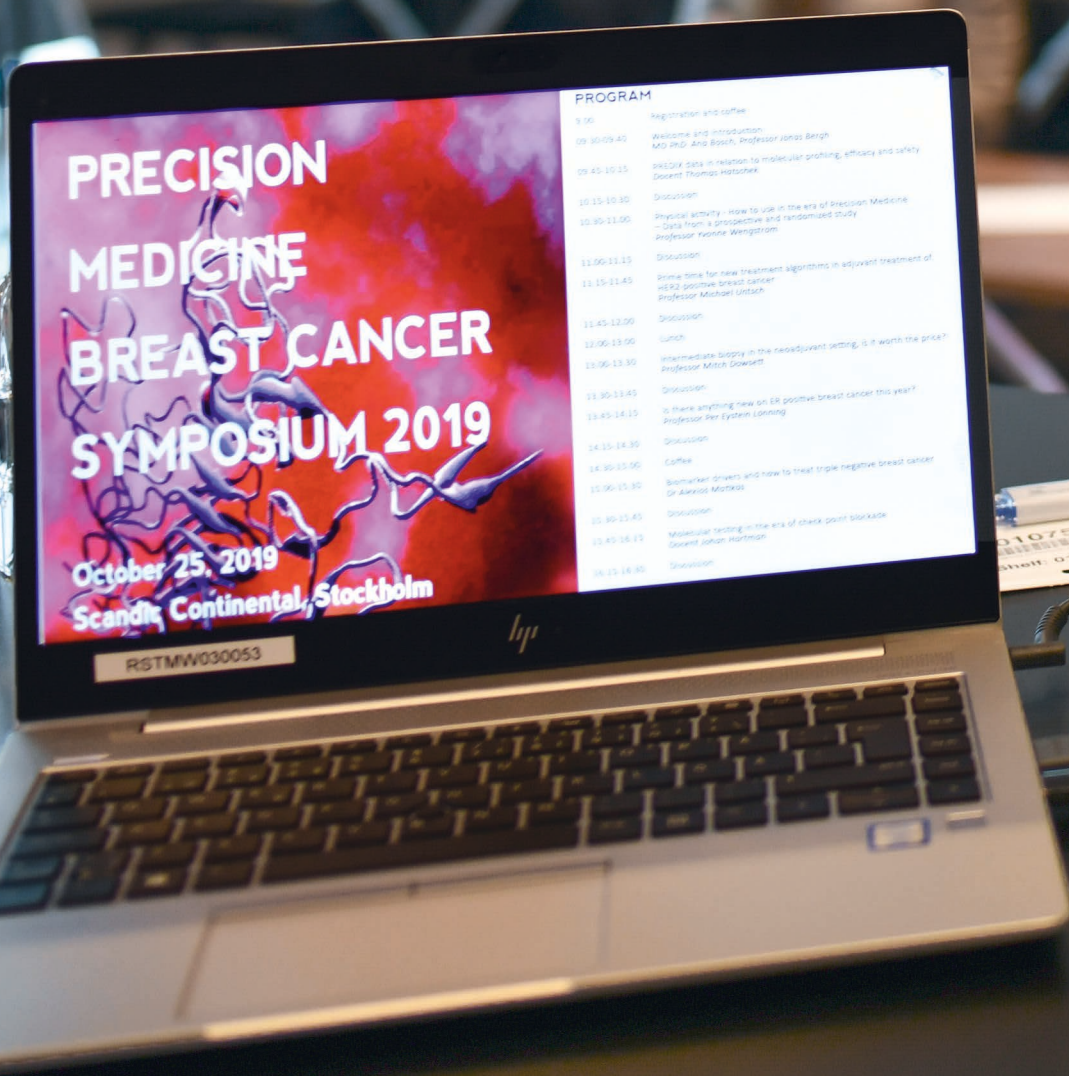




# PRECISION MEDICINE BREAST CANCER SYMPOSIUM 2019

October 25, 2019  
Scandic Continental, Stockholm

## PROGRAM

|             |                                                                                                                                                |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 9:00        | Registration and coffee                                                                                                                        |
| 09:30-09:40 | Welcome and introduction:<br>MD PhD Ann Bosch, Professor Jonas Bergh                                                                           |
| 09:45-10:15 | AK521X: data in relation to molecular profiling, efficacy and safety<br>Docent Thomas Hatschek                                                 |
| 10:15-10:30 | Discussion                                                                                                                                     |
| 10:30-11:00 | Physical activity - how to use in the era of Precision Medicine<br>Data from a prospective and randomized study<br>Professor Pernilla Wenngren |
| 11:00-11:15 | Discussion                                                                                                                                     |
| 11:15-11:45 | Prime time for new treatment algorithms in adjuvant treatment of<br>HR+ positive breast cancer<br>Professor Michael Untch                      |
| 11:45-12:00 | Discussion                                                                                                                                     |
| 12:00-13:00 | Lunch                                                                                                                                          |
| 13:00-13:30 | Intermediate biopsy in the neoadjuvant setting, is it worth the price?<br>Professor Mick Dowsett                                               |
| 13:30-13:45 | Discussion                                                                                                                                     |
| 13:45-14:15 | Is there anything new on ER positive breast cancer this year?<br>Professor Per Eystein Lønning                                                 |
| 14:15-14:30 | Discussion                                                                                                                                     |
| 14:30-15:00 | Coffee                                                                                                                                         |
| 15:00-15:30 | Biomarker drivers and how to treat triple negative breast cancer<br>Dr Alessio Mortali                                                         |
| 15:30-15:45 | Discussion                                                                                                                                     |
| 15:45-16:15 | Molecular testing in the era of check point blockade<br>Docent Johan Martens                                                                   |
| 16:15-16:30 | Discussion                                                                                                                                     |



*HER2-positiv bröstcancer:*

# Ny skonsammare neoadjuvant terapi

Lika effektiv men skonsammare neoadjuvant terapi mot HER2-positiv bröstcancer, förlängd överlevnad med checkpoint-blockad mot trippelnegativ bröstcancer samt betydelsen av fysisk aktivitet även under cytostatikaterapi. Det var några teman för 2019 års symposium om precisionsmedicin vid bröstcancer, som hölls i Stockholm den 25 oktober under ledning av Ana Bosch, onkolog och forskare vid Lunds universitet och Jonas Bergh, professor och överläkare vid Karolinska Universitetssjukhuset.





