





Hur kan precisionsmedicin tillämpas på bröstcancer?



Hur kan precisionsmedicin användas för att göra diagnostik, prognostisering och behandling av bröstcancer alltmer träffsäker – idag och inom den närmaste tioårsperioden? Det var temat för ett seminarium som hölls i Göteborg den 3 oktober 2018 under ledning av Ana Bosch, onkolog och forskare vid Lunds universitet och Jonas Bergh, professor och överläkare vid Karolinska Universitetssjukhuset.

Moderatorerna konstaterade inledningsvis att utvecklingen inom bröstcancerområdet går mycket snabbt, inte minst inom den translationella forskningen. Väsentliga rön från grundforskningen och kliniska prövningar omsätts allt snabbare i nya diagnostiska och terapeutiska tillämpningar, och det är därför mycket svårt att sja om vilka genombrott vi kan förvänta oss inom den närmaste framtiden.

Linda Lindström, docent och gruppleddare vid Institutionen för biovetenskaper och näringslära, Karolinska Institutet, redogjorde för sin forskning om östrogen-receptorns heterogenitet. Hon betonade att bröstcancer i många avseenden är en heterogen sjukdom, till exempel när det gäller tumöraggressivitet, långtidsrisk för metastaser och hur östrogenreceptorn (ER) uttrycks i tumörerna. Hon listade några tumörkaraktistika som är viktiga för långtidsöverlevnaden hos kvinnor med bröstcancer.



Ana Bosch ledde seminariet tillsammans med Jonas Bergh.

••• bröstcancer

Lymfkörtelstatus vid diagnosen är en avgörande faktor. Linda Lindström refererade en meta-analys¹ av 88 studier med sammanlagt 62 923 kvinnor med ER-positiv bröstcancer. De hade alla fått endokrin behandling i fem år och var sjukdomsfria när den avslutades. Resultaten visade bland annat att risken att inom 20 år drabbas av fjärrmetastaser var mer än dubbelt så hög för de som vid diagnosen hade 4–9 lymfkörtelmetastaser (N4-9) än för de som inte hade någon lymfkörtelspridning alls (N0).

ULTRALÅG RISK – TRÖSKELVÄRDE

Tack vare mammografi-screeningen upptäcks allt fler bröstcancer i tidigt skede, men det medför också en ökning av andelen patienter som har långsamväxande tumörer med god prognos. Om man tidigt kunde identifiera sådan bröstcancer som innebär mycket låg risk för metastasering skulle en hel del överbehandling kunna undvikas.

I en studie² användes testet MammaPrint, som mäter uttrycket av 70 gener, med huvudsyftet att identifiera bröstcancer där risken för återfall och spridning inom 20 år är mycket liten. Med MammaPrint analyserades prover från primärtumörerna hos kvinnor som deltagit i studien Stockholm tamoxifen (STO-3) mellan år 1976 och 1990. Kvinnorna, som alla var lymfkörtelnegativa, hade behandlats med mastektomi eller bröstbevarande kirurgi plus strålbehandling och sedan i två år fått antingen tamoxifen eller ingen systemisk behandling alls.

Därefter randomiserades de 652 kvinnor som inte fått något återfall till antingen ytterligare tre års behandling med tamoxifen eller ingen behandling. Enligt MammaPrint-testerna av de tidiga preparaten klassificerades 42 procent av bröstcancerarna som högrisk och 58 procent som lågrisk, varav 15 procent (98 av 652) bedömdes som ultralåg risk. Denna ”retrospektiva” analys jämfördes sedan med det verkliga utfallet efter 20 års uppföljning.

