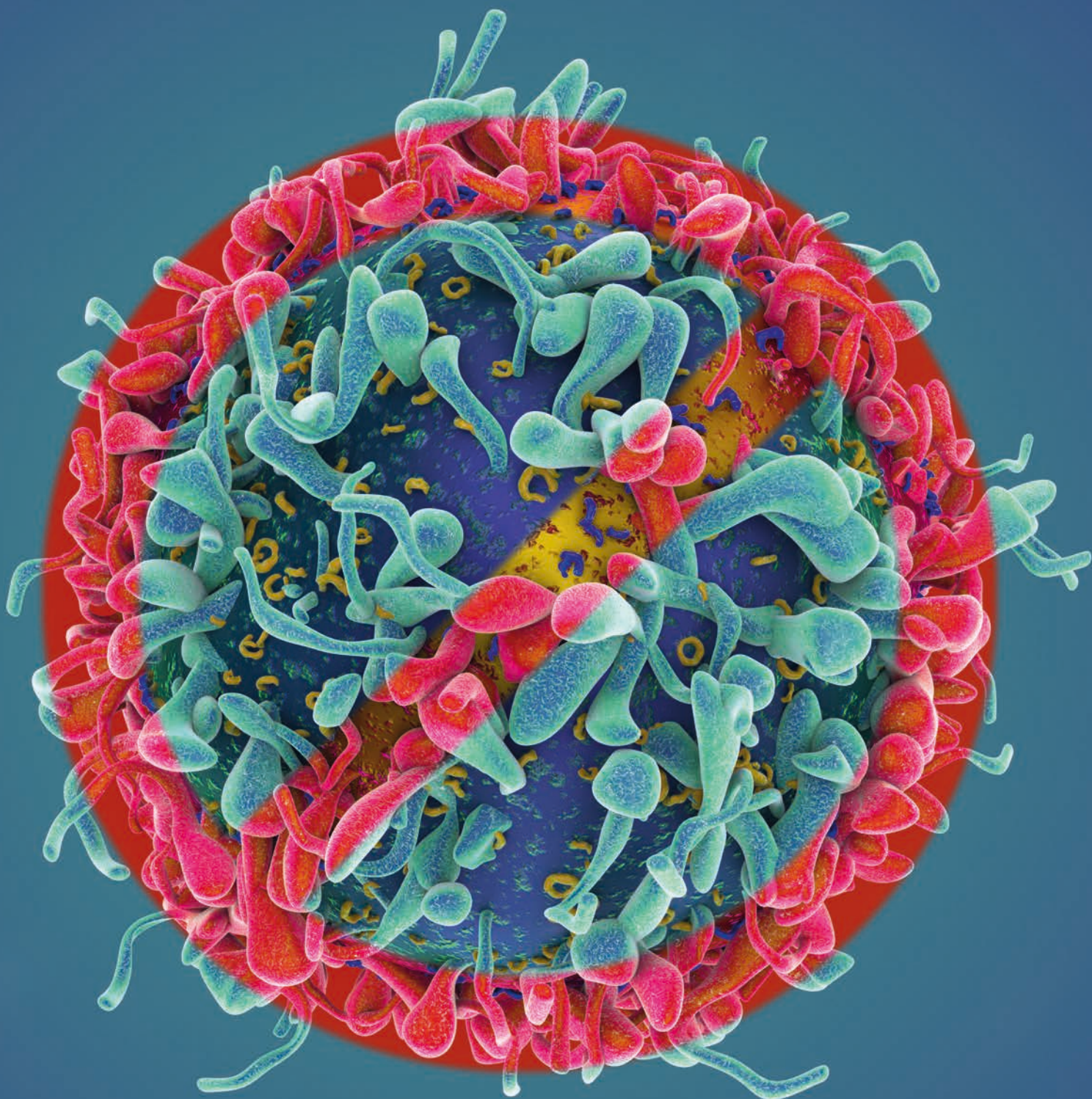




Tionde nordiska symposiet om **HER2-positiv bröstcancer:**

Vilka strategier för HER2-blockad är mest optimala i olika behandlingsfaser av HER2-positiv bröstcancer? Är till exempel adjuvant HER2-blockad i bara nio veckor eller sex månader för vissa patientgrupper lika bra som nuvarande standardbehandling i tolv månader? Och kan en ny HER2-avbildningsteknik bli ett hjälpmedel för att upptäcka metastaser och styra behandlingen? Det var några frågor som diskuterades vid det tionde nordiska symposiet "HER2 – State of the art", som hölls i Stockholm den 6 oktober 2017. Flera internationella experter deltog i mötet, som leddes av Jonas Bergh, professor vid Karolinska Institutet och Mårten Fernö, professor vid Lunds universitet.

Sandra Swain, professor i medicin vid Georgetown University, Washington, USA, är en av världens ledande bröstcancerforskare och har lett flera stora kliniska internationella studier. Hon konstaterade att HER2-blockad vid HER2-positiv bröstcancer är ett av de hittills största genombrott som skett i behandlingen av bröstcancer. När den monoklonala antikroppen trastuzumab i slutet av 1990-talet började användas som tilläggsbehandling vid metastaserande HER2-positiv bröstcancer, och senare även som adjuvant¹ och neoadjuvant² behandling, förbättrades prognosen drastiskt för de kvinnor som drabbats av denna tidigare mycket svårbehandlade cancerform.

Nästa stora genombrott kom när den stora studien CLEOPATRA, som leddes av Sandra Swain, visade att överlevnaden för kvinnor med metastaserad HER2-positiv bröstcancer ytterligare kunde förbättras genom tillägg av den monoklonala antikroppen pertuzumab. Denna binder specifikt till den extracellulära subdomän II på receptorn HER2, medan trastuzumab binder till juxtamembranregionens subdomän IV.



