

# ANTONIS VALACHIS

Docent i onkologi, överläkare vid Universitetssjukhuset  
Örebro

## Modern behandling av spridd bröstcancer



# När kan vi förvänta oss nya behandlingar vid spridd bröstcancer – hur ser forskningsfronten ut?

Antonis Valachis

Docent i Onkologi

Överläkare Universitetssjukhuset Örebro

# Vad vi kommer att diskutera idag

- (Kort om) spridd bröstcancer som begrepp
- Process för godkännande av nya läkemedel
- Behandlingsprinciper och nya behandlingsmöjligheter vid spridd bröstcancer – vad vi förväntar oss i (närmare) framtiden
- Precisionsonkologi; vad det innebär och hur man kan tänka sig som patient

# Spridd bröstcancer

- När en bröstcancersjukdom har spridit sig utanför bröstet och lymfkörtlar i området
- Kronisk sjukdom (med flera behandlingsalternativ)
- Stor variation i hur man svarar på behandlingar
- Målet med behandling vid spridd bröstcancer är att förlänga livet och förbättra livskvaliteten

# Spridningsmönster vid bröstcancer

- Spridning via lymfkörtlar och via blod
- Ofta flera metastaser
- Ofta en lång latensfas (från första diagnosen till spridning)
- Fjärrmetastaser:
  - Skelettet (> 70%); cirka 30% med enbart skelettmetastaser
  - Lever (cirka 30–40%)
  - Lungor (cirka 30%)
  - Lymfkörtlar (fossa supraclav, cirka 10-20%)
  - Hjärna (cirka 10%) – högre vid HER2-positiv bröstcancer, trippelnegativ bröstcancer
  - Hud (< 10%)

# Subtyper av bröstcancer

- Tre subtyper som måste tas i beaktande vid behandlingsval

**Hormonreceptorpositiv:** antihormonell behandling (med eller utan målsökande terapi) eller cytostatika

**HER2-positiv:** anti-HER2 behandling plus cytostatika eller antihormonell behandling

**Trippelnegativ:** immunterapi, cytostatika

- Subtypning har betydelse för information kring spridningsmönster

Hormonreceptorpositiv: skelett och lymfkörtlar är oftare (spridning till inre organer brukar komma senare)

HER2-positiv: större risk för lever-, lung- samt hjärnmetastaser

Trippelnegativ: större risk för lung- samt hjärnmetastaser

- HER2-låg: en markör av betydelse för behandlingsval

# Process för en substans till att bli ett läkemedel



# Nationellt ordnat införande av nya läkemedel





Behandlingsprinciper och nya behandlingsmöjligheter vid  
spridd bröstcancer – vad vi förväntar oss i (närmare) framtiden

# Hormonreceptorpositiv

## Förstahandsval

## Alternativ

## Alternativ

1:a linje

**CDK 6-hämmare<sup>i</sup> +  
aromatashämmare +/-  
GnRH (fulvestrant om recidiv  
inom 12 månader efter avslutad  
adjuvant ET)**

**Aromatashämmare (+/-  
GnRH) alt fulvestrant**  
(om recidiv inom 12 månader  
efter avslutad adjuvant ET) i  
utvalda fall<sup>ii</sup>

**Cytostatika<sup>iii</sup>** vid visceral  
kris<sup>iv</sup> (om CDK4/6-hämmare +  
ET inte kan ges)

2:a linje

**Fulvestrant + CDK 4/6-hämmare** (om ej given tidigare; förstahandsval)

**Fulvestrant +/- alpelisib** (om PIK3CA-mutation)

**Talazoparib** (om gBRCA-mut)

**Cytostatika<sup>iii</sup>** vid visceral kris<sup>iv</sup> eller tecken till primär endokrinresistens<sup>v</sup>

3:e linje

**Trastuzumab deruxtecan** (om progress på 1 linje cytostatika och HER2-låg; förstahandsval)

**Endokrin behandling (+/- everolimus)** (om tidigare bra respons till ET eller ej aktuell för cytostatika)

**Talazoparib** (om gBRCA-mut; förstahandsval för denna grupp)

**Sacituzumabgovitecan** (om minst två tidigare linjer med systemisk beh förutom endokrin; adjuvant räknas med om recidiv < 12 mån)

