

Senaste nytt inom

Sen respons med immunbehandlingar, mindre risk för sena biverkningar efter radio-terapi med rökstopp och mycket annat diskuterades under San Antonio Breast Cancer Symposium som ägde rum i Texas, dec 2015. **Sara Margolin**, överläkare, Onkologikliniken, Karolinska universitetssjukhuset och Södersjukhuset delar här med sig av vad som presenterades på mötet.

Mötet inleddes med en serie presentationer om immunologi och immunologisk behandling. En av dessa rörde Avelumab, en human anti-PD-L1-antikropp, som givits till 168 patienter med metastatisk bröstcancer. Patienterna var tungt förbehandlade, i en fas 1b **JAVELIN-studie** på solida tumörer (L Dirix, S1-04). De var selekterade för PDL1-expression, 58

Ett annat immunologiskt preparat är pembrolizumab, som inom ramen för fas 1b-studien **KEYNOTE-028-studien**, testats vid PD-L1-positiv, ER-positiv, HER2 negativ bröstcancer (H Rugo, S5-07). Pembrolizumab är en PD-1 hämmare, som är godkänd för behandling av malignt melanom och NSCLC. Tidigare har effekt visats i trippelnegativ bröstcancer med PD-L1 uttryck (18 % ORR

ska avsluta för tidigt. Flera av responserna hade lång duration, hos tre patienter mer än sex månader. Dr Rugo föreslog fortsatta studier av preparatet för ER+, HER2- bröstcancer i kombination med annan antitumoral behandling.

SEN RESPONS

Ytterligare en fas 1b studie av immun-terapi presenterades som poster med

bröstcancerforskningen

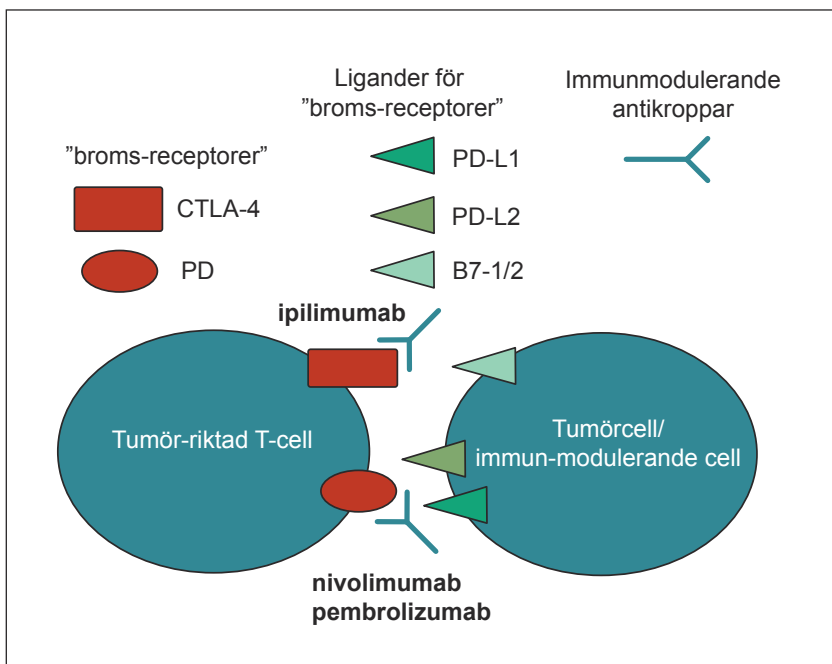
stycken var trippelnegativa. Behandlingen gav i huvudsak grad I/II-toxicitet såsom trötthet, illamående, diarré men hos 10 % av patienterna också immunrelaterad toxicitet (hypo/hyperthyreos, hepatit, trombocytopeni). Svansfrekvensen var låg, bara 4,8 % ORR i hela populationen, men något högre i trippelnegativa gruppen (8 % ORR). Median-durationen på responserna var 25 veckor. I efterhand analyserades PD-L1 i immunceller och tumörceller, man såg korrelation med respons om PD-L1 uttrycktes i immunceller i tumören (33 % respons om uttryck, 2 % om ej uttryck).

med flera långa responser, Nanda et al SABCS 2014). Behandlingen gavs q2w och de 25 metastatiska bröstcancerpatienter som ingick var tungt förbehandlade, med PD-L1 uttryck antingen i primärtumör eller i metastas (19 % av de screenade). Pembrolizumab var väl tolererat men man såg även här en del immunologiska biverkningar som autoimmun hepatit, thyroideaproblem och pneumonit. ORR var 12 % samt 16 % hade SD (clinical benefit rate 20 %).

Speciellt med flera av de immunologiska preparaten är att det tar tid innan man ser respons och att man därför inte

atezolizumab, en humaniserad anti-PD-L1-antikropp som gavs i kombination med nab-paklitaxel för trippelnegativ metastatisk bröstcancer (S Adams, P2-11-06). Atezolizumab gavs dag 1 och 15 och nab-paklitaxel dag 1,8,15 i en 28 dagars cykel med biopsier före och under behandling. Vanligaste grad 3–4 biverkan var neutropeni (41 %) följt av trombocytopeni (9 %). Av 24 patienter svarade 70,8 % på behandlingen varav 41,7 % med bekräftad respons det vill säga CR eller PR vid två uppföljningar efter varandra. 4,2 % uppnådde CR, 66,7 % PR samt ytterligare 20,8 % SD.