En av världens ledande kliniska bröstcancerforskare, Sandra Swain från USA, delade med sig av sina nuvarande personliga rekommendationer för neoadjuvant och adjuvant terapi vid olika former och stadier av HER2-positiv bröstcancer.

OPTIMAL STRATEGI FÖR **HER2-BLOCKAD** OCH NY AVBILDNINGSTEKNIK I FOKUS

FRAMGÅNG OCH BESVIKELSE

Sandra Swain sade att CLEOPATRA-studien representerar den största höjdpunkten i hennes karriär. När de första resultaten kom blev hon nästan chockad över att tillägg med pertuzumab kunde ge sådana fördelar. Den slutliga analysen³ efter en medianuppföljningstid på 50 månader visade att den totala överlevnaden, OS (overall survival) var 15,7 månader längre för de kvinnor som fick tillägg med både pertuzumab och trastuzumab jämfört med de som bara fick tillägg med trastuzumab – median-OS 56,5 månader jämfört med 40,8 månader.

Detta var oväntat, få experter trodde att ytterligare HER2-blockad skulle kunna vara så effektiv eftersom resultaten redan var så pass goda med trastuzumab. På grund av positiva resultat även från studier med dubbelblockad som neoadjuvant terapi startade studien APHINITY för att utvärdera om kompletterande HER2-blockad med pertuzumab kunde innebära fördelar också som adjuvant behandling vid tidig, icke-metastaserad HER2-positiv bröstcancer. I APHINITY-studien ingår över 4 800 kvinnor med bröstcancer, varav 2 400 fått tillägg med pertuzumab och 2 404 istället placebo.

Enligt Sandra Swain har dock resultaten hittills från APHINITY⁴ som helhet varit en besvikelse, även om utfallet formellt sett var statistiskt signifikant positivt för ”den primära endpointen” IDFS (invasive disease free survival), det vill säga återfallsfri överlevnad. Efter tre års uppföljning var IDFS 94,1 procent för de som fått dubbelblockad med både trastuzumab och pertuzumab jämfört med 93,2 procent för de som fått trastuzumab och placebo. En orsak till att differensen blev så liten är förstås att behandling med enbart trastuzumab är så effektiv (och att IDFS i trastuzumab-armen i denna studie blev ovanligt hög), men forskarna hade ändå förväntat sig större skillnader.

Analyserna av vissa subgrupper har påvisat lite större skillnader. Bland de lymfkörtelpositiva var IDFS efter tre år 92,0 procent hos de 1 503 kvinnor som fått pertuzumab jämfört med 90,2 procent hos de 1 502 som fått placebo. Bland de lymfkörtelnegativa sågs dock inga fördelar med pertuzumab.

Motsvarande siffror för kvinnorna med hormonreceptornegativ HER2-positiv bröstcancer var 92,6 procent för de 864 som fick pertuzumab jämfört med 91,2 procent för de 858 som fick placebo. För kvinnor med hormonreceptorpositiv sjukdom var skillnaden mindre, 94,8 procent respektive 94,4 procent.

Enligt Sandra Swain är det möjligt att längre tids uppföljning kommer att påvisa större skillnader för vissa subgrupper, särskilt för de som är hormonreceptorpositiva. Hittills tyder dock det mesta på att lågriskpatienter med tidig HER2-positiv bröstcancer som helhet inte har några förde-

lar av adjuvant tillägg med pertuzumab. Biverkningar av grad 3–4 var i stort sett likvärdiga mellan behandlingsgrupperna, förutom diarré som var betydligt vanligare hos de kvinnor som fick tillägg med pertuzumab (9,8 procent) jämfört med hos de som fick tillägg med placebo (3,7 procent).

ADJUVANTA OCH NEOADJUVANTA

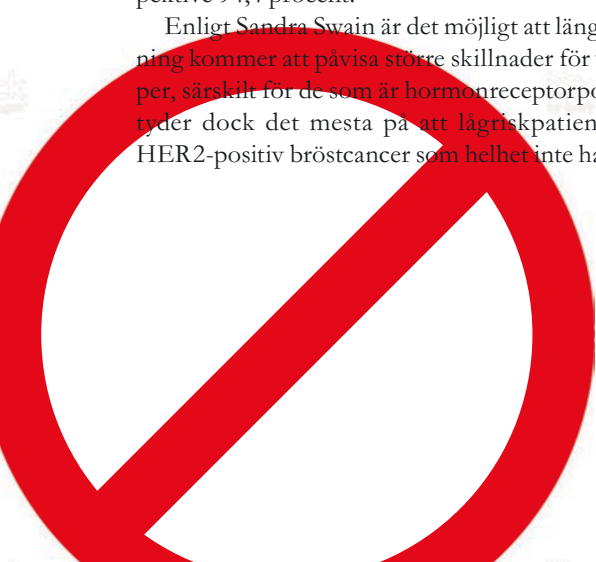
REKOMMENDATIONER

Sandra Swain refererade även data från studierna NEOSPHERE, TRYPHAENA, BERENICE, APT, ATEMPT, ADAPT och ExteNET. Så här sammanfattade hon sina nuvarande personliga rekommendationer för adjuvant och neoadjuvant behandling av tidig HER2-positiv bröstcancer:

- Vid lågrisk, tumörstorlek 3 cm eller mindre och lymfkörtelnegativitet, ges adjuvant behandling med docetaxel och trastuzumab (TH), en kombination som i studier genomgående visat sig ge mycket goda resultat – efter sju års uppföljning cirka 93 procents sjukdomsfri överlevnad (DFS, disease free survival) och 95 procents total överlevnad.
- Vid intermediär eller högrisk, lokalt avancerad bröstcancer större än 3 cm samt inflammatorisk sjukdom, rekommenderar Sandra Swain neoadjuvant behandling med docetaxel, karboplatin, trastuzumab och pertuzumab (TCHP). Beslut om adjuvant behandling baseras på om man med denna behandlingsregim uppnått patologisk komplett remission (pCR) eller inte.
- Vid högrisk, lymfkörtelpositiv sjukdom ges adjuvant behandling med en antracyklin plus en taxan plus trastuzumab och pertuzumab, eller, som Sandra Swain föredrar, TCHP (docetaxel, karboplatin, trastuzumab och pertuzumab). Särskilt om tumören är hormonreceptorpositiv bör man enligt Sandra Swain även överväga behandling med neratinib, som i juli 2017 godkändes av FDA för utvidgad adjuvant behandling av tidig HER2-positiv bröstcancer. Svår diarré är dock en mycket vanlig biverkan av neratinib (i studien ExteNET drabbades 40 procent av kvinnorna av grad 3-4-diarré), och därför rekommenderas att patienten tar lorapamid under de första 56 dagarna av behandlingen.

Sandra Swain nämnde även studien NSABP B-52⁵, som utvärderat om tillägg av anti-östrogenbehandling till neoadjuvant behandling (TCHP x 6) kan ge fördelar för kvinnor vars bröstcancer både är HER2-positiv och östrogen- och/eller progesteron-receptor-positiv. Inga signifikanta skillnader kunde dock påvisas med avseende på patologisk komplett remission.

Sandra Swain påpekade också att de nya substanser som hämmar CDK4/6 (cyklinberoende kinas 4 och 6) kan komma att innebära ett genombrott i behandlingen av bröstcancer. Nyligen har den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA (European Medicines Agency) godkänt två sådana läkemedel, palbociclib och ribociclib, för behandling (i kombination med en aromatashämmare) av lokalt avancerad



eller metastaserande hormonreceptor-positiv men HER2-negativ bröstcancer. Läkemedelsmyndigheten FDA (Food and Drug Administration) i USA har dessutom godkänt en tredje CDK4/6-hämmare, abemaciclib.

Enligt Sandra Swain tyder mycket på att CDK4/6-hämmare även kan bli ett värdefullt bidrag till behandlingsarsenalen mot HER2-positiv bröstcancer, till exempel för att övervinna resistens mot trastuzumab. Det pågår en rad studier av sådan tilläggsbehandling med CDK4/6-hämmare. I exempelvis fas III-studien PATINA (NCT02947685) jämförs palbociclib med placebo som tillägg till endokrin terapi plus trastuzumab vid avancerad hormonreceptorpositiv och HER2-positiv bröstcancer.

PATOLOGISK KOMPLETT REMISSION SOM SURROGATMARKÖR FÖR ÖVERLEVAD

Donald Berry, professor vid Department of Biostatistics, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, talade om betydelsen av patologisk komplett respons, pCR, efter neoadjuvant behandling vid HER2-positiv bröstcancer. Kan pCR i vissa fall användas som en surrogatmarkör för långtidsprognos och överlevnad och till och med utgöra grund för läkemedelsgodkännande? Är det inte alltid nödvändigt att invänta resultaten från omfattande och tidskrävande randomiserade studier där primära endpoints är exempelvis EFS (event free survival), PFS (progression free survival) och DFS (disease free survival)?

Bakgrunden är att ett flertal studier har visat att de kvinnor med bröstcancer som efter neoadjuvant behandling uppnått patologisk komplett respons har en betydligt bättre prognos än de patienter som efter behandlingen har kvarvarande invasiv sjukdom i bröstet eller lymfkörtlarna. Fördelarna med att uppnå pCR tycks vara allra störst för de patienter som har de mest aggressiva cancerformerna, exempelvis trippelnegativ bröstcancer och HER2-positiv bröstcancer, speciellt de sistnämnda som dessutom är hormonreceptornegativa.

Resultaten från en metaanalys av 12 internationella studier med totalt 11 955 patienter, CTNeoBC⁶, visade att patienter som uppnådde patologisk komplett respons hade ungefär hälften så stor risk för metastatiskt återfall och drygt en tredjedel bättre total överlevnad (OS) jämfört med de som inte uppnådde pCR. För trippelnegativ och HER2-positiv men hormonreceptornegativ bröstcancer var fördelarna ännu större; de som uppnådde pCR hade bara en fjärdedels så hög risk för återfall som de som inte nått pCR.

Donald Berry är medförfattare till en senare metaanalys⁷ omfattande 36 studier med sammanlagt 5 768 kvinnor med HER2-positiv bröstcancer som fått neoadjuvant terapi. I samtliga studier hade pCR och EFS utvärderats. Resultaten påvisade stora överlevnadsfördelar för de som hade uppnått pCR jämfört med de som inte uppnått pCR, och allra störst nytta av pCR hade kvinnor med hormonreceptornegativ HER2-positiv bröstcancer.

