridd bröstcancer, säger Jonas Bergh. Det går exempelvis inte att på ett smidigt sätt extrahera data för att få fram statistik om vilka effekter som olika läkemedel har haft hos vissa subgrupper av patienter.

– Journalsystemen måste därför moderniseras och struktureras så att vi får tillförlitliga data även för spridd bröstcancer och därmed lättare kan identifiera de bästa terapialternativen. Det skulle också bidra till att behandlingen av metastaserad bröstcancer blir mer enhetlig över hela landet. Ett sådant kompletterande register måste utformas i samband med de som är verksamma i den kliniska vardagen. Om det ska fungera i praktiken behövs resurstillskott till respektive klinik, exempelvis i form av en specialkunnig sjuksköterska som samordnar verksamheten och tillsammans med läkarna svarar för dataregistreringen.

### REGIONALA SKILLNADER I DÖDLIGHET

Enligt Socialstyrelsens "Öppna jämförelser 2014, Cancersjukvård" var den relativa femårsöverlevnaden i bröstcancer i vårt land i genomsnitt 87,7 procent under perioden år 2008-2012. Mellan de olika landstingen varierade den relativa femårsöverlevnaden från 85,5 procent till 91,4 procent. Femton år tidigare, år 1993-1997, var den relativa femårsöverlevnaden i hela riket 82 procent och i mitten av 1960-talet endast 65 procent.

Det har alltså skett stora förbättringar genom åren, men fortfarande finns betydande regionala skillnader. Differensen i relativ femårsöverlevnad mellan "det bästa" (91,4 procent) och "det sämsta" landstinget (85,5 procent) verkar kanske inte så stor. Men eftersom bröstcancer är en så pass vanlig sjukdom skulle många fler kvinnors liv kunna räddas eller åtminstone förlängas om alla landsting nådde upp till den högsta nivån.

I Socialstyrelsens rapport "Cancer i Sverige. Insjuknande och överlevnad utifrån regional och socioekonomisk indelning" (mars 2011) jämfördes den observerade överdödligheten med den hypotetiska överdödligheten för kvinnor som diagnostiserades med bröstcancer under perioden 2005-2009. (Med hypotetisk överdödlighet avses den förväntade överdödligheten om dödligheten i alla län skulle vara lika låg som i de bästa länen). Skillnaden mellan observerad och hypotetisk överdödlighet blev 115, det vill säga enligt denna statistiska beräkning skulle 115 färre kvinnor ha avlidit i bröstcancer inom fem år efter diagnosen om dödligheten i bröstcancer i hela landet hade varit lika låg som i de bästa länen.

– Generellt sett har vi en god sjukvård i Sverige, och det gäller också bröstcancer vården, kommenterar Jonas Bergh. Men när det gäller vissa nya och effektiva läkemedel mot spridd bröstcancer varierar användningen på ett dramatiskt och oroväckande sätt. Forskrivningen av sådana dyra men viktiga mediciner kan vara fyra-fem gånger mindre i ett landsting jämfört med ett annat, och det är obegripligt stora skillnader.

### HÖGUTBILDADE HAR LÄGRE DÖDLIGHET

Det finns också socioekonomiska skillnader förknippade med bröstcancer. Högutbildade kvinnor har högre risk än lågutbildade att drabbas av sjukdomen men har samtidigt bättre prognos. I tidigare nämnda rapport "Cancer i Sverige" har Socialstyrelsen beräknat vad dessa skillnader betyder för överlevnaden.

De socioekonomiska skillnaderna var ännu större än de regionala när det gällde observerad och hypotetisk överdödlighet för kvinnor som fick sin bröstcancerdiagnos under åren 2005-2009. Enligt den statistiska beräkningen skulle 153 färre kvinnor ha avlidit inom fem år efter diagnosen om alla socioekonomiska grupper hade haft samma låga överdödlighet i bröstcancer som kvinnorna i den högsta socioekonomiska gruppen.

