

... bröstcancer



Monoklonal antikropp minskar risken för återfall i HR-positiv bröstcancer

Behandling med den monoklonala antikroppen denosumab till bröstcancerpatienter som under lång tid får aromatashämmare stärker inte bara skelettet utan minskar även risken för återfall i bröstcancer. Det visar en uppföljning av fas III-studien ABCSG-18, som omfattar 3 425 bröstcancerpatienter från 58 provningscentra i Österrike och Sverige.

– Resultaten är så positiva att denosumab kan komma att ersätta bisfosfonater som standardbehandling för postmenopausala kvinnor med hormonreceptorpositiv bröstcancer, kommenterar Henrik Lindman, överläkare vid onkologiska kliniken, Akademiska sjukhuset i Uppsala.

Kvinor med hormonreceptorpositiv (HR-positiv) bröstcancer behandlas som regel med aromatashämmare, vilka dock ökar risken för osteoporos och frakturer. Standardbehandling för att motverka detta har hittills varit intravenösa infusioner med bisfosfonater två gånger per år. Bisfosfonater minskar benresorptionen genom att hämma osteoklasterna, vilket i sin tur minskar risken för frakturer.

En stor metaanalys av EBCTCG (Early Breast Cancer Collaborative Group) som publicerades år 2013¹ har också visat att tilläggsbehandling med bisfosfonater minskar risken för skelettmetastaser och förbättrar överlevnaden i

bröstcancer för postmenopausala kvinnor, men för premenopausala kvinnor fann man inte några signifikanta skillnader. Efter denna publikation utarbetades i många länder riktlinjer med rekommendationen att postmenopausala patienter ska behandlas med bisfosfonater i minst tre år.

ANTIKROPP SOM HÄMMAR RANK-RECEPTORN

Denosumab är en human monoklonal antikropp som binder till proteinet RANKL och hämmar aktiveringen av dess receptor, RANK, som finns på ytan av osteoklaster och på förstadier till dessa. Därmed minskar bildningen av osteoklaster och även deras funktion hämmas, vilket i sin tur leder till minskad benresorption.

Behandling med denosumab i relativt höga doser, vanligen 120 mg subkutant var fjärde vecka, används framför allt på indikationen ”förebyggande av skelettrelaterade händelser hos vuxna med skelettmetastaser från solida tumörer”. Sådan behandling är alltså vanlig även till kvinnor vars bröstcancer har spridit sig till skelettet.

Den monoklonala antikroppen denosumab kan komma att bli ny standardbehandling för kvinnor med hormonpositiv bröstcancer som får långtidsbehandling med aromatashämmare”, säger Henrik Lindman, överläkare vid onkologiska kliniken, Akademiska sjukhuset i Uppsala.

– Studier har visat att denosumab på denna indikation är cirka 20 procent effektivare än de bästa bisfosfonatalternativen samtidigt som biverkningarna är färre, kommenterar Henrik Lindman, överläkare vid onkologiska kliniken, Akademiska sjukhuset i Uppsala. Denosumab i lägre dos och med betydligt glesare intervall, vanligen 60 mg subkutant en gång var sjätte månad, har för närvarande indikationen osteoporos. Det är också ett bekvämt alternativ eftersom patienten kan injicera sig själv subkutant, medan de som får bisfosfonater måste få dropp på en dagvårdsavdelning.

HÄLFTEN SÅ STOR RISK FÖR FRAKTURER

I den prospektiva, dubbelblinda och placebokontrollerade fas III-studien ABCSG-18 (ABCSG = Austrian Breast & Colorectal Cancer Study Group), som fortfarande pågår, testas effekterna av denosumab 60 mg subkutant två gånger per år till bröstcancerpatienter som får samtidig behandling med aromatashämmare. Från december år 2006 till juli 2013 randomiserades 3 420 postmenopausala kvinnor med tidiga stadier av hormonreceptorpositiv bröstcancer från 58 prövningscentra i Österrike och Sverige. Den ena gruppen, 1 711 kvinnor, behandlades med denosumab 60 mg subkutant två gånger per år och den andra gruppen, 1 709 kvinnor, fick placebo.