**Cytostatika<sup>iii</sup>**

Senare  
linjer

**Trastuzumab deruxtecan** (om progress på 1 linje cytostatika och HER2-låg; förstahandsval)

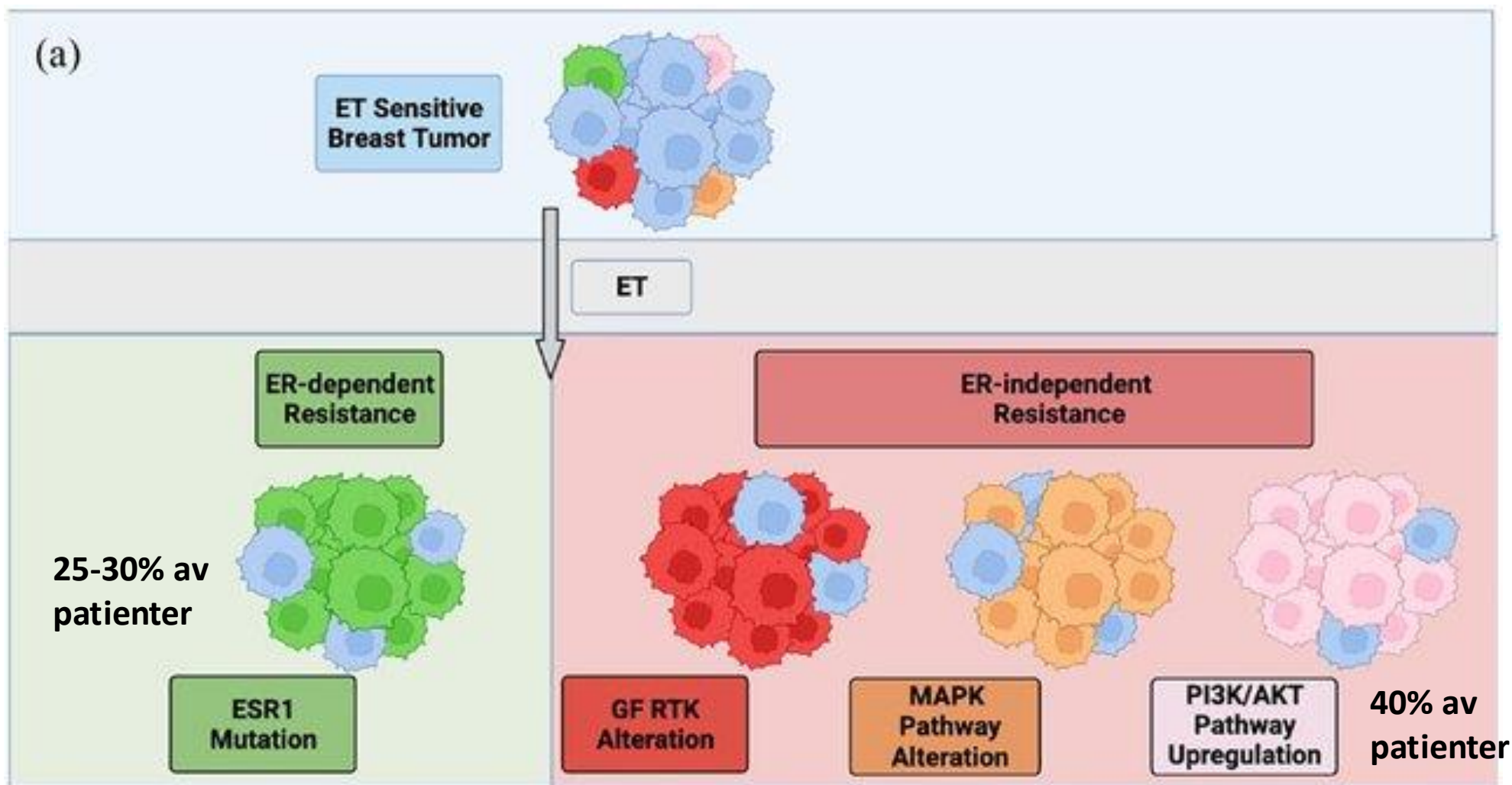
**Sacituzumabgovitecan** (om minst två tidigare linjer med systemisk beh förutom endokrin; adjuvant räknas med om recidiv < 12 mån)

