

NORDISKT HER2 SOTA-MÖTE, 24 OKTOBER 2013

Fokus på biomarkörer och



neoadjuvant behandling

I slutet av oktober samlades ett hundratal forskare och kliniskt verksamma läkare på Stockholm Waterfront Congress Centre för årets State of the Art-möte om HER2-positiv bröstcancer. Flera intressanta nya rön kring förståelsen och behandlingen av denna aggressiva form av bröstcancer presenterades. Fokus i år låg på biomarkörers roll för att hitta patienter som har särskild nytta av behandlingarna och på studier där HER2-blockad använts i den neoadjuvanta behandlingen av sjukdomen.

Förmiddagens föreläsningar handlade om grundforskningen kring HER2-receptorn och de omgivande signalvägarna – och under eftermiddagen diskuterades de framsteg som gjorts i behandlingen av patienter runt om i världen.

BIOSIMILARS MINSKAR KOSTNADEN

• Efter att programkommitténs representanter, professorerna Jonas Bergh och Mårten Fernö hälsat deltagarna välkomna inleddes dagen med att **Håkan Mellstedt**, professor i onkologisk bioterapi vid Karolinska institutet, presenterade nuläget och framtiden för konkurrerande biologiska läkemedel.

Generika har drivit ned priserna på många läkemedel och inneburit en minskad kostnad för såväl patienter som vårdgivare. Patenten för flera av de tidiga biologiska läkemedlen håller på att gå ut och därmed har diskussionerna om hur konkurrerande versioner ska hanteras, såväl av myndigheterna som av vårdgivarna tagit fart.

– Generika är ett etablerat namn för en identisk kopia av en molekyl som säljs med ett annat namn och oftast till ett lägre pris. De biologiska läkemedlen är emellertid allt för komplexa för att någon ska kunna tillverka en exakt kopia. Därför har namnet ”biosimilar” kommit att användas för att beskriva konkurrerande ”off-patent”-versioner av till exempel en monoklonal antikropp, berättade Håkan Mellstedt.

En biosimilar har genomgått jämförande studier gentemot det etablerade läkemedlet och visat sig ha likvärdiga parametrar i bland annat fysiokemiska egenskaper, prekliniska och kliniska effekter samt säkerhet. Med likvärdighet anser den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA att skillnaden i klinisk effekt inte får överstiga ± 10 – 15 procent.

– Målet med biosimilars är att minska kostnader, inte att erbjuda bättre effekt, påpekade Håkan Mellstedt. Biosimilar ska inte blandas ihop med biocopy, som är ett läkemedel som utvecklats separat och inte jämförts mot originalläkemedlet, eller biobetter, som är ett preparat som har förändrats i struktur för att få en annan verkan eller bättre effekt.

– Antikroppar är proteinkomplex som består av ett stort antal aminosyror som arrangerats i en specifik sekvens och därefter veckats på ett mycket precist sätt, berättade Håkan Mellstedt, vilket gör det omöjligt för konkurrenter att till-



Håkan Mellstedt, Karolinska Institutet

verka en exakt kopia av ett biologiskt läkemedel. På grund av detta bygger hela processen när en biosimilar tas fram på omfattande analytisk karakterisering av preparatet och hur det överensstämmer med originalet, först genom att dess fysikemi bestäms, därefter genom biologiska in vitro-undersökningar och prekliniska studier fram till att det slutligen prövas i kliniken.

En utmaning för biosimilarbolagen, berättade Håkan Mellstedt, har varit att rekrytera kliniska forskningsledare och att rekrytera patienter som vill testa ett nytt läkemedel som inte lockar med en bättre effekt utan enbart ett lägre framtida pris.



Mark Sliwkowski, Genentech

”Idén med konjugaten är att använda kraftfulla cytotoxiska läkemedel och med hög precision leverera dem enbart till tumörceller.”

Mark Sliwkowski

Så sent som i somras godkändes de första biosimilarläkemedlen som bygger på monoklonala antikroppar i Europa. Det är två TNF-hämmare som fick ett positivt utlåtande från den europeiska läkemedelskommittén CHMP.

– Rekommendationen är intressant eftersom det är första gången det nya regelverket för biosimilars på antikroppar har använts och visar på vad kommittén förväntar sig, konstaterade Håkan Mellstedt, men beslutet väcker också en del frågor.

SV RT JÄMFÖRA BIOSIMILARS

I dag behöver en biosimilar bara visa data på säkerhet och effekt vid en av bolaget selekterad diagnos. Dessa data ger enligt riktlinjerna en möjlighet till extrapolering till fler diagnoser som originalläkemedlet är indikerat för.

– För relativt enkla biologiska läkemedel som insulin eller tillväxtfaktorer är detta inget stort problem men i fallet med TNF-hämmare är det mer komplicerat, resonerade Håkan Mellstedt. Vid ankolyserande spondylit och reumatoid artrit, som var de undersökta indikationerna för biosimilarpreparaten, verkar preparatet på sitt mål i löslig form men vid andra indikationer drar originalläkemedlet nytta av att det kan verka även på den bundna formen av ämnet, något som de konkurrerande ”off-patent”-preparaten inte visat klinisk effekt på.

Håkan Mellstedt diskuterade även problemet med att välja rätt patientgrupp när man jämför preparatens effekt. I en studie med en biosimilar till den monoklonala antikroppen trastuzumab, som används för behandling av HER2-positiv bröstcancer, har man jämfört effekten mot originalet hos patienter med metastaserad sjukdom.

