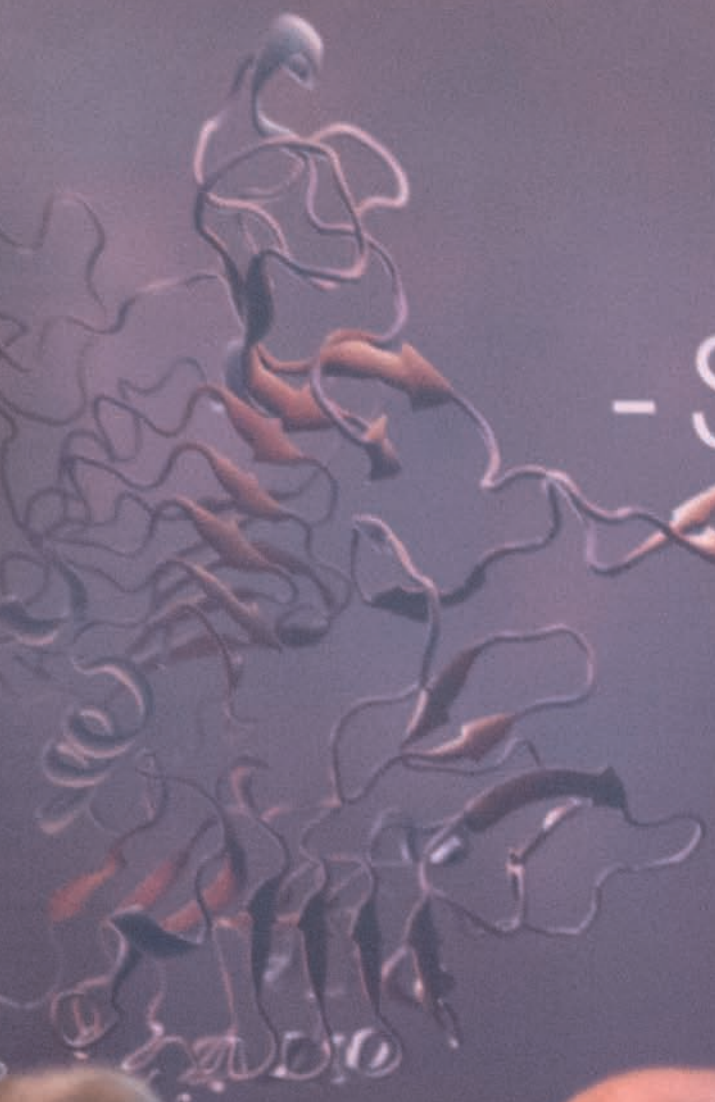


Nordic
HER2
- STATE
OF
THE
ART





Vikten av dubbelblockad och ökad kunskap om

TUMÖRENS BIOLOGI

Den första dagen i oktober var det dags för årets upplaga av State of the Art-möte om HER2-positiv bröstcancer. Ett 60-tal onkologer och forskare från hela Skandinavien samlades på Waterfront Congress Center i Stockholm. Det kliniska värdet av dubbel HER2-blockad presenterades och fokus låg i år på de senaste rönen kring sjukdomens biologi och behandlingseffekt i relation till de biologiska faktorer som föreligger i tumören.

Programkommitténs representanter, professorerna Jonas Bergh och Mårten Fernö inledde med att hälsa deltagarna välkomna. Eftermiddagens första talare var ett bekant ansikte för åhörarna, Per-Eystein Lønning, professor i onkologi vid Universitetet i Bergen.

TUMÖRUTVECKLING OCH BIOLOGISKA SIGNALVÄGAR

Årets föreläsning fokuserade på signalvägarna inuti bröstcancercellerna och hur dessa kan ge ledtrådar om framtida behandlingar.

För att hitta möjliga mål för nya läkemedel kan man antingen stirra in i snöstormen genom att analysera genuttryck hos olika tumörer eller studera kartan över signalvägarna som styr cellens tillväxt, inledde **Per-Eystein Lønning**.

Det är markörerna ER, HER2, BRCA1/2, PI3K-PTEN, P53 och RBI som tilldrar sig hans intresse.

