



Neoadjuvant och adjuvant målstyrd behandling av HER2-positiv bröstcancer stod i fokus vid årets State of the Art-möte på Waterfront Congress i Stockholm den 18 september. Man diskuterade hur länge adjuvant behandling bör ges, optimerad behandling av metastaserad sjukdom samt hur HER2-positiv bröstcancer som inte upptäcks med konventionella metoder ska behandlas.

Mötets moderatorer, professorerna *Jonas Bergh* och *Mårten Fernö* inledde med att hälsa deltagarna välkomna till det åttonde HER2 SO-TA-mötet.

– Årets möte innefattar allt från senaste data gällande neoadjuvant behandling, hur länge man bör ge adjuvant anti HER2 riktad behandling, samt hur man

ska optimera behandling av metastaserad sjukdom, inledde Jonas Bergh.

Förste talare var professor *Gunter von Minckwitz*, Universitetet i Frankfurt, Tyskland, som började med att belysa adjuvant behandling av HER2-positiv bröstcancer. Han konstaterade att det hittills inte kommit några nya data som förändrat synen på ett års behandlings-

duration med trastuzumab (Herceptin) som standardbehandling. HERA-studien har inte kunnat visa att längre tid än ett år ger någon ytterligare effekt.

– Det finns ändå några frågor att diskutera kring hur vi ska använda trastuzumab, sa Gunter von Minckwitz.

Bland annat uttryckte han en viss skepsis till kombinationen TCH (taxo-

Framgångsrik målstyrd behandling har ändrat naturalförloppet för HER 2-positiv bröstcancer

tere, karboplatin och trastuzumab) och dess långtidseffekter jämfört med AC-TH (doxorubicin, cyklofosfamid följt av paklitaxel och trastuzumab), eftersom det ännu saknas tioårsdata.

– TCH-kombinationen verkar också mer toxiskt jämfört med AC följt av paklitaxel tillsammans med trastuzumab, sa Gunter von Minckwitz.

En annan kvarstående fråga är hur trastuzumab ska användas vid väldigt små tumörer, mindre än två centimeter och vid liten eller ingen lymfkörtelspridning, där evidensen för effekten fortfarande är lägre.

– I de senaste tyska behandlingsriktlinjerna rekommenderar vi att ge trastuzumab samtidigt som taxandelen i den sekventiella antracyklin-taxaninnehållande regimen, vilket har stark evidens. Taxan, karboplatin och trastuzumab i kombination har något svagare evidens, antracyklinfri behandling av mindre tumörer har ännu svagare evidens.

EN RIKTIG UTMANING

Nyttan med trastuzumab vid adjuvant behandling kan bero på lymfkörtelstatus och tumörstorlek, enligt professor von Minckwitz. När risken för återfall blir mindre minskar också nyttan med behandlingen. Det måste ställas i relation till biverkningar och kan kräva diskussion med patienten.

Det har varit svårt att visa att ytterligare behandling med HER2-blockad efter ett års trastuzumab kan förbättra resultaten. Men på ASCO 2015 i år presenterades en studie med den irreversibla HER2-hämmaren neratinib som visade att fortsatt behandling efter ett års adjuvant behandling med trastuzumab ger en bättre effekt.

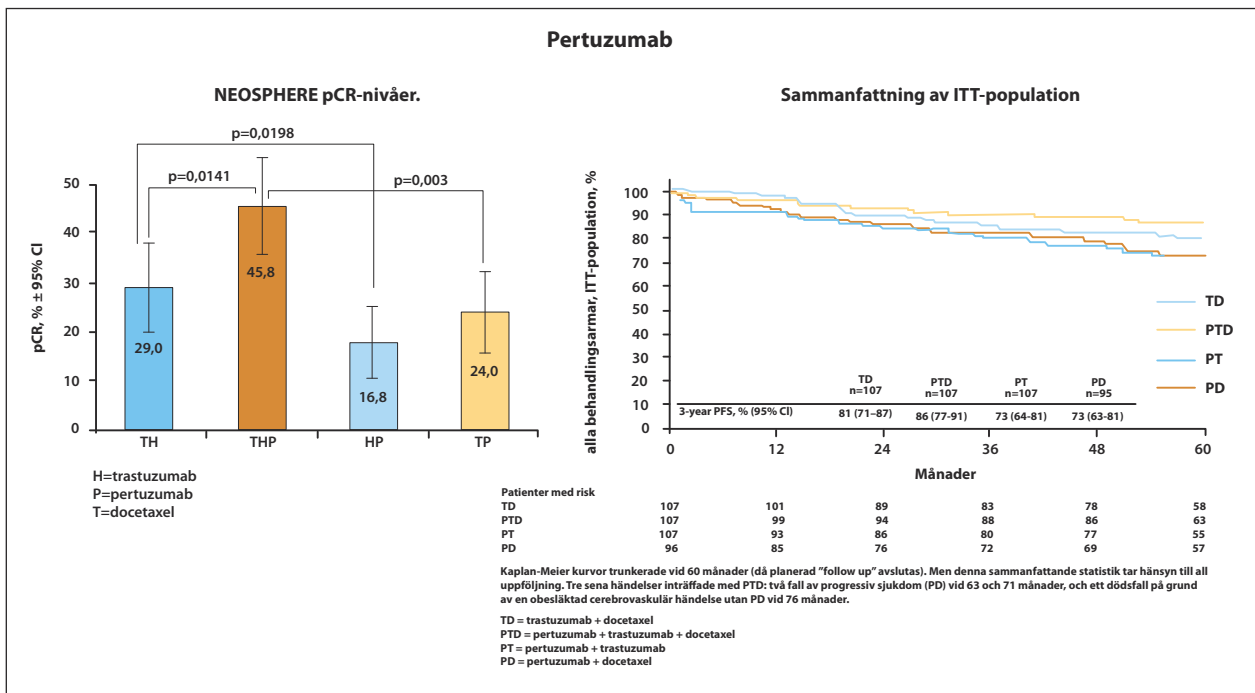
Problemet med den studien var enligt Gunter von Minckwitz att sponsorn ändrade upplägget tre gånger. En extern oberoende statistisk analys kom ändå fram till att resultaten är rättvisande.