– Det kan finnas flera orsaker till dessa skillnader, säger Jonas Bergh. Högutbildade kvinnor föder i regel barn senare i livet, vilket är en riskfaktor för att få bröstcancer. Att de har bättre prognos kan delvis bero på att de i högre utsträckning deltar i mammografiscreeningen så att deras tumörer upptäcks relativt tidigt. De kan också vara mer benägna att efterfråga bästa behandling, och de har ofta god övrig hälsa så att de tål mer aggressiv terapi.

### NY LAG STÄRKER CANCERPATIENTERS RÄTTIGHETER

Hur ska man då uppnå en mer jämlik bröstcancervård, såväl regionalt som socialt? Enligt Jonas Bergh behöver utbildningen av läkare och informationen till allmänheten förbättras, och transparensen i landstingen måste öka. Han är mycket positiv till den nya lag om second opinion som trädde i kraft i januari 2015. Sedan 1997 har det funnits en lag om möjlighet till second opinion, men i den nya lagtexten har formuleringarna skärpts och patienternas rättigheter stärkts.

Enligt den nya lagen kan patienter som har en livshotande eller särskilt allvarlig sjukdom, exempelvis cancer, begära en second opinion i valfritt landsting. Om den nya medicinska bedömningen resulterar i ett alternativt behandlingsförslag ska patienten också kunna få den behandlingen, förutsatt att den står i överensstämmelse med vetenskap och beprövad erfarenhet och att kostnaderna med hänsyn till sjukdomstillståndet framstår som befogade. Det landsting där patienten är folkbokförd ska stå för behandlingens kostnader.

– För cancerpatienter är det här en mycket bra reform som gör att man inte längre är helt beroende av sjukvården i det egna landstinget, vilket på sikt kan bidra till att utjämna regionala skillnader, kommenterar Jonas Bergh. Lagen omfattar i princip all öppenvård för cancersjukdomar. Samtidigt som den innebär stora fördelar för patienterna kan den förstås också leda till att trycket ökar på redan hårt belastade specialkliniker. Här på Karolinska universitetssjukhuset har vi redan noterat en tydlig förändring sedan lagen trädde i kraft.

### STÖRRE MEN FÄRRE ENHETER FÖR SPECIALISERAD CANCERVÅRD

Jonas Bergh förespråkar också större men färre cancerenheter:

– En internationell trend är att ett cancercentrum, Comprehensive Cancer Center, bör ha ett befolkningsunderlag på ett par miljoner människor för att det ska kunna upprätthålla önskvärd kvalitet. I Sverige skulle det alltså behövas ungefär fem sådana cancercentra. Jag är minst sagt kritisk till det politiska förslaget som lagts fram om att dela upp cancer vården i Stockholm i flera mindre enheter, ett förslag som också har fått massiv kritik av flera tunga remissinstanser.

– En anledning till att cancer vården behöver vara relativt centraliserad är att nya forskningsrön genereras i allt snabbare takt, fortsätter Jonas Bergh. Nu har vi med hjälp av bland annat moderna genetiska analyser möjlighet att individuellt anpassa behandlingen på ett helt annat sätt än tidigare. Det finns minst ett tiotal olika varianter av bröstcancer, och de mest avancerade genanalyserna som ger värdefull diagnostisk, behandlingsmässig och prognostisk information finns inte på så många ställen i vårt land.

– Jag anser att alla som drabbas av bröstcancer, eller någon annan cancersjukdom, bör få "strömma igenom" ett sådant cancercentrum för att få tillgång till den modernaste diagnostiken och terapin. En stor del av behandlingen, eftervården och rehabiliteringen kan sedan ske på hemsjukhusen.

### ALLT VANLIGARE MED EKONOMISKA DISKUSSIONER

Jonas Bergh ifrågasätter om det verkligen behövs så många som 21 landsting i vårt land som bara har cirka tio miljoner invånare.



– Jag tror att färre och större landsting skulle bidra till att utjämna de regionala skillnaderna, säger han. Sedan år 2002 drivs de norska sjukhusen av staten, och min uppfattning är att det bidrar till en mer jämlik vård. Årminstone de svenska universitetssjukhusen borde vara statliga, så som Akademiska sjukhuset och Karolinska sjukhuset tidigare var. Men tyvärr verkar inte staten beredd att ta ett större ansvar för sjukvården och ta på sig den uppgiften.