IMMUNAKTIVERANDE ANTIKROPPAR



Nio av patienterna fick behandlingen i första linjen och ORR var 88,9 % i denna grupp varav 11,1 % CR. Sju patienter fick behandlingen i 3+ linje, och ORR var då 42,9 % vilket får anses som imponerande. Tre patienter fick nya lesioner, så kallad pseudo-progress medan deras target-metastaser var i PR eller CR. De fick då stå kvar på behandlingen med fortsatt kontroll av den totala tumörbördan och de nya lesionerna minskade igen. Flera av responserna var långa, mer än sex månader. PD-L1 expression sågs huvudsakligen i tumörinfiltrerande immunceller, men responser sågs både hos patienter med uttryck av PD-L1 (ORR 77,8 %) och hos de som saknade uttryck (ORR 57,1 %). Kombinationen atezolizumab och nab-paklitaxel studeras nu i en fas 3 studie för behandling i första linjen av metastatisk trippelnegativ bröstcancer (NCT02425891).

RADIOTERAPI

Carolyn Taylor höll en presentation om **sena sidoeffekter av postoperativ radioterapi** för bröstcancer. Fokus var på skillnader mellan rökare och icke-rökare (S5-08). Man hade gjort en meta-analys av 75 studier inkluderande mer än 40 000 kvinnor. De uppskattade doserna i studierna (10 Gy till lungor, 6 Gy till hjärtat) och moderna doser (5 Gy till

lunga, 4 Gy till hjärtat) användes för att beräkna "excess rate ratios" per Gy för lungcancer (12 % per Gy) och hjärtmortalitet (4 % per Gy). Man beräknade sedan risker med modern radioterapi där en icke-rökande 50-åring risk att dö av lungcancer innan 80-års ålder ökade från 0,5 % till 0,8 % om hon genomgått radioterapi, och hennes risk att dö av hjärtsjukdom ökade från 1,8 % till 2 %. Däremot beräknades en kvinna i samma ålder som rök sedan tonåren och fortsätter att röka efter radioterapi, öka sin risk för lungcancer från 9,4 % till 13,8 % medan risken att dö av hjärtsjukdom ökade mindre (8 % till 8,6 %). Hon avslutade med att påpeka att man med rökstopp i samband med radioterapi kan undvika en stor del av den ökade risken, eftersom det mesta av lungcancer risken startar mer än tio år efter radioterapi.

HER2 POSITIV BRÖSTCANCER

Dr Arlene Chan presenterade 3-års uppföljning av **ExteNET-studien**. I denna fas 3 studie ingick 2840 HER2-positiva patienter, som antingen var N+ eller inte uppnått pCR med NAC. De hade randomiserats mellan Neratinib och placebo efter avslutad trastuzumab-baserad adjuvant behandling (S5-02). Neratinib är en irreversibel pan-HER (1,2,4) tyro-

sinkinashämmare och gavs i dosen 240 mg/dag i ett år. Tidigare har lovande 2-års data presenterats. Invasiv-bröstcancerfri överlevnad (iDFS) efter tre år var bättre för neratinib än placebo (90,5 % jämfört med 88,6%, HR 0,75; 95 % CI 0,56-0,96). Vinsten var tydligast för patienter som avslutat trastuzumab tidigare än ett år innan inklusion. De hade centralt konfirmerat HER-2 överuttryck samt för hormonreceptorpositiv sjukdom (iDFS efter tre år var 92,9 % jämfört med 87,9 %). Diarré var vanligaste biverkan (40 % grad 3, kom vanligen under första behandlingsmånaden) och man föreslog att behandlingen ges med diarréprofylax.

Dr. Slamon diskuterade tio års uppföljning av **BCIRG-006 (S5-04)**. Studien som inkluderade 3222 patienter jämförde doxorubicin+cyklofosamid följt av docetaxel (AC-T), doxorubicin+cyklofosamid följt av docetaxel och trastuzumab (AC-TH) och docetaxel, karboplatin och trastuzumab (TCH) i HER2-positiv, tidig bröstcancer. Det var endast 3,1 % cross-over från AC-T-armen till trastuzumab. Man såg efter 10,3 år ingen statistisk säkerställd fördel för AC-TH jämfört med TCH med 74,6 % respektive 73,0 % DFS. Däremot syntes tydlig fördel för trastuzumabinnehållande armarna AC-TH och TCH versus AC-T (DFS 67,9 %) för både DFS och totalöverlevnad (AC-TH: 85,9 %, TCH: 83,3 % och AC-T: 78,7 %). Vid subgruppsanalys av N+-patienter såg man inte heller någon fördel med den antracyclin-innehållande armen AC-TH över TCH. Det var fem gånger fler fall av hjärtsvikt (21 fall mot 4), fler fall av leukemi och än högre andel av kroniskt nedsatt LVEF>10% i AC-TH än i TCH-armen.