Den stora frågan i sammanhanget är om pCR är ett pålitligt surrogatmått på sjukdomsfri överlevnad (DFS) och total överlevnad.

Gunter von Minckwitz



BÄTTRE SVARFREKVENNS MED PERTUZUMAB



Figur 1: I NEOSPHERE-studien visades att tillägg av pertuzumab (P) till trastuzumab (T) och docetaxel (H) ökade den objektiva tumörsvarsfrekvensen signifikant (ljusbruna stapeln till vänster).

– Studien visade att neratinib efter standardbehandling med trastuzumab ytterligare skulle kunna förbättra sjukdomsfri överlevnad. DFS för neratinib var 93,9 procent och för placebo 91,6 procent (p=0,009) efter två år, sa Gunter von Minckwitz.

Problemet med neratinib är dess toxicitet. 95,9 procent av patienterna upplevde någon form av diarré, jämfört med 35,4 procent i placebogruppern.

– Det är en utmaning både för läkaren och för patienten och än är det för tidigt att använda neratinib i rutinbehandling, sa Gunter von Minckwitz.

Vilka andra adjuvanta studiedata har vi att se fram emot, undrade han sedan. APHINITY-studien studerar om pertuzumab i kombination med trastuzumab och kemoterapi adjuvant kan öka den sjukdomsfria överlevnaden. Studien är händelsedrivna och under det andra kvartalet 2016 bör resultaten kunna presenteras.

TILLÄGG AV PERTUZUMAB GER BÄTTRE PATOLOGISK KOMPLETT RESPONS, PCR

Sedan diskuterade han NEOSPHERE-studien. Det är en neoadjuvant randomi-

serad studie som genomfördes på patienter med nyligen diagnostiserad, tidig, inflammatorisk eller lokalt avancerad HER2-positiv bröstcancer. Patienterna randomiserades till att få en av följande fyra behandlingar före kirurgi: 1) trastuzumab i kombination med docetaxel, 2) pertuzumab i kombination med trastuzumab och docetaxel, 3) pertuzumab i kombination med trastuzumab, eller 4) pertuzumab i kombination med docetaxel.

Det primära effektmåttet i studien var andel patologisk komplett tumörrespons (pCR). En statistiskt signifikant förbättring av pCR-frekvens observerades hos patienter som fick pertuzumab i kombination med trastuzumab och docetaxel jämfört med patienter som fick trastuzumab och docetaxel (45,8 procent jämfört med 29,0 procent, p=0,0141), en absolut skillnad på 16,8 procent. Skillnaden i pCR-frekvens kan sannolikt översättas till en kliniskt meningsfull skillnad i långtidsutfall och stöds av positiva trender i PFS (HR 0,69, 95 procent KI 0,34, 1,40) och DFS (HR 0,60, 95 procent KI 0,28, 1,27) (figur 1).

NEOSPHERE och TRYPHAENA, är två studier som båda visat att tillägg-

get med pertuzumab ger en förbättrad effekt vid neoadjuvant behandling. På grund av dessa data är tillägg av pertuzumab nu godkänt av både FDA och EMA som neoadjuvant behandling av HER2-positiv bröstcancer.

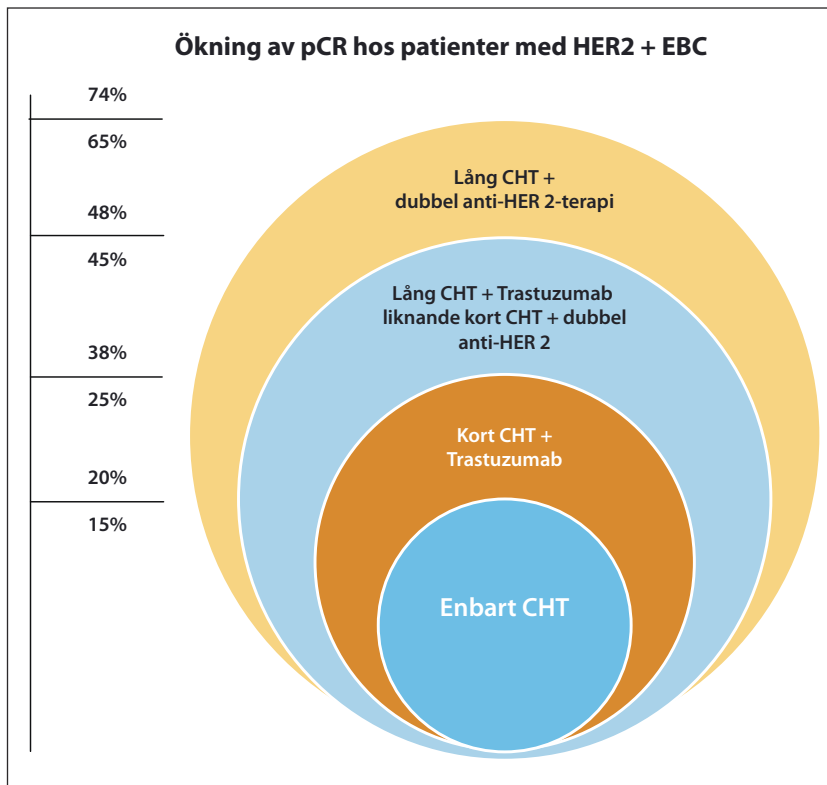
Det skulle vara av stort värde om man kunde se liknande effekter som i NOAH-studien, menade Gunnar von Minckwitz. I den studien såg man en 20-procentig absolut förbättring i pCR, när trastuzumab kombinerades med en ganska intensiv kemoterapiregim. Detta ledde till en signifikant skillnad i händelsefri överlevnad (EFS) efter fem år; 58 procent jämfört med 43 procent.

Neo-ALTTO-studien, även detta en neoadjuvant studie, visade också signifikant förbättring i pCR när lapatinib lades till trastuzumab, med viss förbättring i EFS.

– Den stora frågan i sammanhanget är om pCR är ett pålitligt surrogatmått på sjukdomsfri överlevnad (DFS) och total överlevnad, sa Gunter von Minckwitz.