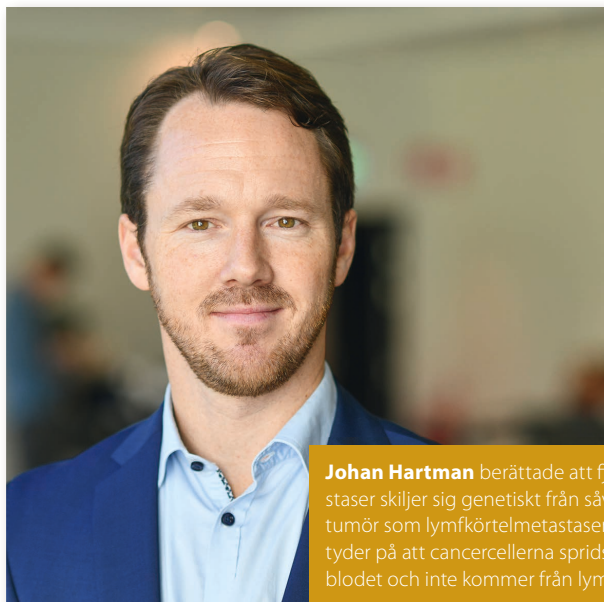
Resultaten visade att den bröstcancerspecifika överlevnaden efter 20 år var klart högst i gruppen med ultralåg risk, 97 procent för de som behandlats med tamoxifen respektive 94 procent för de som inte fått någon behandling. Linda Lindström, som är studiens sisteförfattare, konkluderade att tröskelvärdet för ultralåg risk enligt MammaPrint är en bra prediktor för god prognos samt att testet kan identifiera kvinnor som har synnerligen låg risk att på lång sikt avlida i sin bröstcancer efter enbart kirurgisk behandling.

ÖKAD ER-HETEROGENITET FÖRSÄMRAR ÖVERLEVNADEN

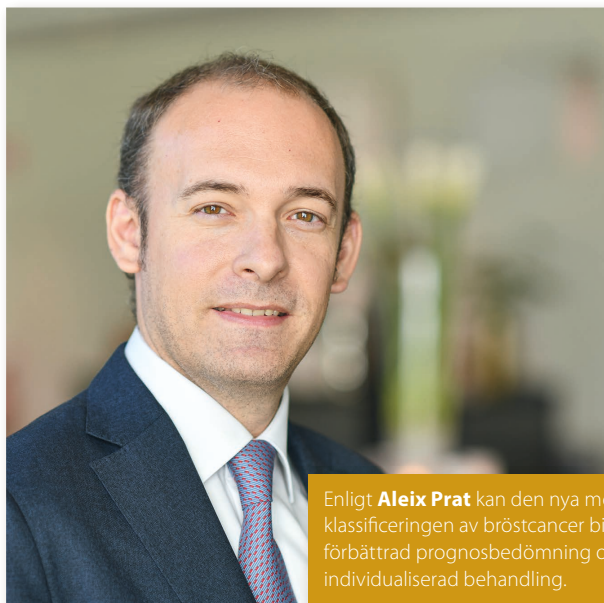
Långtidsuppföljningar av exempelvis STO-3 visar att kvinnor med ER-positiv bröstcancer har en kontinuerligt ökande risk för återfall och metastasering även efter 20–25 år, men denna risk är mindre för de som fått endokrin behandling. När sjukdomen progredierar kan cancercellernas karakteristika förändras; Linda Lindström påpekade att hos en tredjedel av bröstcancertumörerna skiftar östrogenreceptor-statusen vid tumörprogression³. Detta har betydelse för prognosen, överlevnaden är sämst för de kvinnor som förlorar ER-positiviteten och för de som är ER-negativa både i primärtumör och metastaser.



Linda Lindström konstaterade att hög intratumör-heterogenitet i östrogenreceptorn är förenad med sämre prognos vid hormonpositiv bröstcancer.



Johan Hartman berättade att fjärrmetastaser skiljer sig genetiskt från såväl primärtumör som lymfkörtelmetastaser, vilket tyder på att cancercellerna sprids direkt till blodet och inte kommer från lymfkörtlarna.



Enligt Aleix Prat kan den nya molekylära klassificeringen av bröstcancer bidra till förbättrad prognosbedömning och mer individualiserad behandling.