Thomas Hatschek presenterade den svenska studien PREDIX HER2 som visade att trastuzumab emtasin gav likvärdig effekt men mindre biverkningar än nuvarande neoadjuvant standardterapi mot HER2-positiv bröstcancer i stadium II och III.

**T**homas Hatschek, docent och överläkare, Bröstcentrum, Karolinska Universitetssjukhuset och institutionen för onkologi och patologi, Karolinska Institutet, Stockholm, redogjorde för data från den svenska studien PREDIX HER2<sup>1</sup>, som presenterades vid 2019 års ASCO (American Society of Clinical Oncology). För närvarande rekommenderas neoadjuvant terapi vid HER2-positiv bröstcancer i stadium II och III. Nuvarande standardbehandling är kemoterapi plus trastuzumab och pertuzumab (DTP), som visat sig resultera i hög frekvens av patologisk komplett respons (45–80 procent beroende på subtyp av tumör och på vilka cytostatika som använts).

I fas II-studien PREDIX HER2 ingick 202 kvinnor med HER2-positiv bröstcancer med en tumör större än 20 millimeter eller verifierade lymfkörtelmetastaser. Patienterna randomiserades

till antingen neoadjuvant standardbehandling med sex kurer av docetaxel, trastuzumab och pertuzumab, (DTP) eller till behandling med trastuzumab emtasin (T-DM1). Behandlingarna gavs var tredje vecka. Vid utebliven respons eller svår läkemedelsrelaterad toxicitet under pågående behandling tillät protokollet byte till den andra behandlingen.

Båda grupperna fick postoperativ behandling med epirubicin och cyklofosfamid och därefter ytterligare 11 behandlingar med trastuzumab samt endokrin behandling i 5–10 år för patienter med hormonreceptor-positiv (HR-positiv) bröstcancer. Sammanlagt 190 kvinnor kunde utvärderas med avseende på patologisk komplett respons, pCR. Medianåldern var 52 år (26–74 år), och båda grupperna var likvärdiga när det gällde exempelvis tumörernas histologiska typ och grad. Knappt två

tredjedelar av tumörerna var HR-positiva.

#### **LIKVÄRDIG EFFEKT MEN BÄTTRE LIVSKVALITET**

Totalt uppnåddes patologisk komplett respons (pCR) hos 45,3 procent av patienterna, 46,4 procent av de som fick standardbehandlingen DTP och 44,1 procent av de som fick T-DM1. Av de kvinnor vars tumörer var HR-positiva uppnåddes pCR hos 35,3 procent, 35,9 procent i DTP-gruppen och 34,6 procent i T-DM1-gruppen. Bland kvinnor med HR-negativa tumörer uppnåddes pCR hos totalt 62,0 procent, 66,7 procent i DTP-gruppen och 57,9 procent i T-DM1-gruppen.

Svåra biverkningar (grad 3–4) relaterade till behandlingen var betydligt vanligare i DTP-gruppen, 68 tillfällen jämfört med 16 tillfällen i T-DM1-gruppen. Febril neutropeni var också

betydligt vanligare hos de som fick DTP (28) än hos de som fick T-DM1. Forskarna konstaterade att neoadjuvant behandling med TDM-1 gav likartad effekt men mindre toxicitet än DTP, oavsett hormonreceptorstatus, och att T-DM1 har potential att bli en ny standard för neoadjuvant terapi.

I en separat livskvalitetsstudie<sup>2</sup> användes EORTC QLQ-C30 och EORTC-BR23 för att utvärdera de 190 kvinnornas upplevda livskvalitet efter de sex cyklerna av neoadjuvant terapi. För sju av de femton variablerna i EORTC QLQ-C30 och fem av sju subskalor i EORTC-BR23 visade resultaten statistiskt signifikanta fördelar för T-DM1-gruppen jämfört med DTP-gruppen. Alla statistiska skillnader var av moderat eller stor klinisk signifikans (10 eller fler skalpoäng). Forskarnas slutsats är att trastuzumab emtansin kan vara ett användbart behandlingsalternativ på grund av att terapin ger lägre toxicitet och förbättrad livskvalitet jämfört med DTP.

Sammanfattningsvis konstaterade Thomas Hatschek att resultaten från PREDIX HER2 inte visat några statistiskt signifikanta skillnader i pCR-frekvensen mellan den grupp av kvinnor som fått neoadjuvant behandling med docetaxel, trastuzumab och pertuzumab och den grupp som istället fått trastuzumab emtansin. I båda grupperna uppnådde kvinnor med HER2-positiv och hormonreceptornegativ bröstcancer högre pCR-frekvens än de som både var HER2-positiva och ER-och/eller PR-positiva. Effekten var likartad oavsett tumörens storlek.

Däremot var antalet biverkningar färre och livskvaliteten betydligt bättre hos de kvinnor som fick behandling med T-DM1. Thomas Hatschek hoppades därför att resultaten från PREDIX HER2 kan bidra till en skonsamare, ”nedtrappad”, standard för neoadjuvant terapi vid HER2-positiv bröstcancer. Han framhöll dock att dessa data behöver verifieras genom liknande studier, och det behövs kompletterande analyser för att närmare identifiera de subgrupper av patienter som är lämpliga för behandlingsalternativet trastuzumab emtansin.

#### FYSISK TRÄNING UNDER CYTOSTATIKABEHANDLING

Det är inte så många år sedan som kvinnor med bröstcancer avråddes från intensiv fysisk träning under cytostatikaterapi, men resultat från inte minst svenska studier under senare år har gjort att denna inställning har ändrats. Det har bland annat visat sig att träning under cytostatikabehandlingen kan motverka en del av kemoterapiens negativa effekter, exempelvis svår trötthet (fatigue) och nedsatt muskelstyrka.