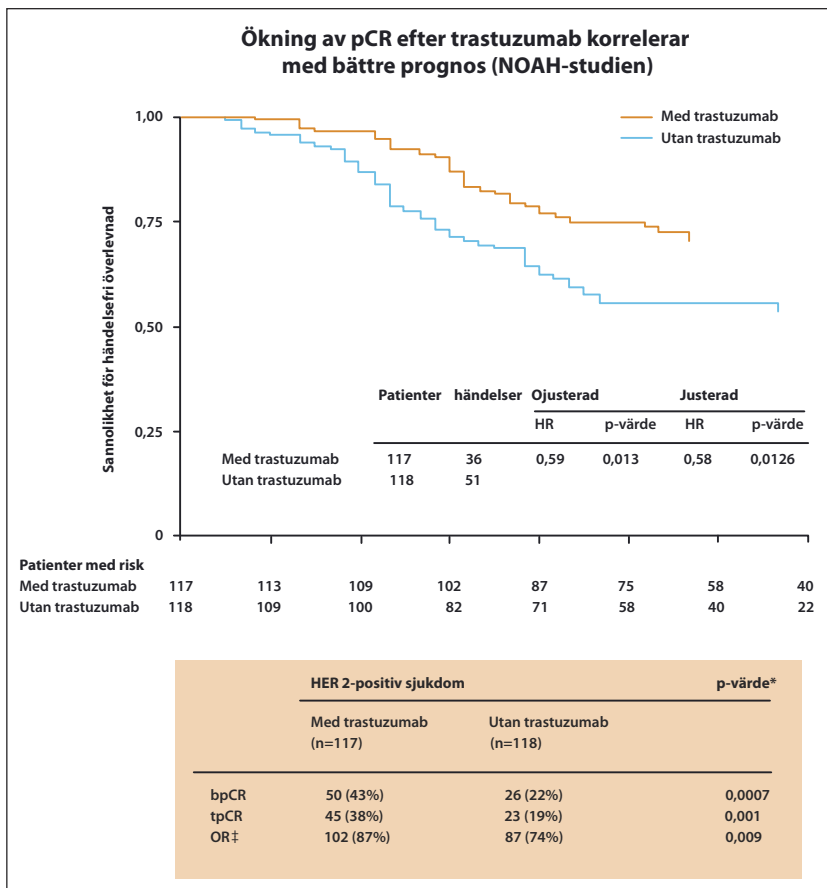
Lapatinib, precis som neratinib, har en del besvärliga biverkningar, såsom hudutslag, klåda, illamående, kräkningar och diarré, vilket gör att många av-

SVARSFREKVENNS VID OLIKA BEHANDLINGAR VID HER2-POSITIV BRÖSTCANCER



Figur 2: Genom tillägg dubbelblockad av anti HER2-behandling i kombination med cytostatika går det att radikalt förbättra svarsfrekvensen vid neoadjuvant behandling av HER2-positiv bröstcancer.

PCR KORRELERAR TILL KLINISK NYTTA



bryter behandlingen eller gör uppehåll. Det är alltså få som fullföljer behandlingen med den planerade dosen.

Den adjuvanta studien ALLTO är en fyrarmad studie där patienterna randomiserades mellan fyra olika behandlingar: 1) kemoterapi följt av lapatinib, 2) kemoterapi följt av trastuzumab, 3) kemoterapi följt av trastuzumab följt av lapatinib, eller 4) kemoterapi följt av trastuzumab och lapatinib i kombination.

I den första armen i ALLTO-studien, där patienterna enbart fick lapatinib, fick fler patienter återfall. Studien visade att behandling med lapatinib var mindre effektivt jämfört med behandling med trastuzumab.

– Det förutspåddes också i vår Gepar Quinto-studie. Det visades i den studien att kombinationen EC följt av DT (epirubicin och cyklofosfamid, följt av docetaxel och trastuzumab) gav högre mått av pCR jämfört med EC följt av DL (epirubicin och cyklofosfamid, följt av docetaxel och lapatinib).

– Därmed går det att tolka litteraturen som att det vi uppnår i de neoadjuvanta studierna ligger mycket i linje med resultaten från adjuvanta studier.

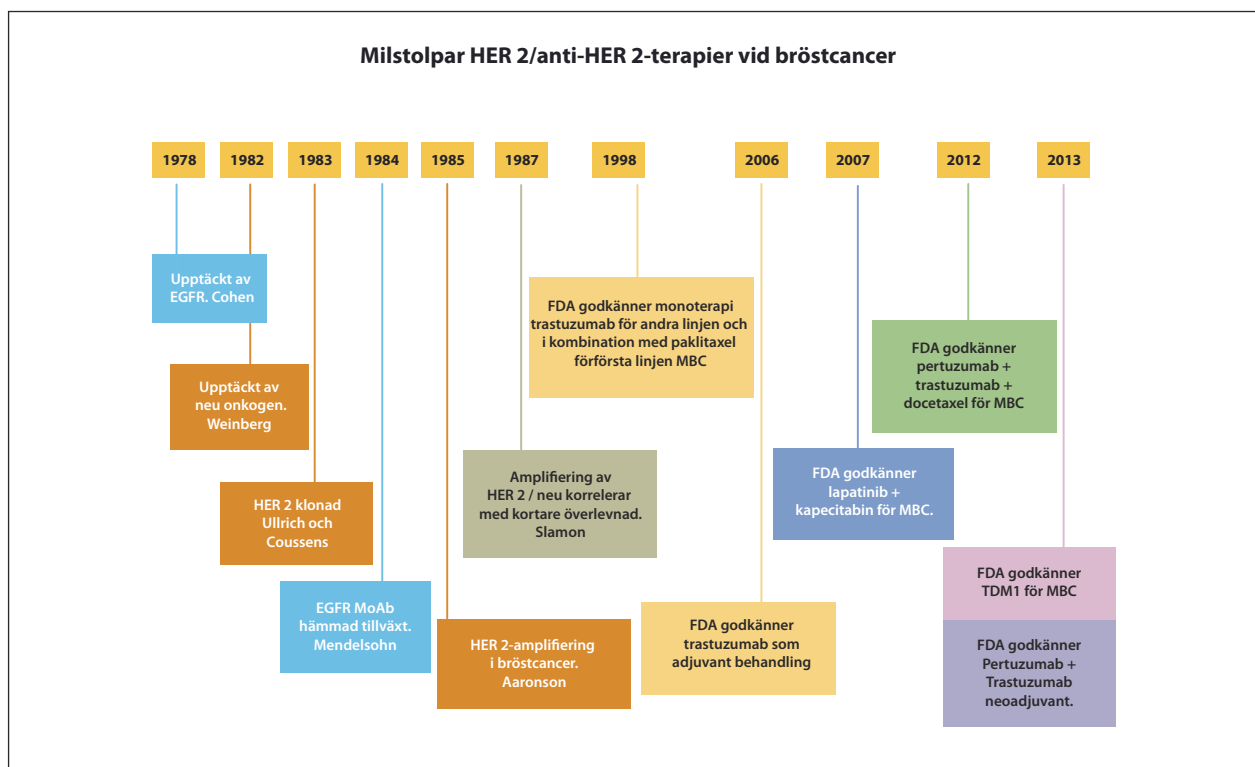
Sedan konstaterade Gunter von Minckwitz att om man lägger till trastuzumab till kortvarig kemoterapi i taxandelen, går det att förbättra pCR.