I en nyligen publicerad studie⁴ analyserades sambandet mellan intratumör-heterogenitet hos östrogenreceptorn och risken att avlida i bröstcancer på lång sikt, inom 25 år. I studien ingick postmenopausala kvinnor med lymfkörtelnegativ ER-positiv bröstcancer från STO-3. Kvinnornas tumörer klassificerades med avseende på bland annat hög eller låg heterogenitet hos cancercellernas ER. Resultaten visade att kvinnor med hög intratumör-ER-heterogenitet hade dubbelt så hög risk att avlida inom 25 år jämfört med patienter som hade låg intratumör-ER-heterogenitet. Detta gällde även patienter med bröstcancer av subtypen luminal A, som generellt anses ha god prognos.

Ingen av de övriga tumörmarkörer som analyserades visade något statistiskt samband med ER-heterogenitet. Forskarnas slutsats var att intratumör-heterogenitet hos östrogenreceptorn är en oberoende prognostisk faktor på lång sikt. Enligt Linda Lindström kan rutinmässig mätning av intratumör-ER-heterogenitet identifiera patienter med hög risk för dödlig bröstcancer på lång sikt och komma att förändra den kliniska handläggningen av framför allt luminal A-patienter.

BETYDELSEN AV GENETISK HETEROGENITET I METASTASER

Johan Hartman, docent och forskare vid Institutionen för onkologi-patologi, Karolinska Institutet, talade om betydelsen av den genetiska heterogeniteten i metastaser. Han konstaterade att mycket tyder på att bröstcancerdrivande genetiska händelser inträffar tidigt, redan i stadiet DCIS (ductal carcinoma in situ), och att påföljande mutationer kan leda till omfattande klonal evolution. Hög genetisk heterogenitet i primärtumören är också förenad med sämre prognos⁵.

För att metastaser ska utvecklas krävs omfattande genetiska förändringar i cancercellen och många av dessa mutationer ses inte i primärtumören⁶. Johan Hartman presenterade analyser som visar att en del av de metastatiska klonerna är mer genetiskt lika varandra än primärtumören. Intressant nog visade sig fjärrmetastaser inte vara genetiskt relaterade till lymfkörtelmetastaserna, vilket tyder på att cancercellerna sprids direkt till blodet och inte kommer från lymfkörtlarna⁷. Det är stor genetisk variation mellan primärtumören och motsvarande metastaser; ungefär hälften av mutationerna är unika för metastaserna.

Kunskap om den genetiska heterogeniteten i metastaser kan användas för att förutsäga cancercellernas känslighet för olika läkemedel. Johan Hartman gav exempel på en rad metoder som kan användas för att screena olika substansers effektivitet mot bröstcancerceller med skiftande mutationer. Han presenterade en lista på mer än 50 olika cancerläkemedel som kan testas i sådan screening. Men heterogenitet hos bröstcancertumörer förekommer på många nivåer, och Johan Hartman summerade att det behövs betydligt mer data innan man till fullo förstår vilken betydelse som heterogeniteten har för effekten av olika behandlingar.

NYA MOLEKYLÄRA SUBTYPER AV BRÖSTCANCER

Dr Aleix Prat, chef för den medicinsk-onkologiska avdelningen vid Hospital Clinic i Barcelona och docent vid Barcelona universitet, talade om hur man kan använda olika

verktyg för att på bästa sätt identifiera kliniskt relevanta typer av bröstcancer. Han konstaterade att de snabba framstegen inom genforskningen, till exempel ”gene-expression profiling”, avsevärt har ökat kunskaperna om bröstcancersjukdomarnas biologi. Det medför bland annat att klassificeringen av olika former av bröstcancer blir alltmer komplex och att man nu kan identifiera en mängd olika molekyllära subtyper av bröstcancer⁸.

De nya metoderna kan också användas för att bättre förutsäga patienternas prognos och effekten av olika typer av behandlingar^{9,10}. Enligt Aleix Prat ger den molekyllärgenetiska profileringen kliniskt relevant information om tumörernas inneboende egenskaper som går långt utöver det som kan uppnås med de histologiska/patologiska analyser som ligger till grund för den traditionella klassifikationen.

