

San Antonio 2022

Den 45:e upplagan av San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) ägde rum 6-10 december 2022 i San Antonio, Texas, USA. Ett flertal intressanta kliniska och translationella studier presenterades samtidigt som viktiga resultat diskuterades av internationella experter.

CDK4/6-HÄMMARE

monarchE: Professor Stephen Johnson från Royal Marsden Hospital i London, UK presenterade en interimsanalys på totalöverlevnad (OS) samt uppdaterade uppföljningen med 4-årsdata från den adjuvanta monarchE-studien som inkluderade 5 637 patienter med hormonreceptorpositiv (HR+) och HER2-negativ (HER2-), högrisk lymfkörtelpositiv bröstcancer. Kombinationsbehandlingen med abemaciclib och endokrinbehand-

ling visade som vid tidigare analyser signifikant förbättrad invasiv sjukdomsfri överlevnad (IDFS) jämfört med endokrinterapi (IDFS 85.8% vs 79.4%, HR=0.664 95% CI: 0.578-0.762, $p<0.0001$) i den totala populationen och i alla utvärderade subgrupper. OS visade ingen signifikant skillnad mellan behandlingsarmarna, men data är fortfarande omogna och längre uppföljning behövs. Den uppdaterade analysen har nu publicerats i JAMA Oncology.

bjöd på intressanta studieresultat och viktiga diskussioner



RIGHT choice: Dr. Yen-Shen Lun från National Taiwan Universitetssjukhus presenterade de primära resultaten från denna fas II-studie som inkluderade premenopausala patienter med HR+/HER2- avancerad bröstcancer med högrisk/aggressiva karakteristiska inklusive visceral kris, snabbt progredierande sjukdom eller symtomgivande icke-visceral sjukdom. 222 patienter randomiserades till första linjens behandling med ribociklib + endokrinbehandling (ET, letrozol eller anastrozol + goserelin) eller kombinationsbehandling med cytostatika (physician's choice). Median progressionsfri överlevnad (PFS) förbättrades signifikant i ribociklib + ET-armen jämfört med cytostatika (24 versus 12.3 månader; HR 0.54, 95% CI 0.36-0.79, $p=0.0007$). Dessutom färre dosreduktioner samt behandlingsrelaterade biverkningar påvisades i ribociklib-gruppen.

PACE-studie: Dr Erica Mayer från Dana-Farber Cancer Institute i Harvard Medical School presenterade data av fulvestrant +/- palbociclib i patienter med

ER+/HER2- metastaserad bröstcancer som progredierade på tidigare behandling med CDK4/6 plus endokrinbehandling. 220 patienter inkluderades i den här fas II-studien. Kombinationsbehandling med palbociklib visade inte någon signifikant förbättring av PFS jämfört med fulvestrant monoterapi (4.6 mot 4.8 månader, HR=1.11, $p=0.62$) efter en median uppföljningstid av 23.6 månader. En tredje arm i studien utvärderade tilläggs effekt av en PD-L1-hämmare (avelumab) till kombinationsbehandlingen med palbociklib och fulvestrant. Lovande, hypotesgenererande resultat visades gällande risken för sjukdomsprogression (HR=0.75, 95% CI 0.47-1.20) samt överlevnad (HR=0.68, 95% CI 0.40-1.15), jämfört med fulvestrant monoterapi, men skillnaderna var statistiskt icke-signifikanta.

ANTIKROPPS-CYTOSTATIKA-KONJUGAT

DESTINY-Breast02: Dr Ian Krop från Yale Cancer Centrum, New Haven, USA presenterade de primära resultaten av den fas 3 DESTINY-Breast02-stu-

dien som inkluderade patienter med metastaserad HER2-positiv (HER2+) bröstcancer som tidigare har behandlats med trastuzumab emtansine (T-DM1). Sammanlagt 608 patienter inkluderades i studien och randomiserades till behandling med antingen trastuzumab deruxtecan (T-DXd) eller treatment of physician's choice (TPC). T-DXd förbättrade signifikant både median PFS (17.8 mot 6.9 månader för TPC; HR = 0.359, 95% CI 0.28 – 0.45, $p<0.00001$) samt OS (39.2 mot 26.5 månader; HR, 0.6575; 95% CI; 0.502-0.860, $p=0.0021$). Dessutom gällande biverkningsprofilen var den totala frekvensen av T-DXd-relaterad interstitiell lungsjukdom 10.4% (grad 1/2: 9.2%).

