

# Intressant ny kunskap om vad som i bröstcancer vården

Årets ESMO-möte hölls i Madrid i september i härligt väder och lagom värme. Madrid har mycket att erbjuda både för den nöjeslystne och för den kulturhungerige i den mån man får någon tid över under en späckad konferens, konstaterar överläkare **Elisabet Lidbrink** som här refererar senaste nytt från flera intressanta symposier om bröstcancer.



# kan bli framtidens standard

**E**tt stort plus i Madrid är den utmärkta tunnelbanan som med all sina linjer tar en snabbt till olika intressanta och vackra platser – även till konferensanläggningen. Lunchmaten i konferenscentret var dock inget att jubla över – lång kö och dyr och dålig mat.

#### **EARLY BREAST CANCER-SYMPOSIUM**

I symposiet om ”Early breast cancer” fanns mycket av intresse. Resultat av den neoadjuvanta studien UNICANCER NEOPAL presenterades av Paul H Cottu, Institute Curie, Paris. Kombinationen letrozole och palbociclib jämfördes mot EC gånger tre följt av docetaxel gånger tre vid neoadjuvant behandling av luminal A N+ och luminal B bröstcancer. Studiemedicineringen med palbociclib och letrozole (P+L) var mer tolerabel än kemoterapi (EC+Doc). Två av 53 med P+L avbröt behandlingen på grund av toxicitet, motsvarande siffra för de med kemoterapi var sju av 53. Primary endpoint var RCB 0-1 (residual cancer burden). Resultatet visade på nästan likvärd men dock ej särskilt bra



effekt av bägge regimerna. Komplet remission RCB 0 sågs bara hos 3,8 procent i L+P och 5,9 procent i kemoarmen. Motsvarande siffror för RBC 1 var 3,85 och 9,8 procent. Ki 67 uppvisade snabbt fall i bägge armarna. Klinisk respons för L+P var högt och likvärdigt med kemoarmen och frekvensen bröstkonserverande kirurgi var lika i bägge armarna.

Hope S. Rope, San Francisco Comprehensive Cancer Center, redogjorde för den neoadjuvanta fas II-studien LO-RELEI där jämförelse mellan letrozol och kombinationen letrozol plus tasesilib (P13-k-hämmare) utfördes. När ORR utvärderades med magnetkamera fann man en signifikant bättre ORR för kombinationsarmen. Bäst var effekten hos de med PIK3CA MUT. Toxiciteten var låg i bägge armarna. Om tasesilib skall få en plats i standardbehandling får kommande studier visa. Biomarkörstudier pågår i studien, ännu ej besvarade.

Den adjuvanta fas III-studien där fulvestrant adderades till anastrozol (GEICAM 2006–10) presenterades. Otillräcklig suppression av östrogenreceptorn (ER) kan vara orsak till resistens mot anastrozole och tillägget av fulvestrant som leder till komplett inhibition av ER förväntas förstärka effekten av anastrozol. Primary endpoint var sjukdomsfri överlevnad hos de som fick enbart anastrozol i fem år och de som fick anastrozol i fem år och tillägg av fulvestrant i tre år. 872 patienter ingår. Studien fick stängas i förväg 2010 på grund av avsaknad av sponsorfinansiering! Resultaten visade inte på någon skillnad i sjukdomsfri överlevnad men om resultatet hade blivit annorlunda om man hade fullföljt studien och inkluderat de planerade 2 852 patienterna får vara osagt! Tråkigt när en viktig studie inte kan genomföras på grund av pengabrist!