Aleix Prat redogjorde bland annat för en prognostisk modell där man använder en kombination av kliniska data, gen-testet PAM50 (Prosigna) och SingleGeneExpression för att beräkna den progressionsfria överlevnaden (PFS). Ett syfte är att identifiera undergrupper av bröstcancerpatienter som har mycket god prognos med enbart endokrin terapi respektive HER2-blockad och som i framtiden kanske skulle kunna slippa gå igenom den tuffa cytostatikabehandlingen.

KLINISKA IMPLIKATIONER AV MOLEKYLÄR KLASSIFICERING

Aleix Prat refererade den studie¹¹ som för första gången avslöjade ett samband mellan molekyllär subtyp och kliniskt förlopp hos kvinnor som fick första linjens behandling mot metastaserande hormonreceptorpositiv bröstcancer. I studien ingick 644 kvinnor med HER2-negativ och 157 kvinnor med HER2-positiv sjukdom. Median-PFS varierade bland kvinnorna med de HER2-negativa molekyllära subtyperna: luminal A 16,9 månader, luminal B 11 månader, HER2-enriched (HER2-E) 4,7 månader och basal-like 4,1 månader. Median-OS (overall survival) följde samma mönster: 45, 37, 16 respektive 23 månader för de fyra ovan nämnda subgrupperna.

Det visade sig att kvinnor med HER2-negativ men HER2-E sjukdom hade stor nytta av behandling med både letrozol och EGFR/HER2-hämmaren lapatinib. Median-PFS för de med denna subtyp som fick både letrozol och lapatinib var 6,5 månader jämfört med endast 2,6 månader för de som fick letrozol plus placebo. För de övriga molekyllära subgrupperna med hormonreceptorpositiv bröstcancer var det ingen skillnad i progressionsfri överlevnad mellan lapatinib- respektive placebo-armarna. Forskarnas slutsats blev att kvinnor med hormonreceptorpositiv och HER2-negativ sjukdom med en HER2-E profil kan ha nytta av lapatinib i kombination med endokrin terapi.

Aleix Prat hänvisade också till en färsk översiktsartikel¹² där forskarna, baserat på 32 studier med totalt 13 091 prover, sammanfattar de hittillsvarande kliniska implikationerna av den nya molekyllära bröstcancerklassifikationen, som är tämligen komplex. Där noteras bland annat att hormonreceptorpositiva HER2-negativa icke-luminala subtyper har associerats med östrogen-oberoende, känslighet för kemoterapi, resistens mot CDK4/6-inhibition och dålig prognos. EGFR/HER2-tyrosinkinashämmare som lapati-

nib kan vara av värde för kvinnor med subtypen HER2-E som är hormonreceptorpositiv och HER2-negativ. Den HER2-E-subtyp som är både hormonreceptorpositiv och HER2-positiv har associerats med känslighet för anti-HER2-terapi och kemoterapi men resistens mot CDK4/6-inhibition.

HUR KAN ENDOKRIN RESISTENS MOTVERKAS?

Per-Eystein Lønning, professor vid Bergens universitet och överläkare vid Haukeland University Hospital, diskuterade resistens mot endokrin behandling och hur den kan motverkas. Numera vet man bland annat att anti-HER2-läkemedel, inhibitorer av signalvägarna PI3K och mTOR samt CDK4/6-hämmare förstärker effekten av hormonell terapi. Mekanismerna är inte helt klarlagda, men en bidragande faktor anses vara att de olika signalvägarna delvis är integrerade med varandra.

Per-Eystein Lønning påpekade att metoder som RNA-sekvensering, whole-genome sequencing (WGS) och whole-exome sequencing (WES) har visat att det genomiska landskapet när det gäller endokrinresistent avancerad bröstcancer är mycket komplext. En rad mutationer i östrogenreceptorn i såväl primärtumörer som metastaser kan bidra till att resistens utvecklas mot endokrin behandling¹³, och en del av mutationerna anses uppstå som en följd av den hormonella terapin¹⁴. Även faktorer som östrogenkoncentration och hormonets bindning till receptorn anses ha betydelse¹⁵.