– Om vi ger trastuzumab till sekventiell kemoterapi innehållande taxaner och antracykliner, når vi upp i samma pCR-nivåer som om vi använder dubbel HER2-blockad med kortare kemoterapibehandling. Och om vi ger längre kemoterapibehandling med dubbel anti HER2-behandling uppnår vi pCR-nivåer mellan 65 och 74 procent (figur 2, 3), vilket är mycket bra.

Sett till kardiovaskulära händelser verkar de både HER2-blockerarna trastuzumab och pertuzumab, likvärdiga, sa Gunter von Minckwitz.

Figur 3: NOAH-studien visade att trastuzumab i kombination med kemoterapi gav högre mått av pCR, samt att detta korrelerade till klinisk nytta genom bättre EFS, event free survival.

MILSTOLPAR INOM HER2-INRIKTAD BEHANDLING VID BRÖSTCANCER



Figur 4: Det har hänt mycket på 35 år som radikalt har förändrat prognosen för patienter med HER2-positiv bröstcancer.

I FÖRSTA HAND TRASTUZUMAB MED KEMOTERAPI

Sedan diskuterades HER2-positiva tumörer där patientens tumör också uttryckte hormonreceptorer, då pCR-nivåerna är lägre. I TBCRC studien gavs anti HER2-behandling i form av trastuzumab och lapatinib neoadjuvant utan kemoterapi. Patienter med ER-positiva tumörer fick även tillägg med letrozol. 21 respektive 36 procent av patienterna erhöll en patologisk komplett respons, vilket är relativt lågt (Rimawi, CCR 2010).

ADAPT-studien, som presenterades vid ASCO 2015, är en neoadjuvant studie där patienter med HER2-positiva, ER-positiva tumörer randomiserades mellan: 1) trastuzumab i kombination med endokrin terapi, 2) trastuzumab emtansin (T-DM1) i kombination med endokrin terapi, eller 3) trastuzumab emtansin.

Bäst pCR-nivåer visade de båda armarna som innehöll trastuzumab emtansin, klart i nivå med kombinationen kemoterapi och HER2-terapi.

De studier som gjorts på HER2-positiv sjukdom där man inte gett någon

kemoterapi alls, har ännu så länge inte visat speciellt goda effekter. Av det kan man i dagsläget slå fast att det finns ett stort värde att inkludera någon form av kemoterapi till HER2-blockad för denna patientgrupp.

En markör som diskuteras i sammanhanget är tumörinfiltrerande lymfocyter. I Gepar Sixto-studien gav tillägg av karboplatin högre pCR-nivåer hos patienter som uppvisade tumörinfiltrerande lymfocyter, men det var en retrospektiv analys.

Går det att ytterligare förbättra resultaten efter neoadjuvant behandling? Och för de patienter där man ser en patologisk komplett respons, pCR, behöver de den adjuvanta delen av behandlingen? Europeiska grupper har ansökt om medel för en sådan studie.

– Sedan håller vi på att undersöka högrisk-patienter som inte uppnår pCR. I KATHERINE-studien ges först neoadjuvant behandling, efter operation jämför vi trastuzumab emtansin med trastuzumab i kombination med kemoterapi adjuvant, avslutade Gunter von Minckwitz sin presentation.

Jonas Bergh inledde diskussionen efter denna presentation med att konstatera att ALTTO-studien var negativ avseende lapatinib i monoterapi. Anledningen till att Sverige inte deltog i studien var att ”vi inte trodde på singelbehandling”. Vidare undrade Jonas Bergh om inte pCR trots allt är viktigt för långtidsprognos?