Resultat gällande studiens "bone end point", det vill säga behandlingens effekter på skelettet, publicerades i Lancet i augusti 2015². I placebogruppen hade då 176 kliniska frakturer inträffat, jämfört med 92 i behandlingsgruppen. Denosumab minskade alltså kvinnornas risk att drabbas av frakturer med närmare 50 procent. Biverkningarna var jämförbara i de båda grupperna; vanligast var ledbesvär och andra kända biverkningar av aromatashämmare. Man noterade exempelvis inga problem med osteonekros, som kan förekomma vid bisfosfonatbehandling.

Forskarnas slutsatser var att "denosumab 60 mg subkutant två gånger årligen minskar risken för kliniska frakturer hos postmenopausala kvinnor med bröstcancer som får aromatashämmare, och kan administreras utan ökad toxicitet" samt att "denna behandling bör övervägas för klinisk praxis".

MINSKAD RISK FÖR ÅTERFALL I BRÖSTCANCER

På grund av dessa positiva effekter av denosumab rekommenderade den oberoende övervakningskommittén (IDMC, Independent Data Monitoring Committee) att patienterna under år 2016 skulle erbjudas möjlighet att välja aktiv behandling om det visat sig att de fått placebo. Men i en uppföljning i september 2015, medan studien ännu var dubbelblind, analyserades hur behandlingen med denosumab påverkade den sjukdomsfria överlevnaden (DFS, disease-free survival), det vill säga kvinnornas risk att få återfall i bröstcancer.

Resultaten presenterades på den stora bröstcancerkonferensen i San Antonio i Texas i december 2015³. Medianuppföljningstiden var fyra år. I denosumab-gruppen hade 167 kvinnor fått återfall, jämfört med 203 i placebogruppen, en relativ skillnad på 18 procent till denosumabs fördel. Subgruppsanalyser visade att fördelarna med denosumab var störst för de kvinnor som hade tumörer som var större än

två centimeter, för dem som hade duktal bröstcancer och för dem vars tumörer var både östrogen- och progesteron-receptorpositiva.

Som helhet minskade alltså behandlingen med denosumab den relativa risken för återfall med 18 procent. Studiens ledare Michael Gnant, professor i kirurgi vid Medizinische Universität Wien, Österrike, kommenterar att den tidigare lagda analysen inte erbjuder "obestridlig statistisk power" och att fynden måste bekräftas i framtida uppföljningar. Men han tvivlar inte på att resultaten är giltiga och påpekar att analysen av återfallen gjordes i förtid just därför att fördelarna med denosumab visade sig så tidigt i uppföljningen av kliniska frakturer. Michael Gnant anser också att de positiva effekterna av denosumab är större än vad man tidigare har sett för bisfosfonaterna. Så här summerar forskarna sitt abstract:

"Adjuvant behandling med denosumab 60 mg subkutant var sjätte månad förbättrar den sjukdomsfria överlevnaden (DFS) för patienter med HR-positiv bröstcancer som får aromatashämmare. Numeriskt är denna nytta med denosumab åtminstone likvärdig med den DFS-nytta som uppnås med adjuvant behandling med bisfosfonater. Baserat på dessa resultat och på den tidigare rapporterade dramatiska minskningen av frakturer bör adjuvant behandling med denosumab erbjudas till alla postmenopausala kvinnor med bröstcancer som behandlas med aromatashämmare."

"Resultaten är så positiva att denosumab kan komma att ersätta bisfosfonater som standardbehandling för postmenopausala kvinnor med hormonreceptorpositiv bröstcancer."

"NÅGOT VASSARE ÄN BISFOSFONATER"

Henrik Lindman håller med om dessa slutsatser:

– Denosumab har i flera studier visat sig vara något vassare än bisfosfonater, till exempel när det gäller behandling av kvinnor med spridd bröstcancer, och nu tycks det även gälla när syftet är att förebygga frakturer och minska antalet återfall hos postmenopausala kvinnor som får aromatashämmare. Utvärderingen av studien ABCSG-18 har gjorts på sedvanligt sätt, men en liten svaghet är att man inte har skilt på vilken typ av återfall som kvinnorna har drabbats av, till exempel skelettmetastaser och lokala återfall. I och med att man har buntat ihop både relevanta och mindre relevanta återfall finns en liten risk för att resultatet inte



••• bröstcancer



"Vid vår klinik i Uppsala har vi nu ersatt bisfosfonater med denosumab för postmenopausala kvinnor med HR-positiv bröstcancer som har lymfkörtelengagemang och som långtidsbehandlas med aromatashämmare."