Forskarna summerade att uppnådd pCR vid HER2-positiv bröstcancer är förenad med betydligt längre överlevnad (EFS och OS) och att detta även överensstämmer med resultat från randomiserade kontrollerade studier. Förhål-



Donald Berry, USA, framhöll betydelsen av patologisk komplett remission efter neoadjuvant behandling som "surrogatmarkör" för prognosen på längre sikt, exempelvis återfallsfri överlevnad och total överlevnad.

landet mellan pCR och överlevnad kan dock skilja sig mellan olika läkemedel. Ökad kunskap om betydelsen av pCR kan bidra till att kliniska studier designas och anpassas till förhållandet mellan pCR och överlevnad för respektive terapi. Ett mål är att kunna använda pCR som en "surrogatmarkör" för olika endpoints, exempelvis EFS och OS. Donald Berry jämförde med hur minimal kvarvarande sjukdom, MRD (minimal residual disease), inom hematologin blivit en mycket viktig prognostisk markör, exempelvis vid akut lymfatisk leukemi⁸.

PATOLOGISK KOMPLETT RESPONS EFTER NEOADJUVANT TERAPI BAS FÖR GODKÄNNANDE?

Enligt Donald Berry skulle uppnådd pCR efter neoadjuvant terapi i vissa fall kunna vara en bas för snabbare godkännande av nya läkemedel⁹. Vissa forskare har dock ifrågasatt pCR som surrogatmarkör för EFS, och Donald Berry refererade delar av denna vetenskapliga polemik och debatt.

Pertuzumab är enligt Donald Berry det första exemplet på ett läkemedel mot bröstcancer som har godkänts för neoadjuvant behandling innan randomiserade studier kunnat visa på exempelvis EFS-fördelar. I FASS är pertuzumab (i kombination med trastuzumab och kemoterapi) bland an-

nat godkänt för ”neoadjuvant behandling av vuxna patienter med HER2-positiv, lokalt avancerad, inflammatorisk bröstcancer eller bröstcancer i tidigt stadium med hög risk för återfall”. Detta godkännande baseras enligt FASS-texten på studier som visat att sådan behandling i högre utsträckning ger patologisk komplett respons ”...och tender till förbättring av sjukdomsfri överlevnad som dock inte fastställer eller exakt mäter en nytta när det gäller långsiktiga resultat, såsom överlevnad eller sjukdomsfri överlevnad”.

Ett liknande ordval används i FASS-textens kommentar till en av de studier som ligger till grund för godkännandet, NEOSPHERE: ”Ett samstämmigt resultatmönster observerades oavsett pCR-definition. Skillnaden i pCR-frekvens kan sannolikt översättas till en kliniskt meningsfull skillnad i långtidsutfall och stöds av positiva trender i PFS”.

Donald Berrys föredrag innehöll i övrigt en hel del detaljerade och komplicerade statistiska resonemang, som flera av de övriga experterna på symposiet bekände att de inte riktigt förstod. Han kåserade bland annat kring vad p-värdet egentligen betyder, och de som vill fördjupa sig i Donald Berrys synpunkter om detta kan exempelvis ta del av hans artikel ”A p-value to die for”¹⁰.

OPTIMAL DURATION FÖR HER2-BLOCKAD?

Adjuvant behandling har kraftigt förbättrat överlevnaden vid olika former av bröstcancer. Det gäller inte minst adjuvant tillägg med trastuzumab vid HER2-positiv bröstcancer, som enligt nuvarande standardbehandling brukar pågå i ett år. Enligt en sammanslagen analys av två stora USA-studier (NSABP-B31 och NCCTG N9831)¹¹ förbättrar adjuvant terapi med trastuzumab i ett år den absoluta totala tioårsöverlevnaden (OS) med nästan 9 procent, från 75,2 procent till 84,0 procent.

En randomiserad studie¹² har också visat att två års adjuvant behandling med trastuzumab inte gav några fördelar utan bara ökade kostnader och biverkningar jämfört med ett års behandling. Men är ett års HER-2-blockad verkligen optimal duration? Johan Ahlgren, överläkare och verksamhetschef vid onkologikliniken, Universitetssjukhuset i Örebro, diskuterade i sitt föredrag om det går att förkorta den adjuvanta standardbehandlingen med HER2-blockad utan att öka riskerna för återfall. Förutom lägre kostnader skulle en kortare behandlingstid även ge mindre biverkningar och ökad bekvämlighet för patienterna.

Johan Ahlgren refererade bland annat den randomiserade fas III-studien PHARE¹³, som omfattade sammanlagt 3 384 kvinnor med tidig HER2-positiv bröstcancer vid 156 franska behandlingscentra. Förutom fyra cykler med kemoterapi fick hälften adjuvant behandling med trastuzumab i 6 månader och den andra hälften trastuzumab i 12 månader.

Medianuppföljningstiden var ganska kort, 42,5 månader, och skillnaderna mellan de båda behandlingsarmarna relativt små. Exempelvis var den sjukdomsfria överlevnaden (DFS) efter två år 91,1 procent för de kvinnor som fick trastuzumab i 6 månader och 93,8 procent för de som fick trastuzumab i 12 månader. Enligt Johan Ahlgren är resul-



Johan Ahlgren redogjorde för resultat från flera randomiserade studier där adjuvant HER2-blockad har använts under olika lång tid. Hans slutsats var att ett års adjuvant behandling med trastuzumab ännu bör vara standardbehandling, men han uteslöt inte att kortare terapiduration kan bli ett alternativ för vissa subgrupper av patienter.

taten från PHARE-studien lite svårtolkade, men slutsatsen blev att man misslyckades med att visa ”non-inferiority” för 6 månaders behandling med trastuzumab, det vill säga man kunde inte visa att 6 månaders behandling inte är sämre än 12 månaders.

