

”En möjlig slutsats är att osekvenserade delar av primärtumören står för metastaseringen”

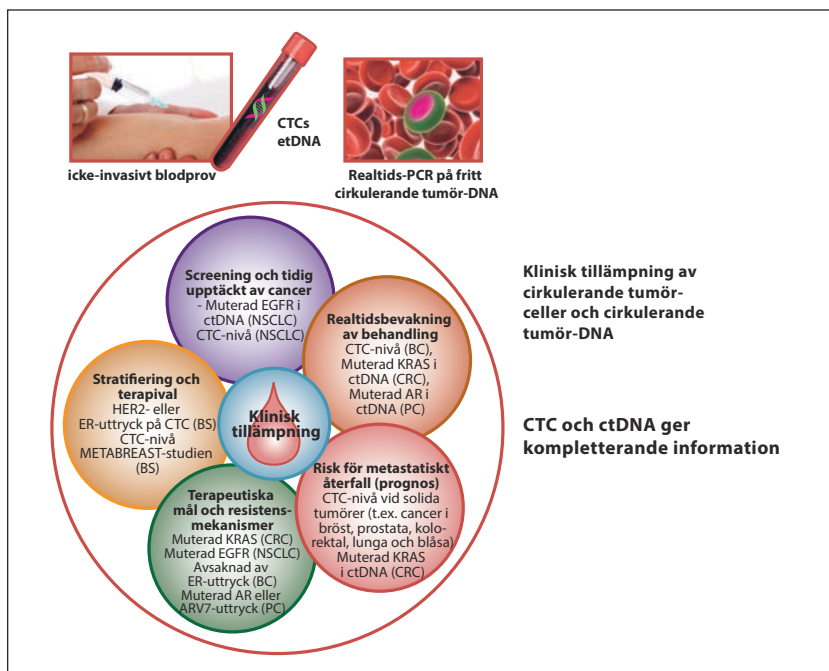
– många intressanta föredrag på Nordic HER2 – State of the Art

Ett årligen återkommande uppskattat möte är Nordic HER2 – State of the Art. Det är nu nionde gången i ordningen som detta symposium hålls. Professorerna Jonas Bergh och Märten Fernö modererade 2016 års möte och bidrog till intressanta diskussioner. Här summerar överläkare **Elisabet Lidbrink** det viktigaste från det välbesökta symposiet.



”Om man diagnostiserar multipla recidiv med CTC kan man få tumördata från alla metastaserna”, framhåller Klaus Pantel.

KLINISKA APPLIKATIONER FÖR CTC-ANALYS



Figur 1. Cirkulerande tumör-celler (CTC) och cirkulerande tumör-DNA (ctDNA) förutspås kunna fylla flera viktiga funktioner i individualiserad behandling. Målsättningen är screening och tidig upptäckt av cancer, att prognostisera, att monitorera terapin, att identifiera terapeutiska targets och resistensmekanismer och till sist att förstå biologin vid metastasutveckling. Förutom att beakta förekomst av och antal CTC kan man på detta sätt studera olika mutationer (exempelvis EGFR i icke-småcellig lungcancer, KRAS i kolorektal cancer, androgenreceptorn (AR) i prostata-cancer).

Professor Klaus Pantel, Institutet för tumörbiologi, Universitets-sjukhuset i Hamburg, höll en stimulerande föreläsning om cirkulerande tumör-celler (CTC). Jag minns ett stort intresse för CTC under 90-talet och en av kollegorna på min arbetsplats höll på med flera kliniska projekt som, om jag förstått rätt, inte ledde till något substantiellt. Efter att ha lyssnat på Klaus Pantel inser jag att det är hög tid att ändra på den inställningen. Det som är den stora utmaningen med CTC är att

finna dessa celler bland alla biljoner blodceller. Klaus Pantels laboratorium analyserar CTC på ett nytt sätt i blod, så kallad liquid biopsy. För patienten innebär det att hon har en venflonkater i 30 minuter. Den här metoden för att hitta CTC är betydligt säkrare än

tidigare metoder. Målsättningen med analys av CTC är screening och tidig upptäckt av cancer, att prognostisera, att monitorera terapin, att identifiera terapeutiska targets och resistensmekanismer – och till sist att förstå biologin vid metastasutveckling (figur 1). För

klinikerna skulle CTC kunna ge en upplysning om att det här är en patient som behöver mer intensiv behandling. Analys av DNA-fragment i blodet, som frigjorts från apoptotiska, nekrotiska celler (s.k. cirkulerande tumör-DNA) ger information om resistent celler som överlever tumörbehandlingen och kompletterar CTC-informationen.

NYA INTRESSANTA DATA OM CTC

– En tänkbar fördel med CTC är att om man diagnostiserar multipla recidiv på en bröstcancerpatient biopserar man vanligen bara en av metastaserna men med CTC kan man få tumördata från alla metastaserna, menade Klaus Pantel.