Östrogenreceptorn, ER, är sedan länge en bevisat prediktiv faktor. Förekomsten av receptorn förutsäger på ett bra sätt huruvida patienten kommer att ha nytta av antihormonell behandling eller ej.

– Den andra klassiska markören är HER2 och den har visat sig vara en kliniskt betydelsefull prediktiv faktor. Det vi har fått veta de senaste åren är att trastuzumab ökar överlevnad och minskar antalet återfall. Vi har även börjat se en trend där neo-

adjuvant behandling med HER2-blockad innan kirurgi ger fler patienter som tillfrisknar enbart av läkemedelsbehandling, fortsätter Per-Eystein Lønning

DUBBEL EFFEKT MOT SAMMA RECEPTOR

– Att två antikroppar, som pertuzumab i kombination med trastuzumab, som verkar mot samma receptor kan ge en förbättrad effekt är ju lite motsägelsefullt. Det beror på att läkemedlen binder på olika epitoper på receptorn och därför har skilda effekter, förklarade Per-Eystein Lønning.

I en nyligen publicerad studie i *Annals of Oncology* visas hur behandling med antikroppar påverkas av förekomsten av immunceller inuti tumörvävnaden. Per-Eystein Lønnings poäng är att läkemedlen baserade på monoklonala antikroppar både utövar en hämmande effekt på receptorn och fungerar som en flagga för immunförsvaret.

NYA MARKÖRER VID BRÖSTCANCER

De bröstcancertumörer som inte uttrycker någon hormonreceptor eller HER2 kallas för trippelnegativ. Per-Eystein Lønning beskrev hur det finns två huvudtyper av trippelnegativ bröstcancer. Dels de med en muterad BRCA1-gen och dels så kallad basalcellslignande cancer. Den senare klassificeras genom att tumörcellernas olika genuttryck analyseras.

– Basalcellslignande bröstcancer utgör en påtaglig andel av alla trippelnegativa tumörer. Man har också kunnat visa att en stor andel av de BRCA1-positiva tumörerna har en morfologi som liknar basalcellslignande tumörer. Det finns alltså goda skäl att titta närmare på denna cancerform, berättade Per-Eystein Lønning

BLOCKERING AV FLER SIGNALVÄGAR FÖR BÄTTRE EFFEKT

Vad man sett under de senaste åren är att cellulära mekanismer för att skydda mot DNA-skador både kan öka risken för bröstcancer och ge uppslag för framtida behandlingar.

Till exempel ger en grupp molekyler som kallas för Fanconi-komplexet, tillsammans med BRCA1-mutation, en kraftigt ökad risk för bröstcancer, sade Per-Eystein Lønning.



”Vi står inför ett komplicerat scenario när vi ska försöka förstå oss på hur metastaser selekteras”

Per-Eystein Lønning

Samtidigt studerar man hur ämnen som hämmar PARP, en molekyl som upptäcker DNA-skador, kan skapa celledöd hos celler med BRCA1-mutation och därmed fungera som framtida läkemedel.

Nästa signalväg som kan bidra till förståelsen och behandlingen av bröstcancer är PI3K-PTEN. Detta komplex ligger nedström om HER2-receptorn i signalkaskaden som styr cellens tillväxt. Genom en mutation i generna för denna signalväg kan tumören bli resistent mot HER2-hämmande läkemedel.

– För att möta aktiveringen av PI3K-PTEN finns läkemedel som hämmar mTOR, proteinet som PI3K-PTEN signalerar till. Det vore därför bra om man kunde hitta en markör som kan förut säga om en patient kan ha nytta av en mTOR-hämning eller ej, sa Per-Eystein Lønning. Hittills har forskningen inte hittat någon sådan markör, men man

har sett att en ensam mutation i någon av de inblandade generna ger bättre behandlingsresultat än om tumören har flera mutationer.

Sist ut bland markörerna vid bröstcancer som diskuterades av Lønning var P53, även kallad genomets väktare. Det finns ett antal studier som visat att en mutation av denna gen innebär en sämre prognos för patienten. Per-Eystein Lønning berättade att det dock inte går att uttala sig om hur tumören kommer att svara på cytostatika som grupp. Han hänvisade till en studie i *The Oncologist* 2010 som visade att olika cytostatikum gav olika resultat hos patienter med muterade P53-gener.