– När man väljer patientgrupp är det avgörande att man väljer de patienter hos vilka det, om det finns en skillnad mellan preparaten, finns störst möjlighet att finna en skillnad, sa Håkan Mellstedt. I det här fallet har man studerat patienter med metastaserad sjukdom och tidigare behandling. Det innebär att deras immunsystem, vilket är viktigt för antikroppens effekt, är försämrat redan innan studien påbörjas. Det behöver inte betyda att detta påverkar resultaten, men man bör tänka igenom om adjuvanta eller neoadjuvanta studier ändå borde bli ett krav.

Till de behandlande läkare som inom en snar framtid kommer att hantera biosimilars på monoklonala antikroppar gav Håkan Mellstedt ett antal råd för att underlätta införandet av preparaten och undvika problem i hanteringen. Han rekommenderade bland annat att man alltid använder handelsnamnet för att underlätta spårbarhet och övervakning, i väntan på en internationell namngivningsstandard. För det andra bör man vara uppmärksam på vilka indikationer biosimilarpreparatet jämförts med, och om dessa skiljer sig från den sjukdom man själv står i begrepp att behandla.

– Läkemedelsverkets ståndpunkt är att biosimilars inte uppfyller kraven på överensstämmelse för att kunna vara utbytbara, berättade Håkan Mellstedt, därför är mitt tredje råd att inte byta preparat under pågående behandling. Välj det preparat du känner lämpar sig bäst för den aktuella patienten och håll dig till det genom hela behandlingen. Det saknas fortfarande kunskap om skillnader i biverkningar och effekter när man byter mellan preparaten.

VAD LÄR OSS HER2-BLOCKERARNA?

• I bjärt kontrast till diskussionen om biosimilars pratade Mark Sliwkowski om originalläkemedel. Sedan mer än två decennier arbetar han som ”Distinguished Staff Scientist” på Genentech, som varit drivande i utvecklingen av läkemedel som blockerar HER2-receptorn. Han gav en redogörelse för biologin kring HER2-receptorn och hur denna kunskap använts och används för att utveckla terapier som hittills har hjälpt över en miljon kvinnor med bröstcancer.

HER2 är en receptor som sitter på cellytan med en ligandbindande yttre del och ett inre tyrosinkinase som står för den vidare signaleringen inåt i cellen. Receptorn är en av fyra tillväxtstimulerande receptorer i EGFR-familjen, vid sidan av EGFR (HER1), HER3 och HER4. Till skillnad mot sina fa-

miljemedlemmar binder inte HER2 någon naturlig ligand, den kan ändå delta i dimeriseringen med framförallt HER3 och på så sätt delta i signalförmedlingen.

Vid HER2-positiv bröstcancer är antalet exemplar av receptorn hundrafalt fler än normalt. I stället för några tiotusentals receptorer kan en cell innehålla upp till ett par miljoner receptorer på sin cellyta. HER2:s förmåga att dimerisera med HER3-receptorn och denna receptors förmåga att aktivera PI3K/AKT/mTor-signalvägen är en särskilt viktig drivkraft när tumörcellerna växer och delar sig i snabb takt.

– Att reda ut hur signalnätverket som aktiveras av HER-receptorerna ser ut och hur det påverkas vid olika interventioner har varit den stora utmaningen för oss, berättade Mark Sliwkowski, inte minst på grund av den dynamik som finns i nätverket där en hämning i en del fall ofta leder till att andra vägar blir mer aktiva.

De två antikroppar som Mark Sliwkowski varit med om att ta fram mot HER2-receptorn verkar genom att binda på HER2:s extracellulära del och hindra att den dimeriserar med andra receptorer. Trastuzumab binder på en subenhet nära cellytan och pertuzumab binder längre ut på receptorn, närmare kontaktytan mot andra receptorer. De båda antikropparna kan vara bundna till receptorn samtidigt.

ANTIKROPPAR HAR DUBBEL VERKAN

– En antikropp kan verka både genom att hämma själva receptorn och genom att aktivera immunförsvaret, påpekade Mark Sliwkowski. När vi utvecklade trastuzumab valde vi medvetet att göra den till en IgG-antikropp med dess förmåga att aktivera immunförsvaret mot de HER2-positiva tumörcellerna. Genom ett väl valt inbindningsställe på receptorn och en immunaktiverande del på antikroppen kan trastuzumab hindra tumörtillväxten via två olika vägar.

– Efter trastuzumab fortsatte vi med utvecklingen av nästa generations anti-HER2-antikropp, vilket kom att bli pertuzumab, sade Mark Sliwkowski. Det visade sig att den nya antikroppen hade liknande immunstimulerande effekt som trastuzumab. Men det riktigt intressanta hände när vi provade att kombinera de båda läkemedlen på tumörceller i odlings-skålar. Det visade sig att båda antikropparna hade en potentiell effekt mot tumören. Denna effekt har vi i flera studier, senast av Baselga 2012 och Swain 2013, kunnat överföra till patienter där vi ser en signifikant förlängd progressionsfri överlevnad och signifikant överlevnadsvinst om de två läkemedlen ges tillsammans jämfört med monoterapi.

Mark Sliwskowskis senaste projekt har varit ett preparat där trastuzumab har kombinerats med cellgiftet emtansin.

– Konjugat mellan antikroppar och läkemedel har provats tidigare, men med ringa framgång, sa Mark Sliwkowski. Det här projektet påbörjades redan 1991 och många olika kombinationer har provats. Vad vi inte insåg i början var betydelsen av ”linkern” – kedjan mellan de båda komponenterna.

