



*”Om inte patienten blir bättre av behandling med pertuzumab, föreslår jag att man ska gå tillbaka och kolla igen att patienten verkligen har HER2-positiv bröstcancer”*

Ian Krop är onkolog vid Dana-Farber's Breast Cancer Treatment Center vid Harvard Medical School, Boston, USA. Han är medlem i ASCO och vice ordförande för arbetsgruppen kring HER2 på Translational Breast Cancer Research Consortium. Ian Krop har lång erfarenhet av cancerforskning och många publikationer bakom sig inom bröstcancer, främst gällande HER2-receptorn och immunologiska aspekter. Här följer ett referat från när han föreläste för bröstoncologer vid Karolinska universitetssjukhuset i Stockholm.

– Då senaste årens forskning inom HER2-området har fokuserat på behandling innan kirurgi och vid spridd sjukdom, kommer även jag inrikta mig på det i min föreläsning, inledde Ian Krop.

Krop började sin föreläsning med att ge en summerande bakgrund av området. Mycket har förändrats i behandlingen sedan introduktionen av Herceptin (trastuzumab) 1998. Han vill speciellt lyfta fram tre betydelsefulla insikter som vuxit fram sedan dess. Vikten av att fortsätta behandla med HER2-blockad även efter sjukdomsprogress, användandet av kombi-

# *Innovationer inom behandling av HER2-positiv cancer*

De senaste åren har flera framsteg gjorts kring behandling av bröstcancer med överuttryck av tillväxtfaktorreceptorn HER2. Intensiv forskning bedrivs för att få svar på hur de senaste och de äldre behandlingarna ska integreras. I mitten av september var professor **Ian Krop** inbjuden till Sverige för att föreläsa om nya forskningsrön kring just HER2-receptorn och de senaste behandlingarna.

nationsbehandlingar vid HER2-positiv sjukdom och den nya generationens HER2-läkemedel.

Numera finns flera olika sätt att attackera HER2-receptorn. Frågan är hur vi ska integrera de nya behandlingarna med de existerande behandlingarna på bästa sätt, säger Ian Krop.

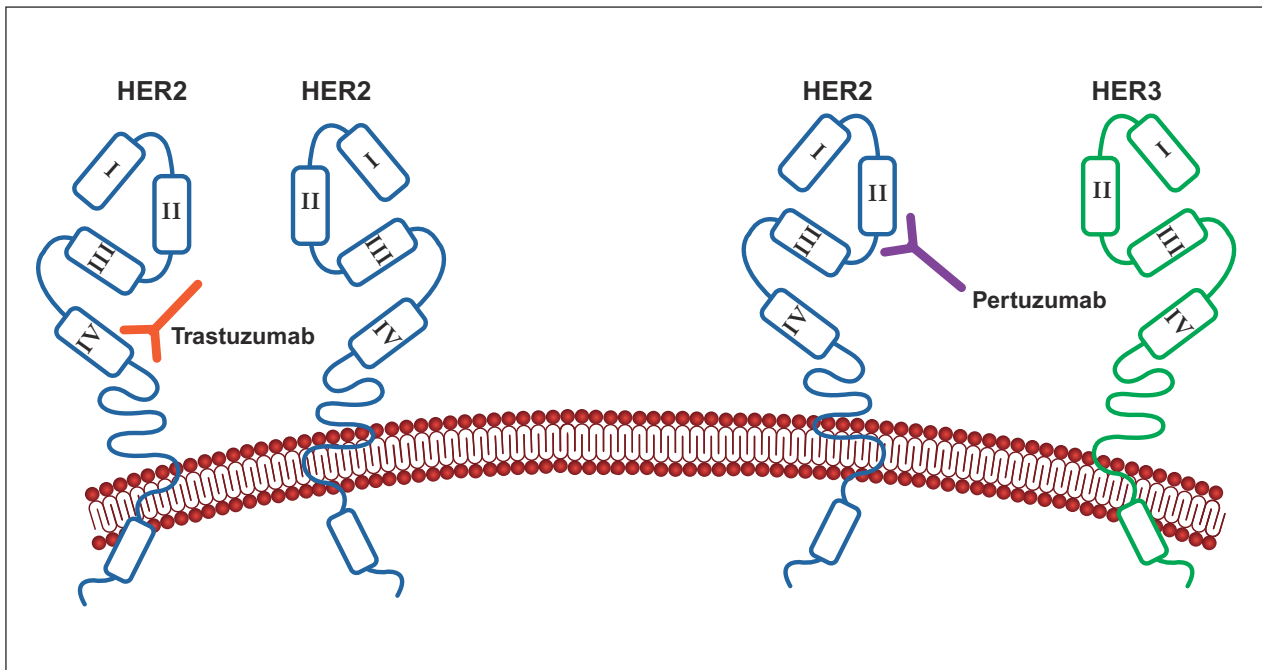
Ett aktuellt exempel är pertuzumab, som likt trastuzumab är en antikropp som binder till HER2. Verkningsmekanismerna hos pertuzumab och trastuzumab kompletterar varandra eftersom båda binder till HER2-receptorn men på olika

ställen av receptorn, vilka har olika funktioner för cellens signalering (figur 1).