I en nyligen publicerad studie¹⁶ gensekvenserades 1 918 bröstcancrar, däribland 1 501 hormonreceptorpositiva tumörer, där forskarna hade detaljerad information om behandling och kliniskt förlopp. I 692 tumörer som utsatts för endokrin terapi identifierades ökat antal förändringar i gener som ingår i signalvägen MAPK (mitogen-activated protein kinase) samt i östrogenreceptorns transkriptionsmaskineri. Aktiverande ERBB2-mutationer och NF1-mutationer som leder till förlust av funktionen var mer än dubbelt så vanliga i endokrinresistenta tumörer. Man fann även ökat antal förändringar i andra gener i MAPK-signalvägen (bland annat EGFR och KRAS) och i gener som reglerar östrogenreceptorns transkription (MYC, CTCF, FOXA1 och TBX3). Sammanlagt förekom dessa förändringar i 22 procent av tumörerna, och de hade klart samband med kortare tids respons och försämrad effekt av den följande hormonella terapin.

EPIGENETIK OCH KROMOSOMFÖRÄNDRINGAR

En annan färsk studie¹⁷ fokuserade på betydelsen av epigenetiska faktorer. Forskarna analyserade det så kallade epigenomet i prover från 47 primära och metastaserande östrogenreceptorpositiva bröstcancrar. De identifierade centrala regulatoriska molekyler som var vanliga bland patienterna och fann att transkriptionsfaktorn YY1 hade en nyckelroll. Den var avgörande för östrogenreceptorns transkriptionsaktivitet som gynnar tumörtillväxt hos de flesta tumörer av luminal typ.

YY1 bidrog också till uttryck av gener som förmedlade resistens mot hormonell behandling. Forskarna kunde även konstatera att endokrin terapi selekterar fram kloner som är



Per-Eystein Lønning sade att såväl mutationer, epigenetiska mekanismer som kromosomförändringar bidrar till resistensutveckling mot endokrin terapi.



Johan Lundin redovisade forskningsresultat som tyder på att artificiell intelligens, algoritmer baserade på djupinlärning, kommer att få stor betydelse för framtida diagnostik och prognosbedömning vid bland annat bröstcancer.

underrepresenterade vid diagnosen. Deras slutsats blev att epigenetiska mekanismer signifikant bidrar till den tumörheterogenitet som utvecklas när bröstcancerpatienter får systemisk behandling.

Per-Eysten Lønning påpekade att även andra mekanismer än mutationer och epigenetiska faktorer har betydelse. I en studie¹⁸ visades att kromosomförändringar är vanliga i humana bröstcancrar genom. Flera typer av rearrangemang förekommer, men enligt forskarna är så kallade tandemduplikationer särskilt vanliga i vissa tumörtyper, vilket kan tyda på defekter i exempelvis DNA-reparationen.

ARTIFICIELL INTELLIGENS FÖR BILD- OCH VÄVNADSANALYSER

Johan Lundin, forskningsdirektör vid Institutet för molekylär medicin i Finland (FIMM), Helsingfors och professor vid Institutionen för folkhälsovetenskap, Karolinska Institutet, talade om hur artificiell intelligens (AI) kan användas

för vävnadsanalys, diagnostisering och prognosbedömning. Han inledde med att påminna om den revolution som bild-baserad AI redan har inneburit för vårt vardagsliv, exempelvis våra smartphones ansikts-igenkänning och indexering av foton. Med hjälp av så kallade neurala nätverk och djupinlärning kan AI-program numera med hög säkerhet känna igen objekt som kan se ut på många olika sätt men som tillhör samma kategori, exempelvis trappor, broar, katter och hundar.