Receptorerna på cellytan omsätts ständigt. Efter en tid dras de tillbaka in i cellen, bryts ned och beståndsdelarna blir till nya proteiner. Antikroppar som bundits till receptorn följer i den här processen med in i cellen.

– Idén med konjugaten är att använda kraftfulla cytotoxiska läkemedel och med hög precision leverera dem enbart till



Sören Nielsen, Åborgs Sjukhus

tumörceller, berättade Mark Sliwkowski. I det här fallet innebär det att man även kan komplettera den cytostatiska effekten av trastuzumab med den cellödande effekten hos emtansin (figur 1).

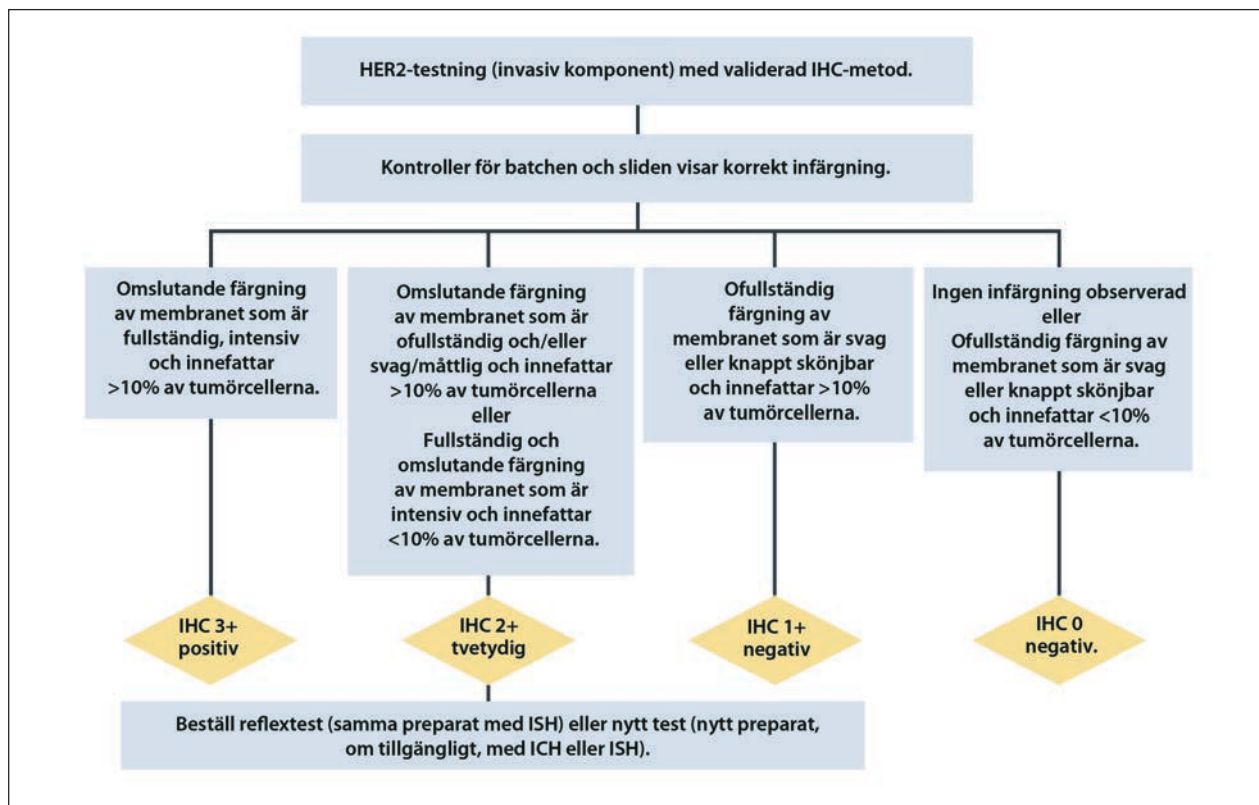
– Vi är mycket glada över att ha funnit ett konjugat som visat sig effektivt genom hela utvecklingsprocessen, sa Mark Sliwkowski. Registreringsstudien EMILIA jämförde effekten av konjugatet mellan trastuzumab och emtansin med capecitabin och lapatinib hos patienter med avancerad HER2-positiv bröstcancer och visade att behandling med konjugatet innebar en förlängd progressionsfri överlevnad med 5,8 månader och en bättre säkerhetsprofil.

NORDISK KVALITETSKONTROLL

• Immunhistokemisk analys – att använda signalerande antikroppar för att bedöma förekomsten av ett visst protein – är den vanligaste tekniken för att avgöra HER2-status hos tumörpreparat. Metoden utförs på många patologlabb över hela Norden och det finns ett behov av att utvärdera om resultaten skiljer sig mellan olika center.

Professor Sören Nielsen är projektsamordnare och bedömare på NordiQC, nordiska immunhistokemiska kvalitetscentret. Han berättade om centrets arbete och visade på några av resultaten från deras utvärderingar av de nordiska patologiska laboratorier.

ALGORITM FÖR BEDÖMNING MED IHC



Figur 1. ASCO/CAP:s nya riktlinjer för bedömning av HER2-status föreslår ett gemensamt gränsvärde för analys med immunhistokemi och in situ-hybridisering, breddar gränserna för när ett preparat bedöms som tvetydigt (och därför i behov av vidare analys) och reder ut begreppen kring monosomi och polysomi.