Miguel Martín från Universidad Complutense Madrid uppdaterade oss om fas III-studien ExteNET. Bakgrunden till studien är önskan att förbättra prognosen för her2-positiv bröstcancer då 15–24 procent av patienterna som trots att de fått adjuvant trastuzumab recidiverar efter 8–11 år. I studien undersöks vad tillägget av neratinib åstadkommer för denna patientgrupp. Det är en placebokontrollerad studie där hälften av patienterna fick neratinib i ett år efter avslutad trastuzumabbehandling och hälften fick placebo. Tillägget av neratinib förbättrade signifikant sjukdomsfri överlevnad efter fem år till 90,2 procent jämfört med 87,7 procent HR=0,73 (0,57–0,92) p= 0,008. Effekten var starkast hos patienter med hormonreceptorpositiv bröstcancer där man såg en absolut vinst på 4,4 procent (HR=0,60 P=0,002) Tyvärr kan neratinib ge svår diarré så patienterna måste noggrant övervakas och behandlas för denna komplikation.

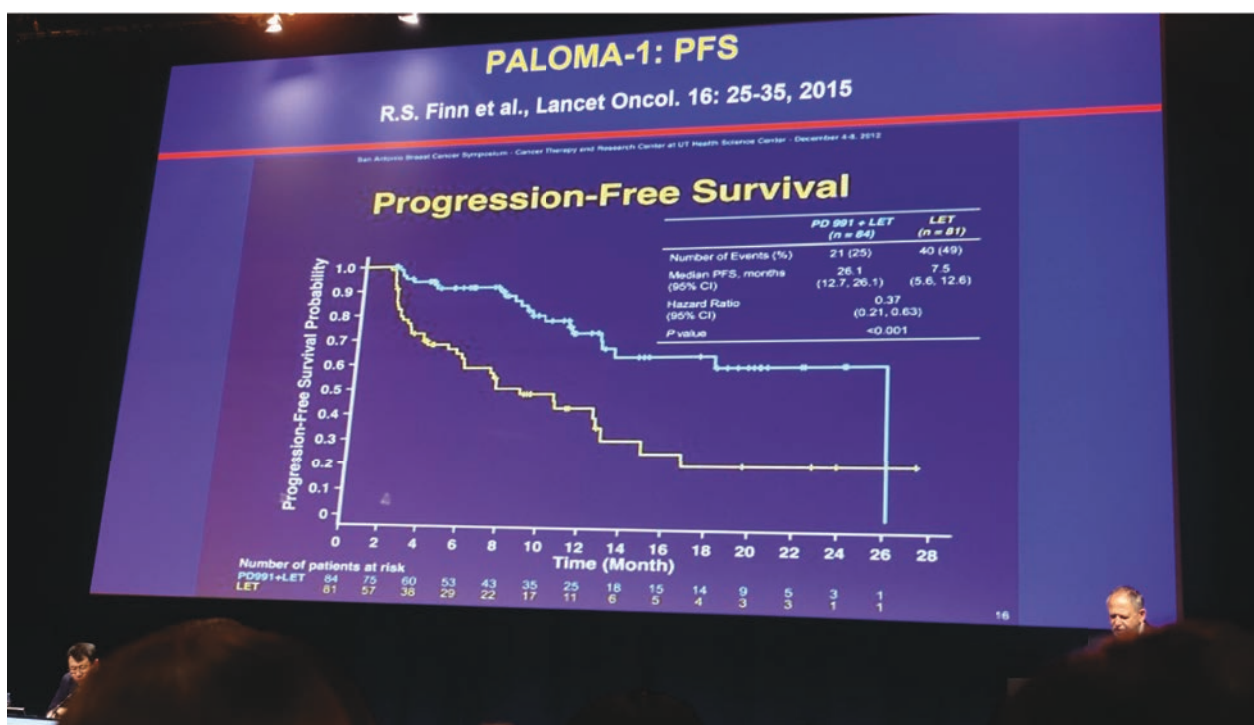
Förhoppning om att MINDACT (EORTC 10041/BIG 3-04)-studien ska hjälpa oss att bättre sortera ut de kvinnor med små körtelnegativa tumörer som verkligen har nytta av kemoterapi i samband med bröstcancer är stor. Studien har pågått länge och nu delgavs vi en del av resultaten presenterade av Konstantinis Tryfonidis från Bryssel. Gränsdragning för att ge kemoterapi till en körtelnegativ bröstcancer ligger vanligen vid 1 cm, det vill säga är tumören mindre så erbjuds inte kemoterapi. I och med den utbredda mamмоgrafiscreeningen i västvärlden diagnostiseras många små

