

VINNOVA har nyligen satsat 95 miljoner SEK på sex innovationsmiljöer som i samverkan ska ta fram banbrytande lösningar för framtidens hälso- och sjukvård och stärka Sveriges position inom området på den globala arenan. Ett av dessa projekt är SwAIPP2: Swedish AI Precision Pathology2. Här skriver professor **Johan Hartman** och forskningssamordnare **Emelie Karlsson** vid Karolinska Institutet, om precisionsdiagnostik och att utveckla en AI-baserad analys för riskstratifiering av bröstcancer.



SwAIPP2: AI-baserad diagnostik för framtidens cancerbehandling

Swedish AI Precision Pathology-projektet är en fortsättning på en tidigare framgångsrik Vinnova-satsning som syftar till att implementera AI-baserad cancerdiagnostik i sjukvården. Grunden för projektet utgörs av Sveriges ledande roll inom digitaliseringen av patologi. Initialt fokuserade projektet på bröstcancer, vilket är ett fält som kan ses som en "role model" där utvecklingen av AI-baserade diagnostiklösningar har kommit allra längst. I nästa steg tar SwAIPP2 klivet mot att applicera AI-lösningen på andra stora cancerformer.

Varför bröstcancer?

Bröstcancer är den vanligaste cancerformen hos kvinnor globalt med drygt 2,3 miljoner nydiagnostiserade fall varje år.¹ I Sverige insjuknar 1 av 10 kvinnor i bröstcancer någon gång under sin livstid,² vilket ställer höga krav på en välfungerande diagnostik.

Patologen har en central roll i bröstcancerdiagnostiken och ansvarar för den tumörbiologiska bedömningen. I klinisk rutin för bröstcancer analyserar patologen fyra prognostiska och i vissa fall behandlingsprediktiva biomarkörer: östrogenreceptorn (ER), progesteronreceptorn (PR), HER2 och Ki67. Tumörgraden, som anges på en tregradig skala, är starkt prognostiskt och avgörande för att kunna klassificera en bröstcancers aggressivitet. En utmaning är att ca 50% av alla tumörer klassificeras som tumörgrad 2, en stor mellangrupp utan klinisk rele-

vans. Studier har visat att grad 2-tumörer inte kan klassificeras som en tumörbiologiskt definierad undergrupp, utan i stället delas de in i två distinkta grupper baserat på genuttryck, vilka var för sig är närmast identiska med grad 1- respektive grad 3-tumörer.³

Bröstcancer kan vidare delas in i undergrupper baserat på molekylära karaktäristika, där den största gruppen har ett positivt ER-uttryck (ER+) och ett negativt HER2-uttryck (HER2-). För onkologens arbete spelar tumörgraden hos ER+/HER2- bröstcancer en extra viktig roll, vilket innebär att tilläggsanalyser ofta behövs för behandlingsbeslut för cancer inom denna grupp som utgörs av tumörgrad 2.²

Dagens utmaningar med riskstratifiering av bröstcancer

Cancerforskningens framsteg har lett till ett gradvis skifte mot en precisionsbaserad diagnostik, med målet att kunna ge en individanpassad vård och behandling. Ett exempel är genexpressionsprofilering (GEP), vilket är en analys som främst används för ER+/HER2- bröstcancer med tumörgrad 2 (och i vissa fall även för ER+/HER2- bröstcancer med tumörgrad 3). GEP prognosticerar vilka av dessa bröstcancer som har en låg respektive hög risk för återfall, och bidrar därmed med viktig information om vilka patienter som har nytta av adjuvant kemoterapi.³

Idag används två kommersiellt godkända GEP-analy-

SCREENING /
RADIOLOGI

BIOPSI /
KIRURGI

RUTIN-
PATOLOGI

PRECISIONS-
DIAGNOSTIK

BEHANDLINGS-
BESLUT

BEHANDLING

Majoriteten av bröstcancer diagnostiseras först genom mammografi och bekräftas sedan med en biopsi och mikroskopisk analys av patologen. Den slutliga diagnosen av patolog sker på material från den bortopererade tumören. AI-analys med Stratipath Breast sker molnbaserat parallellt på mikroskopibilderna och levererar beslutsstöd till patologen och onkologen.