– Centret startade 2003 och vi har sedan dess genomfört återkommande tester av de deltagande laboratorerna, berättade Sören Nielsen. I dag har nästan 300 laboratorier i 60 olika länder deltagit. Testerna utförs så att vi skickar ut ofärgade vävnadssnitt till de deltagande laboratorerna, de färgar in dem enligt den lokalt vedertagna metoden och sänder tillbaks dem för utvärdering.

– Det tydligaste resultatet vi kan se utifrån våra testrundor är att etablerade och FDA-godkända protokoll, som Hercep-Test eller Pathway, ger bättre resultat än metoder som är utvecklade in-house på det lokala laboratoriet. Vi har också sett att i de tio senaste försöken har de nordiska länderna fått bättre resultat än medel för alla deltagande länder.

Den största osäkerheten gäller för preparat som klassas 2+ på en tregradig skala där man bedömer hur kraftigt cellerna uttrycker HER2-receptorn. Preparat som klassas 2+ bedöms vara tvetydigt HER2-positiva. Enligt en studie av Wasielewski et.al. 2008 där 140 olika laboratorier deltog var överensstämmelsen i bedömningarna mellan laboratorerna bara 41 procent.

– Det är de oklara fallen som behöver undersökas extra noga, konstaterade Sören Nielsen, och därför måste varje kvalitetskontroll innehålla 2+-tumörer både med och utan genamplifikation för att validera att metoden presterar väl.

Förutom immunhistokemiska kvalitetskontroller genomför NordiQC även granskningar av ISH-metoderna, såsom FISH, där proverna undersöks med in-situ hybridisering.

– De deltagande laboratorerna, både nordiska och utomnordiska, som använder BRISH klarar i snitt av att korrekt bedöma 79 procent av preparaten, sett över de tre senaste försöksrundorna, berättade Sören Nielsen. Den vanligaste felorsaken är att proteaset som används är för kraftigt men det finns även andra, okända orsaker till felaktiga resultat.

En avslutande fråga från Jonas Bergh handlade om huruvida de sett någon skillnad mellan stora och små labb och om det sker en återkoppling till de enskilda labben. Svaret blev nej i båda fallen.

– Vi har inte sett någon generell skillnad mellan stora och små laboratorier, svarade Sören Nielsen, den stora skillnaden finns mellan de som använder FDA-godkända metoder och de som använder egna lösningar. NordiQC är ett frivilligt system och vi saknar sanktionsmöjligheter. De deltagande patologerna får information om hur deras labb har presterats, men det sker ingen återkoppling från NordiQC ut till onkologerna som skickar prover till labben.

ANDRA PREDIKTIVA FAKTORER

• Efter lunchen skiftades fokus från grundforskningen till den kliniska sidan av HER2-positiv bröstcancer. Först ut var



Fabrice André, Institut Gustave Roussy

fransmannen **Fabrice André**, professor i medicinsk onkologi vid Institut Gustave Roussy, som redogjorde för kunskapsläget kring biomarkörer som kan förutse effekten av HER2-blockerande behandling.

Trastuzumab är ett etablerat läkemedel för behandling av HER2-positiv bröstcancer och biologin kring den aktuella receptorn är välkänd. Antikroppen har en dubbel verkan, dels hämmar den receptorns aktivering och dels kan cellen avdödas av immunförsvaret genom ADCC (antikropsberoende cellmedierad cytotoxicitet)

– För att immunförsvaret ska kunna genomföra en effektiv attack på tumörcellen behövs både det adaptiva och det medfödda immunförsvaret, konstaterade Fabrice André. I olika försök på möss har man visat hur effekten av trastuzumab minskar betydligt när man slår ut Fc-receptorerna hos NK-celler och om man slår ut de CD8-positiva cellerna.

– Är då detta överförbart till patienter, frågade sig André Fabrice retoriskt? I retrospektiva studier har man sett att en hög infiltration av lymfocyter är prediktivt för effekten av trastuzumab. Men flera frågetecken återstår, inte minst att validera detta i nya studier.

De senaste åren har intresset för PI3K/AKT/mTOR-signalvägen ökat bland tumörforskarna. Signaleringen, som kan aktiveras av HER2, leder till att cellen tillväxer och delar sig. Det pågår för närvarande flera försök att hämma olika steg i signalvägen för att på så sätt motverka tumörtillväxt.

– Det finns studier som pekar på att aktivering i PI3K/AKT/mTOR är involverade i resistens mot trastuzumab, be-

rättade André Fabrice, men dessa "second messengers" kan inte användas för att förutsäga läkemedlets effekt i tidig bröstcancer.

Andra generationens HER2-hämmare som pertuzumab har inte hunnit studeras lika länge som trastuzumab. Det innebär att kunskapsläget kring biomarkörer som förutsäger effekten av läkemedlen är sämre.

– Det vi kan säga i dag är att mutationer i PIK3CA är associerade till en sämre prognos vid metastaserad sjukdom, konstaterade Fabrice André, och patienter som överuttrycker PDL1 tenderar att visa resistens mot en kombination av trastuzumab, pertuzumab och docetaxel, så där finns möjligen en grupp patienter med ett icke tillgodosett medicinskt behov.

– Sammanfattningsvis ser man att immunmarkörer är goda kandidater att bli biomarkörer som förutsäger effekten av HER2-hämmande läkemedel, sade Fabrice André. Det finns goda skäl att både ta fram behandlingar som samtidigt blockerar HER2 och PDL1 och att finna biomarkörer i signalvägen för mTOR som kan identifiera tumörer känsliga för mTOR-blockerande terapier.