SKILLNADER INOM TUMÖREN UTMÄNNAR BEHANDLINGEN

Föredraget avslutades med en utblick kring heterogenitet inom en tumör och mellan primärtumören och dess me-



”CD8+-nivån är prognostiskt värdefull i ER-negativ sjukdom oavsett behandling”

Carlos Caldas

tastaser. Biopsier av en tumör innebär att man bara tittar på en mycket liten andel av alla celler. Det finns inte någon garanti att det man ser är representativt för hela tumören, eller att man alls ser alla förekommande celltyper.

– Vi står inför ett komplicerat scenario när vi ska försöka förstå oss på hur metastaser selekteras. Varje ny studie ger ett svar men två nya frågor, sade Per-Eystein Lønning.

Jonas Bergh, professor i onkologi vid Karolinska Institutet och representant för programkommittén för mötet, har själv studerat heterogenicitet inom bröstcancertumörer. Han ställde en avslutande fråga om hur en smart behandlingsstrategi ska utformas med tanke på de stora skillnader som kan finnas inom tumören.

Per-Eystein Lønning svarade att han tror att den grupp celler som överlever till slutet finns på plats redan från bör-

jan. Därför måste vi bli bättre på att hitta de celler som undviker den första behandlingen. Hur det ska gå till i praktiken vet man inte idag, men gensekvensering är en lovande metod och ett ämne som mötets nästa talare lämpligt nog kommer att ta upp, avslutade Per-Eystein Lønning.

IMMUNFÖRSVARETS ROLL FÖR PROGNOS OCH BEHANDLINGSEFFEKT

Patienter vars tumör inte uttrycker ER-receptorn har oftast en sämre prognos än de med ER-positiv sjukdom. Samtidigt finns det patienter med ER-negativ sjukdom som svarar mycket bra på behandling. Carlos Caldas, professor i onkologi vid Universitetet i Cambridge och forskare vid Storbritanniens Cancer Research Centre, gav en inblick i immunförsvarets roll vid bröstcancer och möjliga prognostiska markörer inom området.

För att beskriva området visade han på en egen artikel i *Genome Biology* 2007 där man genom att sekvensera uttrycket av 1 200 gener i 186 ER-negativa bröstcancertumörer kunde identifiera en subgrupp med bättre prognos än övriga. Det visade sig att patienter vars tumör hade ett förhöjt uttryck av gener som stimulerar immunsvaret hade en lägre förekomst av död och metastasering än övriga. Genom analyser kunde de till slut identifiera endast sju specifika gener vars mutationsstatus kunde förutsäga prognosen.

– Vi har diskuterat heterogenicitet i tumörerna och det exakta procentantalet muterade celler i en tumör, sade Carlos Caldas, men jag tycker att procentantalet är oviktigt. Tumörer som växer mer är farligare, det viktiga för mig är att hitta de farliga mutationerna.

AKTIVERAS I TVÅ OLIKA RIKTNINGAR

Sedan den första studien publicerades har Carlos Caldas och han team fortsatt att undersöka brösttumörers genuttryck och immunförsvarets roll i sjukdomen. Immunsystemet kan aktiveras i två olika riktningar. Antingen aktiveras Th1-celler som rekryterar andra immunceller som dödar sjuka celler eller så aktiveras Th2-celler som ger ett försvar riktat mot extracellulära hot.

– Cellerna i Th2-svaret producerar TGF-beta, en signalsubstans som hämmar Th1-svaret, berättade Carlos Caldas, och vi kunde visa att höga nivåer av Th1-celler i tumören och nedreglering av TGF-beta innebar en bättre prognos för patienten.

De senaste åren har resultat från Carlos Caldas grupp och flera andra forskare ytterligare klarlagt immuncellernas betydelse för prognos vid bröstcancer. Lymfocyter, de immunceller som känner igen skadliga strukturer och som kan tvinga sjuka celler att förgöra sig själva, har visat sig särskilt viktiga vid HER2-positiv sjukdom som behandlas med antikroppar.