En holländsk grupp, representerad av Mette van Ramshorst hade tittat på **trastuzumabbaserad kemoterapi av små HER2 positiva tumörer**, en patientgrupp som inte varit inkluderad i de stora randomiserade trastuzumabstudierna (S6-06). Man utgick från det nederländska cancerregistret och identifierade stadium 1, HER2-positiva bröstcancerfall mellan 2006 och 2012 och skapade en populationsbaserad kohort på 3512 patienter, varav 45 % hade fått trastuzumab och/eller kemoterapi (92 % både och). Det fanns stora regionala skillnader samt en ökad andel som fått

systemisk behandling över tid. De som erhållit behandling var i medeltal yngre, hade större tumörer, fler hormonreceptor-negativa samt fler med grad 3 tumörer. Medianuppföljning var 61 månader. Man såg en tydlig vinst vad gäller totalöverlevnad (OS) för kemoterapi/trastuzumab-behandling jämfört med ingen behandling, med en 8-årig OS på 95 % versus 84 %, $p < 0,001$, HR 0,35; 95 % CI 0,23-0,52. Numerärt var effekten likvärdig i både T1a, T1b och T1c men statistiskt signifikant bara för T1c. Även bröstcancerspecifik överlevnad efter åtta år var bättre för den behandlade gruppen, 96 % jämfört med 92 %. Begränsningar i studien angavs vara det observationella upplägget och få händelser (man hade inte tillgång till återfallsdata utan bara dödsfall).

Edith Pituskin diskuterade fynden i **MANTICORE**, en kanadensisk studie som studerat om ACE-hämmare och beta-blockerare förhindrar hjärtproblem med nedgång i LVEF och påverkan på vänsterkammaren under adjuvant trastuzumab (S1-05). 99 patienter randomiserades mellan perindopril (ACE-hämmare), bisoprolol (beta-blockare) och placebo. Man såg att bisoprolol skyddar mot nedgång i LVEF och minskar andelen trastuzumabuppehåll men man kunde inte se att vare sig bisoprolol eller perindopril förebyggde påverkan på vänsterkammaren av trastuzumab.

KEMOTERAPI

Två intressanta studier hade studerat effekt av adjuvant cytostatika till patienter som inte uppnått patologisk komplett respons (pCR) på neoadjuvant cytostatika (NAC). En situation som vi i och med den ökade användningen av preoperativ behandling, allt oftare ställs inför i kliniken. **Create-X** är en japansk fas 3 studie där 910 patienter med HER2-negativ bröstcancer som erhållit NAC med antingen antracyklin+taxan (95 % av patienterna) eller docetaxel+cyklofosfamid och ej uppnått pCR i antingen bröst eller körtlar, randomiserades till capecitabin eller kontroll (S-J Lee, S1-07). 33 % av patienterna hade trippelnegativ sjukdom. De första 50 patienterna erhöll capecitabin 2500 mg/m² x 2 dagligen, dag 1-14 i sex cykler. Då detta bedömdes väl tolererat gavs därefter åtta cykler. 18 % (sex cykler) respektive 25 % (åtta cykler) av-

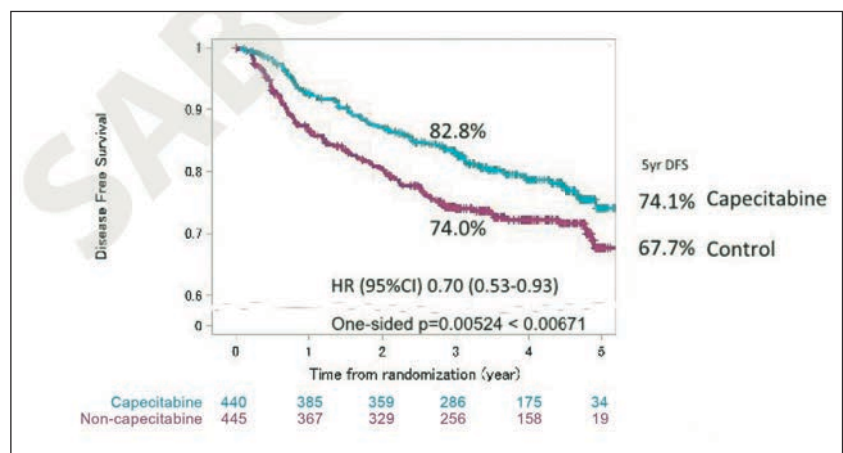
bröt behandlingen i förtid. Toxiciteten bedömdes som låg med 6,6 % neutropenier och 3 % diarréer \geq grad 3. Behandlingen med capecitabin jämfört med kontroll förbättrade både sjukdomsfri (HR 0,7) och total överlevnad vid fem år (89,2 % versus 83,9 %, HR 0,60). Vid en subgruppsanalys var effekten tydlig i den trippelnegativa gruppen (HR 0,58) men inte signifikant i den hormonreceptorpositiva gruppen (HR 0,84).