”ETT ÅRS BEHANDLING BÄTTRE ÄN KORTARE TIDS TERAPI”

I en annan randomiserad fas III-studie, Short-HER¹⁴, jämfördes två olika adjuvanta behandlingsregimer med trastuzumab i kombination med kemoterapi till 1 254 kvinnor med tidig HER2-positiv bröstcancer. Den ”långa” behandlingsarmen fick först doxorubicin och cyklofosfamid eller epirubicin och cyklofosfamid (AC/EC x 4), sedan docetaxel plus trastuzumab x 4, följt av monoterapi med trastuzumab x 14. Den ”korta” behandlingsarmen fick docetaxel x 3 plus trastuzumab en gång i veckan i nio veckor samt därefter fluorouracil, epirubicin och cyklofosfamid (FEC x 3).

Medianuppföljningstiden var 5,2 år. Den sjukdomsfria överlevnaden (DFS) efter fem år blev 87,5 procent i den långa behandlingsarmen (där trastuzumab gavs i ett helt år), jämfört med 85,4 procent i den korta behandlingsarmen



Henrik Lindman berättade om Affibody-projektet, ett nytt sätt att med radioaktivt märkta molekyler upptäcka HER2-positiva metastaser.

(där trastuzumab bara gavs i nio veckor). Den totala överlevnaden (OS) efter fem år var nästan identisk för de båda behandlingsgrupperna, 95,1 procent respektive 95,0 procent.

Subanalyser visade dock på fördelar med 12 månaders trastuzumab-behandling (gentemot nio veckors terapi) för kvinnor med tumörer i stadium III (jämfört med stadium I och II) och för kvinnor med lymfkörtelstatus N2 och N3 (jämfört med N0 och N1). Hjärtbiverkningar av grad 2 var betydligt vanligare i den långa trastuzumab-armen, 11 procent jämfört med 3,5 procent i den korta armen. Motsvarande siffror för hjärtbiverkningar grad 3 var 1,9 respektive 0,8 procent och för grad 4-biverkningar 0,2 respektive 0,0 procent.

I HORG-studien¹⁵ randomiserades 481 kvinnor med HER2-positiv bröstcancer till antingen upp till 12 måna-

ders eller upp till 6 månaders adjuvant behandling med trastuzumab var tredje vecka. Båda grupperna hade dessförinnan fått identisk behandling med FEC x 4 följt av docetaxel x 4 plus trastuzumab varannan vecka. Medianuppföljningstiden var 47 respektive 51 månader.

Antalet återfall var lägre i den grupp som fick 12 månaders trastuzumab-behandling, 17 (7,1 procent) jämfört med 28 (11,7 procent) bland de kvinnor som bara fick trastuzumab i 6 månader. DFS efter tre år var i 12-månadersgruppen 95,7 procent jämfört med 93,3 procent i 6-månadersgruppen. Inga skillnader i hjärttoxicitet kunde noteras mellan de båda grupperna. Slutsatsen blev att studien "failed to prove non-inferiority" för den kortare behandlingsarmen, det vill säga man kunde inte visa att 6 månaders trastuzumab-behandling inte var sämre än 12 månaders behandling.

Johan Ahlgren visade även resultat från en metaanalys¹⁶ av studier där adjuvant HER2-blockad använts under olika lång tid, och hans sammanfattande slutsats var att ett års behandling med trastuzumab är bättre än kortare tids terapi. Han uteslöt dock inte att kortare duration kan bli ett alternativ för patienter med hjärtsjukdomar och i vissa subgrupper med lågrisk HER2-positiv sjukdom. Sedan några år tillbaka pågår den nordiska studien SOLD, där man jämför 9 veckors behandling med trastuzumab med 12 månaders behandling, och de första resultaten väntas inom kort.

NY TEKNIK FÖR ATT DETEKTERA

HER2-POSITIVA METASTASER

Henrik Lindman, docent och överläkare vid onkologiska kliniken, Akademiska sjukhuset i Uppsala, berättade om Affibody-projektet, ett nytt sätt att avbilda HER2-positiva tumörer och metastaser. Bakgrunden är att diagnosen HER2-positiv tumör idag baseras på histopatologiska analyser av primärtumören, som kan förändras under sjukdomsförloppet. Att ta biopsier från metastaser är besvärligt och tidskrävande, och enstaka biopsier återspeglar bara hur sjukdomen manifesterar sig på ett ställe i kroppen.

Enligt Henrik Lindman skulle det därför vara mycket värdefullt att få fram en kliniskt användbar molekylär avbildningsteknik som visar eventuellt HER2-uttryck i den levande patientens tumörer och metastaser. Det skulle bland annat ge bättre underlag för mer differentierad, "skräddarsydd" behandling.

Forskargruppen i Uppsala använder i projektet en liten, målspecifik, radioaktivt märkt Affibody-molekyl, ABY-025, som har tagits fram från ett "molekylbibliotek" med flera miljarder unika varianter. ABY-025 binder starkt till HER2-proteinets extracellulära domän III och konkurrerar därmed varken med trastuzumab eller pertuzumab. Med hjälp av en speciell teknik (DOTA) kopplas molekylen till en radioaktiv isotop, exempelvis ¹¹¹Indium (¹¹¹In) eller ⁶⁸Gallium (⁶⁸Ga).

TVÅ GENOMFÖRDA STUDIER

Affibody-projektet är ett kliniskt utvecklingsprogram för att med ABY-025 som målsökare visualisera HER2-positiva tumörer hos patienter med metastaserande bröstcancer.

Hittills har två studier inom Affibody-projektet genomförts och en tredje planeras.

Affibody 1 var en fas I-studie¹⁷ där man använde ABY-025 märkt med ¹¹¹Indium för att se om man med SPECT (single photon emission computed tomography) kunde påvisa metastaser hos sju patienter med HER2-positiv bröstcancer. Hos alla utom en patient kunde man med SPECT påvisa upptag av molekylen i metastaser, och biopsier visade att den metastas som inte kunde visualiseras var HER2-negativ.