Jonas Bergh upprörs över att diskussionen om ekonomiska aspekter på sjukvården har blivit alltmer framträdande.

– Alla människor med svåra sjukdomar borde få tillgång till de bästa läkemedlen och behandlingsmetoderna, säger han. Vi som arbetar inom cancervården vet att det ibland sker små mirakel, och alla patienter måste få likvärdiga chanser. Det är till exempel absurt att förskrivningen av vissa viktiga läkemedel mot spridd bröstcancer varierar så kraftigt mellan olika vårdgivare. Om politiker och andra beslutsfattare verkligen anser att det blir för dyrt att använda de bästa bröstcancermedicinerna så bör man kräva att de offentligt tar denna diskussion och ärligt och renhårt redovisar sina ståndpunkter.

– Det har också skett en obehaglig förändring inom läkarkåren, fortsätter Jonas Bergh. Förr var det knappt någon inom professionen som offentligt talade om kostnader för exempel-

vis läkemedel, men nu har det blivit vanligt med diskussioner om ekonomiska faktorer även i mer medicinska sammanhang. Jag tycker att man börjar i fel ände när man fokuserar på kostnaderna för nya mediciner. Istället borde man utgå ifrån vilka medicinska effekter de nya läkemedlen har och vilken betydelse de kan ha för patienterna. Först när den analysen är gjord kan man ta en öppen diskussion om prioriteringar. Hur mycket anser vi att bästa möjliga cancervård ska få kosta, och hur mycket ska den få kosta i relation till andra områden i samhället?

*Fotnot: De som vill fördjupa sig i modern behandling av bröstcancer rekommenderas att studera "Bröstcancer, Nationellt vårdprogram, Regionala Cancercentrum i Samverkan, November 2014", 300 s (<http://www.cancercentrum.se/>). Det är en imponerande kunskapskälla som täcker alla aspekter av sjukdomen. Varje avsnitt avslutas med översiktliga sammanfattningar och evidensgraderade behandlingsrekommendationer. IAN*

ANDERS NYSTRAND, LEG LÄKARE OCH FRILANSSKRIBENT  
FOTO: HARALD JOHANSSON



She has ovarian cancer.  
**TEST HER**  
for BRCAm  
**TREAT HER**  
with Lynparza (olaparib)

If she has BRCAm platinum-sensitive relapsed ovarian cancer

Lynparza has a proven, statistically significant benefit in the maintenance setting for BRCA mutated (BRCAm) platinum-sensitive relapsed high-grade serous ovarian cancer patients with a median progression-free survival (PFS) of 11.2 months vs 4.3 months with placebo (HR=0.18; 95% CI 0.10 - 0.31; P<0.0001).<sup>1</sup>

Test all your patients with ovarian cancer for BRCAm to find those who may benefit from extended PFS with Lynparza.

Ref 1. Ledermann J et al. The Lancet Oncology 2014;15(8):852-861

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

**Lynparza** (olaparib) Rx. F. Övriga antineoplastiska läkemedel, PARP-hämmare. ATC-kod: L01XX46 Hård kapsel 50mg.  
**Indikation:** Lynparza är indicerat som monoterapi för underhållsbehandling av vuxna patienter med platinumkänslig recidiverande BRCA-muterad (germline och/eller somatisk) högggradig serös epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer och som är i respons (komplett eller partiell) efter platinumbaserad cytostatikabehandling. Patienterna måste ha en bekräftad BRCA (breast cancer susceptibility)-mutation (antingen i köns-celler eller i tumören) innan behandling med Lynparza sätts in. BRCA-mutationsstatus ska fastställas av ett rutinerat laboratorium med en validerad testmetod. För information om kontraindikation, biverkning, försiktighet och dosering se [www.fass.se](http://www.fass.se). Datum för senaste översyn av produktresumén: december, 2014. För övrig information och pris se [www.fass.se](http://www.fass.se). AstraZeneca AB, 151 85 Södertälje, tel: 08 - 553 260 00

**Lynparza**<sup>TM</sup>  
olaparib  
capsules 50 mg