Yvonne Wengström, sjuksköterska och professor vid institutionen för neurobiologi, vårdvetenskap och samhälle redogjorde för den randomiserade och prospektiva studien OptiTrain<sup>3</sup>, där man utvärderat effekterna av två olika typer av träning under cytostatikabehandlingen och även undersökt om de positiva effekterna av träning kan bibehållas under en längre tid. I studien randomiserades 240 kvinnor med tidiga stadier av bröstcancer till tre olika grupper. Den ena gruppen genomgick moderat till intensiv aerobisk träning kombinerad med högentensiv intervallträning, AT-HIIT. Den andra gruppen utförde styrketräning (resistance training) kombinerad med högentensiv intervallträning, RT-HIIT. Båda gruppernas träning pågick i 16 veckor, två tillfällen per vecka som leddes av professionella instruktörer. Den tredje gruppen, kontrollgruppen, fick under denna period av cytostatikaterapi det sedvanliga omhändertagandet i vården och råd om att fysisk aktivitet är bra under pågående behandling, UC (usual care).

Med hjälp av frågeformulär som Piper Fatigue Scale, EORTC-QLQ-C30 och Memorial Symptom Assessment Scale utvärderades patienternas cancerrelaterade trötthet (fatigue), andra symptom och hälsorelaterade livskvalitet (HRQoL) före studiens start och efter 16 veckor<sup>4</sup>. Resultaten visade klara fördelar för såväl RT-HIIT-gruppen som AT-HIIT-gruppen, jämfört med UC-gruppen. De kvinnor som ingick i träningsgrupperna hade exempelvis efter 16 veckor signifikant mindre uttalad fatigue och mindre symtombörda än den grupp som fick sedvanligt omhändertagande.

Även en rad fysiologiska parametrar förbättrades hos de kvinnor som tränat i 16 veckor<sup>5</sup>. Särskilt i RT-HIIT-gruppen förbättrades muskelstyrkan signifikant, och smärtkänsligheten minskade. Båda träningsprogrammen var effektivare än ”usual care” när det gällde att förebygga viktuppgång och försämrad hjärt- och lungfunktion.

Med hjälp av biopsier från skelettmuskel hos sammanlagt 23 kvinnor från de tre studiegrupperna kunde man mer i detalj visa hur träningen motverkar de negativa effekterna av cytostatikaterapi<sup>6</sup>. Hos de kvinnor som fick sedvanligt omhändertagande försämrades en rad markörer för muskelcellers funktion, medan biopsierna från kvinnorna i träningsgrupperna visade på exempelvis bevarad muskelfiberarea, mitokondriefunktion och kapillärbildning.

#### POSITIVA EFFEKTER ÄVEN EFTER TVÅ ÅR

Nyligen publicerades en tvåårsuppföljning<sup>7</sup> av de kvinnor som deltog i OptiTrain-studien. Forskarna undersökte bland annat cancerrelaterad trötthet (fatigue), livskvalitet, symptom, muskelstyrka, hjärt- och lungfunktion samt kroppsvikt. Flera av de fördelar som påvisats för kvinnorna i träningsgrupperna efter 16 veckor kvarstod även efter två år. Jämfört med kontrollgruppen som fått sedvanlig vård hade RT-HIIT-gruppen exempelvis bättre muskelstyrka och lägre grad av fatigue, och AT-HIIT-gruppen hade lägre symptom-börda och lägre kroppsvikt.

Enligt forskarna visar resultaten att det även kan ha långsiktiga fördelar för kvinnor med bröstcancer att ingå i ett träningsprogram under cytostatikaterapi. Jämfört med innan studien hade kvinnorna efter två år inte minskat sina fysiska aktivitetsnivåer. Men det var bara ett fåtal av kvinnorna som efter två år följde rekommendationerna om minst 150 minuters måttlig till intensiv fysisk aktivitet per vecka.

Yvonne Wengström nämnde även att nya forskningsdata tyder på att RT-HIIT-träning under cytostatikaterapi kan motverka den ökade inflammation som kemoterapi orsakar, och att detta kan vara en mekanism som förklarar träningens positiva effekter på cancerrelaterad fatigue. Det finns också teck-





Yvonne Wengström redovisade resultat från sin forskningsgrupp som visat att intensiv fysisk träning under pågående cytostatikabehandling har en lång rad positiva effekter och förbättrar livskvaliteten hos kvinnor med bröstcancer.

en som tyder på att intensiv träning påverkar vissa biomarkörer gynnsamt så att risken för kardiotoxicitet orsakad av cytostatikabehandlingen minskar.

Yvonne Wengström betonade att det är viktigt att inte förlora muskelmassa under kemoterapi, och hon ansåg att intensiv fysisk aktivitet bör skrivas ut på recept (på samma sätt som för läkemedel) till så gott som alla som får adjuvant cytostatikabehandling. Effekterna av träning är extremt goda, och alla har fördelar av att träna två till tre gånger i veckan. Det finns dock vissa restriktioner, exempelvis ska man efter en cytostatikainfusion vänta i minst 48 timmar innan man tränar.

#### **NEOADJUVANT BEHANDLING VID HER2-POSITIV BRÖSTCANCER**

Professor Michael Untch, överläkare vid Helios Hospital Berlin-Buch, Tyskland, föreläste om modern neoadjuvant

och adjuvant behandling av HER2-positiv bröstcancer. Han betonade vikten av att tidigt uppnå patologisk komplett respons, pCR, och hänvisade bland annat till en studie som han själv ledde och som publicerades år 2011.<sup>8</sup> I denna fick 217 kvinnor med HER-2-positiv bröstcancer ( $\geq 2$  cm eller inflammatorisk) neoadjuvant behandling med epirubicin och cyklofosamid (fyra 3-veckorssyklar) följt av paklitaxel (fyra 3-veckorssyklar) och trastuzumab före operationen. Efter kirurgin fortsatte trastuzumab-behandlingen i ett år.

