



När Kicki Waller i alldeles för ung ålder gick bort i bröstcancer för över 30 år sedan föddes en vilja att påverka och förbättra bröstcancer vården i Sverige. Till hennes minne instiftades en fond som sedan dess årligen bjuder in till ett bröstcancermöte där läkare, forskare och patientrepresentanter kan mötas för att utbyta kunskap och idéer med målet att förbättra diagnostik, behandling och livskvalitet för Sveriges bröstcancerpatienter.

Kicki Waller-mötet

Ivåras hölls det traditionsenliga Kicki Waller-mötet i Åre, där fonden och styrelsen under tre inspirerande dagar samlade över 70 bröstcancer-versedsamma deltagare från hela landet. Med stort engagemang diskuterades fem högaktuella bröstcancer-teman: lobulär bröstcancer (ILC), AI och mammografi, marginaler vid bröstcancerkirurgi, uppföljning och kontrollprogram samt immunterapi för bröstcancer.

Lobulär bröstcancer

Årets första temablock belyste invasiv lobulär cancer (ILC), den näst vanligaste formen av invasiv bröstcancer (BC). Föreläsarna Johan Hartman (patolog, Karolinska), Joakim Ramos (radiolog, Västerås) och Ulrik Narbe (onkolog, Lund), beskrev ILC som diagnostiskt utmanande på grund av sin infiltrativa och glesa växt med otydliga tumörgränser, kopplade till förlust av proteinet

E-cadherin som är avgörande för cell-cell-adhesion. Detta leder till svårigheter vid både histologisk och radiologisk bedömning, med risk för understaging och ett ökat behov av kontrastförstärkt mammografi, menar Hartman och Ramos.

Majoriteten av ILC är ER-positiva och ofta av Luminal A-subtyp. Genexpressionsanalyser indikerar i många fall låg risk för återfall. ILC svarar ofta dåligt på neoadjuvant cytostatika (NACT) med få patienter som uppnår patologisk komplett respons (pCR), medan endokrin behandling ofta är en effektiv och väl tolererad behandlingsstrategi, säger Narbe.

Kicki Waller Memorial Lecture och immunterapi inom bröstcancer

Årets hedersgästföreläsare var Professor Peter Schmid, Barts Cancer Institute i London, en av världens ledande



i Åre 2025

forskare inom immunterapi (IO) vid BC. Schmid har lett flera av de stora kliniska studierna inom området för IO och trippelnegativ bröstcancer (TNBC), bland annat den kända randomiserade fas III-studien KEYNOTE-522 (KN522), och han ses därmed som en av de ledande forskarna inom området. Under sin föreläsning "The role of immunotherapy in breast cancer" beskrev Schmid immunterapins utveckling fram till dagens etablerade behandlingar vilka fått en central roll vid TNBC. Föreläsningen kompletterades av Henrik Lindman (onkolog, Akademiska), Johan Hartman (patolog, Karolinska) och Antonios Valachis (onkolog, Örebro) som satte resultaten i en svensk kontext.

IO är en behandlingsform där man aktiverar immunsystemets T-celler som initierar en immunologisk attack mot tumören. Behandlingen är en framgångsaga i många fall men långt ifrån effektiv för alla

bröstcancerformer. BC omfattar ett brett spektrum av immunologiska fenotyper; från tumörer med både hög tumörmutationsbörda och riklig infiltration av tumörinfiltrerande lymfocyter, till tumörer med så kallade "immunologiska öknar" som saknar omfattande immunaktivitet. TNBC kännetecknas oftast av hög immunogenicitet där IO är en etablerad behandling av sjukdomen, särskilt i kombination med kemoterapi. Flertalet kliniska studier har för både tidig och spridd TNBC påvisat gynnsamma resultat för progressionsfri överlevnad, total överlevnad och en högre pCR-frekvens vid behandling med IO.

År 2012 godkändes de första IO i Sverige, och kom snart att revolutionera behandlingen av flertalet svårbehandlade cancerdiagnoser. I det nationella vårdprogrammet (NVP) för BC finns idag tydliga riktlinjer för hur onkologisk IO bör användas vid behandling av TNBC.

TNBC tenderar att uttrycka PD-L1, ett immundämpande protein som aktiveras när det binder till PD-1, en receptor på immunförsvarets T-celler. IO:n pembrolizumab, en så kallad checkpoint-inhibitor, binder till PD-1 och blockerar därmed dess bindning till PD-L1, vilket resulterar i en immunologisk aktivering.

KN522-studien resulterade i ett behandlingsprotokoll för tidig TNBC där pembrolizumab i kombination med cytostatika rekommenderas till patienter som har indikation för preoperativ IO, och därefter som singelbehandling postoperativt oavsett om patienten har uppnått pCR eller ej. En utmaning med IO är att det saknas prediktiva biomarkörer för neoadjuvant behandling.