**Endokrin behandling (+/- everolimus)** (om tidigare bra respons till ET eller ej aktuell för cytostatika)

**Talazoparib** (om gBRCA-mut; förstahandsval för denna grupp)

**Cytostatika<sup>iii</sup>**

# Varför cancerceller inte svarar på antihormonell behandling?



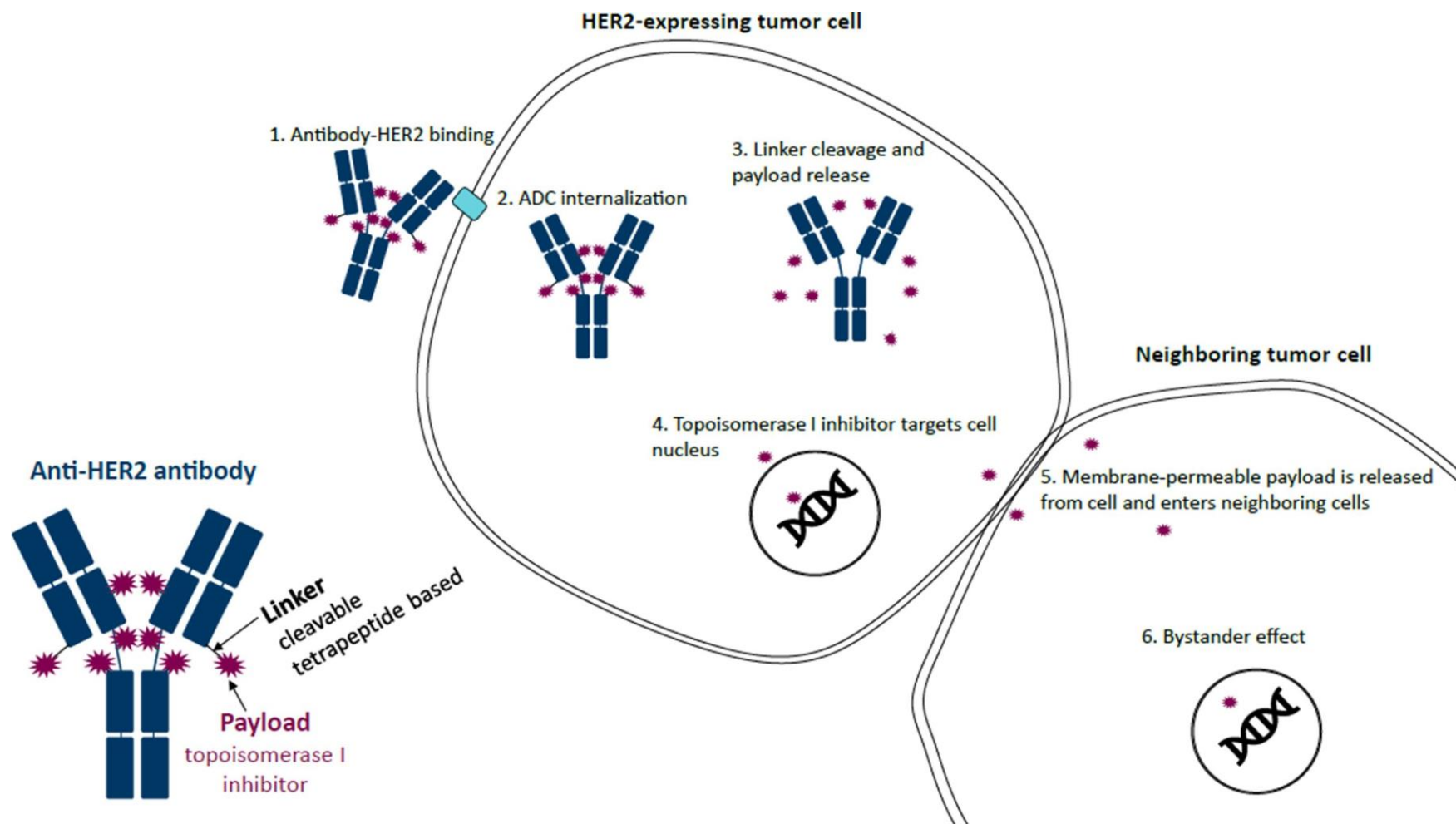
# PI3K-hämmare vid bröstcancer

| Fördelar                                                                                                                     | Nackdelar                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Förbättrad progressionsfri överlevnad som tillägg till fulvestrant jämfört med endast antihormonell behandling (fulvestrant) | Ökad risk för biverkningar (förhöjt blodsocker, diarréer, hudutslag) jämfört med enbart antihormonell behandling            |
| Enkel att administrera (tablettbehandling)                                                                                   | Krävs tätare kontakt med sjukvården                                                                                         |
|                                                                                                                              | Aktuell för en subgrupp av patienter med en specifik genetisk förändring (PIK3CA-genen) som bör testas före behandlingstart |
|                                                                                                                              | Risk för förhöjt blodsocker som ofta är behandlingskrävande (tillfälligt)                                                   |

Rekommendation: kombination av alpelisib + fulvestrant kan övervägas för patienter med PIK3CA-mutation efter progress på antihormonell behandling  
Test för PIK3CA-mutation finns tillgängligt i hela Sverige (via Universitetssjukhus)

# Trastuzumab deruxtekan vid HER2-låg bröstcancer

- HER2-låg; visst uttryck av HER2-receptorer men inte positiv
- Cirka 45–55 % av patienter med bröstcancer
- T-Dxd verkar vara bättre än cytostatika i senare linjer
- Godkänd i Sverige
- Förväntas bli godkänd i tidigare linjer också