JÄMFÖRELSE AV OLIKA HER2-HÄMMARE

- HER2-receptorn består som bekant av en inre och en yttre del. De monoklonala antikropparna hämmar signalering via den yttre delen av receptorn. På cellens insida betar sig HER2 som ett tyrosinkinase och det finns ett läkemedel, lapatinib, som hämmar genom inbindning till denna del.

Professor Per-Eystein Lønning, Bergens universitet, Norge, gav en uppdatering kring vad vi vet om hur dessa läkemedel jämför sig mot varandra. Han började med att göra en sammanfattning av kunskapsutvecklingen fram till i dag eftersom flera av deltagarna nog inte varit med när allt började.

– År 2001 publicerades den första kliniska studien av Slamon et al., som visade att tillägg av trastuzumab till konventionell kemoterapi gav en signifikant längre progressionsfri överlevnad vilket bekräftades i efterföljande studier, berättade Per-Eystein Lønning.

Därefter kom 2006 den första studien på lapatinib som visade att tillägg av denna också kunde förlänga den progressionsfria överlevnaden. Sedan har det kommit studier som visat på de båda läkemedlens effekt på HER2-positiv sjukdom även i kombination med endokrin terapi.

– År 2005 publicerade Romond et al. en historisk studie som visade att trastuzumab även hade en effekt om det gavs som en del av adjuvant behandling, redogjorde Per-Eystein Lønning. Vi hade väntat oss en effekt men effektstorleken var större än vi vågat hoppas på. I en liknande studie på lapatinib, publicerad i *Lancet Oncology* tidigare i år, har man tyvärr inte sett någon effekt i den adjuvanta fasen. Dock gör metoden i denna senare studie, där vissa patienter inkluderats långt efter primär kirurgi, att man ska vara lite försiktig med tolkningen.

För att runda av den historiska genomgången visade Per-Eystein Lønning på en rapport av Gelmon et al. från ASCO 2012 där patienter med metastaserad sjukdom fått en taxan med tillägg av antingen trastuzumab eller lapatinib. Denna



Per-Eystein Lønning, Bergens Universitet

”Vi behöver lära oss mer om signalvägarna i tumörcellen som aktiveras av HER2 och då särskilt PIK3CA/ AKT/mTOR-signalvägen.”

Per-Eystein Lønning

studie visade på att trastuzumab gav en progressionsfri överlevnad på 11,4 månader mot 8,8 månader med lapatinib.

– Vad behöver vi då ta reda på om HER2-positiv bröstcancer, frågade sig Per-Eystein Lønning? Vi behöver lära oss mer om biomarkörerna som kan förutsäga om patienterna svarar på HER2-riktad behandling.

Vi vet till exempel att den förkortade varianten av HER2, p95HER2, förekommer i 30 procent av alla fall av HER2-positiv bröstcancer och ger patienterna en sämre prognos, men att dessa patienter inte svarar sämre på behandlingen. Däremot vet vi inte vilken inverkan andra mutationer eller transkriptionsfel receptorn har.

– Vi behöver också lära oss mer om signalvägarna i tumörcellen som aktiveras av HER2, sa Per-Eystein Lønning. Det handlar inte minst om hur PIK3CA/AKT/mTOR-signalvägen

påverkas, vilken effekt man får av blockad av dess olika steg samt hur en förlust av PTEN kan kompenseras.

Per-Eystein Lønning lade också mycket tid på att beskriva hur mutationer i signalvägarnas olika ”second messengers” kunde försämra prognosen för patienterna och vara involverade i resistensutveckling mot trastuzumab. Han påpekade också att det behövs mer studier för att optimera den adjuvanta behandlingen av HER2-positiva tumörer.

– I dag vet vi att HER2-blockerande behandling förbättrar utfallet för patienter med en HER2-positiv sjukdom och att effekten blir större när man kombinerar trastuzumab med ett annat HER2-hämmande läkemedel, avrundade Per-Eystein Lønning. Dock behöver vi fortfarande lära oss mer om hur cellens signalvägar påverkar effekten av läkemedlen och hur de i sin tur kan påverkas. Mer translationell forskning behövs, inte minst hur omgivande signalvägar reagerar när en väg blockeras.

NYA BEHANDLINGSSTRATEGIER

• De senaste åren har flera nya läkemedel godkänts för användning vid HER2-positiv bröstcancer och det har skett omfattande studier för att utröna var de bäst passar in i behandlingsalgoritmen. **Jonas Bergh**, professor i onkologi vid Karolinska institutet, gick pedagogiskt igenom resultaten av den jämförande forskningen och gav sin bild av när och hur man kan använda de nya läkemedlen.

Han inledde med att beskriva ett par fall, både egna data och andras, där patienter blivit helt fria från sin tumör efter att ha fått neoadjuvant behandling med trastuzumab, antracykliner och taxaner.

– För 20 år sedan drog folk på smilbanden när jag påstod att man kunde bota bröstcancer med adjuvant/neoadjuvant behandling, mindes Jonas Bergh. I dag kommer jag att drista mig till att säga samma sak om patienter med metastaserad sjukdom.

Införandet av HER2-hämmande läkemedel i den neoadjuvanta fasen pågår fortfarande och Jonas Bergh gick igenom ett antal studier som jämfört de olika HER2-hämmarna mot varandra och i kombination.

– Alla inoperabla fall av HER2-positiv bröstcancer ska erbjudas neoadjuvant behandling med antracykliner och taxaner plus HER2-hämmare, konstaterade Jonas Bergh. Samtidig behandling med kemoterapi speciellt taxaner, (även studerat med antracykliner -rekommenderas dock ej längre beroende på oro för ökad risk för hjärttoxicitet) och anti-HER2-behandling har visat sig ge högre svarsfrekvens och effekten är ytterligare förstärkt när en andra HER2-blockerare läggs till, det ses både för trastuzumab i kombination med lapatinib respektive pertuzumab.