I poster P1-12-04 presenterade D Yardley en fas 2 studie där 95 patienter som erhållit minst fyra cykler av taxan (93 %) och/eller antracyklinnehållande (78 %) NAC och inte uppnått pCR behandlats med **Eribulin adjuvant**. Patienterna delades upp i tre grupper; trippelnegativa (TN), hormonreceptorpositiva, HER2negativa (HR-pos, HER2-neg) eller HER2 positiva. Endast resultat för de två första grupperna redovisades. Man skattade att TN som inte uppnått pCR utan adjuvant behandling har

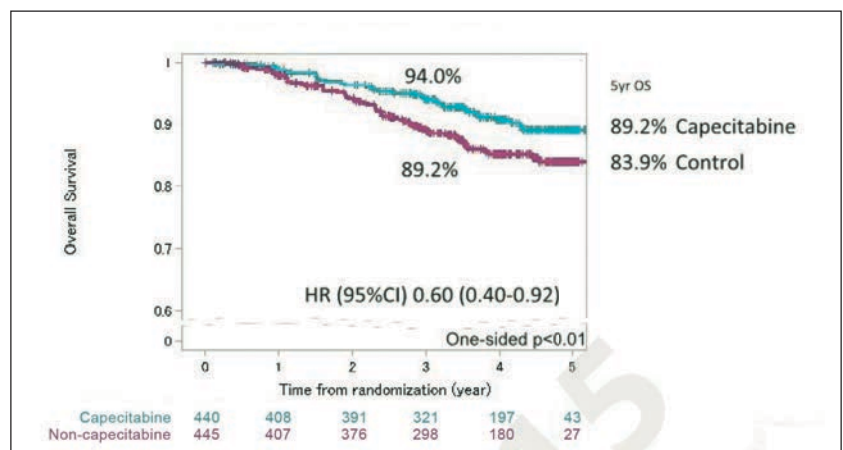
en förväntad DFS på 40 % efter två år och HR-pos, HER2-neg 80 % DFS vid två år. Eribulin gavs dag 1 och 8 i sex cykler och gav förväntad toxicitet i form av neutropeni, neuropati, fatigue dock få grad 3 eller 4 biverkningar. 23 patienter fick eribulin samtidigt med radioterapi utan ökad toxicitet. Man fann ingen förbättring av DFS vid 24 månaders follow-up med eribulin jämfört med förväntat i den HR-pos, HER2-neg gruppen (85 % DFS med eribulin). Däremot fann man en förbättrad DFS i TN-gruppen jämfört med förväntad (57 % DFS med eribulin).

T Nielsen presenterade resultat från den danska bröstcancergruppens studie **DBC77B** på högrisk premenopausal patienter med luminal A cancer (S1-08). Studien i sin helhet inkluderade 1146 premenopausal kvinnor med T>5cm eller N+ utan kännedom om HER2 eller ER status. Patienterna behandlades med mastektomi+axillutrymning samt strål-

SJKDOMSFRI ÖVERLEVAD



TOTAL ÖVERLEVAD



behandling. De randomiserades mellan cytostatika med antingen CMF, oral cyklofosfamid eller levamisol eller kontroll. I tidigare analyser visade sig både CMF och cyklofosfamid förbättra tio års DFS och 25 års OS medan levamisol var inaktivt. Man har nu gjort immunhistokemi på TMAs från tumörerna och delat in dem i subtyper med hypotesen att luminal A tumörer inte hade nytta av kemoterapi. Luminal A definierades som ER-pos, PR pos>20 %, HER2-neg samt Ki67≤13 %. Av 633 patienter med IHC klassificerades 165 som luminal A. För non-luminal A sågs ett stort tilläggsvärde av kemoterapi (CMF eller cyklofosfamid) med en HR på 0,5 för DFS vid 10 år. För luminal A-patienterna sågs ingen effekt på DFS (HR 1,07) av kemoterapi, 70 % i hela gruppen var sjukdomsfria efter tio år. Man konkluderade att kvinnor med luminal A tumörer inte har nytta av kemoterapi även om en svaghet med studien var att de inte fått vara sig modern kemoterapi (antracykliner, taxaner) eller hormonell behandling.

TRE STUDIER OM KARBOPLATIN

Tre studier utvärderade **karboplatsin** roll vid neoadjuvant cytostatika vid framför allt trippelnegativ bröstcancer: GeparSixto, CALGB 40603 (Alliance) samt WSG-ADAPT TN.

GeparSixto är en fas 2 studie från den tyska bröstcancergruppen som randomiserade 595 patienter med trippelnegativ eller HER2-positiv bröstcancer (≥T2 eller N+) till kemoterapi med veckovis paklitaxel, tillsammans med veckovis non-pegylet liposomalt doxorubicin. Båda i 18 veckor ± tillägg av veckovis karboplatin (AUC2 initialt, sänktes till AUC 1,5) under samma tid (von Minckwitz, S2-04). De trippelnegativa patienterna fick också bevacizumab i bägge armar. Resultat för pCR har tidigare rapporterats i publikation i Lancet Oncology 2014 och visade signifikant bättre pCR (36,9 versus 53,2 %) för trippelnegativa patienter som erhöll karboplatin. Däremot ingen skillnad för HER2-positiva patienter.

G. von Minckwitz rapporterade sjukdomsfri överlevnad (DFS) där man inte kunde visa någon skillnad mellan karboplatin eller inte i huvudanalysen, som omfattade samtliga patienter. Vid subgruppsanalys sågs inte heller något till-

”Speciellt med flera av de immunologiska preparaten är att det tar tid innan man ser respons och att man därför inte skall avsluta för tidigt.”

läggsvärde för karboplatin för HER2-positiv bröstcancer medan karboplatin-tillägget visade klart bättre DFS för trippelnegativ bröstcancer (85,8 % jämfört med 76,1 % vid tre år, HR 0,56, p=0,03) stödjande att pCR i denna grupp kan användas som surrogatmarkör enligt presentationen. Tilläggs effekten av karboplatin var oberoende av BRCA-status och lika tydlig i BRCA wt som muterade.