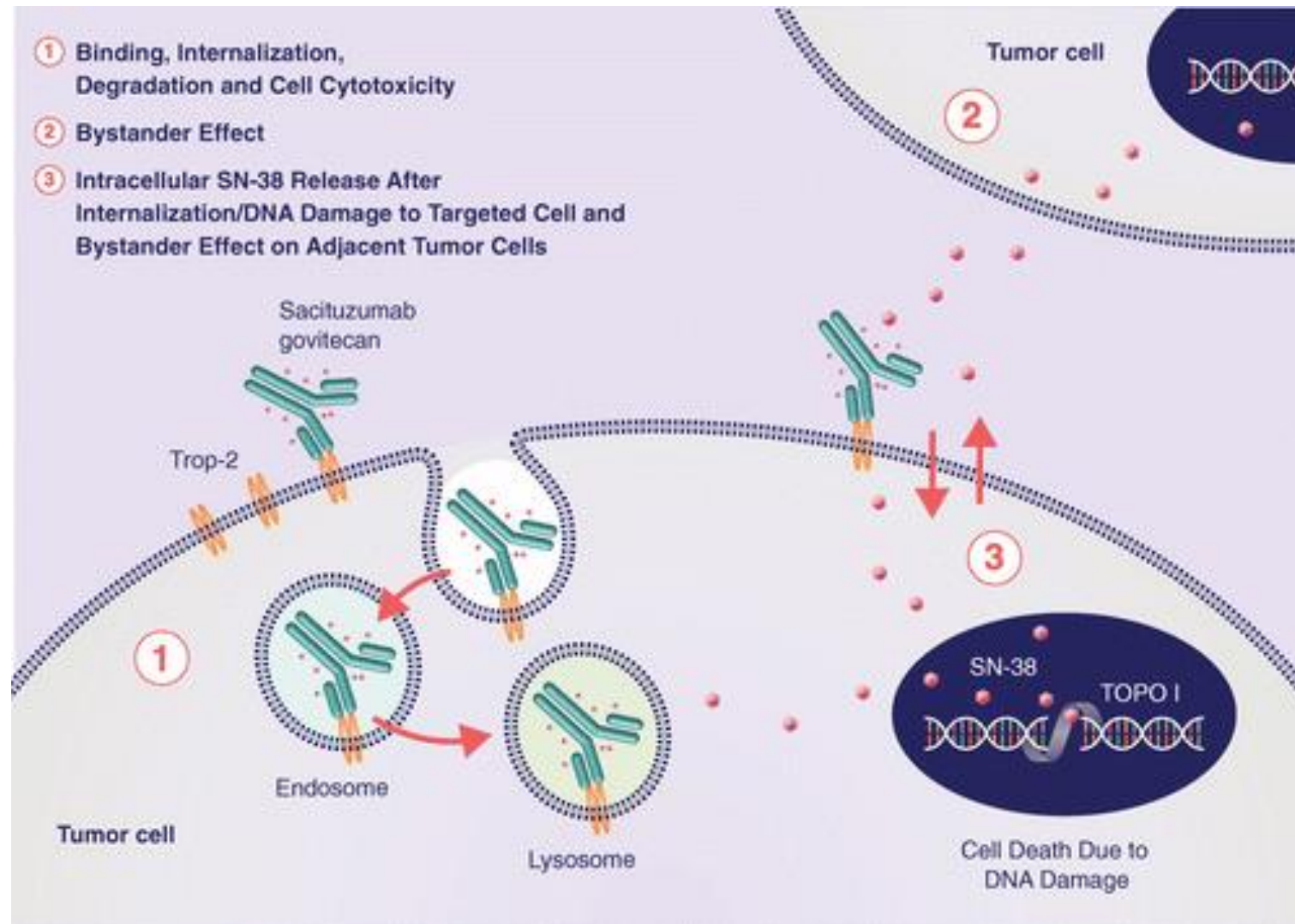
# Trastuzumab deruxtecan vid HER2-låg bröstcancer

| Fördelar                                                                                             | Nackdelar                                                                                                                                           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Förbättrad progressionsfri överlevnad och total överlevnad jämfört med cytostatika vid senare linjer | Aktuell bara för patienter med HER2-låg bröstcancer                                                                                                 |
| Färre biverkningar i jämförelse med cytostatika                                                      | Risk för lunginflammation (enstaka dödsfall har rapporterats i alla studier); viktigt med uppföljning (skiktröntgen) och information till patienter |
| Förväntas bli godkänd vid tidigare linjer också (i stället för cytostatika)                          |                                                                                                                                                     |

Rekommendation: bör ges i stället för cytostatika vid senare linjer (efter minst 1 tidigare cytostatikakur) av HER2-låg bröstcancer  
HER2-analys görs i hela Sverige



# Sacituzumab govitecan vid hormonkänslig bröstcancer



# Sacituzumab govitecan vid hormon känslig bröstcancer

| Fördelar                                                                                             | Nackdelar                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Förbättrad progressionsfri överlevnad och total överlevnad jämfört med cytostatika vid senare linjer | Större risk för vissa biverkningar som nedsatt immunförsvar, diarréer, håravfall |
| Generellt färre biverkningar i jämförelse med cytostatika                                            |                                                                                  |
| Behövs inte något specifikt test                                                                     |                                                                                  |