Heterogeniteten kan vara stor emellan metastaserna och det har givetvis stor betydelse för den behandling som man erbjuder. Tanken är också att man på ett lätt sätt ska monitorera behandlingen med CTC, ungefär som man lätt följer behandlingen av ovarialcancer med CA125. Man kan till exempel mäta PD-L1-uttryck på CTC och hos 60 procent av patienterna fann man ett överuttryck i Klaus Pantels eget material. Man har också sett att det finns patienter med HER2-positiva CTC, men där primärtumören är HER2-negativ. Hos patienter med metastaserad bröstcancer kan HER2-status också skilja sig mellan primärtumören och metastaslokalerna. Idag rekommenderas därför provtagning och ny analys av bland annat HER2 i metastasen vid spridd bröstcancer och innehållet av HER2 i metastasen beaktas vid det fortsatta behandlingsvalet. Att mäta HER2 på CTC skulle kunna vara ett nytt sätt för att få ytterligare information. Fler studier behövs emellertid innan man kan säkerställa den kliniska nyttan av detta.

Klaus Pantel avslutade med att informera om det stora EU-projekt (37 EU-partners) som pågår sedan 2015, CANCER LIQUID, med blodbaserad diagnostik av lungcancer och HER2-positiv bröstcancer där analys av CTC, ctDNA, cfmiRNA (cell-free microRNA) och exosomer ingår. Vem vet, vi kanske går en framtid till mötes där vi verkligen kan hämta viktig information om en tumör via blod – och för patientens del skulle det vara en stor fördel.

INGEN SPRIDNING FRÅN LYMFKÖRTEL METASTAS

Johan Hartman, docent i patologi, Karolinska Universitetssjukhuset, och Per-Eystein Lønning, professor i onkologi, Bergens Universitet, delade på ämnet: ”*Next generation sequencing and knowledge about metastatic spread, inter-tumour heterogeneity and mechanisms for development of metastases*”. Johan Hartman inledde med att beskriva tumörheterogenitet och mönster för metastasprogression vid bröstcancer. Att bröstcancer kan både förlora och få nya egenskaper i sina metastaser är numera ett välkänt faktum för den kliniskt verksamma läkaren och av det skälet biopseras om möjligt alltid första metastas. En ER-positiv brösttumör kan ha ER-negativa metastaser, något som är av största vikt att veta inför metastasbehandlingen.

– Likaså kan en HER2-negativ bröstcancer vara positiv i sina metastaser och om detta missas skulle det vara katastrofalt för patienter, framhöll Johan Hartman. Johan Hartmans grupp har undersökt ett material av 3 822 bröstcancer-tumörer från kvinnor med spridd bröstcancer. Materialet är insamlat under åren 2000 till 2011. Hos 20 av dessa kvinnor (som utgör studiegruppen) fanns paraffinblock-tumörmaterial från primärtumör, axillmetastas och fjärrmetastas. Tumörtyperna skiljde sig (6 trippelnegativa, 4 her-2 + och 10 Luminal A och B). DNA-sekvensering har utförts på alla tumörpreparaten. Mutationsräkning avslöjar stor heterogenitet avseende de 20 patienterna och antalet mutationer i primärtumörer, lymfkörtelmetastaser och fjärrmetastaser är också mycket olika. I medeltal fanns 55 procent av de ursprungliga mutationerna kvar i fjärrmetastaser men skillnaden mellan patienterna varierade från 9 till 88 procent. CNV (copy-number variation = sektioner av genomet upprepas) ändrade sig markant när tumören progredierade med amplifiering på regionerna 1, 8 och 20Q och deletioner på 8 och 17p. Hos fem patienter med två eller flera metastaser har tumörprogression studerats och gruppen har identifierat att hos fyra av dessa patienter har tumören spridit sig med lineär progression, det vill säga från metastas till metastas.

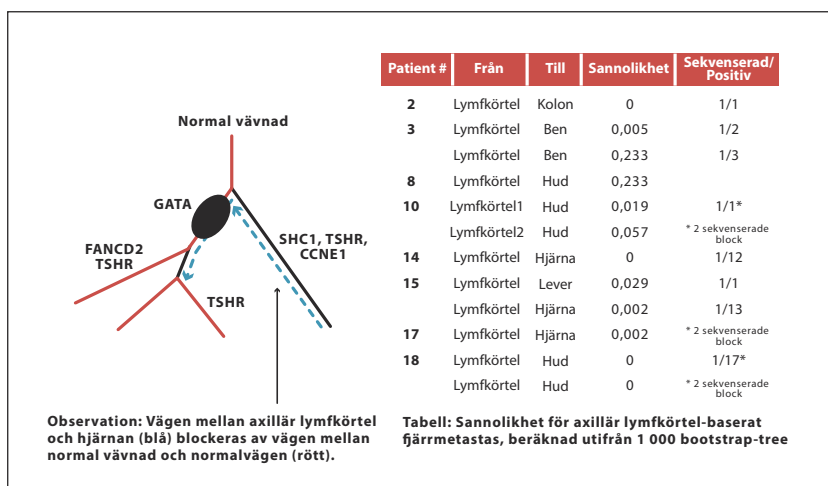


”En HER2-negativ bröstcancer kan vara positiv i sina metastaser och om detta missas skulle det vara katastrofalt för patienter”, understryker Johan Hartman.

Man fann också att metastaserna liknar varandra mer än de liknar primärtumören (i högre utsträckning samma mutationer). Hos den femte patienten förelåg ett parallellt spridningsmönster vilket betyder att primärtumören spred ut tumörceller som planterade sig oberoende av varandra. Mutationerna i de undersökta metastaserna skilde sig här från varandra. En mycket intressant iakttagelse i studien rörde axillmetastaser. Den hittills rådande tron har varit att axillmetastaser kan sprida sig vidare till andra organ men den fylogenetiska analysen i den här studien visade klen stöd för den hypotesen. Hos tre patienter sekvenserades den enda positiva lymfkörteln, på så vis kunde man utesluta möjligheten att fjärrmetastaser ”seedats” av en icke sekvenserad lymfkörtel (figur 2).