tumörer utan körtelmetastaser. I MINDACT-studien ingår 6 693 kvinnor med bröstcancer där Mammaprint med 70 gensignaturer utförts. Man har sedan jämfört Mammaprint-låg/hög risk med sedvanlig immunohistokemisk riskbedömning. 2 745 av tumörerna bedömdes som lågrisk och 1 806 som högrisk med båda metoderna. Diskrepans där immunohistokemin sagt låg risk och mammaprint hög risk sågs i 592 tumörer och i 1 550 fall visade immunohistokemin hög risk och mammaprint låg risk. Resultaten av studien kan vara vägledande i viss mån. För de med låg risk enligt båda metoderna är risken för återfall oerhört liten och de behöver ingen kemoterapi. För gruppen immunohistokemisk låg och genetisk hög risk blev resultatet så här långt att de tycks ha nytta av kemoterapi (bättre DFS och bättre OS) oavsett om tumören var ER-positiv eller ej. Förhoppningsvis erhåller man säkrare resultat med längre uppföljning av OS.

***”I ett så litet land som Sverige är chansen att få neoadjuvuvant behandling markant olika beroende på var du behandlas. Ett ökande intresse för detta sätt att behandla finns dock överallt.”***

#### SYMPOSIUM OM MOLEKYLÄRA TARGETS

Ett symposium handlade om molekylära targets och bröstcancer. Christophe Zielinski från Wien försökte bringa klarhet om vi bättre kan undgå resistens med ökat utnyttjande av molekylära targets. I BELLE-2, en fas III-studie med pan P13k-hämmare buparlisib ingick 1 147 patienter med ER-positiv spridd bröstcancer och som uppvisat progress på en linje kemoterapi och på aromatashämmare. Tillägget av buparlisib ledde till signifikant längre DFS, 6,9 månader jämfört med fem månader med placebo. I den randomiserade placebokontrollerade fas II-studien LOTUS (trippelnegativ spridd bröstcancer) studerades tillägget av ALK-hämmaren ipatasertib till paclitaxel. PFS var 6,2 månader med ipatasertib och 4,9 månader med placebo, signifikant men knappast något att jubla över. För de med PTEN-låga tumörer blev resultatet något bättre. BOLERO-studierna har visat på signifikant värde av tillägg av mTOR-hämmare till aromatshämmare vid spridd hormonreceptorpositiv bröstcancer och är numera en standardbehandling. Störst intresse den senaste tiden har dock tillägget av CDK4/6-hämmare till hormonbehandling rönt. Den stora förlängning av progressionsfri överlevnad man fann vid PALOMA



Här ses den anmärkningsvärt lovande förlängningen av progressionsfri överlevnad som uppnåddes vid PALOMA 1-studien då palbociclib adderades till letrozole.

1-studien där man lade till palbociclib till letrozole var verkligen anmärkningsvärt lovande (se bild ovan). Den studien har följts av många andra både med palbociclib, abemaciclib (MONARCH-studierna) och ribociclib (MONALEESA-studierna). Det råder inte längre någon tvekan om dessa läkemedels värde vid metastatisk bröstcancer. Palbociclib studeras nu i den adjuvanta situationen men resultat från den studien (PALLAS) ligger många år framåt i tiden.

