



San Antonio Breast Cancer Symposium

Viktiga nyheter inom både kliniska studier och grundforskning inom bröstcancer presenterades av internationella kliniker och forskare. Den 37e årliga San Antonio Breast Cancer Symposium ägde rum 9-13 december 2014. **Theodoros Foukakis**, Överläkare, Docent Bröstcancer- och sarkomsektionen, Onkologiska kliniken, Radiumhemmet, Karolinska Universitetssjukhuset Solna, rapporterar därifrån.



”Om detta fynd bekräftas i flera och större material, kan man förmodligen för första gången identifiera en subgrupp av patienter med HER2 positiva tumörer som inte behöver adjuvant trastuzumab.”

Den kliniska studien som uppmärksammades mest på konferensen var SOFT (Suppression of Ovarian Function Trial), en internationell fas III studie av drygt 3000 premenopausala kvinnor med hormonreceptor positiv bröstcancer. Patienterna randomiserades till 5 års tamoxifen (T), eller tamoxifen + ovariell suppression (T+OFS), eller exemestane + ovariell suppression (E+OFS).

Dr Prudence Francis, från Peter MacCallum Cancer Centre, University of Melbourne, Australien, visade att ovariell suppression inte förbättrade den sjukdomsfria 5-års överlevnaden för hela studiepopulationen (86.6% för T+OFS mot 84.7% för T, HR=0.83, p=0.10). Däremot hade patienter i E+OFS-armen en 5 års sjukdomsfri överlevnad på 89%, vilket var signifikant bättre än i T-armen (HR = 0.68, 95% konfidensintervall 0.53-0.86).

Patienter med lågrisktumörer som inte fick adjuvant kemoterapi (N=1419) hade en mycket bra prognos i alla behandlingsarmarna med risk för fjärrmetastasering efter 5 år som var 1.4% eller mindre.

Högriskpatienterna (N=1628) hade som förväntat högre risk för återfall och 5-års sjukdomsfri överlevnad var 78%, 82.5% och 85.7% i T, T+OFS respektive E+OFS armen. E+OFS ledde således till en absolut minskning av återfallsrisken på 7.7% jämfört med T.

Ännu större var effekten hos patienter yngre än 35 år (totalt 350 patienter, 94% av dem fick kemoterapi) med en skillnad i 5-års sjukdomsfri överlevnad på 15.7% (83.4% mot 67.7%). I samband med presentationen publicerades SOFT studien online på New England Journal of Medicine.

ÖVRIG ENDOKRIN TERAPI

Dr. John Robertson, University of Nottingham, England visade resultaten av FIRST studien, som jämförde fulvestrant 500mg var 4e vecka (inklusive laddning under första cykeln) mot anastrozol som första linjens endokrina behandling mot metastaserad hormonreceptorpositiv bröstcancer. 205 postmenopausala patienter randomiserades i denna fas II studie. Till skillnad från tidigare studier som använde lägre dos av ful-

vestrant, var tiden till progression signifikant längre i fulvestrant armen (23.4 månader) mot 13.1 månader i anastrozol armen (HR = 0.66, p=0.01). Även total överlevnad var bättre med fulvestrant, 54.1 mot 48.4 månader, HR = 0.70, p = 0.041). Resultaten av en större, fas III studie som pågår (FALCON studien) inväntas innan fulvestrant kan ersätta aromatas-hämmare som första linjens endokrinbehandling av metastatisk bröstcancer.

En intressant uppdatering av IBIS-1 studien presenterades av Dr Cuzick. IBIS-1 var en randomiserad, placebo-kontrollerad studie som undersökte värdet av 5-års tamoxifen som profylax hos kvinnor med hög risk för bröstcancer. Trots att behandlingen gavs i 5 år, minskade risken för bröstcancer ytterligare för kvinnor i tamoxifen armen efter en median uppföljning av 16 år. Den kumulativa risken för all bröstcancer efter 10 år var 4.6% för tamoxifen och 6.3% för placebo gruppen och efter 20 år 7.8% respektive 12.3%, med HR 0.71. Det fanns dock ingen skillnad i den totala överlevnaden mellan grupperna. Huruvida detta är ett resultat av den relativt korta uppföljningen eller av en ökad icke-bröstcancer dödlighet av tamoxifen är fortfarande oklart.