I CALGB 40603 (Alliance), en fas 2 studie som rapporterades av W Sikov, randomiserades 454 trippelnegativa patienter i en 2x2 design till 4 behandlingsarmar. Arm A med veckovis paklitaxel x 12, arm B som arm A med tillägg av bevacizumab q2w x 9, arm C som arm A med tillägg av karboplatin AUC 6 q3w x 4 samt arm D som arm C med tillägg av bevacizumab q2w x 9. Samtliga fick också ddAC x 4 innan kirurgi (S2-05). Andel med pCR har tidigare presenterats på SABCS 2013 respektive 2014 och man såg en signifikant högre grad av pCR (54 % versus 41 %, OR 1,71) vad gäller karboplatin och även en gränssignifikant fördel för bevacizumab. Vid årets möte presenterades händelsefri överlevnad (EFS) och totalöverlevnad (OS) med en median uppföljningstid på 39 månader. Man såg i hela gruppen en tydlig koppling mellan pCR och både EFS (HR 0,3) och OS (HR 0,2). Av de patienter som uppnått pCR i både bröst och axill levde 93 % efter tre år jämfört med 73 % av de som inte uppnått pCR (p<0,0001). Vare sig karboplatin och bevacizumab gav dock något tilläggsvärde vad gäller EFS eller OS i denna studie. Man konkluderar att pCR är en bra surrogatmarkör för prognos på individnivå men inte säkert på studienivå och att studien var underdimensionerad för att utvärdera karboplatsin eller bevacizumabs effekt på DFS och OS.

Den tredje studien som studerade karboplatin vid neoadjuvant behandling av trippelnegativ bröstcancer var **WSG-ADAPT TN** (O Gluz, S6-07). I studien inkluderades 336 patienter med ≥ T1c tumörer eller körtelpositivitet randomiserats mellan tolv veckors behandling med antingen nab-paklitaxel 125 mg/m² dag 1+8 samt karboplatin AUC 2 dag 1+8 eller nab-paklitaxel i kombination med gemcitabin d 1+8. Båda armar i tre veckors cykler. Alla patienter fick standardkemoterapi med EC x 4 adjuvant. En första utvärdering radiologiskt och med biopsi gjordes efter tre veckor. Det var något fler dosreduktioner och SAEs i gemcitabinarmen. Andelen patienter som uppnådde pCR efter tolv veckors behandling var 46 % i karboplatinarmen jämfört med 29 % i gemcitabinarmen (p<0.001). Man definierade tidig respons som antingen mer än 500 tumörceller (= nekros) och/eller Ki67 minskning med ≥30 % i 3-veckors biopsin. Av de 144 som var tidiga responders uppnådde 44 % pCR jämfört med 19 % av 118 patienter som var icke-responders efter tre veckors behandling. Man konkluderade att Nab-paklitaxel+karboplatin är associerad med lägre toxicitet och tydligt bättre effekt avseende pCR än Nab-paklitaxel+gemcitabin-kombinationen och att tidiga morfologiska förändringar är associerade med pCR oavsett behandling. Man poängterade också den höga graden av pCR, 46 %, på endast tolv veckors behandling.

BRCA-mutationers betydelse för respons och prognos hade analyserats i den neoadjuvanta studien **GeparQuinto** (P Fasching, S5-06). I den HER2-negativa delen av GeparQuinto rekryterades 1948 patienter varav 678 var trippelnegativa och de randomiserades efter biopsi till EC x 4 följt av Doc x 4 ± bevacizumab

q3w under hela cytotatika-perioden. Som tidigare rapporterats visade bevazicumab-tillägget ge en ökad pCR-frekvens som var tydligast i den trippelnegativa gruppen (39,3 % jämfört med 27,9 %, p=0,003). Man såg dock ingen effekt av bevazicumab på DFS och OS i hela behandlingspopulationen. Av de 678 trippelnegativa patienterna kunde 471 genotypas framgångsrikt för BRCA1/2 varav 82 (17,4 %) var muterade, merparten i BRCA1. Av BRCA1/2 mutationsbärare uppnådde hela 50 % pCR jämfört med 31 % av patienterna med vildtyp BRCA1/2 (p=0,001). BRCA1/2 bärarna hade också en gränssignifikant bättre DFS (HR=0,64; p=0,06). pCR-frekvens var högst hos BRCA1/2 bärare som också erhöll bevazicumab (66 %) men detta kunde inte översättas i prognos. Grupperna var dock små.