Resultaten visade stora fördelar för de 39 procent kvinnor som uppnådde pCR (ingen kvarvarande tumör i bröst eller lymfkörtlar). Den treåriga sjukdomsfria överlevnaden (DFS) var 88 procent för dessa patienter, jämfört med 73 procent för de kvinnor som inte uppnådde pCR. Den totala treåriga överlevnaden (OS) var 96 procent res-

pektive 86 procent. Multivariabelanalys visade att pCR var den enda signifikanta prognostiska faktorn för DFS.

Ett år senare publicerades den randomiserade fas II-studien NeoSphere<sup>9</sup>, som bland annat visade att neoadjuvant behandling med både pertuzumab och trastuzumab plus docetaxel ledde till att betydligt fler kvinnor uppnådde pCR (45,8 procent) jämfört med enbart trastuzumab plus docetaxel (29,0 procent). År 2014 publicerades en analys<sup>10</sup> av 12 internationella studier omfattande 11 955 kvinnor med bröstcancer. Man kunde där visa att associationen mellan uppnådd pCR och långtidsöverlevnad var starkast för de kvinnor som drabbats av aggressiva tumörtyper, förutom hormonreceptornegativ HER2-positiv bröstcancer även trippelnegativ bröstcancer.





Michael Untch betonade att prognosen vid HER2-positiv bröstcancer är betydligt bättre för de kvinnor där den neoadjuvanta behandlingen resulterar i patologisk komplett respons.

#### **TRASTUZUMAB EMTANSIN VID KVARVARANDE SJUKDOM**

Michael Untch refererade också en nyligen publicerad fas III-studie<sup>11</sup> där trastuzumab emtansin (T-DM1) jämfördes med trastuzumab som adjuvant behandling till kvinnor med tidig HER2-positiv bröstcancer som hade kvarvarande sjukdom efter neoadjuvant behandling med en taxan (med eller utan antracyklin) plus trastuzumab. Hälften av de 1 486 kvinnorna randomiserades till 14 cykler med T-DM1 och hälften till 14 cykler med trastuzumab.

Uppföljningen efter tre år visade att 12,2 procent i T-DM1-gruppen men nästan dubbelt så många, 22,2 procent, i trastuzumab-gruppen hade drabbats av invasiv sjukdom eller avlidit. Den invasiv-sjukdomsfria överlevnaden (iDFS) efter tre år var 88,3 procent för de kvinnor som fått T-DM1 jämfört

med 77,0 procent för de som fått trastuzumab.

Michael Untch nämnde även studien APHINITY<sup>12</sup>, där pertuzumab eller placebo gavs som tillägg till adjuvant standardbehandling (kemoterapi plus ett års behandling med trastuzumab) till kvinnor med lymfkörtelpositiv eller högrisk lymfkörtelnegativ HER2-positiv bröstcancer. Studien omfattade sammanlagt 4 805 kvinnor, 63 procent av dessa hade spridning till lymfkörtlarna och 36 procent hade hormonreceptornegativ sjukdom.

Vid treårsuppföljningen hade 171 kvinnor (7,1 procent) i pertuzumab-gruppen fått återfall jämfört med 210 kvinnor (8,7 procent) i placebogrupper. Den invasiv-sjukdomsfria överlevnaden (iDFS) efter tre år var 94,1 procent för de kvinnor som fått tillägg med pertuzumab och 93,2 procent för de som istället fått placebo. I den sub-

grupp (63 procent) av patienterna som hade lymfkörtelpositiv sjukdom var motsvarande siffror för iDFS 92,0 procent jämfört med 90,2 procent. Bland biverkningar grad 3 eller högre var det framför allt diarré som var vanligare i pertuzumab-gruppen (9,8 procent) än i placebogrupper (3,7 procent).

Nyligen, vid bröstcancersymposiet i San Antonio i december 2019, presenterades en sexårsuppföljning<sup>13</sup> av APHINITY-studien (medianuppföljningstid 74,1 månader). Resultaten av denna uppdatering visade att iDFS efter sex år var 90,6 procent i pertuzumab-gruppen och 87,8 procent i placebogrupper. Den totala överlevnaden (OS) var 94,8 procent respektive 93,9 procent.

Skillnaderna mellan grupperna var störst bland de lymfkörtelpositiva kvinnorna. För dessa kvinnor som fått pertuzumab var iDFS 87,9 procent





Mitch Dowsett påpekade att nivåerna av Ki67 efter två veckors neoadjuvant endokrin terapi har stor prognostisk betydelse för kvinnor med östrogenreceptorpositiv bröstcancer.

men 4,5 procent lägre, 83,4 procent, för de kvinnor som fått placebo. Bland de lymfkörtelnegativa kvinnorna skilde sig dock inte iDFS mellan pertuzumab-gruppen och placebogruppen, 95 procent respektive 94,9 procent. Forskarna konkluderade att tillägg med pertuzumab tycks ge kliniskt meningsfull förbättring för lymfkörtelpositiva kvinnor med HER2-positiv bröstcancer men att inga fördelar kan ses för patienter med lymfkörtelnegativ sjukdom.

#### **INTERMEDIÄRA BIOPSIER VID NEOADJUVANT TERAPI**

Professor Mitch Dowsett, chef för the Ralph Lauren Centre for Breast Cancer Research, Royal Marsden Hospital, Sutton, England, gick igenom olika former av neoadjuvant terapi. Förutom att minska tumörens storlek och därmed öka chanserna för bröstbevarande

kirurgi ger preoperativ behandling möjlighet till dynamiska studier av bröstcancers biologi och till att mäta tumörens svar på olika behandlingar.

Operationen brukar göras inom tio veckor efter påbörjad neoadjuvant terapi. En biopsi/excision efter cirka två veckor ger en uppfattning om terapiefekten och möjlighet att modifiera behandlingen. En senare intermediär biopsi kan ge svar på hur effektiv den förändrade terapin är, och även verkningmekanismerna kan studeras.

Mitch Dowsett påpekade att suppression av Ki67 vid neoadjuvant endokrin terapi till kvinnor med östrogenreceptorpositiv bröstcancer är en validerad intermediär markör för nytan av den senare adjuvanta hormonbehandlingen. Minskat uttryck av Ki67 efter två veckors neoadjuvant behandling är också förenat med lägre risk för återfall under endokrin terapi<sup>14</sup>.