I studien Affibody 2¹⁸ användes ABY-025 märkt med ⁶⁸Gallium för att studera upptaget med hjälp av PET/CT (positronemissionstomografi och datortomografi), som jämfört med SPECT/CT är en mer bekväm metod som dessutom har bättre upplösning. PET-tekniken gör det också möjligt att kvantifiera upptaget genom att kalkylera ”standard uptake values” (SUV).

I Affibody 2 ingick 16 kvinnor med metastaserande bröstcancer. I den första ”optimeringsdelen”, som omfattade sex kvinnor med HER2-positiva tumörer och fyra med HER2-negativa, genomfördes först undersökning med FDG (fluorodeoxyglukos) PET/CT. Under vecka två gjordes PET/CT-scanning efter ⁶⁸GaABY-025 och lågdos omärkt ABY-025 och under vecka tre en motsvarande undersökning efter högdos omärkt ABY-025. Det visade sig att den lägre dosen omärkt peptid gav sämre kontrast mot bakgrunden för att visualisera metastaser, medan den högre dosen av ⁶⁸GaABY-025 PET/CT gav bra bilder, såväl efter två som fyra timmar efter injektionen. Efter vecka fyra gjordes ultraljudsguidade biopsier.

I den andra delen av Affibody 2 (”test-retest repeatability”) undersöktes 6 kvinnor med metastaserande HER2-positiv bröstcancer dels med FDG PET/CT (vecka 1), dels med optimerad dos av ⁶⁸GaABY-025 PET/CT (vecka 2 och 3) och efter vecka 4 även med ultraljudsguidade biopsier. Enligt Henrik Lindman visade undersökningarna bland annat att heterogenitet vad gäller HER2-positivitet/negativitet är vanligt vid metastaserande bröstcancer och att metastaser från en HER2-positiv primärtumör kan förändras till att bli HER2-negativa. Han summerade att ⁶⁸GaABY-025 PET/CT verkar vara ett lämpligt spårämne för att kartlägga HER2-uttryck, att metoden är säker och mätningarna i hög grad reproducerbara.

MULTICENTERSTUDIE PLANERAS

Henrik Lindman berättade även om en kommande nordisk multicenterstudie, Affibody 3, där ⁶⁸GaABY-025 PET används för noninvasiv kvantifiering av HER2-uttryck vid avancerad bröstcancer (study-id ABY-025-MI301). Studien koordineras från Uppsala, och övriga deltagande orter är Stockholm, Lund, Umeå, Göteborg, Helsingfors, Åbo och Århus. Man avser att rekrytera 120 kvinnor med nydiagnostiserad och/eller progressiv bröstcancer i stadium II, III och IV, varav cirka 80 med fjärmetastaser.

I studiens fas II-del, där 40 kvinnor ingår, bestäms det optimala tröskelvärde för ABY-025 PET-upptaget, baserat på tidpunkt för scanning och vilket organ som drabbats av metastaser. I fas III-delen, bestående av cirka 80 patienter,



Theodoros Foukakis redogjorde för resultat från studien PANTHER, där traditionell kemoterapi har jämförts med skräddarsydd och tätare (tailored dose-dense, tdd) cytostatikabehandling.

används de valda tröskelvärdena för SUV (standard uptake values) och TBR (tumour-to-breast volume ratio) för att bestämma tumörernas HER2-uttryck.

Enligt Henrik Lindman är det primära målet med studien Affibody 3 att korrelera HER2-uttryck i tumörer, mätt med ⁶⁸GaABY-025 PET, med ”gold standard” histopatologi, baserad på immunhistokemi och in situ-hybridisering. Han räknade även upp en rad sekundära mål, exempelvis att studera den intra-individuella heterogeniteten i HER2-uttryck hos patienter som har fler än en metastas och variabiliteten i HER2-uttryck mellan primärtumör och metastaser.

Under frågestunden diskuterades det potentiella kliniska värdet av denna molekylära detektion av HER2-uttryck – kommer tekniken att innebära några fundamentala fördelar för patienterna? Henrik Lindman svarade att möjligheten att kvantifiera HER2-uttrycket i olika metastaser kan bli till stor nytta för kvinnor med metastaserande bröstcancer, bland annat som ett verktyg att styra och finjustera behandlingen. Han nämnde att preliminära data tyder på att de patienter som får extremt högt upptag av ⁶⁸GaABY-025 i HER2-positiv tumörvävnad svarar sämre på HER2-blockad och därför kan behöva högre dos av trastuzumab och pertuzumab.



EFFEKT OCH SÄKERHET VID INTENSIVARE KEMOTERAPI

Theodoros Foukakis, docent vid institutionen för onkologi, Karolinska universitetssjukhuset, redogjorde för data från PANTHER-studien¹⁹. I denna randomiserade fas III-studie, som är ett samarbete mellan nationella bröstcancergrupper i Sverige, Tyskland och Österrike, ingår sammanlagt 2 017 kvinnor med lymfkörtelpositiv eller högrisk lymfkörtelnegativ bröstcancer.

Den ena gruppen, 1 006 kvinnor, fick efter kirurgin en skraddarsydd och tätare ("tailored dose-dense", tdd) kemoterapi med fyra behandlingscykler med epirubicin och cyklofosfamid följt av fyra cykler med docetaxel (tddEC-D). Kontrollgruppen, 1 011 kvinnor, fick standard kemoterapi med tre cykler med 5-fluorouracil, epirubicin och cyklofosfamid, följt av tre cykler med docetaxel (FEC-D). Båda grupperna fick dessutom sedvanlig adjuvant radioterapi, de hormonreceptorpositiva dessutom endokrin behandling i minst fem år och de HER2-positiva trastuzumab i ett år.