En annan utmaning är att behandlingen ibland ger svåra och irreversibla biverkningar, ofta av endokrin karaktär, vilket innebär att nyttan alltid måste vägas mot risken. För att belysa detta i en svensk kontext startades år 2024 en nationell audit på 12 svenska sjukhus, säger Valachis. Där undersöktes hur väl KN522-protokollet fungerar i praktiken, med fokus på pCR-frekvens, Residual Cancer Burden (RCB) score som är ett mått på eventuell kvarvarande tumör efter NACT, samt administreringsintervall för pembrolizumab (var tredje vs sjätte vecka) och med fokus på patienternas mående. Audit-resultaten visade att pCR-frekvensen generellt var något lägre än i KN522, och att fler patienter hade måttlig kvarvarande tumörvävnad (RCB 2-score). Allvarliga biverkningar rapporterades också i högre utsträckning än i KN522.

Intressant nog sågs en skillnad mellan administreringsintervallen: patienter som fick pembrolizumab var tredje vecka hade högre pCR-frekvens än de som fick var sjätte vecka. Detta väcker viktiga frågor om doseringsstrategier och hur man framöver bäst kan balansera effektivitet mot toxicitet för pembrolizumab-behandling i svensk bröstcancervård.

AI i svensk mammografiscreening

Radiologerna Sophia Zackrisson (Lund), Karin Dem-

brower (S:t Görans) och Fredrik Strand (Karolinska) presenterade det senaste inom AI i svensk mammografiscreening.

Trots Sveriges standardiserade och populationsövergripande screeningprogram för BC med hög deltagarfrekvens och låg andel återkallningar finns ett tydligt kliniskt behov att avlasta bristen på bröstradiologer, vilket gjort oss världsledande i införandet av AI som stöd i screeningprogrammet.

Studier visar att AI som tredje granskare eller i kombination med en radiolog kan bibehålla eller till och med förbättra cancerdetektionen utan att öka återkallningsfrekvensen, samtidigt som radiologernas arbetsbörda minskar med upp till 50%, säger Zackrisson.

ScreenTrustMRI var en riskprediktionsstudie som visade att AI kan identifiera kvinnor med en hög risk för cancer trots normal mammografi. Genom kompletterande MR-undersökning för de som valts ut av AI, kunde maligna fynd hos en stor andel av dessa individer hittas långt innan de annars skulle diagnosticerats via screening eller symptom, säger Strand, PI bakom studien. ScreenTrustCAD, en annan studie som jämförde olika screeningmetoder, visade att AI ensam uppnår minst lika god cancerupptäckt som standardförfarandet med två radiologer, och till och med något bättre när AI:n kombinerades med en radiolog.

När AI varit inblandad i bedömningen var träffsäkerheten betydligt högre. Implementeringen av tekniken på Capio S:t Görans Sjukhus visade att återkallningsfrekvensen minskade när AI + radiolog genomfört undersökningen, med färre falskt positiva och fler upptäckta cancerfall. Implementeringen resulterade också i kortare granskningstid, minskade köer och en mer oberoende bedömning.

Framtiden kan innebära att AI efter kvalitetssäkring och lokal validering används mer självständigt, med potential att halvera antalet falskt positiva fynd och frigöra tid för radiologer, samt att färre biopsier behöver tas i onödan, menar Dembrower.

Framtiden kan innebära att AI efter kvalitetssäkring och lokal validering används mer självständigt, med potential att halvera antalet falskt positiva fynd och frigöra tid för radiologer, samt att färre biopsier behöver tas i onödan.



Lobulär bröstcancer

- Diagnostiskt utmanande
- Risk för understagning
- Ökad risk för positiv resektionsmarginal
- Ökat behov av kontrastmammografi
- Ofta Luminal A-subtyp
- Svarar dåligt på NACT

AI i svensk mammografiscreening

- Sverige världsledande med AI som screeningstöd
- AI + radiolog ger bättre cancerdetektion, färre återkallningar och färre falskt positiva fall
- AI riskpredicerar individer och hittar mha MR cancer hos högriskindivider med negativt mamrogram

Kicki Waller Memorial Lecture & immunterapi i Sverige

- Årets hedersgästföreläsare Prof. Peter Schmid, ledande inom immunterapi vid TNBC
- TNBC har höga TILs och hög immunogenicitet
- KN522-studien: IO pembrolizumab + NACT följt av pembrolizumab adjuvant ger förbättrad överlevnad och högre pCR hos eTNBC-patienter
- Pembrolizumab reaktiverar immunförsvaret genom inhibering av immunsuppressorn PD-L1
- IO kan ge svåra, ibland kroniska biverkningar
- Svensk audit visar lägre pCR, fler RCB2 och någorlunda skillnad i biverkningsprofil än KN522

Kirurgiska marginaler

- Marginaler viktiga för radikalitetsbedömning
- Bredare marginal vid benign Phylloides minskar ej recidivrisk
- Evidens för marginal ej bredare än "no tumor on ink" vid ILC saknas
- Post NACT saknar optimal excisionsvolym - reoperation sker enl. NVP tills "no tumor on ink" uppnås

Uppföljning efter bröstcancer

- Trygghetskänsla för patienter
- Riktlinjerna mellan ASCO, ESMO och NVP skiljer sig
- NVP: ålder och riskprofil avgör frekvens av klinisk kontroll, årlig mammografi minst 5-10år
- Framtidens kontrollprogram: skräddarsydd tumörDNA-signatur följer patient mha enbart blodprov

Marginaler vid bröstcancerkirurgi

Gunilla Rask (patolog, Umeå) och Irma Fredriksson (kirurg, Stockholm) diskuterade klurigheter med marginaler vid bröstcancerkirurgi utifrån ett patologiskt och kirurgiskt perspektiv.