I dag är adjuvant behandling med trastuzumab standardförfarandet för operabel HER2-positiv bröstcancer. Det finns dock flera frågor som är föremål för diskussion. Bland annat hur länge den adjuvanta behandlingen bör pågå och vilka läkemedel som bör ingå.

– Låt oss börja med behandlingstiden. I dag är ett år standard men även halva tiden har prövats, sade Jonas Bergh. Data från PHARE-studien, vars syfte var att jämföra sex månaders behandling med ett års behandling, visar att det föreligger en



Jonas Bergh, Karolinska Institutet

”Jag tror att vi i framtiden kommer att kunna bota vissa patienter med metastaserad HER2-positiv bröstcancer”

Jonas Bergh

nominellt (RH 1.28, ej formellt statistiskt signifikant enligt den modell man tillämpade) högre risk för återfall vid kortare behandling varför det för närvarande är rekommenderat att fortsätta med ett års behandling (figur 2).

– Det finns också god evidens för att kemoterapi alltid ska ges tillsammans med det HER2-blockerande läkemedlet, förklarade Jonas Bergh, framför allt taxaner är lämpliga kemo-terapeutiska läkemedel att använda.

Vid metastaserad sjukdom finns förutom trastuzumab och pertuzumab, som är standardbehandling, även lapatinib som möjligt val för vissa patientgrupper. Det innebär att det finns en variabel till att ta hänsyn till vid jämförande studier och studier på kombinationsbehandling. Flera studier som Jonas Bergh visade är samstämmiga om att trastuzumab är ett bättre förstahandsval än lapatinib, men att det senare är ett gott alternativ om patienten inte tolererar det första.

– Var passar då pertuzumab in i behandlingsstrategin, frågade sig Jonas Bergh? Tillägg av pertuzumab till trastuzumab och docetaxel har visat på en statistiskt signifikant ökad överlevnad och skall därför anses vara nuvarande standardbehandling. Och hos patienter vars tumör har progredierat trots första linjens standardbehandling visar sig konjugatet trastuzumab emtansin ge en förlängd överlevnad på omkring fem månader.

– Det finns fortfarande mycket att reda ut kring HER2-blockadens plats i terapin och i vilken ordning man bör välja de olika preparaten, avslutade Jonas Bergh. Jag tror att vi i framtiden kommer att kunna bota vissa patienter med metastaserad HER2-positiv bröstcancer.

NYA RÖN OM HER2-POSITIVITET

- Ett inställt flyg från Köpenhamn och ett försenat tåg var inte tillräckligt för att hindra konferensens mest energiske talare från att äntra scenen, om än något senare än planerat. Giuseppe Viale, chef för patologiavdelningen vid European Institute of Oncology i Milano, Italien, bjöd på ett engagerat

VARFÖR ÄR 6 M NADER MINDRE EFFEKTIVT ÄN 12 M NADER I PHARE-STUDIEN?

-58% av patienterna erhöll sekventiell behandling.

-HR 1,17 för samtidig behandling – närmare ekvivalens; men multipel testning.

-Behöver verkligen 12 månaders behandling.

Figur 2. Professor Sandra Swain, ordförande för ASCO, beskrev vid ESMO 2012 hur hon tolkade PHARE-studien, som bland annat visat att ett års behandling med trastuzumab ger en lägre risk för recidiv jämfört med 6 månader.

••• SoTA HER2

och intresseväckande anförande om de amerikanska onkologi- och patologiföreningarna ASCO:s och CAP:s nya riktlinjer för bedömning av HER2-status i bröstcancerpreparat.

– Ännu i dag blir ungefär 15 procent av tumörproverna som undersöks felbedömda avseende HER2-status. Orsakerna är många men flera av dem beror på arbetsgången när man avgör om en tumör är positiv. Det har därför funnits ett stort behov av enhetliga riktlinjer för bedömningen av HER2-status, förklarade Giuseppe Viale inledningsvis.

Några av oklarheterna kring HER2-status har handlat om de faktiska gränsdragningarna för HER2-status, om polysomi existerar i denna cancerform, om kvoten mellan antalet kopior av HER2-genen och kromosom 17 är ett lämpligt mått och hur man hanterar heterogenitet inom tumören.

– Vi var bara två européer i arbetsgruppen som tog fram de nya riktlinjerna och av dessa båda var jag den enda patologen, konstaterade Giuseppe Viale med ett leende. Och eftersom bröstcanceronkologer har en egen bild av vad som är en HER2-positiv tumör så fick jag stängas en hel del.