LÅG
RISK FÖR
ÅTERFALL

HÖG
RISK FÖR
ÅTERFALL

ser i Sverige: OncotypeDX (ExactSciences) och Prosigna (Veracyte). En region har en egenutvecklad, regulatoriskt icke godkänd analys som enbart får användas inom den avsedda regionen.

GEP utgör ett värdefullt onkologiskt beslutsstöd, men med analysen kommer också begränsningar av betydande vikt för såväl vården som för patienten. Analysen är dels kostsam med en snittkostnad per fall på 18 000–34 000 SEK, dels tar det ofta flera veckor att få ett färdigt analysvar. Den tredje, och kanske viktigaste aspekten att belysa, är den ojämlika tillgången till GEP.

Nya siffror från Nationellt Kvalitetsregister för Bröstcancer (NKBC) visar att de olika GEP-analyserna erbjuds i olika utsträckning på landets sjukhus och att riskgruppsfördelningen varierar beroende på analysmetod. Om man dessutom skulle analysera en och samma patient med de olika GEP-analyserna får man intressant nog olika resultat, vilket innebär att patientutfallet mellan olika sjukhus inte kan

jämföras.⁴ Behandlingen av våra bröstcancerpatienter varierar således beroende på var i landet de är bosatta med olika utfall som följd.⁵ Sammanfattningsvis finns ett behov nya analysystem med bättre tillgänglighet och likvärdig prestanda.

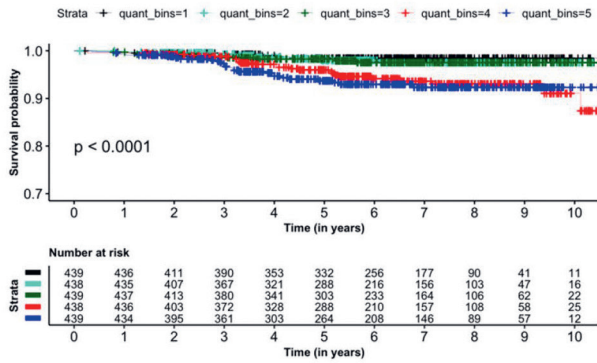


Mattias Rantalainen och Johan Hartman.

AI-baserade analyser ett alternativ till traditionell GEP

Sverige anses vara globalt ledande inom digital patologi, vilket innebär att patologens främsta arbetsredskap, mikroskopet, har ersatts med en datorskärm, och mikroskopiglasen som används i diagnostiken skannas och digitaliseras. Digitaliseringen har revolutionerat patologin som, baserat på artificiell intelligens (AI), har fått tillgång till flertalet verktyg som hjälper patologen i sitt arbete.⁶ En mikroskopibild innehåller extremt mycket

information, varav merparten är subtil och därför inte kan uppfattas av det mänskliga ögat. Denna kunskap har, tillsammans med digitaliseringen av patologin un-



Variable	Level	N	Hazard Ratio	HR(95% CI)	p
quant_cut	1	439		Reference	
	2	438		1.42 (0.49,4.09)	0.521
	3	439		1.55 (0.55,4.36)	0.410
	4	438		4.24 (1.73,10.38)	0.002
	5	439		4.88 (2.00,11.89)	<0.001

Kaplan-Meier-kurva med progressionsfri överlevnad (PFS) för > 2100 bröstcancerpatienter riskstratifierade med Stratipath Breast. Kurvan beskriver fem lika stora patientgrupper. Riskgrupp 4 och 5 har 4–5 gånger högre risk för recidiv jämfört med riskgrupp 1. (Sharma et al., Breast Cancer Research, Aug 2024).

der de senaste åren, öppnat upp för utvecklingen av mer avancerade AI-baserade bildanalyssystem. Med hjälp av djupinlärning, som enkelt förklarar är ett AI-system som lär sig en uppgift genom att tränas på stora mängder data, såg Johan Hartman och Mattias Rantalainen båda forskare vid Karolinska Institutet, en möjlighet att utveckla en AI-baserad analys för riskstratifiering av bröstcancer. Deras forskargrupper har utvecklat en AI-modell som kan känna igen riskrelaterade morfologiska mönster och strukturer i digitaliserade mikroskopibilder från bröstcancer. När modellen sedan appliceras på bröstcancer kan den, precis som GEP-analyser, dela in den stora mellangruppen av bröstcancer i två grupper med antingen en låg eller hög risk för återfall, baserat på om de är morfologiskt lika grad 1- eller grad 3-tumörer.⁷ AI-modellen har sedan optimerats och validerats i oberoende bröstcancerkohorter och har uppvisat prognostisk prestanda i paritet med kommersiella GEP-analyser.