Genom att identifiera subkloner som var lika i skilda metastaser hos en patient visade man på både monoklonal och polyklonal ”seeding” från den primära bröstcancer till metastaser. Polyklonal ”seeding” iaktogs i 14 av 18 patienter oavsett subtyp av bröstcancer. Från subklonal analys fann man också stöd för att spridning ej sker från metastatisk lymfkörtel. För en genetiskt oinvid person var det inte helt lätt att hänga med i de avancerade genetiska förloppen men budskapet var tydligt;

STÖD FÖR ATT SPRIDNING FRÅN LYMFKÖRTEL METASTAS INTE SKER TILL ÖVRIGA ORGAN



Figur 2. Genom sekvensering av material från olika metastaser och analys av deras genetiska skillnader fann Johan Hartmans grupp inget stöd för hypotesen att lymfkörtelmetastaser sprider sig vidare till andra organ.



"En möjlig slutsats är att osekvenserade delar av primärtumören står för metastaseringen", menar Per-Eystein Lönning.

bröstcancer sprids inte från lymfkörtel-metastas till fjärrmetastaser. Andra slutsatser från föreläsningen var att bröstcancerprogression följer både lineära och parallella progressionsmodeller. Både polyklonal och monoklonal "seeding" har påvisats. Slutsatser avseende tumörprogression vid användning av fylogenetiska analyser bekräftas av subklonala analyser. APOBEC (S2) mutationssignatur visade ökad aktivitet i metastaser från samtliga patienter.

– En möjlig slutsats är att osekvenserade delar av primärtumören står för metastaseringen och att den subklon som delas av primärtumör och alla metastaser är ansvarig för spridning av primärtumör till fjärrmetastaser, resonerade Per-Eystein Lönning.

METASTASUTVECKLING OCH TERAPIRESISTENS

Per-Eystein Lönning inledde med en intressant bild på hur många mutationer man finner i olika typer av tumörer – melanom leder med ungefär 32 000 mutationer per megabas, bröstcancer har i median 3 200 mutationer. Diagnostik av bröstcancermetastaser genomförs med finnålsbiopsi och svaret man får på en biopsi är avgörande för

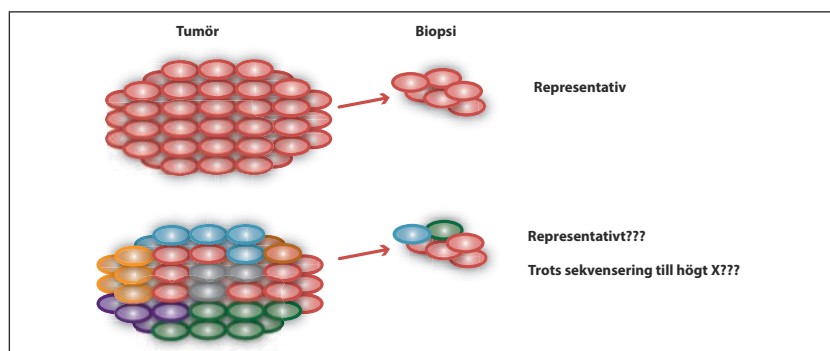
den behandling som erbjuds. När en metastas biopseras är det med tanke på den avsevärda heterogenitet som råder osäkert hur representativ biopsin är för hela metastasen (figur 3).

I en multicenterstudie där Per-Eystein medverkade utfördes sekvensering av cancer genom i syfte att utröna möjligheten att skraddarsy behandling beroende på vilka biologiska abnormaliteter en patients tumör drivs av. För att detta skall vara meningsfullt måste man vara övertygad om att man undersöker en representativ del av patientens tumör. I ett norskt material som Per-Eystein presenterade utfördes åtta biopsier prospektivt på tolv patienter. I endast ett av fallen såg man ingen mutationsheterogenitet. Spatial heterogenitet sågs i åtta av de tolv fallen. Bilden på sid 38 visar hur man kan tänka sig en fylogenetisk modell av mutationsdata (figur 4).

SUBKLONER KAN DETEKTERAS I BIOPSI

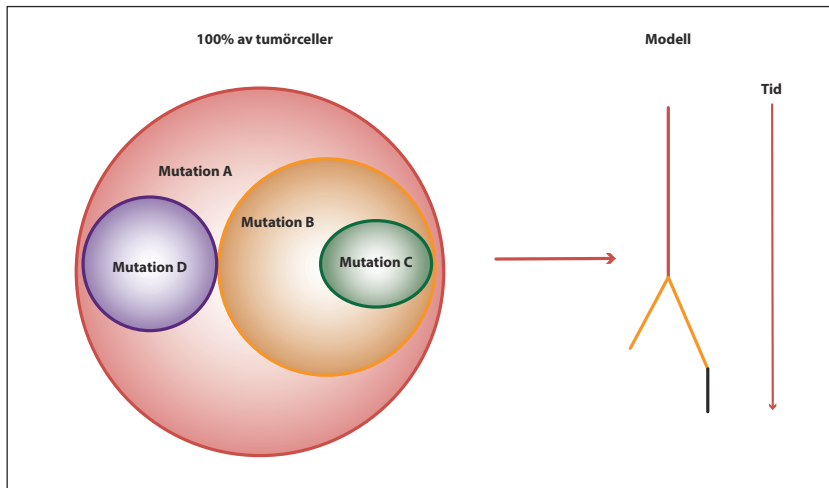
Det är ingen uppenbar ordning på händelserna i tumörutvecklingen avseende bröstcancer till skillnad från många andra tumörer. Viktiga tumördrivande mutationer (TP53, PIK3CA, PTEN, BRCA2 och CDKN2A) inträffar ibland tidigt i processen och ibland sent. Vilken subklon av celler i primärtumören som har spridningsförmåga kan man ej säkert besvara. Intressant är studier av effekt av kemoterapi. Subkloner som finns kvar efter kemoterapi kan ibland ses i biopsier vid diagnos men överraskande nog kan dessa subkloner ibland inte återfinnas i den primära biopsin. De kan dock finnas i form av "stamfäder" i primärtumören (Nik-Zainal S et al. Cell, 2012).