KIRURGI

A Bodeilsen rapporterade data från en studie av den danska bröstcancergruppen om **marginaler och re-excisioner vid bröstbevarande kirurgi** (S2-01). 11 900 patienter hade inkluderats som under åren 2000-2009 genomgått bröstbevarande kirurgi för en unifokal invasiv bröstcancer. Man såg en risk för lokalrecidiv i bröstet på 2,4 % av hela gruppen efter fem år och 5,9 % efter nio år. Materialet delades sedan upp utifrån marginal i 5 grupper; 0 mm, >0-<1mm, 1-<3mm, 3-<5mm och ≥5mm. Risken för lokalrecidiv var förhöjd i gruppen utan marginal (0 mm) med HR 2,52 jämfört med gruppen med störst marginal. I de övriga grupperna sågs ingen skillnad och man konkluderade att en marginal på 1 mm räcker. Patienter under 40 år vid diagnos hade en större lokalrecidivrisk, liksom patienter med behov av re-excision. Adjuvant kemoterapi minskade däremot risken för lokalrecidiv liksom radioterapi-boost och östrogenreceptorpositivitet (även utan endokrin behandling). Totalt fick 11 % genomgå re-excision och 6 % mastektomi, andelen hade dock minskat över tid eftersom de danska riktlinjerna vad gäller marginaler successivt ändrats. 20 % av de som genomgått re-excision hade residual tumörväxt vid operationen, merparten DCIS. Förekomst av tumörväxt i re-excisionspreparatet ökade risken för

lokalrecidiv men upprepad kirurgi påverkade inte överlevnaden i studien.

M van Maaren diskuterade resultaten från en holländsk populationsbaserad studie som jämförde sjukdomsfri överlevnad (DFS) och total överlevnad (OS) efter tio år för **mastektomi jämfört med bröstbevarande kirurgi (BCT)** vid tidig bröstcancer (S3-05). I en kohort på 37 207 patienter med T1-2, N0-1 bröstcancer, hade 58,4 % opererats med BCT. Dessa var yngre än de som genomgick mastektomi och hade fler unifokala små tumörer. 10-års överlevnaden var genomgående bättre, stadium för stadium, i gruppen som genomgått BCT med HR 0,8-0,82(p<0,001) liksom DFS för gruppen T1N0. Begränsningar i studien var att mastektomi sannolikt i första hand föreslagits till patienter som upplevts ha en högre risk och var äldre och att HER2-status var okänt.

KOMPLIKATIONER OCH KOSTNADER VID LOKALA BEHANDLINGAR AV TIDIG BRÖSTCANCER

I presentation S3-07 diskuterade B Smith komplikationer och kostnader vid olika typer av lokala behandlingar vid tidig bröstcancer ur ett amerikanskt perspektiv. 140 000 kvinnor diagnosticerades årligen i USA med bröstcancer och bröstbevarande kirurgi + strålbehandling av hela bröstet (BCS+WBI), BCS + brachyterapi, enbart BCS, mastektomi (mast) samt mastektomi + rekonstruktion (mast+recon) listades som möjliga alternativ att använda vid rätt indikation. I USA har andelen mastektomier ökat sedan knappt tio år och idag genomgår 40 % av patienterna mastektomi och 16 % även rekonstruktion. Orsaken till att mastektomi väljs är både medicinska men också patienters rädsla och missuppfattningar av vad som påverkar deras risk för återfall. I den aktuella studien hade man tittat på komplikationer och kostnader för de olika alternativen genom att använda två icke-överlappande kohorter. Dels en för patienter yngre än 65 år med privat sjukförsäkring, dels en SEER-Medicare kohort för patienter äldre än 65 år. Man inkluderade fall med T1-T2, N0-N1 tumörer som inte genomgått neoadjuvant kemoterapi eller postmastektomi-strålbehandling i analysen som kom att omfatta drygt 100 000 kvinnor som år

2000-2011 behandlats med någon av de fem metoderna. Man räknade med kostnader och komplikationer upp till två år efter diagnos för att få med även sekundära rekonstruktioner. Mast+recon var behäftade med en fördubblad risk för komplikationer och var ca 20 000 USD dyrare per patient och år jämfört med BCS+WBI i kohorterna. Att notera var att kostnaderna generellt sett var dubblerade per patient och ingrepp för privatförsäkrade jämfört med Medicare-kohorten.

BISFOSFONATER

M Gnant presenterade data rörande sjukdomsfri överlevnad i **ABCSG-18** där 3425 postmenopausala bröstcancerpatienter, med aromatashämmarbehandling adjuvant, randomiserades till denosumab adjuvant (60 mg 2 gånger per år) eller placebo (S2-02). Den mycket positiva effekten på benhälsa (primär endpoint) visades redan på ASCO 2015 och detta ledde till att man rekommenderat att patienter i placebogruppen skall erbjudas denosumab i tre år. En tidsbunden analys (3:e kvartalet 2015) av sjukdomsfri överlevnad rekommenderades då inför avblindning, en analys som gjorts något prematurt enligt Dr Gnant. Man såg en förbättrad sjukdomsfri överlevnad, med denosumab jämfört med placebo (HR 0,82; 95 % CI 0,66-1,0), väl i paritet med andra bisfosfonatstudier men endast gränssignifikant. Vid subgruppsanalys av patienter med tumörer >2cm var effekten tydligare, HR 0,66 (95 % CI 0,47-0,93). Denosumab var mycket väl tolererat utan ökade biverkningar jämfört med placebo. Inga fall av osteonekros i käken eller atypisk fraktur rapporterades i studien.