Seock-Ah Im från Seoul gjorde oss nyfikna på en ny lovande antikropp för her2-positiv metastatisk bröstcancer, margetuximab. Den testas nu i fas III-studien SOPHIA där tidigare tungt behandlade patienter randomiseras mellan kemoterapi plus trastuzumab versus kemoterapi plus margetuximab. För övrigt var Seock-Ahs rekommendation mycket bestämd. Her2-testning får aldrig försummas. Första linjens terapi vid denna cancer om den metastaserat är taxaner i kombination med trastuzumab och pertuzumab. För her2 och Er-positiv cancer rekommenderade han trastuzumab plus lapatinib plus aromatashämmare. Vid neoadjuvant behandling taxaner plus dubbelblockad. Efter svikt på trastuzumab ges TDM-1, lapatinib plus capecitabin, capecitabin plus dubbelblockad. Trastuzumab ska alltid behållas vid byte av kemoterapi.

Fabrice Andre, Villejuif, Frankrike, redogjorde för klassifikation av trippelnegativ bröstcancer. Det är viktigt att identifiera de som är BRCA-muterade, det spelar roll för behandlingen. Likaså bör man identifiera subtyperna LAR (klassificeras med gensekventiering) och de TIL-positiva. En del av dessa tumörer är och förblir ”kalla”, det vill säga icke immunogena. En del är immunogena (har TIL) från början) och en del blir immunogena (får TIL) efter behand-

ling. De tumörer som är TIL-positiva primärt och de som blir TIL-positiva efter behandling har mycket god prognos. En önskan finns att identifiera dessa tumörer från början i syfte att inte behandla dem med icke nödvändiga nya droger. Detta kan göras relativt enkelt med en 4 gensignatur och skulle alltså kunna vara av nytta för den enskilda patienten.

#### NEOADJUVANT BEHANDLING AV BC

Det råder fortfarande många kontroverser om när och hur och till vem neoadjuvant behandling av bröstcancer ska erbjudas. I ett så litet land som Sverige är chansen att få neoadjuvant behandling markant olika beroende på var du behandlas. Ett ökande intresse för detta sätt att behandla finns dock överallt. Kunskap om tumörens biologi ökar med kloka neoadjuvanta studier som ger snabbt besked hur en tumör responderar på en viss terapi. I Sverige har vi de pågående PREDIX-studierna.

I den här sessionen inledde Christoph Thomssen, Martin Luther Universitet Halle, Tyskland, med beskrivning av behandling av luminal bröstcancer. Att luminal A bröstcancer har god prognos är allom givet även om enstaka sena återfall finns. Luminal B betraktas som en ulv i fårkläder med betydligt sämre prognos och därför med utökande indikationer för kemoterapi. PCr (Patologisk komplett remission) vid neoadjuvant behandling enligt GEICAMs publikationer ligger på 8,9 procent (Luminal A) 15,4 procent (Luminal B her2-negativ) och 32,3 procent (Luminal B her2-positiv där trastuzumab givits). Tyskarna var först med det som vi kallar response guided neoadjuvant behandling (Gepar Trio-studien) där behandlingen eskaleras/byts om tu-



Stora torget i Madrid är verkligen stort.

mören inte responderat tillräckligt. I den studien påbörjade man behandling med antracyclin och taxan och efter två kurer bytte man till vinorelbin + capecitabin om ingen respons. Studien visade på en klar nytta med en sådan strategi. I den neoadjuvanta hormonstudien ACOSOGZ1031 har man studerat hur Ki67 sjunkit under den endokrina behandlingen och när den inte sjunkit har man bytt till kemoterapi – också en variant av response guided terapi. Andra möjligheter att öka antalet kompletta responser är att kombinera den endokrina behandlingen med nyare droger som everolimus och palbociclib. Thomssen betonade dock att pCR inte är en adekvat endpoint och att det saknas tillräckligt med data om överlevnad. Slutsatsen blev att fler studier behövs och att målinriktade behandlingar ska integreras i behandlingen.