UTMANING ATT TOLKA BIOPSIER FRÅN HETEROGENA TUMÖRER



Figur 3. När en metastas biopseras är det med tanke på den avsevärda heterogenitet som råder osäkert hur representativ biopsin är för hela metastasen.

FYLOGENETISKA MODELLER FRÅN MUTATIONSDATA



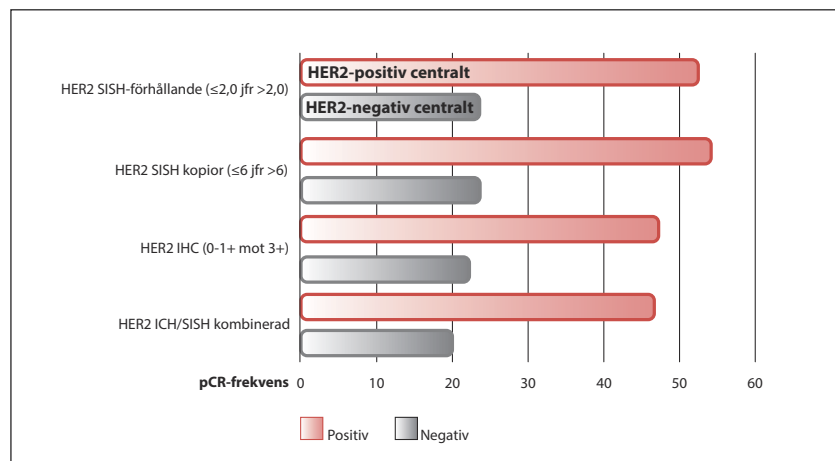
Figur 4. Fylogenetiska modeller ger information om i vilken ordning tumören och dess metastaser förvärvat sina mutationer. Modellens giltighet bygger på att man har kunnat analysera en representativ del av tumören.

STORT FOKUS PÅ TUMÖRASSOCIERADE LYMFOCYTER (TIL)

Professor Carsten Denkert, patolog, Institutet för patologi, Charité Universitetet, Berlin, höll en mer kliniskt inriktad föreläsning "Immunological therapy of HER-positive and triple negative breast cancer-biomarkes and therapeutic strategies". Carsten Denkert ingår i det tyska teamet som producerat många bra kliniska bröstcancerprövningar. Alla studier har namn som GEPAR, syftande på Germany, och i den onkologiska världen vinner gruppen definitivt högsta pris för sina snygga logotyper där en vacker gepard alltid ingår. Studierna är numrerade kronologiskt. GEPAR nummer 3 påbörjades i början

Det finns publicerade data som visar att TP53 ökar i metastasen jämfört med primärtumören. Slutligen visade Per-Eystein spännande data avseende koloncancer med levermetastaser. A Sven och medförfattare har undersökt 134 levermetastaser från 45 patienter med kolorektal cancer avseende intra-patient inter-metastatisk heterogenicitet. Patienter med låg nivå av heterogenitet uppvisade både signifikant bättre progressionsfri överlevnad och totalöverlev-

KLINISK RELEVANS – JÄMFÖRELSE AV RESPONSRATER VID BEHANDLING MED KEMOTERAPI + TRASTUZUMAB - GEPARQUATTRO-STUDIEN (TUMÖRER MED MOTSAIT HER2-STATUS LOKALT VS CENTRALT LAB).



Figur 5. Patienter vars tumörer bedömdes HER2-negativa vid den lokala testningen men HER2-positiva vid den centrala testningen (brunröda staplar), uppvisade i större utsträckning patologisk komplett respons (pCR) jämfört med patienter tillhörande den andra diskordanta gruppen (HER2-positiv vid lokal testning, men HER2-negativ vid central testning; gråa staplar). Det förväntade utfallet är att patienter med HER2-positiv bröstcancer uppvisar en högre grad av respons. Resultaten är oberoende av HER2-analysmetod; bara silver in situ hybridisering (SISH), bara immunhistokemi (IHC), eller då båda metoderna beaktades för bedömning av HER2-status.