Betydelsen av Ki67-uttryck bekräftades även i den brittiska randomiserade fas III-studien POETIC (Peri-Operative Endocrine Therapy – Individualising Care)<sup>15</sup>. I studien randomiserades 2 976 postmenopausala kvinnor med östrogenpositiv bröstcancer till perioperativ endokrin terapi (med letrozol 2,5 mg eller anastrozol 1 mg dagligen) i 14 dagar före kirurgin och 14 dagar efter operationen. Till kontrollgruppen, som inte fick någon perioperativ endokrin terapi, randomiserades 1 504 kvinnor. Medianåldern var 67 år och 18 procent hade grad 3-tumörer, 39 procent var lymfkörtelpositiva och 61 procent hade tumörer mindre än två centimeter. Samtliga kvinnor fick sedvanlig adjuvant endokrin terapi.

Medianuppföljningstiden var 60,7 månader. Efter fem år var 90,9 procent i behandlingsgruppen och 90,3 procent





Per-Eystein Loenning konstaterade bland annat att CDK4/6-hämmare har visat sig förlänga överlevnaden hos kvinnor med metastaserad hormonreceptorpositiv bröstcancer.

i kontrollgruppen återfallsfria. Den totala överlevnaden (OS) var 89,0 respektive 89,5 procent. Fjärrmetastaser observerades hos 7,3 procent i behandlingsgruppen och 8,2 procent i kontrollgruppen. Forskarna konkluderade att det inte fanns några statistiska belägg för att fyra veckors perioperativ endokrin behandling innebär några fördelar jämfört med ingen sådan behandling.

Däremot visade studien att nivåerna av Ki67 före och efter två veckors neoadjuvant endokrin terapi har stor prognostisk betydelse. Risken för återfall inom fem år var 4,5 procent för de kvinnor som hade lågt Ki67-uttryck både före och efter två veckors neoadjuvant behandling. Motsvarande risk var 8,9 procent för de som hade högt Ki67-uttryck före terapin men lågt efter två veckors behandling. Högst risk för återfall inom fem år, 19,6 procent,

hade de kvinnor vars Ki67-uttryck var högt både före behandlingen och efter två veckors terapi. Forskarna drog slutsatsen att kvinnor som tillhör den sistnämnda gruppen bör komma i fråga för tillägg med kemoterapi och/eller för kliniska prövningar med nya läkemedel.

#### HÄMMARE AV SIGNALVÄG

Per-Eystein Loenning, professor vid Bergens universitet och överläkare vid Haukeland University Hospital, redogjorde för några av det senaste årets forskningsnyheter gällande östrogenreceptorpositiv bröstcancer. Han konstaterade att det inte var lätt att göra ett urval, eftersom det varje vecka publiceras mellan 600 och 700 studier om bröstcancer. Han fokuserade på behandlingsstudier med läkemedel som påverkar signalvägen PI3K/Akt/mTOR samt på CDK-inhibitorer.

Aktivering av signalvägen PI3K/Akt/mTOR förekommer ofta i bröstcancer som är resistent mot endokrin terapi. Hämmare av mTOR, exempelvis everolimus, motverkar effektivt celltillväxt och proliferation men framkallar via en feedback-mekanism fosforylering av Akt, vilket kan leda till resistens mot mTOR-hämmare. I den randomiserade fas III-studien BELLE-3<sup>16</sup> gavs pan-PI3K-hämmaren buparlisib plus fulvestrant till 289 kvinnor med hormonreceptorpositiv avancerad bröstcancer som hade progredierat trots behandling med mTOR-hämmare. Kontrollgruppen, 143 kvinnor, fick placebo plus fulvestrant.

Resultaten visade betydligt längre progressionsfri överlevnad (median-PFS) i buparlisibgruppen, 3,9 månader jämfört med 1,8 månader i placebogruppen. Störst nytta av behandlingen hade patienterna med mutationer i



*PIK3CA*. Allvarliga biverkningar, exempelvis ASAT- och ALAT-förhöjning samt hyperglykemi, var dock betydligt vanligare bland de kvinnor som fick buparlisib och fulvestrant än bland de som fick placebo och fulvestrant.

I en annan randomiserad fas III-studie<sup>17</sup> jämfördes den selektiva PI3Kalfa-hämmaren alpelisib plus fulvestrant med placebo plus fulvestrant till kvinnor med hormonreceptorpositiv avancerad bröstcancer som tidigare fått endokrin terapi. Sammanlagt 573 kvinnor randomiserades, därav 341 som hade *PIK3CA*-mutationer. Bland dessa blev median-PFS 11 månader för alpelisib-fulvestrant-gruppen, jämfört med 5,7 månader i placebo-fulvestrant-gruppen. Men även i denna studie var biverkningar som hyperglykemi och diarré betydligt vanligare hos de kvinnor som fick alpelisib.

#### **FÖRLÄNGD ÖVERLEVAD MED CDK-INHIBITORER**

Per-Eystein Loenning nämnde en rad studier med CDK4/6-hämmarna palbociklib, ribociklib och abemaciclib, som är godkända för behandling av lokalt avancerad eller metastaserande hormonreceptorpositiv (och HER2-negativ) bröstcancer. CDK4/6-hämmarna har visat sig förlänga den progressionsfria överlevnaden, och nyligen presenterades också resultat gällande total överlevnad (OS).

I den randomiserade fas III-studien MONALEESA-3 gavs ribociklib plus fulvestrant respektive placebo plus fulvestrant till kvinnor med avancerad hormonreceptorpositiv bröstcancer som tidigare fått ingen eller en linjes behandling mot sin avancerade sjukdom. En uppdaterad analys<sup>18</sup> presenterades efter en medianuppföljningstid på 39,4 månader. Total överlevnad, median-OS, var betydligt bättre bland de kvinnor som fått ribociklib plus fulvestrant (median-OS ej nådd) än för de som fått placebo plus fulvestrant (40,0 månader). Fördelarna med ribociklib gällde alla subgrupper; bland de kvinnor som fått tidigt återfall och fick andra linjens behandling var median-OS 40,2 månader i behandlingsgruppen jämfört med 32,5 månader i kontrollgruppen.