Andrew Tutt, London, pratade om utmaningarna med neoadjuvant behandling av trippelnegativ bröstcancer (TNBC). Frågor som vi fortfarande inte vet säkert svar på är flera. Hur mycket betyder det för prognosen att uppnå komplett patologisk remission? Ska alla TNBC behandlas med platinum? Ska alla med kvarvarande tumör efter kirurgi fortsätta med kemoterapi? Hjälper PARP-hämmare och i så fall för vem? Från de tyska neoadjuvanta studierna får man delvis svar på frågorna. Gepar Sixto talar för att man bör inkludera carboplatin i behandlingen. Man får signifikant bättre sjukdomsfri överlevnad (short term) med ökad pCR. I Gepar Octo fann man att veckovis carboplatin och högdos cyclofosamid gav likvärdig pCR. Från CALBG 40603 fann man att tillägg av carboplatin AUC6 till standardkemo ökade antalet pCR med en klar trend för bättre DFS. Frågan om kemoterapi ska ges efter operation om

pCR ej uppnåtts besvaras av en studie av N. Masuda där man fick signifikant bättre sjukdomsfri överlevnad och survival med tillägg av sex cykler capecitabin. Om detta numera kan kallas standardbehandling i Sverige råder ännu inte konsensus om. En nackdel med fyra och en halv månads kemoterapi efter operation är framför allt att det är tungt för patienten men det finns också en viss oro med att skjuta upp strålbehandlingen med flera månader.

#### METASTATISK BRÖSTCANCER

Lite nytt om metastatisk bröstcancer bjöd konferensen på. Yeon Hee Park, Samsung Medical Center, Seoul, presenterade en fas II-studie med pan-her 2-inhibitorn pozitinib (NOV 120101-203). I studien ingick tungt behandlade patienter med her2-spridd bröstcancer. I median hade de ingående 102 patienterna erhållit fyra linjers kemoterapi. Progressionsfri överlevnad var 4,04 månader. Överlevnadsdata presenterades ej. Biverkningarna var måttliga framför allt diarré (grad III-IV 14,2 procent) och stomatit (grad III-IV 12,3 procent). Pozitinib testas nu vidare i fas III-studier, sedan får vi se om detta är något som ska ingå i arsenalen mot her2-positiv spridd cancer.

Carmen Criscitiello, Milano, har undersökt gensignaturer för att kunna prediktera behandlingseffekt av neoadjuvant antracyclinbaserad kemoterapi av trippelnegativ bröstcancer (TNBC). Efter kemoterapi estimeras förekomsten av tumörintfiltrerande lymfocyter (TIL) som är associerade till bättre prognos. Med hög förekomst av de fyra gensignaturerna var distans relapse free survival i det presenterade materialet anmärkningsvärt bättre, HR=2,12 P= 0,016. Overall survival var också signifikant bättre, HR = 2,34 p=0,09. Carmens Criscitiellos slutsatser var bestämda: 4 gensignaturen är en ny prognostisk parameter som möjliggör de patienter med TNBC som har dålig prognos trots gängse standardbehandling och som därför bör testas för nya kommande läkemedel. Framtiden får visa om hon har rätt och om 4 gensignaturanalysen blir standard!

PD 1-hämmaren pembroluzimab har senaste året rönt ett otroligt stort intresse i bröstcancersammanhang och självklart fanns en presentation med här. Sherene Loi från Melbourne redogjorde för Keynote-086-studien. Studien rör TNBC som är spridd. TIL-förekomst är associerat till bättre prognos vid neoadjuvant behandling av TNBC men det finns inte så mycket data om TIL och spridd TNBC. En fråga som man försöker besvara i denna studie är om TIL kan vara en biomarkör för PD1-inhibering. Resultaten var lovande. TIL-nivåerna var signifikant associerade med respons på singelbehandling med pembroluzimab. En procents höjning av TIL gav två procents högre response. TIL-nivåer agerar som surrogat av en preexisterande antitumoral immunitet och kan identifiera patienter med spridd TNBC som har högre chans att respondera på singel pembroluzimab.

ELISABET LIDBRINK, ÖVERLÅKARE, PO BRÖST, ENDOKRINA TUMÖRER, SARKOM TEMA CANCER, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, ELISABET.LIDBRINK@SLL.SE