SwAIPP – svensk akademisk forskning translateras till klinisk rutin

Med siktet inställt på att alla cancerpatienter ska ha tillgång till en jämlik och träffsäker diagnostik översattes den akademiska AI-baserade prototypen till en godkänd medicinteknisk produkt genom att Johan Hartman och Mattias Rantalainen tillsammans med Fredrik Wetterhall år 2019 startade Stratipath, ett spin-out-företag från Karolinska Institutet. Efter ett gediget arbete blev den första kommersiella AI-baserade analysen för riskstratifiering av bröstcancer av sitt slag, Stratipath Breast, CE-IVD-märkt för kliniskt bruk. För att göra Stratipath Breast-analysen tillgänglig för våra svenska bröstcancerpatienter valde Vinnova, Sveriges innovationsmyndighet, år 2021 och under tre år framåt att finansiera ett projekt som fått namnet SwAIPP (Swedish AI Precision Pathology). Målsättningen med projektet var att radikalt förbättra diagnostikprocessen för cancerpatienter genom att skapa en sektorövergripande miljö där akademi, hälso- och sjukvård samt industri samarbetar för att införa svensk världsledande AI-baserad precisionspatologi i klinisk rutin. Som hub för projektet fanns Karolinska Institutet som tillsammans med partners från flera regioner och företag bidrog till att Stratipath

Breast kunde införas på tre sjukhus i Sverige. Projektet lyckades även genomföra flertalet valideringsstudier av produkten som styrker dess prestanda.^{8,9} Med goda resultat under de tre projektåren i bagaget valde Vinnova år 2024 att finansiera nästa fas i projektet: SwAIPP2. Karolinska Institutet utgör fortfarande en hub för projektet, men en rad partners har bytts ut och flertalet nya aktörer har lagts till. Målsättningen med SwAIPP2 är att fortsätta utveckla den sektorövergripande miljön under åren 2024–2027, där nya AI-baserade precisionsdiagnostiska prototyper avsedda för andra cancerformer utvecklas samtidigt som införandefasen av Stratipath Breast utökas för implementering på tre nya sjukhus i Sverige. SwAIPP2 med Stratipath Breast i spetsen siktar på att expandera på den internationella marknaden, med förhoppningen att kunna bli världsledande inom fältet för AI-baserad precisionsdiagnostik.



Text JOHAN HARTMAN
 Professor & överläkare, Inst för onkologi och patologi, Karolinska Institutet och Klinisk patologi, Karolinska Universitetssjukhuset
 johan.hartman@ki.se



Text EMELIE KARLSSON
 Forskningsamordnare, Professor
 Johan Hartmans grupp, Karolinska Institutet
 emelie.karlsson.2@ki.se

FOTO: NIKLAS ELMÉHED

Referenser

1. WHO: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
2. Vårdprogram bröstcancer: <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/brostcancer/vardprogram/sammanfattning/>
3. Genetic Reclassification of Histologic Grade Delineates New Clinical Subtypes of Breast Cancer, Ivshina et al., Cancers 2006
4. Comparison of the Performance of 6 Prognostic Signatures for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial, Sestak et al., JAMA Oncol. 2018
5. <https://cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/brost/kvalitetsregister/rapporter/>
6. Next Generation Pathology: Artificial Intelligence Enhances Histopathology Practice, Acs et al., J Pathol. 2020
7. Improved breast cancer histological grading using deep learning, Wang et al., Ann Oncol. 2022
8. Validation of an AI-based solution for breast cancer risk stratification using routine digital histopathology images, Sharma et al., Breast Cancer Res. 2024
9. Clinical evaluation of deep learning-based risk profiling in breast cancer histopathology and comparison to an established multigene assay, Wang et al., Breast Cancer Res. 2024