Resultaten för samtliga patienter efter fem års uppföljning visade att den återfallsfria överlevnaden, BCRFS (breast cancer recurrence free survival), för de kvinnor som fick skraddarsydd och tätare kemoterapi (tdd-gruppen) var 88,7 procent, jämfört med 85,0 procent i kontrollgruppen. Denna skillnad var dock inte statistiskt signifikant. Det var däremot skillnaderna i EFS (event free survival) efter fem år, som i tdd-gruppen blev 86,7 procent och i kontrollgruppen 82,1 procent. Total femårsöverlevnad (OS) var 92,1 procent i tdd-gruppen och 90,2 procent i kontrollgruppen.

Säkerhetsmässigt bedömdes tdd-behandlingsregimen vara rimlig och genomförbar, men antalet icke-hematologiska toxiska grad 3–4-biverkningar var större i tdd-gruppen än i kontrollgruppen. Mätningar av "Health Related Quality of Life" visade också att livskvaliteten för de som fick tdd-regimen försämrades signifikant i slutet av behandlingen, jämfört med kontrollgruppen. Theodor Foukakis sade att fortsatta analyser får utvisa om det går att identifiera vissa subgrupper av bröstcancerpatienter som i första hand bör erbjudas tdd-terapi.

SUBSTUDIE OM HJÄRTBIVERKNINGAR

Theodor Foukakis redogjorde också för preliminära resultat från en mindre (ännu ej publicerad) substudie av svenska kvinnor som ingick i PANTHER, där man fokuserade

på hur behandlingen påverkade hjärtfunktionen. Sammanlagt 157 kvinnor inkluderades i studien, 78 HER2-positiva och 79 HER2-negativa matchade kontroller. Ungefär hälften av kvinnorna i de båda grupperna hade fått tddEC-D och hälften standardbehandling.

Fyra år efter den initiala behandlingen gjordes hjärtundersökningar med EKG och ekokardiografi/MUGA-scan (multigated acquisition-scan, ett test av de båda hjärtkammrarnas funktion). Man mätte även blodlipider och pro-BNP (probrain natriuretic peptide, ett test för att upptäcka minskad vänsterkammarfunktion). Inga signifikanta skillnader kunde konstateras mellan HER2-positiva och HER2-negativa kvinnor avseende LVEF (left ventricle ejection fraction), EKG, blodlipider och klassifikation av hjärtsjukdom enligt NYHA (New York Heart Association). Medelvärdet för serum pro-BNP var 85,8 pg/ml för de HER2-positiva kvinnorna respektive 103,1 pg/ml för de HER2-negativa.

I den efterföljande diskussionen betonade Jonas Bergh (som är "principal investigator" för PANTHER-studien), att det finns mycket stora individuella variationer när det gäller effekter och biverkningar av olika behandlingsregimer. En del kvinnor drabbas av toxicitet redan av förhållandevis låga cytostatikadoser, medan andra tål mycket högre doser och tätare behandlingsintervall utan att få svåra biverkningar. Det kan också vara så att kvinnor som tolererar hög dos ändå inte uppnår bättre effekt av behandlingen än de som bara fått halva dosen. Orsakerna är långt ifrån klarlagda, men enligt Jonas Bergh analyserar man nu bland annat genexpressionsdata för att försöka få ledtrådar till varför metabolism, toxicitet, effekter och subjektiva biverkningar för olika cytostatika uppvisar så stora variationer.

HER2-BLOCKAD TILL OLIKA SUBGRUPPER AV HER2-POSITIVA TUMÖRER

Symposiet avslutades med att Per-Eystein Lønning, professor vid klinisk institutt 2, Universitetet i Bergen, diskuterade behovet av HER2-blockad för kvinnor med HER2-positiv bröstcancer av olika typer och i olika stadier. Han hänvisade till den senaste elvaårsuppföljningen av HERA²⁰, som bland annat visar att patienter med hormonreceptor-negativ HER2-positiv bröstcancer har störst nytta av trastuzumab – relativt sett är fördelarna mindre vid hormonreceptorpositiv HER2-positiv sjukdom.

Per-Eystein Lønning refererade också studier av HER2-blockad till lymfkörtelnegativa lågriskpatienter, exempelvis en icke-randomiserad kohort från The National Comprehensive Cancer Network²¹ som visar att prognosen efter sådan behandling som helhet är mycket god oavsett typ av HER2-positiv bröstcancer. Enligt en annan studie, en multicenter retrospektiv serie²², var den sjukdomsfria överlevnaden efter 60 månader i stort sett densamma för kvinnor med lymfkörtelnegativ hormonreceptorpositiv HER2-positiv bröstcancer, oavsett om de hade fått adjuvant HER2-blockad eller inte. Däremot hade HER2-positiva kvinnor med lymfkörtelpositiv hormonreceptornegativ sjukdom stor fördel av adjuvant tillägg med trastuzumab.

Liksom Johan Ahlgren (se referat ovan) diskuterade Per-Eystein Lønning olika strategier för HER2-blockad och om



Enligt Per-Eystein Lønning kan det vara dags att för vissa subgrupper av kvinnor överväga kortare tids HER2-blockad än tolv månader, men han betonade dock att det är en utmaning att definiera kriterier för lågrisk HER2-positiv bröstcancer.

det är möjligt att korta behandlingstiden för vissa patientgrupper. Han refererade bland annat studien FinXX²³, som efter drygt sju års uppföljning inte visade någon statistiskt signifikant skillnad i återfallsfri överlevnad för de kvinnor med HER2-positiv bröstcancer som fått 52 veckors adjuvant behandling med trastuzumab jämfört med de som fått nio veckors terapi (89,3 respektive 88,9 procent, jämfört med 75,9 procent för de som inte fått trastuzumab). Han betonade dock att antalet patienter med HER2-positiva tumörer i denna studie är relativt få och att nio- respektive 52-veckors-armarna inte är randomiserade.