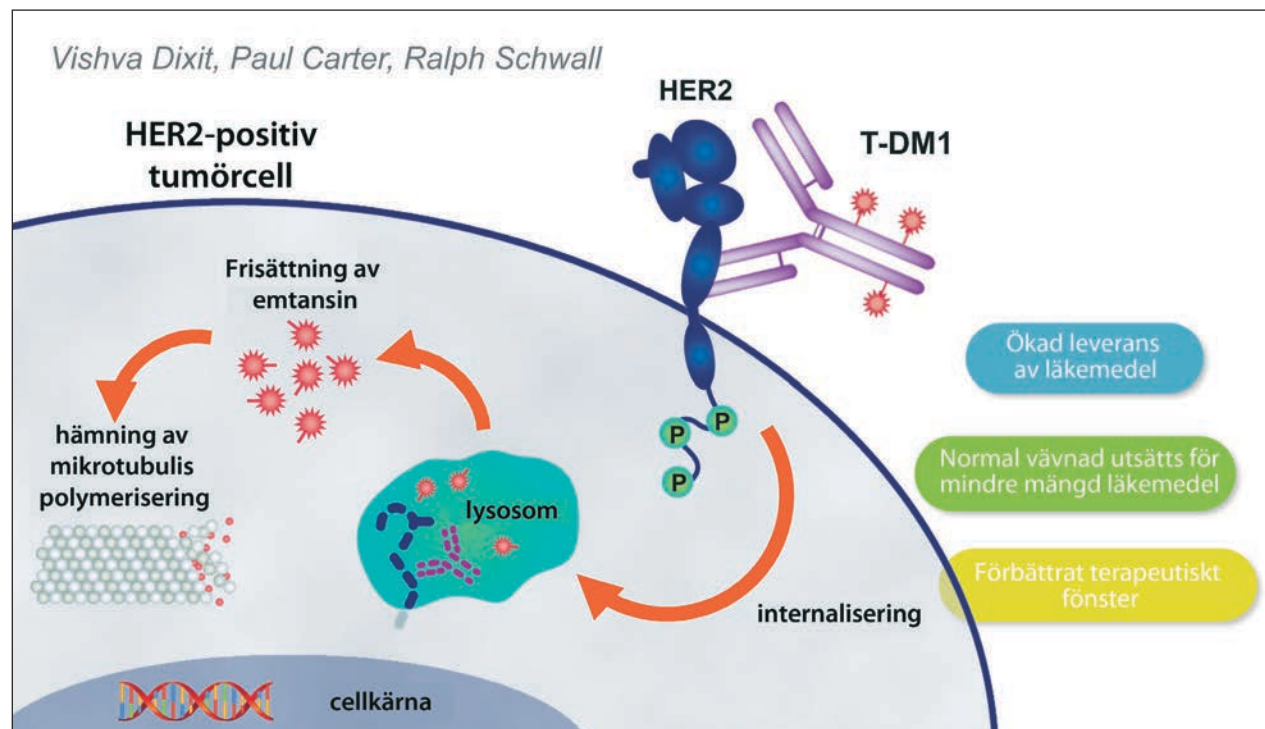
De stora stötestenarna som gruppen arbetat med har varit att ta fram ett gemensamt gränsvärde för analys med immunhistokemi eller någon av de olika metoderna för in situ-hybridisering, att bredda gränserna för när ett preparat bedöms som tvetydigt (och därför i behov av vidare analys) och att reda ut begreppen kring monosomi och polysomi (figur 3).

– Trots min egen insats i gruppen återstår en del oklarheter, sade Giuseppe Viale, men jag tror att de nya bedömningsreglerna är ett bra steg mot en harmonisering.



Giuseppe Viale, European Institute of Oncology

T-DM1: VERKNINGSMEKANISM



Figur 3. Idén att målrikta tumörbehandlingen med en antikropp kopplad till ett cellgift är minst ett kvartssekel gammal. Det terapeutiska fönstret kan ökas när cellgiftet adresseras specifikt till tumörcellerna och aktiveras först när det har tagits upp av målcellen. På så sätt kan man göra ett läkemedel med ett smalt terapeutiskt fönster både verksamt och tolerabelt.

Källa: Anpassat från LoRusso PM, et al. Clin Cancer Research 2011.

I de nya riktlinjerna har man tagit fram en algoritm för bedömning vid immunhistokemisk analys av tumörpreparat. De undersökta cellerna översköls med en sorts färg som binder till HER2-receptorn. Beroende på hur intensivt cellerna i preparatet tar upp infärgningen kan de bedömas som olika grader av antingen negativa (0+ eller 1+) eller positiva (2+ eller 3+). En fullständig och intensiv infärgning av mer än 10 procent av cellerna innebär att tumören bedöms som 3+-positiv, vilket inte har varit kontroversiellt. Däremot har proverna i gränslandet mellan positivt och negativt diskuterats desto mer.

POSITIV, NEGATIV ELLER TVETYDIG

– Men vad gör man när färgupptaget är fullständigt och intensivt, men hos färre än 10 procent av cellerna eller när en stor andel av cellerna har en medelkraftig infärgning? frågade Giuseppe Viale retoriskt. Det är här vi kommer in på diskussionen om heterogenitet inom tumören. Eftersom man bara tittar på ett litet utsnitt av tumören har vi i de nya reglerna beslutat att man i dessa fall kallar tumören ”tvetydigt 2+”-positiv” och går vidare i utredningen. Antingen skickar man samma preparat för in situ-hybridisering eller, ännu hellre, att man använder ett annat preparat för att skapa sig en bättre bild av hela tumören.

Inom arbetsgruppen har man också lagt mycket tid på att diskutera hur antalet kopior av HER2-genen och förhållandet mellan detta och antalet kopior av kromosom 17, dit HER2 är lokaliserad, ska hanteras. Här kom man fram till en kompromiss som innebär att man börjar med att analysera kvoten mellan HER2 och CEP17 för att därefter analysera hur antalet kopior av HER2-genen förhåller sig till kvoten och därmed avgöra om provet är positivt, negativt eller tvetydigt och i behov av vidare utredning. Den sista punkten handlar om heterogenitet inom cellen, där celler i vissa områden uttrycker HER2 starkt i en annars negativ tumör. Eller tvärtom.