FLAGGOR FÖR IMMUNFÖRSVARET

– Förutom att hämma receptorn fungerar antikropparna som flaggor för immunförsvaret, sade Carlos Caldas, och en högre förekomst av lymfocyter i tumörvävnaden innebär att fler av de flaggade tumörcellerna kan förstöras.

Forskargruppens senaste publikation från tidigare i år har undersökt hur förekomsten av de direkt avdödande lymfocyterna, CD8+ T-cellerna, påverkar prognosen för patienten.

Vi har visat att tumörer med en hög andel CD8+-celler i tumörvävnaden och i omgivningen är en prognostisk faktor vid både ER-positiv och ER-negativ sjukdom, berättade Carlos Caldas. Skillnaden i överlevnad är 20 procent på tio år. Vi har också lyckats visa att CD8+-nivåerna är prognostiskt värdefullt i ER-negativ sjukdom oavsett behandling. Vilket är ett provokativt och tidigt resultat som naturligtvis måste verifieras i senare studier, fortsatte han.

MÄTNING AV T-CELLS-NIVÅERNA SOM RUTIN

– Idag har vi kommit så långt att vi vet att nivån av CD8+-celler i tumören är en prognostisk faktor och den bör undersökas i alla brösttumörer, avrundade Carlos Caldas. Däremot vet vi fortfarande inte vilka antigen som dessa celler attraheras av.

De viktigaste punkterna som Carlos Caldas ville förmedla är att mätning av T-cells-nivåerna i tumören bör införas som rutin för alla brösttumörer. Tidigare i höstas har en arbetsgrupp tagit fram nya riktlinjer för att harmonisera den patologiska bedömningen av detta. Han upprepade också att CD8+-infiltration i tumören är en prognostiskt gynnsam faktor, både vid ER-positiv och HER2-positiv sjukdom.

STRATEGIER FÖR FÖRBÄTTRAD ANTI-HER2-TERAPI

David Cameron är professor i onkologi vid universitetet i Edinburgh och har varit involverad i en rad stora kliniska studier för behandling av HER2-positiv sjukdom. Han berättade om olika strategier för att förbättra anti-HER2-baserade behandlingar. Det var mycket intressant som presenterades. Mest intresse fick de nya studieresultaten för pertuzumab som visade att dubbelblockering av HER2-receptorn innebär en kraftigt förlängd överlevnad för patienter med metastaserad sjukdom.

– Jag vill redan från start betona att jag är en klinisk forskare som träffar och behandlar patienter, sade David Came-



”Dubbelblockad är ett bra alternativ i första linjen och att pertuzumab och trastuzumab bör bli standardvalet”

David Cameron

ron. Idag vill jag försöka visa vad den kliniska datan har gett oss för vägledning vid behandlingen av HER2-positiv bröstcancer.

– De studier som låg till grund för trastuzumabs godkännande visade på en överlevnadsskillnad mot att bara ge cytostatika, sade David Cameron. Sedan dess har vi lärt oss väldigt mycket om hur läkemedlet bör användas och vilka cytostatika det bör kombineras med. Men två frågor som återstår att lösa är hur vi kan behandla neoadjuvant, innan kirurgi, och efter att patienten upplevt progress med trastuzumab.