Marginaler vid bröstkirurgi är viktigt för att radikalitetsbedömningen ska bli så bra som möjligt. Patologen betonade vikten av att kirurg, radiolog och patolog sköter makrohantering av preparatet korrekt då enbart 0,00008% av preparatet mikroskoperas och används i diagnostiken. Den patologiska radikalitetsbedömningen påverkas bland annat av hur kirurgen tuschar preparatets ytor, val av kirurgiska instrument (skalpell vs diametri), tumörtyp, om det finns tillgång till subspecialiserade bröstpatologer samt hur färskhantering av preparatet utförs på lab.

Fokus för den kirurgiska föreläsningen låg på BC-sjukdomar där marginaler för radikalitetsbedömning ter sig svårt: bredare marginaler minskar inte risk för recidiv vid benigna phyllodestumörer, men vid borderline- och maligna phyllodestumörer visar nya studier på minskad recidivrisk vid $\geq 10\%$ respektive $> 10\%$ marginal. För ILC saknas evidens för bredare negativ marginal än "no tumor on ink", trots en för sjukdomen hög frekvens positiva marginaler och reoperationer. Efter NACT saknas evidens för optimal excisionsvolym i förhållande till ursprunglig tumörutbredning, men enligt NVP ska reoperation utföras tills radikalitet uppnåtts, där "no tumor on ink" anses vara en adekvat resektionsmarginal.

Uppföljning och kontrollprogram efter bröstcancer – en statusuppdatering

Sessionen om uppföljning efter bröstcancer hölls av Aglaia Schiza (onkolog, Akademiska), Lotta Wadsten (kirurg, Sundsvall) och Johan Hartman (patolog, Karolinska).

Uppföljning är viktig för patienternas känsla av trygghet och kontroll, och kan leda till tidigare upptäckt av asymtomatiska recidiv. Riktlinjerna kring uppföljning och kontrollprogram skiljer sig mellan ASCO, ESMO och NVP, där NVP rekommenderar individuell klinisk undersökning och årlig mammografiundersökning i minst 5-10 år beroende på ålder och riskprofil. I Sverige är 5-årsöverlevnaden hög ($> 90\%$), vilket gör att långtidsöverlevare riskerar återfall, sena behandlingsbiverkningar och sekundära cancerformer. Evidensen för både optimal uppföljningsfrekvens och programmetod är svag, men kontinuerlig vårdkontakt kan ha stort värde för patienterna, enligt Schiza.

Framtidens kontrollprogram kan komma att inkludera analyser i form av så kallade liquid biopsies, där recidiv kan upptäckas via blodprov långt innan återfallet är kliniskt detekterbart. Genom analys av cirkulerande tumör-DNA (ctDNA) kan detektion av bland annat Minimal Residual Disease (MRD) identifieras i ett tidigt skede. I USA används metoden idag kliniskt för att stratifiera patienter för adjuvant behandling vid spridd cancer. En annan lovande metod är helgenomsekvensering av tumörmateriell från operationspreparatet, där man kartlägger ett fåtal DNA-förändringar och på så sätt skräddarsyr en för patienten tumörspecifik DNA-signatur med både hög specificitet och sensitivitet som sedan följs kontinuerligt med blodprov, menar Hartman. Även om tekniken ännu är omogen och enligt ESMO har ett osäkert kliniskt värde i nuläget, bedöms potentialen av sådana tekniker som mycket stor.

Bröstcancerförbundets rapport för 2024

Susanne Dierhoff Hay, ordförande Bröstcancerförbundet (BCF), summerade 2024 års rapport som visade på resursbrist och bristande kompetensutveckling bland onkologer, och stora skillnader i precisionsdiagnostik mellan landets bröstcancerkliniker. BCF föreslår nationella riktlinjer för precisionsdiagnostik, finansiering av nya läkemedel som också ska innefatta kompetensutveckling, mer resurser till kvalitetsregister samt införande av individuell patientöversikt (IPÖ) på samtliga kliniker för bättre patientuppföljning.

Stort tack

Kicki Waller-mötet hade inte varit möjligt utan generösa bidrag från SWEBCG, privatpersoner, anslag från BCF och bidrag från Gabrielssonsstiftelsen samt familjer som lånar ut sina Åre-lägenheter till deltagarna. Ett särskilt tack till Eva Qviberg, som med sitt nätverk arrangerar mötets uppskattade sociala aktiviteter, samt till Malin Backman och Inger Tolstoy som sköter administrationen och koordinationen av mötet. Utan ert engagemang och stöd hade Kicki Waller-mötena inte kunnat genomföras!



Text **EMELIE KARLSSON**

Forskningsassistent, Professor
Johan Hartmans grupp, Karolinska Institutet
emelie.karlsson.2@ki.se