DESTINY-Breast03: Uppdaterade data av denna fas 3-studie presenterades i San Antonio av professor Sara Hurvitz, från University of California, Los Angeles & Jonsson Comprehensive Cancer Center presenterade och bekräftade de tidigare rapporterna. DESTINY-Breast03 utvärderade effektiviteten av

T-DXd versus T-DM1 som andra linjens behandling för patienter med HER2+, metastaserad bröstcancer som har tidigare behandlats med trastuzumab och taxaner. Behandling med T-DXd visade betydligt förbättrad median PFS (28.8 versus 6.8 månader för T-DM1; HR=0.33, 95% CI 0.26-0.43, $p<0.0001$) efter en längre uppföljningsperiod. Dessutom ledde T-DXd till en signifikant överlevnadsvinst på 36% (HR=0.64, 95% CI 0.47-0.87, $p=0.0037$) över T-DM1 vilket påvisades även i alla subgruppsanalyser. Antal grad ≥ 3 behandlingsrelaterade biverkningar var lika mellan båda armarna och inga allvarliga (grad 4/5) ILD/pneumonit-biverkningar påvisades. Dessa resultat kan vidare etablera T-DXd som standard-of-care i andra linjens behandling för bröstcancerpatienter med HER2+ avancerad sjukdom.

TropICS-02: Professor Hope Rugo från University of California, San Francisco, presenterade uppdaterade samt explorativa analyser från TropICS-02-studien som utvärderade effekten av Sacituzumab Govitecan (en anti-Trop2 antikropp bunden till en topoisomeras-I hämmare) versus kemoterapi hos patienter med metastaserad HR+/HER2- bröstcancer. Den primära analysen presenterades på ASCO 2022 och nu har studien även påvisat en PFS- samt OS-förbättring i sacituzumab govitecan-armen oavsett Trop-2 proteinuttryck.

TRIO-US B-12 TALENT: Dr. Aditya Bardia från Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, presenterade de första resultaten av denna fas 2-studie som utvärderade effektiviteten av neoadjuvant behandling med T-DXd i HER2-low, HR+ bröstcancer. 58 patienter randomiserades till T-DXd +/- anastrozol och objektiv responsfrekvens var lägre i anastrozol-armen (58% versus 68% i kombinationsarmen). Sammantagen var RCB 0/1 frekvensen 15% för patienter i båda grupper, vilket kan leda till vidare utveckling av framtida behandlingsstrategier med T-DXd i tidig bröstcancer.

AKT-HÄMMARE OCH SERD

CAPitello-291: Professor Nicholas Turner från Royal Marsden i London presenterade data från denna fas 3-studie med Capivasertib, en potent, selektiv pan-AKT-hämmare som utvärderades i patienter med HR+/HER2-avancerad bröstcancer som progredierat på behandling med aromatashämmare. Patienter randomiserades till antingen capivasertib + fulvestrant eller placebo + fulvestrant. Median PFS var signifikant längre i capivasertib-armen både för den totala populationen (7.2 vs 3.6 månader; HR=0.60, 95% CI 0.51-0.71, $p<0.001$) samt för patienter med mutationer i AKT signalvägen (sk pathway-altered) tumörer (7.3 vs 3.1 månader; HR=0.50, 95% CI 0.38-0.65, $p<0.001$). Effekten av Capivasertib påvisades i alla sub-

gruppsanalyser inklusive patienter som har tidigare erhållit CDK4/6-hämmare samt vid levermetastaserande sjukdom och läkemedlet kan möjligtvis bli ett lämpligt behandlingsalternativ för patienter med hormonpositiv avancerad bröstcancer.

EMERALD: Dr. Virginia Kaklamani från University of Texas Health Sciences Center, San Antonio, USA, presenterade en uppdatering av fas 3-studien EMERALD som jämförde den selektiva estrogen receptor degrader (SERD) elacestrant versus endokrinbehandling i patienter med avancerad ER+/HER2- bröstcancer. Alla patienter hade tidigare erhållit behandling med CDK4/6-hämmare. Ju längre den tidigare behandlingen med CDK4/6-hämmare hade varit, desto längre var PFS med elacestrant, framförallt i patienter med tumörer som hade mutationer i östrogenreceptor 1-genen (ESR1-mut). Median PFS var 8.6 månader för elacestrant versus 2.1 månader för standard endokrinbehandling i patienterna som hade behandlats i åtminstone 12 månader med CDK4/6-hämmare.