"En ny analys av 18 081 fall från 36 patologilaboratorier visar att 16,7 procent av alla bröstcancerfall är HER2-positiva", förklarar Carsten Denkert.

nad. Som prognostisk faktor var intra-patient inter-metastatisk heterogenicitet en starkare faktor än sedvanliga kliniskt/patologiska faktorer. Klonal heterogenicitet verkar vara en klar riskfaktor för metastasutveckling och för terapiresistens och definitivt föreligger ett stort behov av mer studier och forskning i ämnet.

av den kliniska HER2-eran 2001 och GEPAR nummer 7 påbörjades 2013. I en meta-analys av studie 3 till och med 7 (1 597 fall) har man undersökt i hur stor utsträckning de lokala HER2-analyserna överensstämde med de centrala. I GEPAR 3 var icke-överensstämmelsen så hög som 52 procent. I GEPAR 4 var det 25 procent som inte överensstämde.

••• bröstcancer

Motsvarande siffra för GEPAR 7 var bara 8 procent. I dag överensstämmer alltså 92 procent av HER2-testerna (lokalt och centralt laboratorium), en siffra som är bra men som kan bli ännu bättre. Att rätt analysresultat för HER2 är kliniskt relevant för komplett patologisk respons framkommer tydligt av bilden på sid 38 (figur 5, studie 4). För fallen med diskordant bedömning av HER2-status (lokal jämfört med central bedömning) följde det kliniska utfallet den centrala testningen.

– Om man ställer frågan till en onkolog hur stor procent av alla bröstcancerfall som är HER2-positiva får man divergerande svar, allt från 12 till 25 procent.

Carsten Denkert presenterade resultat från en stor undersökning, baserad på 18 081 fall från 36 patologi-laboratorier. Här var 16,7 procent HER2-positiva.

Carsten Denkert tillmäter Tumör-Infiltrerande Lymfocyter (TIL) i och i anslutning till tumörvävnad stor betydelse för prognos och har en förhoppning att TIL skall utvecklas till en pålitlig biomarkör. Riklig förekomst av TIL ökar sannolikheten för patologisk komplett respons (pCR) vid neoadjuvant bröstcancerbehandling. Om rikligt med TIL responderade 40 procent med pCR och om inga TIL bara 7,2 procent (814

patienter i GEPAR 3). I NeoALTTO och GEPAR 4 och 5 fann man att TIL och neoadjuvant respons är av varandra oberoende prognostiska faktorer.

Carsten Denkerts tankar om klinisk nytta av TIL var som följer: Immunologiska signaler är starka och lätta att detektera men idag har man ingen klinisk nytta av det. I GEPAR 6 där trippelnegativa brösttumörer behandlades neoadjuvant med carboplatin fann man hög andel pCR i de TIL-rika tumörerna. Detta borde undersökas i andra studier där man ger platinumdroger till trippelnegativ bröstcancer som i GEPAR 8 där en dosjusterad carboplatinbehandling gavs. I den lilla finska adjuvanta HER2-studien FinHer såg man samband mellan TIL och effekt av trastuzumab. Att prediktera respons av immunologiska behandlingar är kanske det mest intressanta forskningsfältet och ligger onekligen i tiden nu när PD1-hämmarna gör sitt intåg även i bröstcancerbehandling. Gensignaturstudier visar på korrelation mellan immunologiska gensignaturer och TIL och att det har betydelse för respons (GEPAR 6). Flera olika immunmarkörer var signifikant associerade med ökad pCR (figur 6).

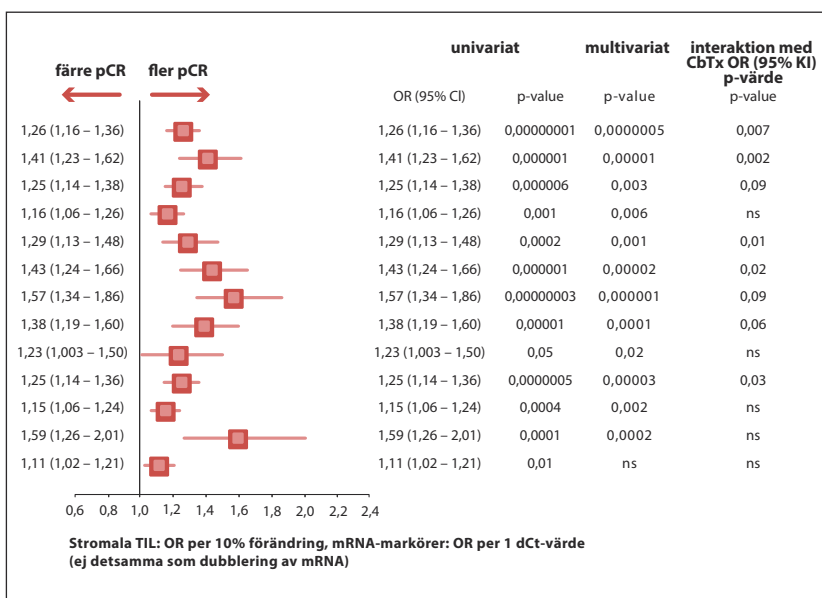
I fas I-studien KEYNOTE 012 gavs en PD1-hämmare till kvinnor med

tungt behandlad spridd trippelnegativ bröstcancer. Overall response rate var 18,5 procent. Studien har väckt förhoppningar och nu pågår nya KEYNOTE-studier både som neoadjuvant och metastatisk behandling. Den första studie som kombinerade cytostatika (nabpaclitaxel) med en immuncheckpointhämmare vid spridd trippelnegativ bröstcancer presenterades i San An-



”Drogresistens kan uppstå från tumörcellkloner som redan finns vid diagnos”, förtydligar Olli Kallioniemi.