Rekommendation: i stället för cytostatika efter att man har fått sjukdomsprogress på minst två systemiska behandlingar utöver antihormonell terapi



# Nytt läkemedel: Elacestrant vid bröstcancer – för patienter med ESR1-mutation

| Fördelar                                                                      | Nackdelar                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Förbättrad progressionsfri överlevnad jämfört med fulvestrant i senare linjer | Aktuell för en subgrupp av patienter med en specifik genetisk förändring (ESR1-genen) som bör testas före behandlingstart |
| Enkel att administrera (tablettbehandling)                                    | Testet bör genomföras före beslutet om behandling: blod för analys alt. nytt vävnadsprov                                  |
| Biverkningar som liknar antihormonell behandling                              |                                                                                                                           |

Ej godkänd i Sverige än; vid godkännande kommer den behandlingen att rekommenderas före fulvestrant

Test för ESR1-genen (helst via blod) bör finnas tillgängligt i hela Sverige; det finns inte än så länge

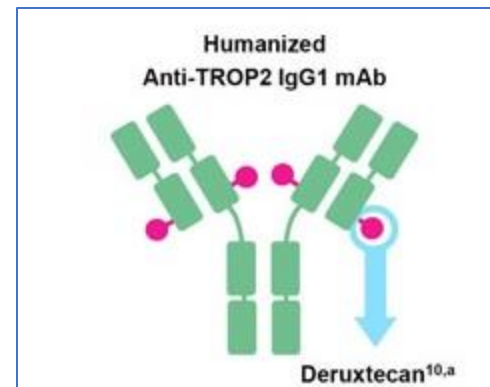
# Nytt läkemedel: Capivasertib vid bröstcancer – för patienter med genetisk förändring i PI3K-signalvägen

| Fördelar                                                                                                                     | Nackdelar                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Förbättrad progressionsfri överlevnad som tillägg till fulvestrant jämfört med endast antihormonell behandling (fulvestrant) | Ökad risk för biverkningar jämfört med enbart antihormonell behandling                                                                   |
| Enkel att administrera (tablettbehandling)                                                                                   | Krävs tätare kontakt med sjukvården                                                                                                      |
| Mindre risk för förhöjt blodsocker jämfört med alpelisib (mediciner siktar på liknande mål)                                  | Aktuell för en subgrupp av patienter med specifika genetiska förändringar (PIK3CA-genen, AKT1, PTEN) som bör testas före behandlingstart |

Ej godkänd i Sverige än; vid godkännande kommer den behandlingen att rekommenderas före fulvestrant (och i stället för alpelisib?)