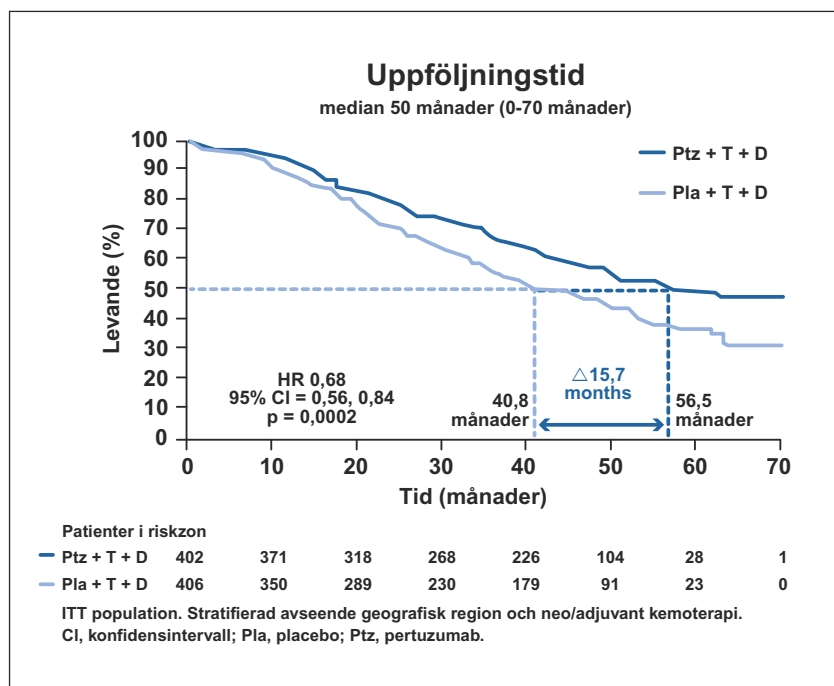
För behandling efter framsteg i första linjens behandling finns idag randomiserade data för trastuzumab emtansin i monoterapi samt lapatinib och trastuzumab, båda i kombination med capecitabin. Det finns också stöd för att fortsatt HER2-blockad efter progress i första linjen ger förbättrad överlevnad.

– När vi behandlar patienter i kliniken är vi glada över att fortsatt blockad fungerar, men besvärade över att det inte fungerar för evigt, sade David Cameron. Vi har därför varit intresserade av att se hur de nya HER2-hämmande läkemedlen kan bidra.

OÖVERTRÄFFAD ÖVERLEVAD

Det första läkemedlet han beskrev var pertuzumab. Redan i fas II-studien kunde man se att pertuzumab och cytostatika inte gav någon stor ökad överlevnad jämfört med trastuzumab och cytostatika hos patienter som progredierat på trastuzumab. Men om de båda läkemedlen kombinerades såg man en tydligt minskad tumörtillväxt. Den förlängda överlevnaden vid dubbelblockad bekräftades när resultaten i fas III-studien CLEOPATRA presenterades 2012. Några dagar innan symposiet hade resultaten från den slutliga analysen av överlevnads-

SLUTGILTIG ANALYS AV ÖVERLEVNADSDATA



Figur 1. Resultat från femårsuppföljningen i CLEOPATRA-studien. – Nästan 16 månaders förlängd överlevnad är en oöverträffad förbättring, sade David Cameron.

data från CLEOPATRA presenterats på ESMO-mötet i Madrid i september 2014.

– Efter fem år med dubbelblockad var fortfarande var femte kvinna progressionsfri och medianöverlevnaden i studien var 56,5 månader, nästan 16 månader bättre än patienterna som fått standardbehandlingen, sade David Cameron. Jag har aldrig sett en liknande ökning i överlevnad i en studie. Man kan inte heller se någon särskild subgrupp som inte svarar på behandlingen (figur 1).

Sedan tidigare finns ett läkemedel, lapatinib, som hämmar den intracellulära delen av HER2-receptorn. Därför har man genomfört studier på hur de båda läkemedlen fungerar tillsammans vid progressiv sjukdom.

– Min slutsats är dubbelblockad är ett bra alternativ i första linjen och att pertuzumab och trastuzumab bör bli standardvalet, sade David Cameron. Det andra alternativet, lapatinib är ett dåligt läkemedel ensamt vid metastaserad sjukdom, men resultaten är ok om det ges i kombination med trastuzumab. Dock är toxiciteten mer påtaglig vid lapatinibkombination.

DUBBELBLOCKAD VID ADJUVANT TERAPI

Därefter gick han över till att beskriva adjuvant behandling. David Cameron påpekade att det är stora skillnader mellan att behandla primärtumören och att bekämpa metastaser, vilket förklarar de skilda resultaten. Vid ASCO-mötet i somras presenterades ALTTO-studien där lapatinib och trastuzumab jämfördes mot varandra som adjuvant behandling.

– Det viktigaste budskapet från ALTTO-studien är att dagens standardbehandling är effektiv då 86 procent av patienterna fortfarande är sjukdomsfria efter fyra år, sade David Cameron. Studien visade också att tillägg av lapatinib till behandlingen främst ökade toxiciteten.