återspeglar det biologiskt viktigaste, nämligen påverkan på skelettet, säger Henrik Lindman.

– Trots detta anser vi att de nya rönen är tillräckligt tydliga till denosumabs fördel, fortsätter han. Vid vår klinik i Uppsala har vi nu ersatt bisfosfonater med denosumab för postmenopausala kvinnor med HR-positiv bröstcancer som har lymfkörtelengagemang och som långtidsbehandlas med aromatashämmare. Denosumab är dyrare än bisfosfonater men har betydligt färre biverkningar, vilket förutom att patienten mår bättre även är positivt ur hälsoekonomisk synpunkt.

– En stor fördel är att denosumab ges subkutant, medan bisfosfonater måste ges i form av intravenösa infusioner. Det gör att de flesta patienter själva kan ta denosumab hemma två gånger om året och slipper ta ledigt från arbetet för att få behandlingen. På så sätt sparar vi en hel del skötersketid på dagvårdsavdelningen. Sammantaget talar mycket för att denosumab kommer att bli ny standardbehandling för denna patientgrupp, säger Henrik Lindman.

ETISKT FÖRSVARBAR STUDIE?

Behandling med bisfosfonater har ju i många år använts för att stärka skelettet vid osteoporos. Var det då verkligen etiskt försvarbart att man i den österrikiska studien ABCSG-18 mellan år 2006 och 2013 randomiserade patienterna till antingen denosumab eller placebo? Borde inte denosumab-gruppen istället ha jämförts med en grupp som fick bisfosfonater?

– Det är inte så länge som bisfosfonater har varit standardbehandling för denna patientgrupp, svarar Henrik

Lindman. Tidigare gavs bisfosfonater enbart till de bröstcancerpatienter som blev osteoporotiska under pågående behandling med aromatashämmare. Ingen bisfosfonatstudie hade undersökt risken för frakturer utan man fokuserade på benthäthet och återfall i cancer.

– Det var först då metaanalysen publicerades år 2013¹ som man ansåg att det var dags att ge bisfosfonater som standardbehandling till postmenopausala kvinnor för att minska risken för skelettmetastaser. Men då hade så gott som alla deltagande kvinnor redan inkluderats i ABCSG-18-studien.

– Om man idag skulle göra en liknande studie skulle man dock vara tvungen att jämföra de två alternativen denosumab och bisfosfonater, fortsätter Henrik Lindman. Men själv tror jag inte att resultaten av en sådan studie skulle bli särskilt spännande utan tvärtom ganska förutsägbara: Minst lika bra effekt på tumör och skelett för denosumab och samtidigt mindre toxicitet jämfört med bisfosfonater. Och för att resultaten skulle bli statistiskt signifikanta skulle en sådan studie behöva göras orimligt stor.

REFERENSER

1. Coleman R et al: Effects of bisphosphonate treatment on recurrence and cause-specific mortality in women with early breast cancer: A meta-analysis of individual patient data from randomised trials. Cancer Research 2013;73 (24 Suppl, Abstract nr S4-07).
2. Gnant M et al: Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet, Volume 386, No 9992, 1 augusti 2015, sid 433-443
3. Gnant M et al: The impact of adjuvant denosumab on disease-free survival: Results from 3 425 postmenopausal patients of the ABCSG-18-trial. Presented at San Antonio Breast Cancer Symposium; San Antonio, Texas, USA, 8-12 December 2015 (http://www.abstracts2view.com/sabcs15/view.php?nu=SABCS15L_443)

ANDERS NYSTRAND, LEG LÄKARE OCH FRILANSSKRIBENT
FOTO: BJÖRN LEIJON



¹"Om man idag skulle göra en liknande studie som ABCSG-18 skulle man vara tvungen att jämföra denosumab med bisfosfonater, men resultatet skulle sannolikt bli ganska förutsägbart", säger Henrik Lindman.