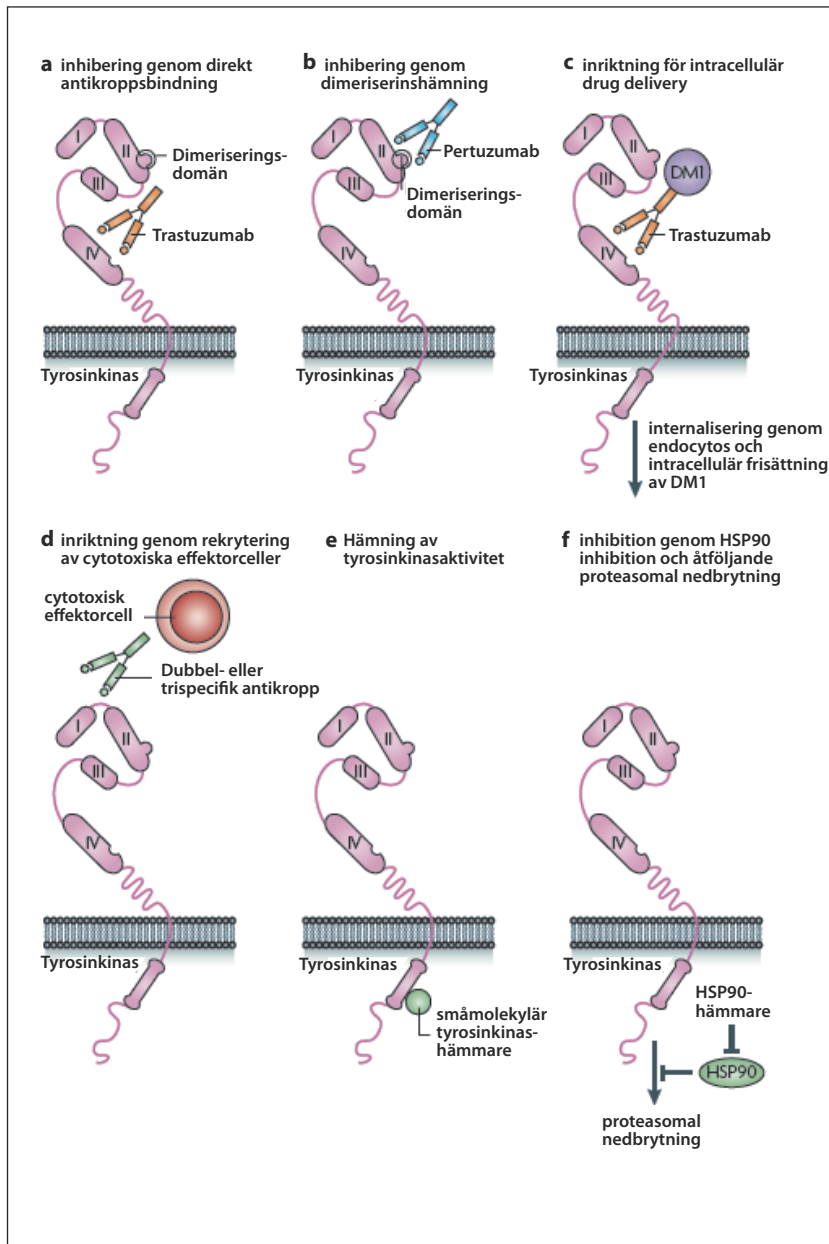
TRASTUZUMAB STANDARD VID BEHANDLING AV HER2 POSITIV BRÖSTCANCER.

HER 2-behandling är en av de största succéerna inom onkologin, inledde professor *Sandra Swain*, director vid Washington Cancer Institute, i Washington, USA, sitt anförande (figur 4).

– Det är nu standard att använda trastuzumab i kombination med kemoterapi, både vid primär och metastaserad bröstcancer.

Den första prediktiva faktorn vid behandling av bröstcancer var östrogenreceptorn (ER). Detta var innan arbetet med HER2 startade runt 1978 med upptäckten av EGFR. Det tog då 20 år tills vi hade ett nytt läkemedel.

SEX POTENTIELLA ANGREPPSSÄTT FÖR BEHANDLING AV HER2-POSITIV CANCER



Figur 5: Sex olika potentiella mål på HER2-molekylen för riktad behandling vid bröstcancer.



Trastuzumab emtansin binder till receptorn, "dras in" i tumör-cellen, frisätter emtansin inne i lysosomen och hämmar mikrotubuli.

Sandra Swain

– Det går oerhört mycket snabbare i dag. ALK-hämmarna vid lungcancer godkändes exempelvis bara två till tre år efter upptäckten av ALK.

HER2-familjen är ett väldigt bra mål för cancerbehandling, enligt Sandra Swain, då det finns många möjligheter att angripa HER2-signaler. Exempelvis tyrosinkinashämmare, antikroppar som binder till domän två eller fyra, antikropps-konjugat, samt bi- och trispecifika antikroppar (figur 5).

Till de tidiga studierna med trastuzumab hör bl.a. Dennis Slamons studier

vid metastaserad sjukdom då trastuzumab kombinerades med taxaner.

I dessa första studier noterades överlevnadsvinster på fem till åtta månader till förmån för patienterna som fick trastuzumab.

I MA.31-studien jämfördes lapatinib med trastuzumab till patienter med HER2-positiv metastaserad bröstcancer, båda patientgrupperna fick dessa läkemedel i kombination med taxanbehandling. Gruppen som fick trastuzumab hade en signifikant bättre progressionsfri överlevnad (PFS) med 2,3 månader.

– Lapatinib har effekt men hade troligen fått en större klinisk betydelse om det var färre antal tabletter att ta per dag och mindre biverkningar. Framför allt diarré är för många patienter ett bekymmer.

BINDER TILL DOMÄN 2

Sandra Swain diskuterade sedan pertuzumabdata. Pertuzumab är en antikropp som hon arbetat med sedan sin tid på NCI, National Cancer Institute. Företaget bakom substansen, Genentech, var initialt inte så intresserade av att utveckla den, istället fick NCI testa molekylen.

– Vi gjorde en studie, mest för att studera kardiotoxicitet, och fick 20 procent svarsfrekvens. Luca Gianni testade substansen på HER2-negativa patienter med negativt resultat. Då lyckades vi få företaget intresserat att göra en studie på HER2-positiv bröstcancer.

Pertuzumab fungerar annorlunda jämfört med trastuzumab. Pertuzumab binder till domän två på HER2, trastuzumab binder till domän fyra. Pertuzumab förhindrar dessutom dimerisering som är viktig för receptoraktivering.

– Prekliniska studier visade att det kunde ha en synergistisk effekt att använda båda substanserna i kombination.

Utfallet blev bra och finala data av fas III-studien CLEOPATRA presenterades på ESMO förra året. Resultatet blev nästan 16 månaders förbättring i medianöverlevnad och en svarsfrekvens på runt 80 procent, när kombinationen trastuzumab och pertuzumab ges till patienter med första återfall i HER2-positiv bröstcancer.