SERENA: Camizestrant, en annan SERD, visade signifikant förbättrad effektivitet jämfört med fulvestrant i postmenopausala kvinnor med avancerad ER+/HER2- bröstcancer som progredierade på tidigare endokrinbehandling enligt SERENA fas 2-studien. Dr Ma-

falda Oliveira från Vall d'Hebron University Hospital & Institute of Oncology i Barcelona, Spain presenterade att median PFS var 7.2 månader för camizestrant 75mg (HR=0.58, p=0.0124) och 7.7 månader för 100mg dosen (HR=0.67, p=0.0161) jämfört med 3.7 månader i fulvestrant-armen. Liknande effekter för camizestrant påvisades i olika subgrupper inklusive patienter med lung- och levermetastaser, ESR1-mut och de som har tidigare behandlats med CDK4/6-hämmare.

ÖVRIGA STUDIER

POSITIVE: Professor Ann Partridge från Harvard Medical School i Boston, USA, presenterade viktiga data av den prospektiva singel-arm POSITIVE-studien (IBCSG 48-14 / BIG 8-13) som utvärderade säkerhet av tillfällig endokrinbehandling (2 år) för att kvinnor med hormonpositiv sjukdom kan bli gravida. Totalt inkluderades 516 patienter (≤ 42 år, med stadium I-III-tumörer som hade erhållit adjuvant endokrinbehandling i 18-30 månader) från 116 olika centra i 20 länder. Studien visade att bröstcancerfria intervaller (BCFI) inte var sämre hos studiedeltagare jämfört med motsvarande population i SOFT/

TEXT-studien som har använts som kontrollgrupp (8.9% respektive 9.2% BCFI-händelser efter 3-årsuppföljning). 74% av patienter i POSITIVE-studien hade åtminstone en graviditet, de flesta (70%) inom 2 år efter behandlingsuppehåll. Dessutom var antalet missbildningar hos fostren mycket låg. Vidare uppföljning pågår och kommande resultat kommer att ha stor betydelse för unga patienter med graviditesönskan efter en bröstcancerdiagnos och behandling.

POLAR: Huvudprövaren Professor Per Karlsson från Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg, presenterade valideringsdata av en gensignatur (POLAR) som ett verktyg att avgöra vilka patienter som kan avstå strålbehandlingen efter bröstbevarande kirurgi. POLAR-signaturen består av 16 gener inklusive proliferation- och immunrelaterade gener och har tidigare utvecklats inom den svenska SweBCG91-RT-studien. Nu validerades signaturen vidare i tre kliniska studier där patienter randomiserats till strålbehandling eller inte efter bröstbevarande kirurgi. 623 patienter med ER+/HER2- och lymfkörtelnegativ bröstcancer inkluderades i den här analysen som visade att patienter med lågt

POLAR-värde har ingen uppenbar vinst av ytterligare strålbehandling gällande risken för lokalt återfall (HR=0.92, 95% CI 0.42-2.02, p=0.832). Interaktionen mellan POLAR och behandling var signifikant och tyder på att gensignaturen är lovande för att identifiera patienter som inte har behov av strålbehandling.

TAILORx: Professor Joseph Sparano från Icahn School of Medicine, Mt. Sinai, New York, USA, presenterade en uppdatering av TAILORx-studien som utvärderat Oncotype Dx-testning hos ER+/HER2-, lymfkörtelnegativ tidig bröstcancer. Efter en medianuppföljning på 11 år för IDFS samt 7.5 år för DRFI hade patienter med recurrence score (RS) 11-25 ingen signifikant nytta av tillägg av cytostatika jämfört med enbart ET både för IDFS (HR=1.08, 95% CI 0.96-1.20) och DRFI (HR=1.11, 95% CI 0.90-1.36). Ett flertal RFI-händelser inträffade efter de första fem åren (RFI: 97% efter 5 år versus 90% efter 12-årsuppföljning). Som tidigare påvisades en signifikant vinst med cytostatika-behandling för patienter ≤ 50 år med RS 21-25 (IDFS 82.4% för cytostatika + ET versus 75% för ET).

IOANNIS ZERDES, MED DR, ST-LÄKARE ONKOLOGI VID TEMA CANCER, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET OCH FORSKARE, INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI-PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET, IOANNIS.ZERDES@KI.SE



THEODOROS FOUKAKIS, ÖVERLÄKARE VID BRÖSTCENTRUM, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET OCH DOCENT, INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI-PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET, THEODOROS.FOUKAKIS@KI.SE