ENDOKRIN BEHANDLING

Två presentationer handlade om adjuvant endokrin behandling för duktal cancer in situ, dels resultat för IBIS-II DCIS och dels PROs (patient related outcome) i NSABP B-35. I **IBIS-II DCIS** randomiserades 2980 postmenopausala kvinnor, som opererats med bröstbevarande kirurgi (BCS) för ER-positiv DCIS, mellan anastozole 1 mg/dag eller tamoxifen 20 mg/dag i fem år. Medianuppföljning var 7,2 år. Man såg ingen statistiskt säkerställd skillnad mellan AI och tamoxifen avseende

bröstcanceråterfall (invasiv och DCIS) med 6,6 % återfall i AI-armen versus 7,4 % i tamoxifenarmen efter tio år, HR 0,89; vilket uppfyllde det non-inferior-kriterium man satt för studien. Som förväntat fanns skillnader i sidoeffektprofil med mer frakturer och ledbesvär samt mindre vasomotor- och muskelkrampbesvär med anastrozol. Man såg, oväntat, en högre andel cerebrovaskulära händelser med anastrozol jämfört med tamoxifen (13 vs 4, $p=0,02$) och även fler TIA (13 vs 5, $p=0,05$).

”Man konkluderade att kvinnor med luminal A tumörer inte har nytta av kemoterapi.”

Vad gäller andra cancrar var det fler gynekologiska cancrar, både endometrie- och ovarial- samt icke-melanom hudcancer i tamoxifenarmen (17 versus 1). Denna vinst kompensterades dock i stort sett av att det var fler lymfom, GI- och lungcancer i AI-armen. Compliance var samma, 67 % i bägge armar. Konklusionen blev att preparaten effektmässigt är likvärdiga och att toxicitetprofilen kan styra val av behandling.

Huvudresultaten från NSABP B-35 har redan presenterats på ASCO 2015 men rekapitulerades nu av Patricia Ganz. Studien har liknande upplägg som IBIS-II DCIS med inklusion av postmenopausala kvinnor som radikalt opererats för DCIS med BCS och radioterapi. Patienterna randomiserades även här mellan tamoxifen och anastrozole i fem år med primär endpoint bröstcancerfritt intervall (BCFI). Efter tio år visade patienterna en fördel för anastrozol med 93,5 % jämfört med 89,2 % utan bröstcancerhändelse (HR 0,73). Skillnaden blev dock inte uppenbar förrän efter åtta års uppföljning. Vid QoL analysen

såg man ingen tydlig skillnad mellan preparaten vad gäller fysisk och psykisk hälsa och man bedömde behandlingarna som vältolerabla. Tamoxifen medförde mer vasomotorsymtom samt fler gynekologiska problem medan anastrozole hade allvarligare ledbesvär samt vaginala symtom. Generellt sett hade kvinnor över 60 år betydligt mer symtom jämfört med de under 60 år, både vad gäller vasomotor, vaginal torrhet, viktuppgång och gynekologiska besvär.

John Bartlett presenterade en TRANS-AIOG metaanalys av 12 129 patienter som ingått i ATAC, BIG1-98 och TEAM-studierna, där det funnits centralt analyserad HER2. Målet var att studera om HER2 är en prediktiv biomarkör för selektion av aromatashämmare eller tamoxifen som uppfönt adjuvant endokrin behandling under de första 2–3 åren (S4-06). Tidigare studier har visat att HER2-överuttryck är associerat med tidiga återfall under endokrin behandling. 9 % av patienterna i studierna var HER2-positiva och totalt 4 % diagnosticerades med fjärrmetastaser inom tre år. Man såg att ER+/HER2-patienter hade bättre nytta av AI jämfört med tamoxifen (HR 0,7) medan ingen skillnad identifierades mellan AI och tamoxifen för HER2+patienter (HR 1,13). Det fanns heterogenitet mellan studierna och få patienter hade erhållit kemoterapi eller anti-HER2 terapi varför man rekommenderade att tolka resultaten försiktigt.

Resultaten från en fas 2 studie av neoadjuvant palbociclib, en CDK4/6-hämmare, i kombination med anastrozole presenterades av Cynthia Ma (S6-05). Patienter med stadium 2 eller 3, ER positiv, HER2-negativ bröstcancer, erhöll initialt fyra veckors behandling med anastrozole. Därefter påbörjades palbociclib tillsammans med anastrozole. Dag 15 efter start av palbociclib togs en tumörbiopsi där primär endpoint var CCCA, ”Complete Cell Cycle Arrest”, definierad som $Ki67 < 2,7$ %. Om $Ki67$ var större än 10 % togs patienten ur studien. 45 patienter var evaluerbara för CCCAD15 varav 4 hade $Ki67 > 10$ %. Av övriga 41 uppnådde 39 (87 %) CCCA. 24 % uppnådde CCCA på enbart anastrozole (biopsi efter fyra veckors initial behandling) medan ytterligare 60 % visade CCCA efter tillägg av palbociclib.