– Har då dubbelblockad en plats i den adjuvanta behandlingen? frågade sig David Cameron. Enligt ALTTO-studien hade bara 1 av 50 patienter nytta av kombinationsbehandling med lapatinib och trastuzumab, men om vi kan identifiera de patienter som har fördel av behandlingen vore det nog intressant, fortsatte David Cameron, och kombinationen av pertuzumab och trastuzumab är

intressant att undersöka, även om resultaten redan idag är mycket goda.

TRASTUZUMAB EMTANSIN

Det senaste tillskottet bland HER2-hämmarna är trastuzumab emtansin, en kombination av en målinriktad antikropp och ett potent cytostatikum. I registreringsstudien EMILIA visade sig läkemedlet ge bättre överlevnad vid metastaserad sjukdom efter progress på trastuzumab jämfört med lapatinib och cytostatikum. David Cameron refererade TH3RESA-studien på patienter vars sjukdom förvärrats på minst två HER2-blockerande behandlingar. Trastuzumab emtansin jämfördes i denna studie med den behandlande läkarens val, till exempel trastuzumab i kombination med cytostatika. 80 procent av patienterna som erhöll den behandlande läkarens val fick någon kombination med trastuzumab, övriga fick lapatinib och kemoterapi eller enbart kemoterapi.

– Studien visar tydligt att behandling med trastuzumab emtansin är bättre, sade David Cameron, men hälften av patienterna hade ändå progredierat inom sex månader. Ett intressant men kostsamt alternativ vore att prova pertuzumab och trastuzumab emtansin i kombination, reflekterade David Cameron.

NEOADJUVANT TERAPI

Idag finns flera studier på olika läkemedelskombinationer vid neoadjuvant behandling, som förberedelse för kirurgi.

– Alla studier till dags dato visar på ökad frekvens av pCR, patologiskt kliniskt svar, alltså att man inte kan hitta någon tumör på prover från bröstet, berättade David Cameron.

I studien NeoSphere undersökte man effekten av pertuzumab i olika kombinationer som neoadjuvant behandling. I två av armarna undersöktes antikropps-terapi tillsammans med cytostatikum och i den tredje armen fick patienterna pertuzumab och trastuzumab utan cytostatikum.

– I den här studien har patienter med olika hormonreceptorstatus inkluderats, berättade David Cameron. Den tydligaste bilden av dubbelblockadens effekt får man om man stratifierar resultaten efter ER- och PR-status.

– Resultaten i den tredje behandlingsarmen med enbart antikropps-terapi



”Förekomsten av hjärtsvikt hos patienterna sjunker stadigt med ett längre fritt intervall mellan antracyclin och trastuzumab.”

Michael S Ewer

är särskilt intressant, sade David Cameron, 30 procent av patienterna med ER- och PR-negativ sjukdom fick ett komplett patologiskt svar innan kirurgi. I behandlingsarmen där samtliga fick båda antikropparna och cytostatikum fick nästan 70 procent av de hormonreceptornegativa patienterna ett patologiskt komplett svar innan operation, fortsatte han. Det ställer frågan om vi verkligen behöver operera alla patienter, för vad är det som ska tas bort?

– Vi har kommit långt i att kunna behandla denna tidigare svårbehandlade grupp avslutade David Cameron. Min uppfattning är att en HER2-blockad inte är tillräckligt, och vi måste fortsätta att lära oss om sjukdomens biologi och hur behandlingseffekten påverkas av biologiska faktorer som föreligger i tumören.

HJÄRTBIVERKAN VID HER2-BEHANDLING

Seminariets sista föreläsare var **Michael S Ewer**, professor i kardiologi vid MD Anderson Cancer Research Center i Houston, Texas. Han har lång erfarenhet av hjärtbiverkningar vid olika onkologiska behandlingar och föredraget handlade om kardiologiska aspekter på HER2-behandling.

I samband med cancerbehandlingar kan hjärtats funktion störas på många olika sätt. Syrebrist, rytmrubbningar och högt eller lågt blodtryck är några exempel.