Per-Eystein Lønning nämnde även en retrospektiv multicenteranalys²⁴ som tydde på att nio veckors adjuvant trastuzumab-behandling inte är underlägsen 52 veckors behandling. Resultaten från en mindre randomiserad studie med 115 respektive 112 kvinnor visade inte heller någon statistiskt signifikant skillnad mellan ett års och kortare tids adjuvant behandling med trastuzumab²⁵. Men för längre tids behandling talar exempelvis den större randomiserade studien Phare²⁶, där man inte kunde visa "non-inferiority" för 6 månaders terapi jämfört med 12 månaders.

ETT ÅRS HER2-BLOCKAD ÄR ÄNNU "GOLD STANDARD"

Studien CLEOPATRA³ har visat att dubbelblockad med både trastuzumab och pertuzumab till kvinnor med metastaserande HER2-positiv bröstcancer ger stora överlevnadsfördelar jämfört med enbart trastuzumab-behandling. Per-Eystein Lønning nämnde också en studie²⁶ som visat att behandling med trastuzumab emtansin (T-DM1) ledde till 3,2 månaders längre progressionsfri överlevnad (PFS) än behandling med lapatinib-kapecitabin – median-PFS 9,6 månader jämfört med 6,4 månader.

Hur fungerar HER2-blockad tillsammans med endokrin terapi? Per-Eystein Lønning refererade en tysk substudie²⁷ där man jämfört effekten av tre olika terapier för kvinnor med tidig bröstcancer som både är HER2-positiv och hormonreceptorpositiv. Den första behandlingsarmen bestod av enbart T-DM1 (trastuzumab emtansin), den andra av T-DM1 plus endokrin terapi och den tredje av trastuzumab plus endokrin terapi. Det visade sig att de två första behandlingsarmarna, det vill säga enbart T-DM1 samt T-DM1 plus endokrin terapi, i betydligt högre utsträckning ledde till patologisk komplett respons än behandling med trastuzumab plus endokrin terapi.

Per-Eystein Lønning summerade att alla kvinnor med HER2-positiv bröstcancer bör behandlas med HER2-blockad, men man kan diskutera vilka behandlingsregimer som är mest optimala. För de allra flesta patienter är fortfarande ett års behandling med trastuzumab "gold standard", men enligt Per-Eystein Lønning kan det vara dags att för vissa grupper av lågriskpatienter överväga kortare tids HER2-blockad, exempelvis nio veckor. Han betonade dock att det är en utmaning att definiera kriterier för lågrisk HER2-positiv bröstcancer.



Jonas Bergh

Mårten Fernö

Fotnot: Det vetenskapliga programmet för det tionde nordiska "HER2-State of the art"-symposiet utformades av Jonas Bergh och Mårten Fernö, och mötet genomfördes med ekonomiskt stöd av Roche.



I det tionde nordiska "HER2-State of the art"-symposiet, som hölls i Stockholm den 6 oktober 2017, deltog en rad svenska och internationella bröstcancerexperter.

REFERENSER:

1. Goldhirsch et al. Lancet 2013; 382: 1021-2
2. Gianni et al. Lancet Oncol 2014; 15: 640-47
3. Swain et al. N Engl J Med 2015; 372(8): 724-734
4. Minchwitz, G et al. N Engl J Med 2017; 377: 122-31
5. Rimawi et al. SABCs 2016
6. Cortazar P et al. Lancet 2014; 384(9938): 164-72
7. Broglio KR et al. JAMA Oncology 2016; 2(6): 751-60
8. Berry DA et al. JAMA Oncology 2017; 3(7): e170580
9. Berry DA et al. JAMA Oncology 2015; 1: 875-6
10. Berry DA. Journ of the American Statistical Association 2017; 112: 895-7
11. Perez et al. J Clin Oncol 2014; 32(33): 3744-52
12. Goldhirsch A et al. Lancet 2013; 382(9897): 1021-8
13. Pivot X et al. Lancet Oncol 2013; 14(8): 741-8
14. Conte P et al. J Clin Oncol 2017; 35 (no 15 suppl, ASCO 2017 abstr 501)
15. Mavroudis D et al. Annals of Oncology 2015; 26: 1333-40
16. Gyawali B et al. Cancer Treat Rev 2017; 60: 18-23
17. Sörensen J et al. J Nucl Med 2014; 55(5): 730-5
18. Sörensen J et al. Theranostics 2016; 6(2): 262-71
19. Foukakis T et al. JAMA 2016; 316(18): 1888-96
20. Cameron D et al. Lancet 2017; 389: 1195-1205
21. Vaz-Luis et al. J Clin Oncol 2014; 32: 2142-50
22. Rodrigues MJ et al. Ann Oncol 2012; 24(4): 916-24
23. Joensuu H et al. Acta Oncol 2014; 53: 186-94
24. Tonyali O et al. J Cancer Res Clin Oncol 2012; 138: 2145-51
25. Schneider BP et al. Brit J Cancer 2015; 113: 1651-7
26. Verma et al. NEJM 2012; 367: 1783-91
27. Harbeck N et al. JCO 2017; 35: 3046-54

ANDERS NYSTRAND, LEG LÄKARE OCH FRILANSSKRIBENT
FOTO: JAN TORBJÖRNSSON