Liknande överlevnadsfördelar rapporterades från den randomiserade

fas III-studien MONARCH 2<sup>19</sup>, där abemaciclib plus fulvestrant respektive placebo plus fulvestrant gavs till kvinnor med avancerad hormonreceptorpositiv bröstcancer som hade progredierat under tidigare endokrin terapi. Median-OS blev 46,7 månader för de kvinnor som fått abemaciclib och fulvestrant jämfört med 37,3 månader för de kvinnor som fått placebo och fulvestrant.

Per-Eystein Loenning summerade att behandling med CDK4/6-hämmare klart visat sig förlänga överlevnaden för kvinnor med metastaserad hormonreceptorpositiv bröstcancer. Beträffande PI3K-inhibitorer återstår att se om kommande selektiva läkemedel kan förbättra effekten och/eller säkerhetsprofilen jämfört med oselektiva PI3K-hämmare.

#### **TRIPPELNEGATIV BRÖSTCANCER**

Alexios Matikas, forskare vid Institutionen för onkologi-patologi vid Karolinska Institutet, talade om sjukdomsdrivande biomarkörer vid trippelnegativ bröstcancer (TNBC) och hur denna svåra cancerform kan behandlas. Han inledde med att hänvisa till en översiktsartikel<sup>20</sup> som belyser heterogeniteten och komplexiteten hos trippelnegativ bröstcancer. En rad subgrupper av TNBC har identifierats på grundval av ett stort antal molekylära avvikelser, bland annat proteinuttryck, mRNA-signaturer och genetiska förändringar. Det har lett till nya potentiella angreppspunkter för läkemedel, och flera nya substanser testas för närvarande i kliniska fas I-III-studier.

Även Alexios Matikas betonade att pCR (patologisk komplett respons) efter neoadjuvant behandling är en mycket viktig prognostisk faktor. I en metaanalys<sup>21</sup> av 52 kliniska studier omfattande sammanlagt 27 895 kvinnor med bröstcancer hade de som uppnått pCR 69 procent lägre risk att få återfall jämfört med de som inte nått pCR.

Anmärkningsvärt var att tillägg med adjuvant kemoterapi enligt denna studie inte ytterligare förbättrade prognosen för de kvinnor som uppnått pCR. Den händelsefria femårsöverlevnaden (EFS) för de som uppnått pCR och som därefter fick adjuvant kemoterapi var 86 procent, och för de som

uppnått pCR och därefter inte fick någon adjuvant kemoterapi var EFS 88 procent.

#### **ADJUVANT BEHANDLING MED KAPECITABIN**

I den randomiserade fas III-studien CREATE-X<sup>22</sup> gavs adjuvant standardterapi plus kapecitabin eller enbart adjuvant standardbehandling till kvinnor med bröstcancer som trots neoadjuvant behandling ej uppnått pCR. Den femåriga sjukdomsfria överlevnaden (DFS) för de kvinnor med trippelnegativ bröstcancer som ingick i studien blev 69,8 procent för de som fått tillägg med kapecitabin jämfört med 56,1 procent för kontrollgruppen. Motsvarande siffror för total överlevnad (OS) var 78,8 procent respektive 70,3 procent.

Dessa resultat skiljer sig från den randomiserade fas III-studien GEICAM/CIBOMA<sup>23</sup>, omfattande 876 kvinnor med tidig trippelnegativ bröstcancer som genomgått kirurgi och standardkemoterapi. (Till skillnad från studien CREATE-X, där samtliga patienter fått neoadjuvant terapi men inte uppnått pCR, var det endast 20 procent av kvinnorna som fått neoadjuvant terapi, varav 25 procent uppnått pCR.) Hälften av kvinnorna fick som adjuvant terapi åtta cykler av kapecitabin och hälften ingen adjuvant behandling. Medianuppföljningstiden var 7,34 år.

För gruppen som helhet noterades inga statistiskt signifikanta skillnader; DFS efter fem år var 79,6 procent för de kvinnor som fick kapecitabin jämfört med 76,8 procent för kontrollgruppen. Motsvarande siffror för OS var 86,2 procent respektive 85,9 procent. Däremot var överlevnadsfördelarna med kapecitabin statistiskt signifikanta i den subgrupp av kvinnor som hade non-basal-like-TNBC. Bland dessa var DFS 82,6 procent för de som fått kapecitabin jämfört med 72,9 procent för kontrollgruppen, och OS var 89,5 procent respektive 79,6 procent.

#### **IMMUNTERAPI MED PD1- OCH PD-L1-HÄMMARE**

Immunologiska faktorer i själva tumören och den omgivande mikromiljön har stor betydelse vid trippelnegativ bröstcancer, och exempelvis tumörinfiltrerande lymfocyter (TILs) är en be-





Alexios Matikas efterlyste nya biomarkörer vid trippelnegativ bröstcancer och även bättre validering av de markörer som nu används.

tydelsefull prognostisk och prediktiv markör. Det finns därför stora förhoppningar om att olika former av immunterapi, exempelvis så kallad check-point-blockad som Nobelprisbelönades år 2018, ska kunna förbättra behandlingen av TNBC. Under år 2019 godkändes också PD-L1-hämmaren atezolizumab för behandling av metastaserande PD-L1-positiv trippelnegativ bröstcancer (mer om detta nedan).

Alexios Matikas redogjorde för den randomiserade fas III-studien KEYNOTE-522<sup>24</sup> där tillägg med PD1-hämmaren pembrolizumab gavs som både neoadjuvant och adjuvant behandling till kvinnor med tidigare obehandlad, icke-metastaserad, TNBC. I studien fick 784 kvinnor neoadjuvant behandling först med karboplatin plus paklitaxel (fyra cykler under 12 veckor) och sedan med doxorubicin eller epirubicin plus cyklofosamid (fyra cykler

under 12 veckor), samt under dessa 24 veckor även pembrolizumab 200 mg var tredje vecka. Dessutom fick de efter operationen, som adjuvant behandling under 27 veckor, 200 mg pembrolizumab var tredje vecka. Kontrollgruppen, 390 kvinnor, fick tillägg med placebo istället för pembrolizumab både under den neoadjuvanta och adjuvanta fasen.