– Eftersom vi talar om behandling av HER2-positiv bröstcancer idag så kommer vi främst att fokusera på hjärtdysfunktion, sade Michael S Ewer.

HJÄRTSVIKT – VÄLKÄNT MEN SVÄR-DEFINIERAT

Michael S Ewer beskrev att kardiell dysfunktion, en nedsatt hjärtfunktion eller hjärtsvikt, kan graderas på olika sätt. Ejektionsfraktionen, andelen av blodet i hjärtkammaren som pumpas ut i blodomloppet i varje hjärtslag, kan vara allt ifrån lätt sänkt till kraftigt påverkad. Skadan kan vara övergående till permanent och det kan finnas en systolisk dysfunktion, en oförmåga att tömma kammaren, eller en diastolisk dysfunktion, där även återfyllnaden av kammaren är påverkad.

Detta gör det svårt för oss att ge en entydig definition av vad hjärtsvikt är, sade Michael S Ewer.

Han parafraserade domaren vid Högsta domstolen, Potter Stewart, ”även om jag inte kan ge en enkel, användbar och heltäckande definition så kommer jag känna igen det när jag ser det!”

Flera vanliga cancerläkemedel orsakar kardiella biverkningar. Bland de mest kända finns antracyclinerna, cyklofosfamid och vinkalkaloider. Även nyare preparat som lapatinib, trastuzumab och sunitinib har kopplats till hjärtbiverkningar.

SKILDA SKADOR GER LIKANDE SYMPTOM

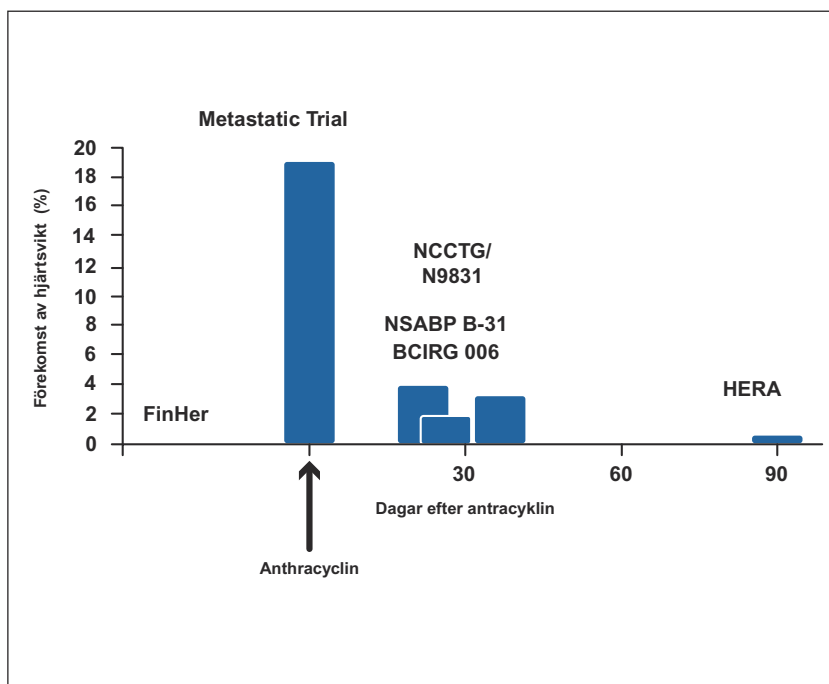
– När vi studerat hjärttoxicitet vid cancerbehandling har vi sett att alla hjärtskador inte ser ut på samma sätt, berättade Michael S Ewer, vi kardiologer pratar därför om två typer av hjärtskador.

Skador av typ 1, som förknippas med bl.a. antracycliner, karakteriseras av att läkemedlet förstör myocyterna, hjärtats muskelceller. Skadan börjar redan vid den första dosen och den sammanlagda dosen påverkar skadans utbredning.

Typ 2-skador innebär att myocyterna får en nedsatt funktion utan att de dör, att skadan inte förvärras vid långtidsbehandling och att den till stor del är reversibel.

– Jag använder gärna antracycliner som ett belysande exempel när jag beskriver HER2-hämmarnas hjärtpåverkan, sade Michael S Ewer. Dels för att de ofta används tillsammans och dels för att det illustrerar skillnaderna mellan dem.