Subgruppsanalyser i studien visade att alla patienter, även de som har en hormonreceptorpositiv tumör har en god effekt. Säkerhetsmässigt var febril neutropeni mer vanligt i pertuzumab-armen, (49 procent jämfört med 13,7 procent) vilket också kan vara kopplat till att docetaxel användes som kemoterapi. Patienter som fick kombinationen med pertuzumab behandlades även under en betydligt längre tid.

– Diarré var något vanligare i pertuzumab-gruppen. Däremot var inte vänsterkammardysfunktion mer vanligt i gruppen som fick pertuzumab.

Bland de patienter som fick en försämrad vänsterkammarfunktion normaliserades den i 88 procent av fallen.

När studien avslutades fick 72 procent fortsätta med någon form av HER2-behandling, varav 48 procent fick lapatinib, 12 procent fick trastuzumab emtansin och bara cirka en procent fick pertuzumab.

I studien undersöktes också ett flertal biomarkörer i ett försök att identifiera patienter som hade bättre eller sämre effekt av pertuzumab. Den enda slutsatsen var enligt Sandra Swain att PI3-kinasmutation kan ha ett prognostiskt värde.

Diarré var relativt vanligt i CLEOPATRA-studien, enligt Sandra Swain. Hennes rekommendation är att patienter

använder loperamid vid antydning till diarré. En annan relativt vanlig och besvärlig biverkan som måste hanteras är hudutslag, rash. I CLEOPATRA-studien var det cirka 20 procent i pertuzumab-gruppen som fick denna sideeffekt, och Sandra Swain rekommenderar fuktkräm, solskyddskräm, samt möjligtvis antibiotika och steroider.

Sandra Swain diskuterade sedan behandling av metastaserad HER2-positiv bröstcancer till patienter som fått adjuvant trastuzumabbehandling. En retrospektiv studie har studerat detta. De patienter som vid återfall inte hade fått trastuzumab adjuvant hade en högre klinisk nytta eller svarsfrekvens än de som fått adjuvant behandling med trastuzumab.

En annan intressant studie är Chau Dangs studie som studerade paklitaxel varje vecka med tillägg av pertuzumab och trastuzumab var tredje vecka, den publicerades 2014. Många patienter hade tidigare fått trastuzumab, PFS var 84 procent efter sex månader.

– Min poäng här är att det går att använda andra läkemedel, det behöver inte vara exakt enligt CLEOPATRA-regimen vid metastaserad bröstcancer. Men även i denna studie var diarré vanligt. Det måste hanteras.

Ett annat alternativ kan vara att behandla med läkemedel som verkar på PI3K-/AKT-/mTOR-signalvägarna. I BOLERO-studien testades everolimus i kombination med trastuzumab och paklitaxel på patienter med HER2-positiv metastaserad bröstcancer, som inte tidigare hade fått antracyklin eller taxanbaserad kemoterapi.

– Totalt sett var det en negativ studie, det var ingen skillnad i PFS. Däremot såg man en positiv skillnad i PFS hos de patienter som var ER-negativa.

Trots det är Sandra Swain skeptisk till att använda everolimus, mycket på grund av biverkningarna.

– Stomatit är ett stort problem, liksom diarré. Runt elva procent fick pneumoni också, därför ligger det ganska långt ner på min lista att använda.

ETT MYCKET POTENT LÄKEMEDEL

Vad gör vi med de patienter som progredierar efter behandling med trastuzumab och pertuzumab, undrade Sandra Swain. Då finns trastuzumab emtansin,



Det finns alltså hypoteser att kortare tid kan vara lika effektivt som längre.

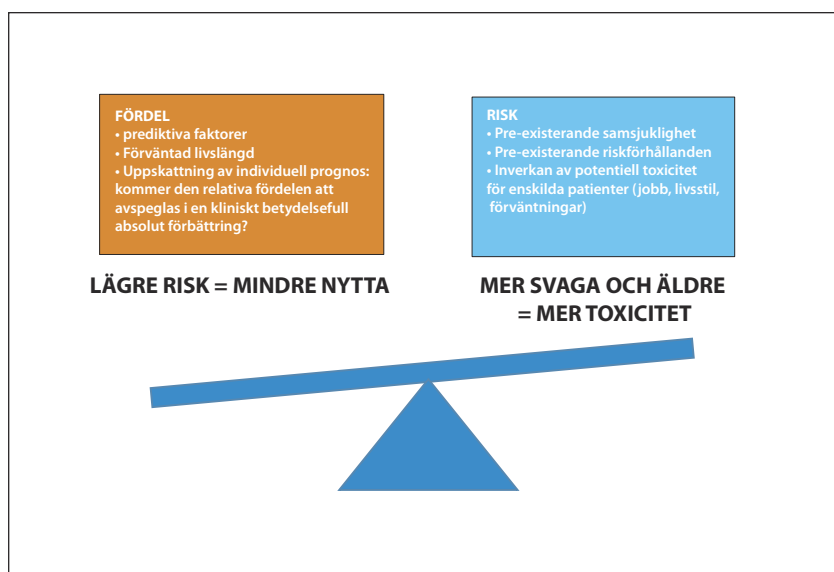
PierFranco Conte

en laddad antikropp med tre emtansinmolekyler på en trastuzumabmolekyl.

– Det ger en lägre dos av trastuzumab än när vi ger trastuzumab ensamt. Trastuzumab emtansin binder till HER2, ”dras in” i tumörcellen, frisätter emtansin inne i lysosomen och hämmar mikrotubuli. Det ger oss ett mycket potent läkemedel.

EMILIA-studien jämförde trastuzumab emtansin med lapatinib och kapecitabin. Studien visade signifikant bättre effekt med trastuzumab emtansin med ungefär fem månaders förlängd överlevnad. Avseende toxicitet är läkemedlet också skonsammare än lapatinib. Patienterna slipper också tappa håret vilket många upplever som mycket positivt.

VARFÖR LÄKARE BEHÖVER OLIKA ALTERNATIV



Figur 6: Dilemmat att väga nytta mot risk. Lägre risk innebär lägre nytta. Ju svagare och äldre patienten är desto större blir toxiciteten.

– Det är stora fördelar med trastuzumab emtansin, sa Sandra Swain.