Efter en medianuppföljningstid på 15,5 månader, då definitiv analys gällande patologisk komplett respons kunde göras för 602 patienter, konstaterades statistiskt signifikanta fördelar för behandlingsgruppen. Av de kvinnor som fått tillägg med pembrolizumab uppnådde 64,8 procent pCR, jämfört med 51,2 procent bland de som istället fått placebo. För den subgrupp av kvinnor som var PD-L1-positiva var motsvarande siffror 68,9 procent respektive 54,9 procent, och för de som var

PD-L1-negativa uppnådde 45,3 procent i behandlingsgruppen pCR jämfört med 30,3 procent i placebogruppen. Interimanalys av händelsefri överlevnad (EFS) visade också på en positiv, men inte statistiskt signifikant, trend för behandlingsgruppen.

Alexios Matikas nämnde även en rad andra läkemedelsstudier, bland annat med PARP-inhibitorer som olaparib, talozaparib och veliparib samt nya läkemedel som Akt-hämmare och MEK-inhibitorer. Han betonade att det finns stort behov både av nya biomarkörer och av förbättrad validering av de biomarkörer som nu används vid diagnostik och behandling av trippelnegativ bröstcancer.

#### **MOLEKYLÄR TESTNING VID CHECKPOINT-BLOCKAD MOT TNBC**

Johan Hartman, docent och forskare vid institutionen för onkologi-patologi,





Johan Hartman berättade om immunterapi mot trippelnegativ bröstcancer och om olika tekniker för att förutsäga effekten av behandlingen.

Karolinska Institutet, redogjorde för nya möjligheter till molekylär diagnostik i samband med den nya behandlingen med checkpoint-blockad, exempelvis PD1-hämmare och PD-L1-hämmare. Han betonade att bröstcancer är mycket heterogena, såväl intertumoralt som intratumoralt. Samma tumör kan innehålla flera olika subkloner, och under metastasering ökar antalet mutationer och subkloner<sup>25</sup>. Heterogeniteten är mest utpräglad i trippelnegativa bröstcancer.

Under senare år har det genomförts ett stort antal studier med immunterapi mot trippelnegativ bröstcancer. Johan Hartman beskrev den komplexa immunologiska balansen i tumörernas mikromiljö; om de antitumorala faktorerna överväger kan tumörväxten hämmas, men om den intratumorala immunosuppressionen dominerar kan tumören växa. Regleringen av de viktiga T-cel-

lerna sker genom en mängd aktiverande och hämmande signaler. En viktig inhiberande faktor är liganden PD-L1 som uttrycks på tumörceller och immunceller i tumörens mikromiljö och som underlättar för tumörcellerna att smita undan immunförsvarets attack.

De nya PD1-hämmarna och PD-L1-hämmarna (exempelvis atezolizumab, durvalumab, nivolumab och pembrolizumab) blockerar interaktionen mellan liganden PD-L1 och receptorn PD1. Resultatet blir att en viktig ”broms” för immunförsvaret upphävs. Därmed ökar T-cellsaktivitet, T-cellsproliferation och cytokinproduktion så att T-cellerna mer effektivt kan angripa tumörcellerna.

#### **PD-L1-HÄMMARE FÖRLÄNGDE ÖVERLEVAD VID SPRIDD TNBC**

Johan Hartman refererade den randomiserade fas III-studien IMpassion

130<sup>26</sup>, där man för första gången lyckades visa att immunterapi har positiva effekter mot avancerad trippelnegativ bröstcancer. I studien randomiserades sammanlagt 902 kvinnor med tidigare obehandlad metastaserad trippelnegativ bröstcancer till att få antingen PD-L1-hämmaren atezolizumab plus nab-paklitaxel eller placebo plus nab-paklitaxel (nab står för nanoparticle albumin-bound, en speciell beredningsform av paklitaxel).

Resultaten visade att den progressionsfria överlevnaden (median-PFS) blev 7,2 månader i den grupp av kvinnor som fått atezolizumab plus nab-paklitaxel jämfört med 5,5 månader för de som fått placebo plus nab-paklitaxel. Motsvarande siffror för total överlevnad (median-OS) var 21,3 månader respektive 17,6 månader. Läkemedlet hade bäst effekt hos den subgrupp av kvinnor som hade PD-L1-positiva tu-







mörer. Bland dessa var median-PFS för gruppen som fick atezolizumab plus nab-paklitaxel 7,5 månader (jämfört med 5,0 månader för de som fick placebo plus nab-paklitaxel) och median-OS 25,0 månader (jämfört med 15,5 månader).

I en senare publicerad uppföljning<sup>27</sup> konstaterades att dessa fördelar för de som fick atezolizumab plus nab-paklitaxel kvarstod även på längre sikt. Två-årsöverlevnaden var då 42 procent respektive 39 procent för de båda grupperna som helhet. För kvinnorna med PD-L1-positiva tumörer var tvåårsöverlevnaden 51 procent för de som fått atezolizumab plus nab-paklitaxel jämfört med 37 procent för de som fått placebo plus nab-paklitaxel. Forskarna konkluderade att kombinationen atezolizumab plus nab-paklitaxel ger kliniskt meningsfulla överlevnadsfördelar för kvinnor med tidigare obehandlad PD-L1-positiv metastaserad trippelnegativ bröstcancer.

USA:s läkemedelsmyndighet FDA och europeiska EMA godkände år 2019 kombinationen atezolizumab plus nab-paklitaxel som behandling mot trippelnegativ bröstcancer. Enligt FASS-texten är atezolizumab ”i kombination med nab-paklitaxel indicerat för behandling av vuxna patienter med icke-resektarbar lokalt avancerad eller metastaserad trippelnegativ bröstcancer (TNBC) med tumörer som har ett PD-L1-uttryck  $\geq 1$  % och som inte tidigare fått behandling med kemoterapi för metastaserad sjukdom”.