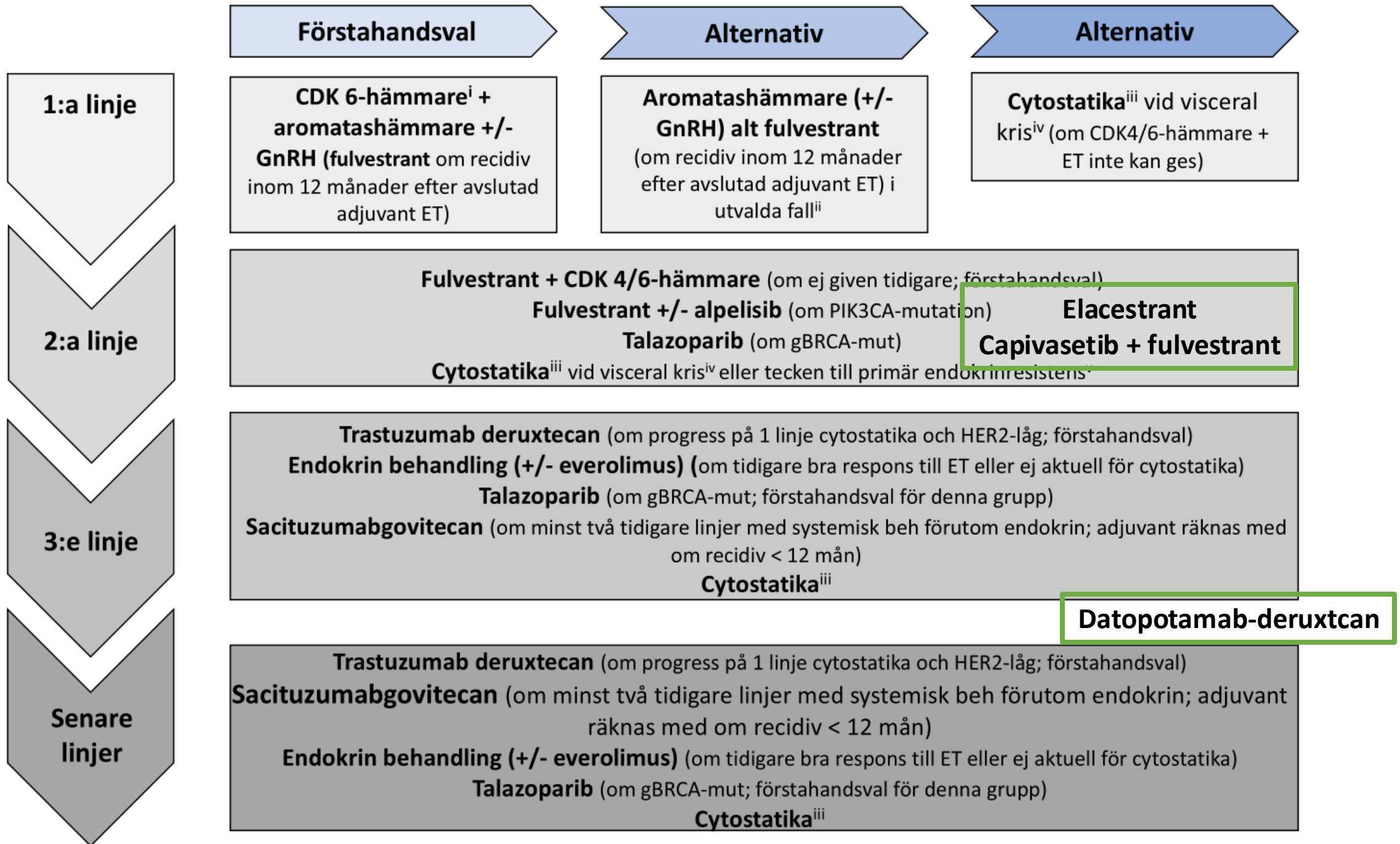
Test för PIK3CA, AKT1, PTEN finns tillgängligt i hela Sverige (via Universitetssjukhus)

# Nytt läkemedel: Datopotamab deruxtecan vid hormonreceptorpositiv bröstcancer



| Fördelar                                                                                                     | Nackdelar                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Förbättrad progressionsfri överlevnad jämfört med cytostatika vid senare linjer (efter 1–2 cytostatikakurer) | Ej godkänd i Europa än (kommer att ta en viss tid innan medicinen är tillgänglig i Sverige) |
| Färre biverkningar i jämförelse med cytostatika                                                              |                                                                                             |
| Aktuell för alla patienter; inget specifikt test behövs                                                      |                                                                                             |

Vid godkännande kommer datopotamab-deruxtecan bli aktuell vid senare linjer i stället för cytostatika