”Det presenterades ovanligt många studier om konventionell kemoterapi på konferensen.”

NYA TERAPIER

Dr. Rita Nanda från University of Chicago, USA, presenterade resultaten av en fas Ib studie av pembrolizumab som monoterapi hos patienter med metastatisk trippel-negativ bröstcancer. Pembrolizumab är en humaniserad antikropp mot PD-1 receptorn som har visat effekt vid melanom och andra tumörtyper. Enbart patienter med tumörer som var positiva för liganden (PD-L1) ingick i studien. Majoriteten hade tidigare behandlats med flera linjers kemoterapi. Pembrolizumab var väl tolererad och ledde till objektiva responser hos 5 patienter (18.5%). Tre av patienterna behandlades under minst 11 månader och bedömdes således ha en stor nytta av behandlingen. Enligt Dr. Nanda planeras en uppföljande fas II studie med pembrolizumab starta under 2015.

Två studier av PI3K hämmaren pictilisib (GDC-0941) rapporterades. Dr. Ian Krop, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, USA, presenterade FERGI, en internationell fas II randomiserad, placebo-kontrollerad studie med 170 patienter som undersökte tillägget av pictilisib till fulvestrant vid metastatisk bröstcancer. Pictilisib hade en förväntad biverkningsprofil (grad 3 hudutslag 17%) och ökade den progressionsfria överlevnaden (PFS) från 5.1 till 6.6 månader, vilket dock inte var statistiskt signifikant (p = 0.0959). PIK3CA mutation var inte prediktiv för en bättre effekt av pictilisib.

Dr. Peter Schmid från Barts Cancer Institute, London, England visade resultaten av en preoperativ ”window of opportunity” studie av pictilisib. Tillägget av pictilisib till anastrozol under två veckor före operation ledde till en halvering av tumörens proliferation (Ki67) i 86% av fallen, mot 54% med enbart anastrozol (p=0.003). Som vid FERGI studien, var PIK3CA mutationen inte prediktiv. Däremot sågs den antiproliferativa effekten av pictilisib endast i luminal B tumörer.

Dr. Sara Hurvitz, UCLA Jonsson Comprehensive Cancer Center, Los Angeles, USA presenterade BOLERO-1, en fas III randomiserad, placebo-kontrollerad studie av everolimus (N=480) eller placebo (N=239), i kombination med trastuzumab och paclitaxel som första linjens behandling av HER2-positiv metastaserad bröstcancer. Biverkningsprofilen av everolimus var förenlig med tidigare rapporterade resultat från BOLERO-3 studien. Sjutton (3.6%) behandlingsrelaterade dödsfall rapporterades i everolimus armen (mot noll i placeboarmen), vilket understryker vikten av försiktighet och erfarenhet vid kombinationen av everolimus med kemoterapi. Ingen signifikant skillnad i median PFS sågs mellan behandlingsarmarna (15 och 14.5 månader för everolimus respektive placebo armen). Dock vid en predefinierad subgruppsanalys av patienter med östrogenreceptor (ER) negativa tumörer sågs en stark trend till förbättrad median PFS i everolimus armen (20 mot 13 månader, hazard ratio (HR) = 0.66, p=0.0049).

KEMOTERAPI

Det presenterades ovanligt många studier om konventionell kemoterapi på konferensen. Den tyska bröstcancergruppen, genom Dr. Untch, presenterade resultaten av Geparsepto studien. De jämförde nab-paclitaxel mot paclitaxel som neoadjuvant kemoterapi. 606 respektive 598 patienter behandlades med nab-paclitaxel respektive paclitaxel veckovis i 12 veckor och alla patienter fick även 4 cykler epirubicin och cyklofosfamid (EC). Grad 3-4 perifer neuropati var vanligare med nab-paclitaxel (10.3% mot 2.7%). Andelen patienter med patologisk komplett respons (pCR) var signifikant högre med nab-paclitaxel (38% mot 29%, p=0.001). Det behövs en längre uppföljning för att visa om nab-paclitaxel även förbättrar överlevnaden.