– Min första uppgift var att övertyga de andra i gruppen om att heterogenitet finns och kan utgöra ett problem, berättar Giuseppe Viale, och när jag lyckats med det var det viktigt att hitta en gemensam ståndpunkt. Det blev en lång diskussion som slutade i en lång definition, men kontentan är att man i analysen ska utgå från hur det ser ut i de öar av celler där HER2 uttrycks starkt och avgöra status utifrån detta.

WINDOW OF OPPORTUNITY-MODELLEN

• Biomarkörer är ett av cancerforskningens hetaste områden. Genom att mäta nivåerna av specifika molekyler i blod eller tumörvävnad hoppas man kunna förutsäga vilken behandling en patient kommer att få störst nytta av. Sibylle Loibl, professor vid Klinikum Offenbach i Tyskland och medlem av Tyska bröstcancergruppen, beskrev hur biomarkörer skulle kunna användas i studier av neoadjuvant behandling av bröstcancer. Men hon började med att beskriva hur den translationella forskningen utgör en flaskhals.

– I dag finns fler än 150 000 publikationer om biomarkörer, men det finns bara 100 markörer i klinisk användning. Här finns en stor potential för translationella studier som omsätter grundforskningen till klinisk vardag, berättar Sibylle Loibl.



Sibylle Loibl, Klinikum Offenbach

Att HER2-blockerande behandling kan användas som neoadjuvant behandling är klarlagt i flera studier. Men alla patienter svarar inte på behandlingen och det är fortfarande oklart vilka faktorer som påverkar svaret. Sibylle Loibl presenterade ett förslag på hur man kan gå tillväga för att designa en neoadjuvant studie för HER2-positiv sjukdom. Ur litteraturen identifieras potentiella biomarkörer att studera. Därefter planeras studien enligt ”window-of-opportunity”-modellen där behandlingen med studieläkemedlet sker innan någon annan behandling inlett.

– Dels vill man kunna studera effekten av det aktuella läkemedlet och dels vill man inte att patienten ska gå miste om den etablerade standardterapi, berättade Sibylle Loibl. Vid en ”window-of-opportunity”-studie stratifieras patienterna efter den valda biomarkören. Därefter får patienten först en kur med det studerade läkemedlet eller placebo, sedan tas en biopsi och andra undersökningar utförs varpå patienten fortsätter med behandling enligt vedrortagen standard.

– Fördelen med detta tillvägagångssätt är att man kan genomföra en prospektiv studie på ett randomiserat patientmaterial utan att någon patient blir utan standardbehandlingen och utan att behandlingsstarten fördröjs allt för länge, konstaterade Sibylle Loibl. Detta förfarande kräver dock att man hittat en prediktiv biomarkör, att man använder biomarkören för stratifiering och att såväl det diagnostiska testet som den undersökta vävnaden håller tillräcklig kvalitet.

ETT SVENSKT PERSPEKTIV/BILD

• Även i Sverige finns ett intresse för fönsterstudier, där man ger studieläkemedlet innan någon annan behandling inletts. **Thomas Hatschek**, docent vid Karolinska institutet, följde upp Sibylle Loibls beskrivning med en beskrivning av de försök som görs vid KI.

– Det tog decennier innan sambandet mellan östrogenreceptorn (ER) och effekten av hormonbehandling blev generellt accepterad vid bröstcancer, mindes Thomas Hatschek. Hade inte betydelsen av HER2 för behandlingen med Herceptin blivit klarlagd, hade denna medicin aldrig fått den betydelsen som den har i dag. Därför är det viktigt både att identifiera biomarkörer och att överföra dem från labben in i den kliniska vardagen.

– De adjuvanta studierna är ”blinda” studier, eftersom man vid operationen har tagit bort den enda möjligheten man haft att följa effekten av behandlingen, konstaterade Thomas Hatschek. Därför behöver vi introducera neoadjuvant behandling som ett instrument för att styra behandlingarna åt rätt håll och genom provtagningar under behandlingen studera effekten i samarbete med laboratorieforskare.

Därefter beskrev han den nyligen avslutade studien PROMIX, som han leder, där man kombinerade neoadjuvant kombinationsbehandling med upprepade vävnads- och blodprovtagningar. I denna studie fick patienterna till en början två behandlingar med epirubicin och docetaxel, följt av utvärdering med mammografi varpå man fortsatte med tillägg av bevacizumab fram till operationen. Vävnadsprover togs vid tre tillfällen, blodprover före och efter varje av de första fyra behandlingarna.

– Detta är ett första försök med fönsterstudier vid bröstcancer på svenska, berättade Thomas Hatschek, men vi vill gå vidare med konceptet. En grundidé är att man vid utebliven respons byter läkemedel och anpassar behandlingen efter den individuella tumörens karakteristik. Det blir ett steg närmare individanpassad behandling.

– Med neoadjuvanta studier skulle man kunna nå flera viktiga mål, resonerade Thomas Hatschek. Studierna utförs på tidigare obehandlade tumörer vilket borde göra det lättare att hitta biomarkörer som förutsäger proliferation och läkemedelseffekter, man skulle kunna undersöka resistensmekanismer i kvarvarande tumörvävnad och vi skulle mera aktivt kunna bidra till kunskapsutvecklingen inom tumörbiologin.



Thomas Hatschek, Karolinska Institutet

”Det är viktigt att identifiera biomarkörer och att överföra dem från labben in i den kliniska vardagen.”

Thomas Hatschek

JOHAN LUNDBERG
MEDICINSK SKRIBENT



FOTOGRAF: JAN TORBJÖRNSSON