Förra året publicerades TH3RESA-studien som jämförde trastuzumab emtansin med "physicians choice", som också visade signifikant bättre effekter med trastuzumab emtansin, trots att patienterna redan hade fått många olika behandlingar för metastaserad sjukdom.

I våras presenterades MARIANNE-studien. Det är en trearmad studie där patienterna med metastaserad HER2-positiv bröstcancer med behandling i första linjen randomiserats mellan: 1) trastuzumab i kombination med docetaxel eller paklitaxel, 2) trastuzumab emtansin eller 3) trastuzumab emtansin i kombination med pertuzumab. Studien visade att trastuzumab emtansin har likvärdig effekt som trastuzumab i kombination med taxanbehandling.

Om patienterna har en tumör som är både HER2-positiv och ER/PR-positiv finns det några studier som visat en mindre fördel att kombinera trastuzumab eller lapatinib med endokrin terapi. Sandra Swain rekommenderar ändå att börja med kemoterapi och HER2-blockad för att vid stabil sjukdom byta till endokrin terapi i stället för kemoterapi.

I slutet av sin presentation diskuterade Sandra Swain kort om CNS-metastaser. Ungefär en tredjedel av patienter-

na som får metastaserad sjukdom kommer att utveckla CNS-metastaser.

– Man ska inte ge upp utan fortsätta att behandla dessa patienter med HER2 blockad. De har ofta fortsatt god effekt enligt CLEOPATRA- och EMILIA-studierna, avslutade Sandra Swain.

HAR BEHANDLINGSLÄNGDEN BETYDELSE?

Efter lunch diskuterades frågan hur länge adjuvant behandling med trastuzumab ska ges, under ledning av professor *PierFranco Conte* från universitetet i Padova i Italien.

– Vi vet redan från HERA-studien att två års trastuzumab inte är bättre än ett år. Men neratinib efter ett år med trastuzumab förbättrar sjukdomsfri överlevnad.

Dubbelblockad med trastuzumab-lapatinib eller trastuzumab-pertuzumab är bättre än monoterapi med HER2 blockad vid neoadjuvant behandling och vid avancerad sjukdom. Däremot finns inga data med dessa kombinationer vid adjuvant sjukdom ännu. Det finns också några patienter som inte svarar eftersom de är resistent mot trastuzumab, inledde *PierFranco Conte*.

Han undrade sedan om trastuzumab verkligen är det bästa exemplet på precisionsmedicin inom onkologi? Enligt

HERA minskar risken för återfall med 37 procent. Men de som verkligen hade nytta av behandlingen var mindre än sju procent i absoluta tal. Och det är fortfarande 19 procent som återfaller trots behandling. 74 procent återfaller inte även om de inte får behandling.

– Det innebär att man behöver behandla 15 personer för att en skulle ha nytta. Jag skulle vilja kunna identifiera de 19 procent som återfaller trots att de får trastuzumab, samt de 74 procent som egentligen inte behöver behandlingen. Vi behandlar helt enkelt för många, menar *PierFranco Conte*.

Hans andra diskussionspunkt var risk/nytta-kvoten. Hur väljer jag den bästa behandlingen? Och hur uppskattar jag den individuella prognosen? Detta måste vägas mot andra sjukdomar och riskfaktorer som ålder, livsstil etcetera (figur 6).

VERKLIGHETEN SKILJER SIG FRÅN STUDIER

Beslut om behandling måste fattas på vetenskaplig evidens, som fås från randomiserade kliniska prövningar. Dessa är inte perfekta, menar *PierFranco Conte*, eftersom man exkluderar patienter som är äldre och ofta har samsjuklighet, det vill säga de patienter vi ofta möter i den verkliga vården.

– Risk/nytta-analysen från den kliniska studien kan därför bli svår att överföra till den individuella patienten.

Kardiovaskulär risk med trastuzumabbehandling diskuterades sedan.

Prevalensen för hjärtsvikt är mellan fem och sju procent i åldern 60-79 år och för de som är äldre än 80 år ca tolv procent.

– Dessa patienter ser vi i kliniken, för dem kan det bli problem.

För att ytterligare belysa skillnaden mellan studiepatienter och vanliga patienter visade *PierFranco Conte* poolade data från Italien som visade att fler av de patienter man ser i kliniken hade mindre tumörer, fler var nod-negativa, fler var hormonreceptorpositiva och de var också äldre jämfört med studiepatienterna.

– Det ser annorlunda ut i verkligheten jämfört med studier. Studiepatienter har ofta en lägre risk för biverkningar och toxicitet. De patienter vi ser i kliniken har ibland mindre nytta av behandlingen eftersom de är äldre och sköra och risken för toxicitet är högre.



Det finns något annat där. Det finns tumörer som inte är amplifierade som ändå kan ha nytta av behandling.

Per-Eystein Lønning

ETT ÅRS ADJUVANT BEHANDLING MED TRASTUZUMAB FORTFARANDE STANDARDBEHANDLING

FinHer-studien har studerat kortare behandlingstid med trastuzumab vid adjuvant behandling. 231 patienter fick nio veckors trastuzumab samtidigt med kemoterapi, jämfört med bara kemoterapi. Effekten var klart till trastuzumabs fördel.

PHARE-studien misslyckades med att visa att kortare duration än ett år är effektivt. I den studien såg man att sex månaders behandling med trastuzumab

är sämre än tolv månader, men enligt PierFranco Conte är studien inkonklusiv.

– PHARE behöver längre tids uppföljning och vi får vänta in resultat från PERSEPHONE-, SHORTHER- och SOLD-studierna innan några slutsatser möjligtvis kan dras.

Ett års trastuzumabbehandling är fortfarande den standardbehandling som används, men nu pågår studier med totalt över 15 000 patienter som på olika sätt studerar kortare jämfört med längre behandlingstid. Antingen 12 mot 24 veckor eller 6 mot 12 månader.

– Det finns alltså hypoteser om att kortare tid kan vara lika effektivt som längre. Sedan kan det också bero på om patienterna får kemoterapi tillsammans med eller före trastuzumab. Det finns mer data på sekventiell behandling och det kan vara mer effektivt, speciellt för de kvinnor vars tumörer är ER-negativa.