År 2017 rapporterades att ett AI-program, AlphaGo, hade besegrat världsmästaren i spelet Go, som är mycket mer komplicerat än schack. Genom att lära sig drag från mänskliga experter och sedan spela ett mycket stort antal partier mot sig självt upptäckte programmet nya kreativa sätt att vinna på som inte någon människa tidigare gjort. Redan detta betraktades som ett stort AI-genombrott, men några månader senare publicerades en studie¹⁹ där det nya AI-programmet AlphaGo Zero hade besegrat AlphaGo med 100–0! Det mest anmärkningsvärda var att algoritmen för den nya överlägsna ”mästaren” AlphaGo Zero hade utvecklats enbart genom ”självinlärning”, helt utan mänsklig vägledning eller data från partier som människor spelat. Och detta i ett spel där människans kreativitet och intuition tidigare ansågs vara avgörande.

Enligt Johan Lundin kommer artificiell intelligens att få stor betydelse för all diagnostik där experterna gör en visuell tolkning av en bild, exempelvis inom radiologi, oftalmologi, dermatologi och patologi. Han refererade en studie²⁰ där man låtit ett AI-program av typen CNN (deep convolutional neural network) ”titta på” cirka 130 000 preparatbilder som representerade ett stort antal hudförändringar och hudsjukdomar. Man testade sedan programmet förmåga att skilja keratinocytkarcinom från benign seborroisk keratos respektive malignt melanom från benigna naevi. Programmet prestation jämfördes med 21 erfarna dermatologers bedömning, och för båda uppgifterna visade det sig att AI-programmets resultat var likvärdiga med de mänskliga experternas.

Johan Lundin nämnde också att den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA i juli 2018 godkände det första automatiska AI-baserade systemet för medicinsk diagnostik²¹. AI-programmet får användas inom primärvården för att tolka fotografier av ögonbotten för att diagnostisera diabetesretinopati och makulaödem. Johan Lundin förutspådde att AI-baserad bildanalys kommer att användas inom allt fler medicinska områden, till en början framför allt som ett komplement till patologernas visuella bedömningar. Några fördelar med automatiserad vävnadsanalys är att den blir mindre subjektiv, mer standardiserad och kvantitativ samt att den kan granska betydligt större delar av exempelvis en tumör. Han trodde inte att patologer kommer att ersättas, men de patologer som vägrar att använda AI kommer att få svårigheter i framtiden...

TRÄFFSÄKER PROGNOSTISERING AV BRÖSTCANCER MED AI?

Johan Lundins forskargrupp har bland annat utarbetat djupinlärnings-algoritmer för vävnadsanalyser i syfte att förutsäga prognosen vid colorektal cancer. I deras nyligen

publicerade studie²² testades systemet på prover från 420 patienter med colorektal cancer där data från det kliniska förloppet fanns tillgängliga. Det AI-baserade systemets klassificering av låg- respektive högrisk-patienter visade sig vara bättre än patologernas bedömning. Enligt forskarna tyder resultaten på att AI-djupinlärnings-tekniker kan extrahera mer prognostisk information från vävnadsprover från colorektal cancer än vad en erfaren mänsklig expert kan.

Forskargruppen arbetar även med AI-baserad prognostisering vid bröstcancer, och Johan Lundin presenterade några data som ännu inte publicerats. Ett djupinlärnings-system fick analysera ett litet vävnadsprov från tumörer och utifrån detta göra en prognostisk bedömning som jämfördes med ”facit”, det vill säga verkliga data om det kliniska förloppet för patienterna. AI-systemet kunde med hög säkerhet förutsäga både den sjukdomsfria överlevnaden (DSS) och den totala överlevnaden (OS) vid låg- respektive högrisk-bröstcancer. Det kunde också bedöma risken i olika subgrupper, exempelvis hos kvinnor med tumörer av grad 1, grad 2 eller grad 3 eller tumörer som var östrogenpositiva respektive östrogennegativa eller HER2-positiva respektive HER2-negativa.