IMMUNMARKÖRER SIGNIFIKANT ASSOCIERADE MED ÖKAD PCR (GEPAR 6, n=481)



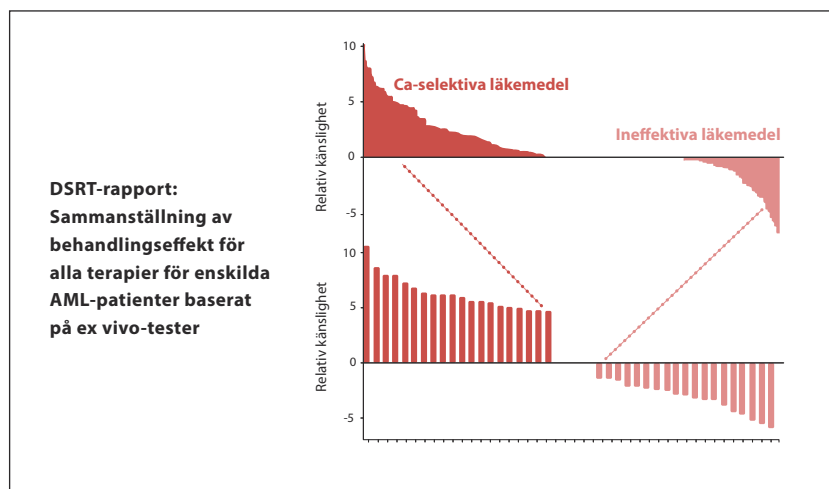
Figur 6: Olika typer av immunmarkörer, som uppvisar en positiv association till pCR (patologisk komplett respons). OR= odds ratio; 95 % KI=95 %-igt konfidensintervall. Alla markörerna är signifikanta för OR i univariata analyser och alla utom CD21 även i multivariata analyser.

tonio 2014 (interimsdata) och visade överraskande goda resultat; objektiv respons 41 procent (24 patienter). Carsten Denkerts ”take home message” var som följer – det finns bevis för att en subgrupp av brösttumörer (speciellt HER2-positiva och trippelnegativa) är immunogena. Väldesignade biomarkörstudier behövs! Biomarkörer som är tänkbara är TIL, immunologiska gensignaturer, PD1, PD-L1, neopitopsignaturer och TCR-sekvensering.

RENÄSSANS FÖR DROGKÄNSLIGHETS-TESTER?

Olli Kallioniemi är direktör för Science for Life Laboratory (SciLifeLab), professor i molekylär precisionsmedicin vid Karolinska Institutet och knuten till Institutet för molekylärmedicin Finland (FIMM) där han tidigare var direktör. Olli leder forskningen med

SENSITIVITETSPROFILERNA FRÅN PATIENTENS CANCERCELLER SOM TESTATS EX VIVO MOT ÖVER 500 LÄKEMEDEL.



Figur 7. Här visas effekten av olika läkemedel mot celler som testats ex vivo från en patient med AML. Droger med känslighet specifikt mot cancercellerna visas i rött, ordnade i minskande grad av känslighet, medan blå staplar hänvisar till läkemedel som har större effekt på friska celler och därmed kan påvisa större toxicitet hos patienten och mindre effekt mot sjukdomen.

syfte att hitta cancerbehandlingar som är målsökande och skräddarsydda för patienter (personalized/precision cancer medicine, PCM).

Syftet med PCM är att samla, sammanföra och använda stora mängder molekyldata från tumörer för att bättre förstå varför individer responderar olika på terapier. Med hjälp av de molekylära profilerna ska PCM ge bättre information om lämplig terapi för en viss patient. SciLifeLab har en otrolig kapacitet, man sekvenserar över 100 hela mänskliga genom per vecka. En fantastisk ny teknik har utvecklats i Joakim Lundebergs forskningsgrupp där man ur ett histologiskt vävnadspreparat kan avläsa var gener uttrycks och därmed få en alldeles unik inblick i mångfald och expressionsmönster från celltyperna i de olika delarna av tumören (Ståhl PL et al. Science, 2016). Läs mer om detta i reportaget på sidan 70 i detta nummer av Onkologi i Sverige.

På labbet i Helsingfors, och nu också i Stockholm, testas patienters tumör-celler ex vivo mot ett stort antal droger (525 olika) för att generera en patient-specifik läkemedelsprofil. Olli visade ett intressant exempel med en refraktär ALL och CML med BCR-ABL gene fusion där läkemedelsprofilen visade känslighet mot axitinib (Pemovska et al. Nature, 2015). Patienten fick drogen

och tumörcellerna försvann helt i tre månader. Läkemedelstestningen kan även ge resultat för fungerande läkemedelskombinationer och Olli presenterade ett annat exempel – en patient med AML som behandlades enligt ex vivo-läkemedelstestningen och som responderade på temsirolimus i kombination med dasatinib (Pemovska et al. Cancer Discovery, 2013). Läkemedelskänslighetstester är inget nytt, det har gjorts tidigare men med få framgångar.