## **RESULTAT SOM ÖVERTYGAR**

Inom loppet av två år har två nya läkemedel som är inriktade på HER2-receptorn introducerats; pertuzumab och trastuzumab emtansin. Den registreringsgrundande studien för pertuzumab, CLEOPATRA, presenterades första gången i december 2011. Resultat från studien visade att den progressionsfria överlevnaden förlängdes med sex månader för tidi-

FÖRESLAGEN MEKANISM FÖR PERTUZUMABS OCH TRASTUZUMABS SYNERGISTISKA VERKAN.



Verkningsmekanismerna hos Perjeta och Herceptin tros komplettera varandra eftersom båda binder till HER2-receptorn men på olika ställen.

gare obehandlade patienter med metastaserad bröstcancer som fick kombinationsbehandling med pertuzumab, trastuzumab och docetaxel. Ett år senare redovisades uppdaterade resultat som visade att denna behandlingsregim även ger en signifikant förlängd överlevnad jämfört med tidigare standardbehandling.

På ESMO i slutet av september i år presenterades den slutgiltiga analysen av överlevnadsdata från CLEOPATRA som visar på en förlängd överlevnad på 15,7 månader för patienter som fick kombinationsbehandling med pertuzumab, trastuzumab och docetaxel. Se mer i separat referat intill från professor David Camerons föredrag på HER2-SOTA mötet den 1 oktober.

– Om inte patienten blir bättre av behandling med pertuzumab, föreslår jag att man ska gå tillbaka och verifiera att patienten verkligen har HER2-positiv bröstcancer eftersom studieresultaten är så slående positiva, konstaterade Ian Krop.

Frågan är om vi ska fortsätta med Perjeta vid progression. Ian Krop har funderat och hans svar blir att eftersom det inte finns data på detta, är det i dagsläget tveksamt. Detta är dock en viktig klinisk frågeställning som behöver utvärderas i kliniska studier, vilket bör vara enkelt att göra, menade Ian Krop.

– Pertuzumab har generellt sett en acceptabel säkerhetsprofil med diarré och hudutslag som två vanliga biverkningar, förklarade Ian Krop.

**UNIK KOMBINATION**

Det senaste läkemedlet som riktas mot HER2 är trastuzumab emtansin - en unik kombination av en monoklonal antikropp och ett mycket potent cytostatikum. Antikroppen målstyr cytostatikumet specifikt till de HER2-positiva cancercellerna

och frisläpps där det behövs bäst och orsakar minst systemisk skada på patienten. Registreringsstudien EMILIA visade att trastuzumab emtansin förlängde den totala överlevnaden med i median 5,8 månader (median 30,9 jämfört med 25,1 månader) i andra linjens behandling jämfört med lapatinib och capecitabin i kombination.

Förhoppningen med denna nya behandlingsform var att man skulle se mycket färre biverkningar än med traditionell kemoterapi, sa Ian Krop.

Förhoppningarna infriades och än viktigare, typen av biverkningar vi såg var främst laboratoriska abnormiteter. Det vill säga patienten varken ser eller känner av dem; inget håravfall, inget illamående, inga infektioner, fortsatte Ian Krop.

De vanligaste biverkningarna med trastuzumab emtansin är påverkan på blodbildningen med låga trombocyter eller blödningsar, pneumonit och nodulär regenerativ hyperplasi.

– Trastuzumab emtansin har en potential att erbjuda patienter längre överlevnad och borde bli ny standardbehandling i andra linjen. För behandling med trastuzumab emtansin i kombination med pertuzumab i första linjen pågår studien MARIANNE och det ska bli spännande att se dess resultat i början på nästa år, menar Ian Krop.

Trastuzumab emtansin är inte det första försöket att kombinera en antikropp med ett cytotoxiskt läkemedel. De tidigare försöken har dock inte haft så bra effekt. Ian Krop berättar att HER2-positiva celler är det perfekta målet för antikropp-läkemedelskonjugat, ADC. På ytan av varje tumörcell finns miljoner av HER2-receptorer och att ha en stor mängd mål för ADC-behandlingar är mycket bra.

Vid första och andra linjens behandling finns det alltså bra data kring vilka preparat som bör väljas. Pertuzumab i kombination med trastuzumab och cytostatika i första linjen och

trastuzumab emtansin i andra linjen. Men vid tredje linjens behandling är det inte lika tydligt, enligt Ian Krop. Han föreslår även att behandlingen till stor del måste få utgå från den enskilda patientens förutsättningar.

– Bjud in patienten att vara med i beslutet, säger Ian Krop, fråga om hon står ut med håravfall, hur ofta vill hon bli behandlad m.m.

#### HJÄRNMETASTASER EN UTMANING

En följd av bättre behandlingsmöjligheter av patienter med spridd HER2-positiv bröstcancer är att patienter lever allt längre. Samtidigt får 30-50 procent metastaser i hjärnan och CNS. Då de nya HER2-behandlingarna gör att patienterna lever längre, kommer sannolikt den andel av patienter som drabbas av metastaser att öka.