Studierna som jämfört kortare med längre behandlingstid jämförde också kardiovaskulär säkerhet. De har visat att kortare behandlingstid är förknippad med något bättre säkerhet och färre kardiovaskulära händelser, även om långt ifrån alla dessa är kliniskt relevanta.

Avslutningsvis belyste PierFranco Conte kostnadsfrågan och återkom till sin inledning.

– Tänk om vi kunde identifiera de patienter som inte behöver behandling, och därmed använda skattepengarna bättre. Kanske i kombination med kortare behandlingstid om det är lika effektivt. Då kan människor över hela världen få tillgång till detta. Vi behöver inte ett val, utan flera för att kunna välja det bästa till rätt patient.

ETT UTMANANDE ÄMNE

Siste talare för dagen var *Per-Eystein Lønning* från universitetet i Bergen i Norge, och den talare som varit med på samtliga åtta SOTA-möten. Hans titel var "How to manage, HER2 positive breast cancer not detected by standard methods", en titel som han fann "utmanande".

– För att tala om det måste man först reda ut vad som är standard för analys av HER2 positivitet och det finns angivet bra i de brittiska riktlinjerna (J Clin Pathol 68: 93-99, 2015), inledde Per-Eystein Lønning.

I en randomiserad studie visade Johnsten et al. 2009 att patienter med

metastaserad bröstcancer som är amplifierade eller uppvisar hög immunfärgning för HER-2 hade en fördel att avbehandlas med HER2-inriktad behandling med lapatinib tillsammans med letrozol, en icke-steroid aromatashämmare, jämfört med att få letrozol ensamt.

I studien analyserade man också tumörer som inte överuttryckte HER2, och här sågs ingen fördel med att lägga till lapatinib. Man såg emellertid hos en undergrupp av patienter, att de som hade ett snabbt återfall på tamoxifen, en icke-signifikant trend i förbättrad tid till progression vid tillägg av lapatinib.

– Det finns något annat där. Det finns tumörer som inte är amplifierade som ändå kan ha nytta av behandling.

Immunologin verkar också bidra till effekten, menade Per-Eystein Lønning, genom att de personer med fenotyp för högt uttryck av tumörinfiltrerande lymfocyter har bättre effekt av trastuzumab (Loi 2014). Detta har också bekräftats i större studier (N9831) där bättre effekt med trastuzumab sågs hos dem med en starkare immunsignatur, medan ingen effekt sågs hos dem med svag immunsignatur.

– När vi tittar på immunterapi inom onkologi verkar det som att det fungerar bäst i tumörer med många mutationer, såsom melanom och vissa former av lungcancer. Bröstcancer har normalt få mutationer, men det varierar mellan olika typer, sa Per Eystein Lønning.

Antalet lymfocyter har också visats vara relaterat till hur man svarar på kemoterapi (Denckert 2010) och kan vara en prognostisk faktor, speciellt i ER-negativ sjukdom.

Aktiverande mutationer var nästa ämne som Per-Eystein Lønning diskuterade. Normalt aktiveras HER2 genom amplifiering, men mutationerna uppträder i kinasdomänen och ses bara i en till två procent av bröstcancerfallen.

– När dessa testades var de delvis känsliga för lapatinib men också för neratinib. Det kan troligen ha en direkt terapeutisk effekt att testa för de här mutationerna, speciellt vid metastaserad sjukdom, där en studie har visat att sådana mutationer är mer frekventa. Detta gjordes på samma sätt för 20 år sedan med östrogenreceptorn; man fann få mutationer i primära tumörer, men har senare sett att cirka 20 procent av me-



tastaterade tumörer som blir resistent på endokrin terapi kan ha sådana mutationer.

Förutom mutationer i HER2 har man hittat mutationer även i HER3 och HER4, där det har rapporterats att trastuzumab tillsammans med lapatinib har fungerat i icke-amplifierade tumörer med HER3-mutation.

TRUNKERADE ERBB2

Mutationer kan ju också framkalla resistens, såsom P95 ERBB2 gör, den trunkerade ERBB2 som har tappat sin externa domän.

Enligt en studie (Saez 2006) korrelerar denna till prognos inom bröstcancer och kan signalera hur aggressiv tumören är. Men med den formen är dessa patienter mer eller mindre resistent mot trastuzumab eftersom den inte kan binda. Högt uttryck av P95 motsvaras av

lågt svar till trastuzumab. Å andra sidan påverkas lapatinib, med eller utan kapecitabin, inte av P95-status, eftersom den binder på insidan av HER2, till kinasdomänen.

HER2-mutationer är inte känsliga för alla HER2-behandlingar. Det har visats vid HER2-positiv cancer, antingen genom amplifiering eller hög immunoexpression, att mutationer i HER1, HER2, och HER4 förknippats med sämre svar på behandling med trastuzumab.

Längre ner i kedjan, i mutationer i PI3-kinas, har resultaten varit motstridiga, enligt Per-Eystein Lønning. Om man tittar på pCR har patienter med vildtyp-tumörer bättre effekt. I BOLERO-studien sågs ett prediktivt värde i PI3-kinasmutationer för återfallsfri överlevnad i metastatisk sjukdom.

– Det har dock inte visats om man tittar på överlevnad i dessa neoadjuvanta

studier. Där har man hittills inte funnit några bevis för att PI3-kinasmutationer verkligen är associerade med överlevnad.

Per-Eystein Lønning avslutade med att säga att HER3-4 mutationer är ovanliga inom bröstcancer, men att det kan vara av värde att testa primärtumören.

Efter en avslutande diskussion summerade Jonas Bergh mötet med att konstatera att all behandling ska vara evidensbaserad.

Jonas Bergh varnade också för att göra subgruppsanalyser, speciellt om en studie visar ickesignifikanta resultat.

– Förutom statistiska analyser behöver det också finnas en biologisk rationell.

Med det tackade Jonas Bergh och Märten Fernö för årets möte och hälsade alla välkomna tillbaka nästa år.

FREDRIK HED, MEDICINJOURNALIST
FOTOGRAF: JAN TORBJÖRNSSON