INCIDENS I FÖRHÅLLANDE TILL TIMING



Fem stora studier på trastuzumab med olika fria intervall mellan behandling med antracyclin respektive trastuzumab. Förekomsten av hjärtpåverkan minskar med ett längre fritt intervall.

ANTRACYKLINER SOM EXEMPEL

Han beskrev sedan hur hjärtat är känsligt för antracykliner och att skadan sker kontinuerligt under behandlingen. Tidigare talade man om tidig och sen toxicitet, men Michael S Ewer berättade att man idag ser det som två sidor av samma mynt. Den tidiga toxiciteten är uttrycket för den akuta skadan och de sena effekterna är den funktionsnedsättning som blivit permanent.

– För att undvika hjärtskador vid behandling med antracykliner bör man hålla ned den totala dosen en patient får, konstaterade Michael S Ewer. I övrigt är listan på riskfaktorer lätt att minnas. Den utgörs dels av det som skadat hjärtat tidigare och dels av det som fortsatt skadar hjärtat. Svårare än så är det inte.

REVERSIBEL PÅVERKAN MED TRASTUZUMAB

– Trastuzumab är den mest använda HER2-hämmaren, så låt oss studera dess

hjärtbiverkningar, fortsatte Michael S Ewer. I de fem stora studierna på läkemedlet inkluderades 14 000 patienter och cirka 10 000 fick trastuzumab. I studierna registrerades sammanlagt en eller möjligen två fall av hjärtdöd. Behöver man, med så få fall av hjärtdöd över flera studier, verkligen vara oroad av HER2-hämmarnas hjärttoxicitet? frågade han retoriskt.

Michael S Ewer berättade vidare att studier har visats att påverkan på hjärtfunktionen vid behandling med trastuzumab till stor del är reversibel. Eftersom vi idag har patienter som fått kontinuerlig behandling i över ett decennium har vi gott stöd för att den totala dosen av läkemedlet inte förvärrar hjärtfunktionen.

Antracykliner är vanligt som tillägg till HER2-hämmande läkemedel. Michael S Ewer beskrev teorin för hur dessa läkemedel kan samverka för att orsaka en hjärtskada.

– Först ger antracyklinen en typ 1-skada där celler dör eller skadas kraftigt, förklarade han. Sedan kommer HER2-hämmaren in och hindrar tillväxtsignalering och läkning av den skadade cellen. Om denna teori stämmer borde alltså tiden mellan antracyclinbehandling och starten för HER2-blockaden vara avgörande.

TIDSINTERVALLET AVGÖRANDE

Genom att ordna de fem stora trastuzumabstudierna där en antracyclin använts, efter hur långt intervall patienterna hade mellan sista antracyclindosen och första dosen trastuzumab kan man se om teorin stämmer.

– Ställer vi upp dem på det viset ser vi att förekomsten av hjärtsvikt hos patienterna stadigt sjunker med ett längre intervall, visade Michael S Ewer. Allra lägst var förekomsten i HERA-studien där intervallet var 89 dagar, med en omgång strålbehandling mellan de båda läkemedlen och i FinHER-studien där trastuzumab gavs neoadjuvant (figur 2).

– Vad vi kunnat se hos patienter som fått nedsatt hjärtfunktion vid behandling med trastuzumab är att den till största delen är reversibel när medicineringen avslutats, sade Michael S Ewer. Behandlingen av symtomen är densamma som vid hjärtsvikt av andra orsaker. Alltså vätskedrivande, beta-blockerare och blodtryckssänkande läkemedel.

– Mitt huvudbudskap att ta med er hem är att tidsintervallet är avgörande, avrundade Michael S Ewer. Trastuzumab före antracyclin eller med ett fritt intervall om det ges efteråt ger lägre förekomst av hjärtpåverkan. Fortsatt behandling med antracyclin är kontraindicerat, men med trastuzumab ser vi ju ingen försämring vid längre behandling och därför bör man inte låta sig avskräckas.

JOHAN LUNDBERG, MEDICINSK SKRIBENT
FOTOGRAF: JAN TÖRBJÖRNSSON