Chansen att lyckas nu är större med målsökande droger och speciellt med hematologiska maligniteter som lämpar sig bra för ex vivo-testning. Tidigare testade man mest vävnadstumörer och fokuserade på ett fåtal kemoterapeutiska läkemedel. Cellkulturtekniken var inte lika utvecklad, man använde inte molekyldata och analyserna var undermåliga. Idag har man bättre, representativa cellkulturer, man testar samtidigt över 500 läkemedel och jämför resultaten mot friska celler. Man integrerar även data från genom och andra systembiologiska profileringsmetoder och får därmed en djupare molekyllär inblick i tumören. Nu strävar man mot att ta upprepade prover från samma patient och har därmed helt andra möjligheter att analysera resultaten. Resultaten av det patientspecifika läkemedelstestet kan presenteras i enkla stapel-

diagram som illustrerar vilka droger som är effektiva för tumörcellerna och vilka som visar mera känslighet i friska celler och skulle därför exkluderas från behandlingen (figur 7).

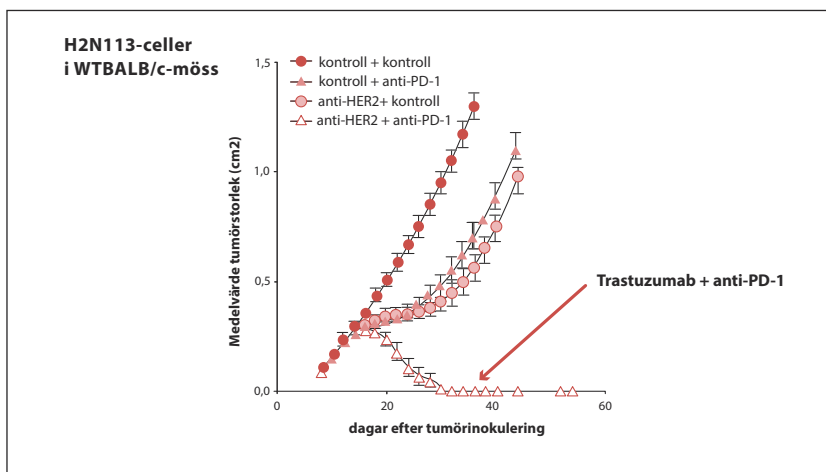
Utöver test av läkemedelskänslighet är det viktigt att följa upp utvecklingen av olika cancercellspopulationer som uppkommer med gensekvensering både före, under och efter behandlingen. När behandlingen fallerar finner man ofta att cellklonerna som orsakat resistens redan fanns från början, innan terapin startade. För att finna dessa kloner gör man i Ollis grupp så kallad ultradep genomsekvensering för att identifiera heterogeniteten i cancerceller hos patienten och hur den förändras under pågående behandling.

– Drogresistens kan uppstå från tumörcellkloner som redan finns vid diagnos, påpekade Olli Kallioniemi.

Hans grupp jobbar även för att tillämpa läkemedelstestning av vävnadstumörer och han nämner ovarialcancer som ett exempel där test har utförts på celler från ascitesvätska. Resultaten har kunnat användas i behandling för en patient med Erbb3-aktivering, vilket innebar en möjlighet att behandla med HER2-EGFr-blockad. För skeptiker av läkemedelskänslighetstester återstår att följa utvecklingen och se vad framtiden kommer att visa.

Hervé Bonnefoi, professor, Bergonie Institutet, Universitetet i Bordeaux, är i bröstcancersammanhang en välkänd person som genomfört många viktiga prövningar. Själv hade jag förmånen att rekrytera patienter till den så kallade P53-studien, en tidig neoadjuvant prövning som Hervé var ansvarig för. Nu inledde han med att tala om Precision Medicine, den term som man använder för att beskriva behandling som styrs av molekylära fynd. För bröstcancer finns idag bara ER och HER2 för beslut om behandling. Tanken att behandla patienterna med monoterapi riktad mot en speciell mutation kommer dock sannolikt aldrig att fungera på bröstcancer. Många genförändringar är inte onkogenetiska ”drivers”. Det finns många segment med ovanliga mutationer i bröstcancer. Tumörheterogeniteten är påtaglig. I studien SAFIR 01 där 18 franska center ingick undersöktes kvinnor med spridd bröstcancer. Alla upp-

SYNERGIER MELLAN VISSA BEHANDLINGAR GER KRAFTFULL EFFEKT



Figur 8: Anti-HER2-behandling och en PD1-hämmare i kombination ger en påtagligt större minskning av tumörstorleken jämfört med om behandlingarna ges var för sig. X-axeln representerar dagar efter att tumörceller injicerats på möss och y-axeln representerar tumörstorleken i cm².

de ingående patienterna uppvisade ett objektivet svar (overall response) men tre patienter hade klinisk nytta av behandlingen. Hervé presenterade ett patientfall med initialt hormonreceptorpositiv och HER2-negativ sjukdom. Bröstcancern recidiverade under hormonterapi med levermetastaser – patienten fick två linjers hormonbehandling och fem linjers kemoterapi. Molekylär analys utförd på metastas visade på HER2 L869Q-mutation utan amplifiering och CDH1-R63-mutation. Patienten fick behandling med kapecitabin och lapatinib och responderade kraftfullt på terapin och står efter ett år fortfarande på samma behandling. Det finns en rationell för att kombinera olika strategier som målsökande behandlingar och immunterapi, exempelvis anti-HER2-behandling och en PD1-hämmare gav en kraftfull effekt när de testades tillsammans i musmodeller (figur 8).