De med PIK3CA vildtyp hade lägre svarsfrekvens än PIK3CA muterade (100 % CCCA). Effekten av palbociclib på cellcykelkontroll var lika bra i luminal A och luminal B tumörer och behandlingen var väl tolererad (26 % grad 3 och 4 neutropeni, i övrigt få allvarligare biverkningar). Kliniskt hade 24 % komplett och 43 % partiell respons vid avslutad behandling. Om fyra veckors uppehåll gjordes med palbociclib innan kirurgi ökade $Ki67$ igen tydligt. Detta kunde dock undvikas om man återstartade palbociclib igen 10-12 dagar omedelbart före kirurgi. Dr Ma förslog att kombinationen studeras i den adjuvanta situationen för ER+, HER2- bröstcancer.

RISK OCH RISKREDUKTION

Första dagens posterdiskussion rörde risk och riskreduktion med kolesterol och kolesterolsänkande läkemedel. Kolesterolsänkande läkemedel påverkar nivån av kolesterolmetaboliten 27-hydroxykolesterol som kan fungera som en östrogenreceptorligand samt minskar tillgången på kolesterol för tumörceller. Höga kolesterolnivåer anses negativt påverka effekten av aromatashämmare. S. Manthravadi presenterade en systematisk review och metaanalys av **statin användning efter bröstcancer** (PD1-01). Tolv studier innefattande totalt 77 774 patienter identifierades. Man såg, framför allt för lipofila statiner (simvastasin, atorvastatin), en association med förbättrad återfallsfri överlevnad med HR 0,66. Associationen mellan statiner och både bröstcancerspecifik och total överlevnad var endast gräns-signifikant och författarna rekommenderar fortsatt utvärdering av statiners eventuella effekt på bröstcancerprognos i en kontrollerad randomiserad prospektiv studie. I poster PD1-02 visade T Ahern analyser rörande **statin användning och bröstcancerincidens i den amerikanska Nurses’ Health Study**. 79 518 personer deltog i studien vilket under uppföljningstiden genererade 3055 bröstcancerfall. 48 % av studiedeltagarna hade använt statiner någon gång efter studieinklusionen och man såg ingen association mellan statin användning och bröstcancerincidens oberoende av statintyp, användningstid eller bröstcancersubtyp.

Signe Borgkvist presenterade data rörande betydelsen av kolesterolnivåer,

användning av kolesterolsänkande läkemedel (framför allt statiner) och bröstcancerprognos i BIG 1-98 studien där postmenopausala kvinnor med hormonreceptorpositiv bröstcancer fick adjuvant endokrin behandling med antingen tamoxifen, letrozol eller switch mellan preparaten (PD1-03). Serumkolesterol sjönk under behandling med tamoxifen, medan användningen av kolesterolsänkande läkemedel ökade under letrozolbehandlingen. Man såg också en positiv association mellan kolesterolsänkande läkemedel under endokrin behandling och sjukdomsfri överlevnad samt fjärrmetastastfritt intervall.

Under samma session presenterades också en amerikansk studie från Philadelphia av Y Li om association mellan aspirin efter operation av bröstcancer och prognos (PD1-04). Tidigare studier har varit motsägande men flera har pekat

mot en bättre prognos med aspirin. I en univariat analys av de 1487 patienterna såg man här istället en sämre överlevnad för aspirin användarna som troligen var kopplad till selektions-bias med ökad co-morbiditet i denna grupp. I en multivariat analys sågs inget samband mellan aspirin och vare sig total överlevnad eller bröstcancerprognos. Det pågår en fas prospektiv studie om aspirin vid bröstcancer, ABC (The Aspirin for Breast Cancer Trial).

NÅGRA AXPLOCK FRÅN SVENSKA POSTERBIDRAG

Gustav Stålhammar från Karolinska Institutet, fick hedrande "AACR scholar-in-training award-supported by Susan G. Komen" för sin poster "Digital image analysis outperforms manual biomarker assessment in breast cancer (P1-01-06). Från Karolinska deltog också Una Kjäll-

kvist med en poster om somatiska mutationer i A kinase anchoring proteiner (AKAPs) (P6-07-09) samt Theo Foukakis som presenterade upplägget av PRE-DIX-studierna vid olika tumorsubtyper (OT2-04-03). Henrik Lindman, Uppsala, hade en poster om metastaslokalmönster över tid vid olika subtyper av bröstcancer (P2-05-04). Den planerade studien, NordicTrip för trippelnegativ bröstcancer (OT3-02-10) presenterades av Niklas Loman, Lund. Lundaforskaren Helena Jernström var inblandad i flera poster, bland annat en om rökning påverkar effekt av adjuvant endokrin behandling, där tamoxifen verkar vara att föredra i denna grupp (P5-08-29). Linda Werner-Hartman, även hon från Lund, presenterade data om androgen-receptors betydelse vid tidig bröstcancer (P5-08-30).

SARA MARGOLIN, ÖVERLÄKARE, ONKOLOGIKLINIKEN, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET OCH SÖDERSJUKHUSET
SARA.MARGOLIN@KAROLINSKA.SE



Hur säkerställer du att dina patienter tar sitt läkemedel på rätt sätt?

www.medicininstruktioner.se

Instruktionsfilmer till stöd för dig och dina patienter – 24 timmar om dygnet



Vill du ha påminnelsekort till dina patienter?
Sänd ett mail till info@medicininstruktioner.se
Vi skickar dem kostnadsfritt till er klinik.