I november 2019 publicerade Tandvårds- och läkeförmånsverket en hälsoekonomisk analys av behandlingskombinationen, och NT-rådet har avgivit sitt yttrande. Man bedömer att effekterna av nab-paklitaxel (i form av albuminburna nanopartiklar) och vanligt paklitaxel är likvärdiga, och eftersom det förstnämnda är dyrare rekommenderar man regionerna att istället använda kombinationen atezolizumab och paklitaxel vid återfall i trippelnegativ bröstcancer med ett positivt PD-L1-uttryck i tumören.

#### TEKNIKER FÖR ATT FÖRUTSÄGA EFFEKT

Johan Hartman berättade att man i IMpassion130-studien har använt en speciell teknik, VENTANA PD-L1 SP142



Ana Bosch och Jonas Bergh utformade det vetenskapliga programmet och ledde seminariet.

IHC assay, för att mäta tumörernas PD-L1-uttryck. Denna teknik har validerats kliniskt och godkänts av FDA för att identifiera de patienter med metastaserande trippelnegativ bröstcancer som kan ha nytta av behandlingskombinationen atezolizumab plus nab-paklitaxel.

Det finns andra PD-L1 IHC-assays (till exempel Dako 22C3 och VENTANA SP263) som är godkända för användning vid andra indikationer än trippelnegativ bröstcancer. Jämförande studier<sup>28</sup> har visat att det finns bristande överensstämmelse mellan de olika testerna; exempelvis detekterar vissa tekniker fler patienter som PD-L1-positiva än andra tekniker. Om tumörer testas som falskt PD-L1-positiva kan det bland annat leda till överbehandling och till att den aktuella terapikombinationen får sämre effekt än förväntat.

TMB, tumour mutational burden, är enligt Johan Hartman en av de mest lovande nya metoderna för att förutsäga effekten av immunterapi. Med denna teknik mäts antalet mutationer per miljon DNA-baser (DNA Mb) i tumörerna. I en studie<sup>29</sup> analyserades kliniska och genetiska data hos 1 662 patienter med avancerade cancersjukdo-

mar som behandlades med immunologisk checkpoint-inhibition. Ju högre TMB, desto bättre var den totala överlevnaden. Oavsett vilken tumörtyp patienten hade fanns en association mellan högre TMB och förbättrad överlevnad av behandling med checkpoint-blockad, men TMB-variationen var stor mellan de olika cancerformerna.

**Fotnot: Det vetenskapliga programmet för ”Precision medicine breast cancer symposium 2019” utformades av Ana Bosch och Jonas Bergh, och seminariet genomfördes med ekonomiskt stöd av Roche.**

#### REFERENSER:

1. Bergh JCS et al. Journal of Clinical Oncology 2019; 37(15): suppl 501
2. Brandberg Y et al. Journal of Clinical Oncology 2019; 37(15): suppl 583
3. Wengström Y et al. BMC Cancer 2017; 17: 100
4. Mijwel S et al. Breast Cancer Res Treat 2018; 168(1): 79-93
5. Mijwel S et al. Breast Cancer Res Treat 2018; 169(1): 93-103



6. Mijwel S et al. FASEB 2018 Oct; 32(10): 5495-5505

7. Bolam KA et al. Breast Cancer Res Treat 2019; 175: 637-648.

8. Untch M et al. Journal of Clinical Oncology 2011; 29(25): 3351-7

9. Gianni L et al. Lancet Oncology 2012; 13(1): 25-32

10. Cortazar P et al. Lancet 2014; 384(9938): 164-72

11. von Minckwitz G et al. N Engl J Med 2019; 380(7): 617-628

12. von Minckwitz G et al. N Engl J Med 2017; 377(2): 122-131

13. Piccart M et al. San Antonio Breast Cancer Symp 2019; abstr GS1-04

14. Dowsett M et al. J Natl Cancer Inst 2007; 99(2): 167-70

15. Robertson JFR et al. San Antonio Breast Cancer Symp 2017; abstr GS1-03

16. Angelo DL et al. Lancet Oncol 2018; 19(1): 87-100

17. André F et al. N Engl J Med 2019; 380(20): 1929-1940

18. Slamon DJ et al. ESMO Congress 2019, abstr LBA7\_PR

19. Sledge GW Jr et al. JAMA Oncol 2019; 10.1001/4782

20. Denkert C et al. Lancet 2017; 389: 2430-2442

21. Spring L et al. San Antonio Breast Cancer Symp 2018; abstr GS2-03

22. Masuda N et al. N Engl J Med 2017; 376: 2147-2159

23. Martin M et al. San Antonio Breast Cancer Symp 2018; abstr GS2-04

24. Schmid P et al. ESMO Congress 2019, abstr LBA8

25. Kjällquist U et al. BMC Cancer, 2018; 18(1): 174

26. Schmid P et al. N Engl J Med 2018; 379(22): 2108-2121

27. Schmid P et al. Journal of Clinical Oncology 2019; 37(15): 1003

28. Rugo HS et al. ESMO Congress 2019, abstr LBA20

29. Samstein RM et al. Nature genetics 2019; 51(2): 202-206

ANDERS NYSTRAND, LEG LÄKARE OCH FRILANSSKRIBENT  
FOTO: JAN TORBJÖRNSSON



## Dags för FORTBILDNING?

På [Onkologiisverige.se](http://Onkologiisverige.se) hittar du nu utbildningar som riktar sig till dig som är hematolog, onkolog eller innehar någon annan specialitet som behandlar cancer. Vi samlar utbildningar på ett ställe så du slipper leta runt.

Anmäl dig för vårt nyhetsbrev så får du automatiskt information om nya kurser och utbildningar. Mejla till:

[info@onkologiisverige.se](mailto:info@onkologiisverige.se)

Planerar ni utbildningsaktiviteter är ni välkomna att kontakta oss för att diskutera era behov av att nå ut till relevanta deltagare.

**Onkologi** i sverige  
den oberoende  
tidningen för  
svensk cancervård

Onkologi i Sverige, Tyra Lundgrens väg 6, 134 40 Gustavsberg  
Telefon 08 570 10 520, [www.onkologiisverige.se](http://www.onkologiisverige.se)