I en nystartad studie (IBCSG och BIG) PANACEA kombinerar PD1-hämmare och trastuzumab för patienter som är resistent mot trastuzumab, ett positivt svar kan komma att betyda mycket för behandling av HER2-positiv bröstcancer. Hervé avslutade med att diskutera tumörernas heterogenitet och glädjande var att han visade svenska Linda Lindströms bild på hur tumörerna kan ha andra egenskaper i metastaserna jämfört med primärtumören. Det har också visat sig att metastasen i sig kan vara heterogen med flera letala kloner. Denna heterogenitet är viktig att fånga upp vid provtagning. En arbetshypotes för SAFIR-studien: Är det möjligt att identifiera en letal klon med en biopsi och behandla den? (figur 9).

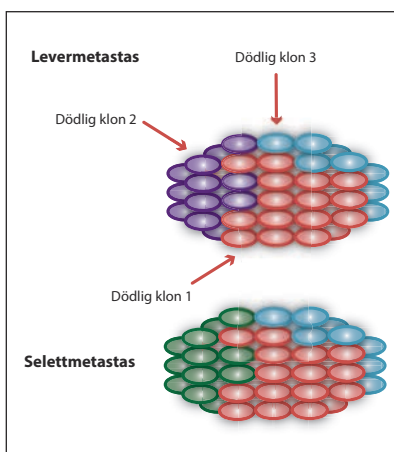
I studien SoFEA fann man potentiell klinisk nytta av att testa för ESR1-mutation (ESR1 = genen som kodar för östrogenreceptorn, ER). Hade tumören den mutationen fick man ingen effekt med exemestan (aromatshämmare), men däremot med fulvestrant (antiöstrogen).

– För att överkomma alla hinder avseende precision medicin behövs nationella och internationella program, fastslog Hervé Bonnefoi. Man behöver kombinera terapier, identifiera mekanismer som driver tumörutvecklingen (drug targetable drivers) samt vidareut-



”För att överkomma alla hinder avseende precision medicin behövs nationella och internationella program”, anser Hervé Bonnefoi.

SAFIRS ARBETSHYPOTES: KAN VI HITTA EN DÖDLIG KLON MED EN ENDA BIOPSI OCH BEHANDLA DEN?



Figur 9: I behandlingssyfte vore det önskvärt att genom en enda biopsi kunna identifiera en farlig klon och behandla den.

visade stabil sjukdom eller respons på konventionell behandling och alla hade metastaser som kunde biopsieras. Metastasmaterialet genomgick helgenomsekvensering och med ledning av denna analys identifierade man genomförändringar där man hade tillgång till en riktad behandling. Man utgick från 403 patienter. Tillräckligt med DNA för analys fick man från 299 patienter. Hos 195 av dessa fanns genomförändringar där man hade tillgång till mål-

inriktad behandling. 52 fick målinriktad behandling och 13 av dessa uppvisade stabil sjukdom i minst 16 veckor. I SAFIR 02-studien ger man efter sedvanlig terapi målinriktad behandling om relevanta genförändringar kan identifieras. Primärt mål är att undersöka om tillägget av målinriktad behandling ger längre progressionsfri överlevnad. Denna studie pågår. I en annan liten fas II-studie identifierades target för dovitinib, lucitanib. Ingen av



Symposiet Nordic HER 2 – state of the art lockar alltid många diskussionslystna besökare. Här är det Klaus Pantel som på ett stimulerande vis föreläser om cirkulerande tumörceller.

veckla och få tillstånd att använda droger som riktas mot ovanliga genomiska segment. Först när man kommit en bit på väg blir det aktuellt att ge sig i kast med tidig icke generaliserad bröstcancer.

INTRESSANTA FALLBESKRIVNINGAR

Efter dessa fem faktsäckade fördrag diskuterades några fall ur verkliga livet. Michael Anderson inledde med en fallbeskrivning av en 50-årig kvinna som opereras för en bröstcancer, ER-negativ med körtelmetastaser. Fick adjuvant FEC och lokoregional strålbehandling. Efter ett och ett halvt år recidiv i fossa supraclav i strålbehandlat område. Fick gemzitabin/docetaxel. Efter två år le-

vermetastaser. Biopsi av dessa visade på ER-negativ och HER2-positiv sjukdom. Fick då vinorelbin och trastuzumab. Enda toxicitet var trötthet grad I. CT efter fyra år visade partiell respons i levern och komplett respons i körtlarna. Man fortsatte då med enbart trastuzumab. Efter åtta och ett halvt år utfördes RF (radiofrekvensbehandling) Hon genomgick kirurgi av levermetastaserna och PAD från dessa visade bara fibros. Idag efter 16 år står hon fortfarande på trastuzumab och anger som enda biverkan sämre naglar.

Frågan till auditoriet var hur ni skulle göra i en sådan här situation. Här gick meningarna isär och konsensus

om hur ett fall av denna typ skall hanteras kom inte fram. Hälften tyckte man kunde sluta med trastuzumab och hälften ville fortsätta. Alla som är kliniskt verksamma har liknande fall och känner osäkerhet om vad som är bäst för patienten. Personligen tycker jag att patientens åsikt om behandlingen är oerhört viktig. Om en patient är i en sådan situation som hon i fallet och vill själv fortsatt få trastuzumab skulle jag inte tveka att ge henne det.

Symposiet, som stöds av Roche, arrangerades den 2 september 2016.

ELISABET LIDBRINK, ÖVERLÄKARE, RADIUMHEMMET, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET,
ELISABET.LIDBRINK@KAROLINSKA.SE
FOTO: JAN TORBJÖRNSSON