– Strålning är normalt förstahandsvalet vid behandling av CNS-metastaser, säger Ian Krop, men strålbehandlingen ges bara under en kort tid och vi behöver komplettera den med ytterligare behandlingsalternativ.

En utmaning är att antikroppar inte tros passera blod-hjärnbarriären i någon större utsträckning och därför inte når fram till hjärnmetastaser. Det finns flera pågående studier inom detta område på Dana Farber Cancer Institute och Ian Krop hoppas att det inom en snar framtid finns fler effektiva behandlingar för metastaser i hjärnan.

Ian Krop återgår till resultaten från EMILIA-studien för att titta på progression till CNS-metastaser. Resultaten visar att patienterna i båda grupperna som inte hade hjärnmetastaser vid baseline i låg grad utvecklade sådana, vilket betyder att läkemedlen i båda grupperna lyckades hålla metastasutvecklingen i schack.

Ian Krop berättar att 100 patienter i EMILIA-studien hade hjärnmetastaser, och de tilläts vara med i studien. Total överlevnad för dessa patienter var mycket bättre med trastuzumab emtansin jämfört med lapatinib i kombination med capecitabin. Ian Krop poängterar att detta är ett område som behöver studeras mycket mer. Hans budskap är att behandlingen måste ses över om patienten får hjärnmetastaser.

#### OPTIMERING AV NEOADJUVANT TERAPI

NeoSphere-studien bestod av fyra olika armar och undersökte neoadjuvant behandling vid HER2-positiv bröstcancer. I två armar fick patienterna pertuzumab med tillägg av trastuzumab respektive docetaxel. I den tredje armen erhöll patienterna alla tre läkemedlen och i den fjärde armen fick patienterna enbart trastuzumab och docetaxel. Ian Krop beskrev att patienter i armen som fick pertuzumab tillsammans med trastuzumab och docetaxel hade 16 procent högre frekvens av patologisk komplett remission innan operation jämfört med behandlingen utan pertuzumab.

– Det är en påtaglig skillnad i effekt, konstaterade Ian Krop, men ingen ökning av biverkningar. Liknande resultat har även visats i fas II-studien TRYPHAENA.

– Pertuzumab är godkänt av FDA även som neoadjuvant behandling, berättade Ian Krop. Jag tycker att denna behandlingsmöjlighet till en början bör vara begränsad till högriskpatienter eftersom det inte finns några långtidsdata ännu.

#### LÅGRISK- OCH MINDRE TUMÖRER

Alla cancertyper där tumörerna är HER2-positiva har sämre prognos än de HER2-negativa. Ian Krop berättade att detta gäller även om tumörerna är små, varför man alltid bör sätta in behandling – men med vad?

– Det finns inga randomiserade data på dessa typer av cancer. Att behandla en sju millimeter stor tumör med kemoterapi verkar drastiskt, men vi vet att Herceptin verkligen fungerar och har haft stor inverkan. Så Herceptin med mindre intensiv kemoterapi kan vara det bästa sättet att behandla, säger Ian Krop.

Han tillägger att det finns en Dana Faber ledd trastuzumabstudie på behandling av lågrisktumörer vars resultat kommer att publiceras i NEJM inom de närmsta månaderna. Studien visar att om denna behandling ges är det en liten risk att canceren kommer tillbaka. Hälften av patienterna hade centimeterstora tumörer och resultaten visade tre års sjukdomsfri överlevnad, inga oväntade biverkningar och fördelaktiga resultat.

– Kanske har detta inte studerats under tillräckligt lång tid. Men med de få återfallen är detta lovande data, och en mycket rimlig behandling för små tumörer, säger Ian Krop. Han förtydligar att paklitaxel och Herceptin bör ges som adjuvant behandling vid alla HER2-positiva tumörer, men att undantag ibland kan göras vid de allra minsta tumörerna.

#### FLER ALTERNATIV FLER MÖJLIGHETER

När Ian Krop sammanfattade forskningsläget idag valde han ut ett par punkter. Han påpekade att pertuzumab och trastuzumab emtansin har visat goda resultat i första respektive andra linjens behandling av spridd bröstcancer. I tredje linjen finns stöd för att behandling med trastuzumab eller lapatinib och kemoterapi har effekt och bör fortgå. CNS-metastaser är vanliga och fortfarande svåra att behandla framgångsrikt. Utvärderingar pågår av de senaste HER2-hämmarna, pertuzumab och trastuzumab emtansin, som adjuvant behandling.

– Vi har kommit långt i förståelsen av HER2-positiv bröstcancer och idag har vi flera behandlingsalternativ, men vi behöver fortfarande lära oss mer om hur vi på bästa sätt använder läkemedlen tillsammans och i sekvens, avslutade Ian Krop.

JOHAN LUNDBERG, MEDICINSK SKRIBENT  
FOTOGRAF: JAN TORBJÖRNSSON