Johan Lundin uttryckte själv viss förvåning över att djupinlärnings-systemet så bra kunde förutsäga prognosen bara genom att ”titta på” tumörvävnaden; han sade att man inte riktigt vet vad det är som systemet lär sig; det är lite av en ”black box”. Men uppenbarligen har AI-algoritmen (liksom AlphaGo Zero) förmåga att hitta nya vinnande strategier, i detta fall att upptäcka prognostiska kännetecken i bröstcancerproverna. Han betonade dock att algoritmens prestationer är helt beroende av att man kan ”mata” den med stora mängder aktuell klinisk information av hög kvalitet så att den ständigt kan träna upp sin förmåga. Johan Lundin summerade att framstegen inom djupinlärning har lett till AI-baserade metoder för vävnadsanalyser som har stor potential att förbättra diagnostik och prognostik vid cancer, vilket bland annat kan bidra till en mer individualiserad behandling av patienterna.

HUR SKA ALLA FÅ TILLGÅNG TILL DE NYA LÄKEMEDLEN?

Jonas Bergh, professor vid Institutionen för onkologi-patologi vid Karolinska Institutet och överläkare vid Karolinska Universitetssjukhuset, talade om hur nya forskningsrön och effektiva behandlingsmetoder på bästa sätt kan implementeras i sjukvården. Han inledde med två frågor: ”Hur kan man identifiera de bästa läkemedlen för varje enskild patient?” och ”Hur ska alla patienter få tillgång till de bästa läkemedlen?”

Jonas Bergh gav några exempel på hur viktiga rön inom preklinisk forskning har lett till stora förbättringar för många cancerpatienter. Mest aktuellt är 2018 års Nobelpris i medicin, som tilldelades James Allison och Tasuku Honjo för deras upptäcker som ledde fram till immunterapeutiska läkemedel som har inneburit ett genombrott och förlängt överlevnaden för framför allt patienter med metastaserande malignt melanom. Resultaten från en fas 3-studie²³ av totalt 945 patienter med avancerat malignt melanom visade att

den totala överlevnaden (OS) efter 36 månaders behandling var 58 procent för de som fått en kombination av både PD1-hämmaren nivolumab och CTLA4-hämmaren ipilimumab. För de som hade behandlats enbart med nivolumab var tre-årsöverlevnaden 52 procent, och för de som fått bara ipilimumab 34 procent. Resultaten var ännu bättre i den subgrupp som hade BRAF-mutationer; bland dessa patienter var OS efter 36 månader 68 procent för de som hade behandlats med både nivolumab och ipilimumab.

Försäljningen av dessa läkemedel varierar stort mellan olika sjukvårdsregioner i Sverige, och Jonas Bergh visade statistik som tyder på att dödligheten i malignt melanom är lägst där användningen är högst. Det spelar alltså roll om patienter får eller inte får tillgång till nya effektiva läkemedel (som i detta fall dessutom har Nobelprisbelönats).

Jonas Bergh nämnde också att PD1-hämmaren pembrolizumab i en fas 3-studie²⁴ visat lovande resultat vid neoadjuvant behandling av invasiv bröstcancer. Pembrolizumab gavs som tillägg till standardbehandling med paklitaxel, och effekten var särskilt god vid trippelnegativ bröstcancer: hela 60 procent uppnådde patologisk komplett respons (pCR) jämfört med 20 procent för de som enbart fick paklitaxel. Motsvarande siffror för kvinnor med hormonreceptorpositiv men HER2-negativ invasiv bröstcancer var 34 respektive 13 procent.

ANTI-HER2-BEHANDLING OCH CDK4/6-HÄMMARE

Jonas Bergh sammanfattade de stora framgångar som under de senaste årtiondena har skett i behandlingen av metastaserande HER2-positiv bröstcancer, tack vare läkemedel som trastuzumab, lapatinib, pertuzumab och trastuzumab-emtasin. Han refererade en metaanalys²⁵ av 36 studier med sammanlagt 5 768 kvinnor med HER2-positiv bröstcancer som fått neoadjuvant behandling. Patologisk komplett respons var starkt associerad med förlängd överlevnad, och pCR är numera en etablerad så kallad surrogatmarkör för exempelvis händelsefri överlevnad (EFS, event-free survival).