Den tyska bröstcancergruppen presenterade också den adjuvanta Fas III ICE studien, som undersökte capecitabine monoterapi som adjuvant behandling hos patienter äldre än 65 år. Dr von Minckwitz visade att 6 cykler med capecitabine (2000mg/m² dagligen, dag 1-14 var 21e dag) inte ledde till någon förbättring av 5 års DFS (78.8% i capecitabine armen



och 75% i kontrollarmen, HR 0,96, $p=0.7$) eller överlevnad.

TVÅ nordamerikanska studier om adjuvant kemoterapi presenterades. De undersökte de viktiga kliniska frågorna om behandlingens längd och det optimala sättet att använda taxaner adjuvant. Dr. Samuel Wilson, från NSABP gruppen visade resultaten av NSABP-B36 Fas III studien. 2722 patienter med lymfkörtelnegativa tumörer randomiserades till 4 cykler AC mot 6 cykler FE100C. Efter en median uppföljning på 82 månader och 400 händelser, fanns det ingen skillnad i den sjukdomsfria överlevnaden (DFS, 82.3% för AC och 82.1% för FE100C) eller total överlevnad (OS, 91.2% resp. 92%) mellan behandlingsgrupperna, vilket tyder på att åtminstone för patienter utan lymfkörtelmetastaser är 4 cykler av adjuvant kemoterapi tillräckliga. Studien ifrågasätter dessutom värdet av 5-FU som adjuvant behandling vid bröstcancer, i linje med ICE studien ovan och med den italienska GIM2 studien som presenterades på förra årets San Antonio möte.

Dr Sparano presenterade en uppdatering av E1199, en 4-armed fas III studie som jämförde paclitaxel och docetaxel, veckovis eller som 3 veckors schema. Efter 12 års median uppföljning är huvudbudskapet av studien samma som vid den ursprungliga publikationen (NEJM 2009). Veckovis paclitaxel och tre-veckors docetaxel leder till en bättre sjukdomsfri överlevnad och marginellt bättre OS jämfört med tre veckors paclitaxel. Hos patienter med trippel-negativa tumörer (N=1025) var veckovis paclitaxel överlägsen med sjukdomsfri överlevnad på 75.1% mot 65.6-68.7% för de övriga armarna och total överlevnad på 69% mot 56.8-62.3%.

TRANSLATIONELL FORSKNING

Dr. Edith Perez, Mayo Clinic Florida, USA och medarbetare undersökte det prediktiva värdet av stromala tumörinfiltrerande lymfocyter (TIL) i N9831 studien av adjuvant trastuzumab som tillägg till standard kemoterapi. Av totalt 945 patienter (489 och 456 i armen utan respektive med trastu-

zumab), hade 94 tumörer som bedömdes positiva för TIL (48 resp. 46 i varje arm). Hos patienter som fick enbart kemoterapi, var TIL, i enlighet med tidigare studier, en positiv prognostisk faktor (HR=0.19, $p=0.005$). Hos patienter som fick trastuzumab var däremot förekomsten av TIL inte associerad till bättre sjukdomsfri överlevnad (HR = 1.01, $p = 0.98$ i en multivariat analys). Om detta fynd bekräftas i flera och större material, kan man förmodligen för första gången identifiera en subgrupp av patienter med HER2 positiva tumörer som inte behöver adjuvant trastuzumab.

THEODOROS FOUKAKIS, ÖVERLÄKARE, DOCENT, BRÖSTCANCER- OCH SARKOMSEKTIONEN ONKOLOGISKA KLINIKEN, RADIUMHEMMET, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET SOLNA, THEODOROS.FOUKAKIS@KI.SE