Även här presenterade Jonas Bergh statistik över hur försäljningen av anti-HER2-läkemedel varierar mellan olika regioner i Sverige och att hög användning av läkemedlen är associerad med lägre dödlighet i bröstcancer. Han pekade också på regionala skillnader i förskrivningen av CDK4/6-hämmaren palbociclib och konstaterade att användningen av CDK4/6-hämmare är 4–5 gånger större i Norge och Danmark än i Sverige.

Enligt Jonas Bergh har det länge varit så att det i vissa regioner i Sverige dröjer lång tid innan man tar till sig medicinska innovationer och börjar använda nya effektiva läkemedel. Så var exempelvis fallet med anti-östrogeten tamoxifen på 1980-talet, och senare var det på vissa håll trögt innan den adjuvanta behandlingen av bröstcancer slog igenom. Han ansåg att detta delvis beror på att vi i vårt land har en tradition av lite överdriven försiktighet och skepticism mot nya läkemedel.

Men mer betydelsefullt är hur vår sjukvård är organiserad. Enligt Jonas Bergh hamnar Socialstyrelsens vårdprogram och riktlinjer om vad som är den bästa behandlingen i konflikt med landstingens och de lokala politikernas strä-

van att begränsa kostnaderna för att hålla sina budgetar. Och kostnaderna för nya läkemedel är ett stort problem. Han påpekade att Sverige, Tyskland och Österrike är de länder som betalar de högsta priserna för läkemedel i Europa och nämnde att sjukvården i vissa länder bara betalar cirka hälften av det pris som läkemedelsföretagen begär. Jonas Bergh efterlyste bättre samarbete med övriga Europa och åtgärder som leder till att alla patienter kan få tillgång till moderna läkemedel och bästa möjliga behandling.

Fotnot: Det vetenskapliga programmet för "Precision medicine today and in ten years time, with focus on breast cancer" utformades av Ana Bosch och Jonas Bergh, och seminariet genomfördes med ekonomiskt stöd av Roche.

REFERENSER:

1. Pan H et al. N Engl J Med 2017; 377:1836-46
2. Esserman LJ, Lindström L et al. JAMA Oncol 2017, Nov 1, 3(11):1503-1510
3. Lindström L, Bergh J et al. Journal of Clinical Oncology 2012; 30(21):2601-8
4. Lindström L et al. Journal National Cancer Institutet 2018; 110(7): 726-33
5. Pereira B, et al. Nat Com June 2016; 7: 11479
6. Yates LR, Loenning PE et al, Cancer Cell 2017; 32(2): 169-84
7. Ullah I et al. J Clin Invest 2018; 128(4): 1355-70
8. Prat A et al. Breast 2015; Suppl 2:S26-35
9. Cejalvo J et al. Cancer Treatment Rev 2018; 67: 63-70
10. Prat A et al. Clin Cancer Res 2016; 22(3): 560-6
11. Prat A et al. JAMA Oncology 2016; 2(10): 1287-94
12. Cejalvo J et al. Cancer Treat Rev 2018; 67:63-70
13. Segal CV et al. Clin Cancer Res 2014; 20(7): 1724-6
14. Yates LR et al. Cancer Cell 2017; 32(2): 169-84
15. Loenning PE et al. Clin Cancer Res 2011; 17: 4948-58
16. Razavi P et al. Cancer Cell 2018; 34(3): 427-38
17. Patten DK et al. Nature Med 2018; 24(9): 1469-80
18. Stephens PJ et al. Nature 2009; 462: 1005-10
19. Silver D et al. Nature 2017; 550(7676): 354-9
20. Esteva A et al. Nature 2017; 542: 115-8
21. Abràmoff MD et al. npj Digital Medicine 2018; 1: 39
22. Bychkov D et al. Scientific Reports 2018; 8(1): 3395
23. Wolchok JD et al. N Engl J Med 2017; 377(14): 1345-56
24. Nanda R et al. Journal of Clinical Oncology 2017; 35.15, suppl 506
25. Broglio KR et al. JAMA Oncol 2016; 2(6): 751-60

TEXT: ANDERS NYSTRAND, LEG LÄKARE
OCH FRILANSSKRIBENT
FOTO: JAN TORBJÖRNSSON