## HER2-positiv



### Förstahandsval

**Taxaner + trastuzumab +  
pertuzumab**

**Trastuzumab deruxtecan**

### Alternativ

**Äldre patienter med  
komorbiditeter: vinorelbin +  
T + P ELLER T-DM1 ELLER ET  
+ T + (P) om ER-positiv**

**Trastuzumab emtansin**  
(om T-Dxd kontraindiceras)

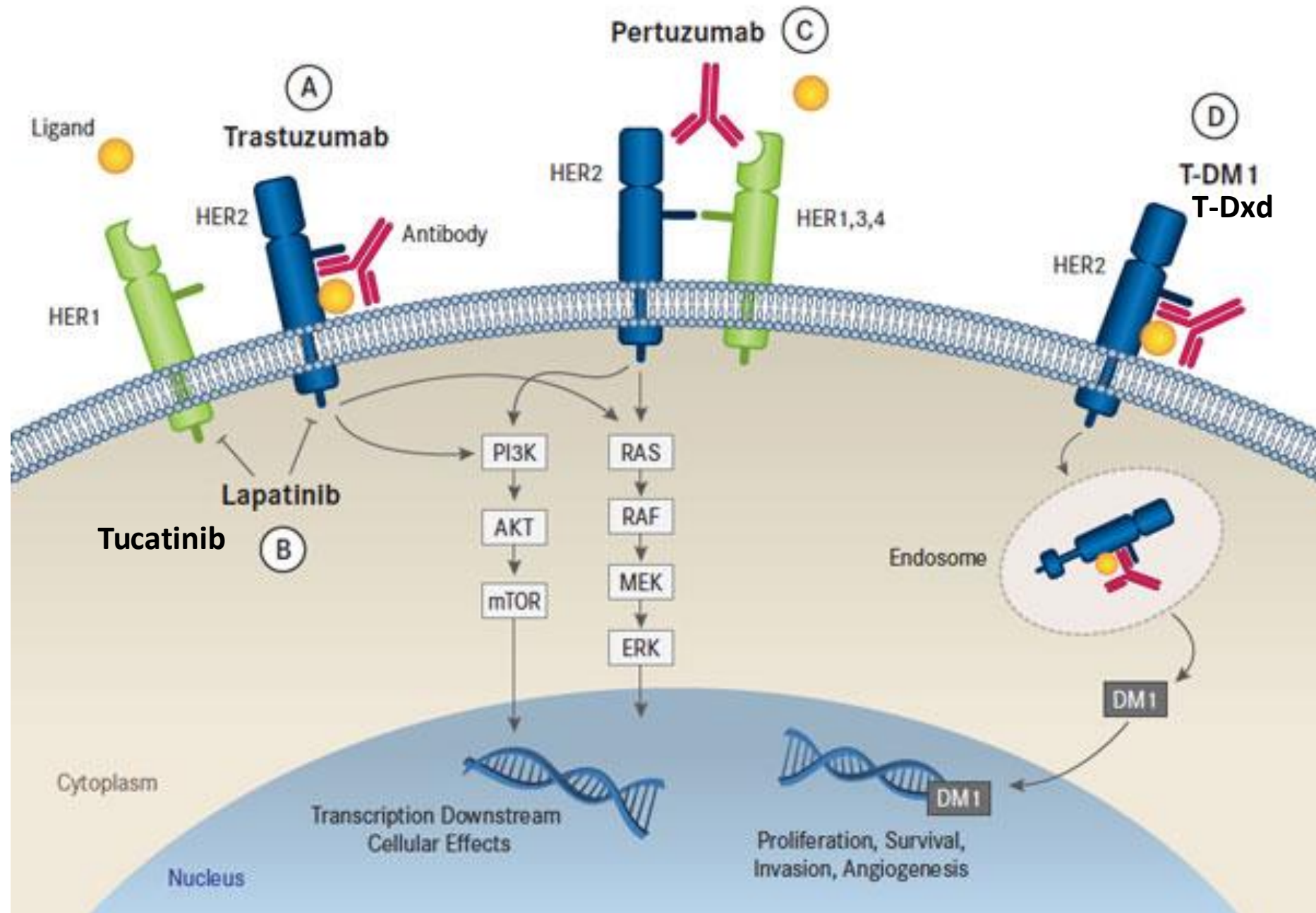
### Alternativ

**Recidiv inom 12 m efter  
avslutad adjuvant  
trastuzumab:  
T + P + cytostatika ELLER  
T-Dxd (om recidiv inom 6  
mån)**

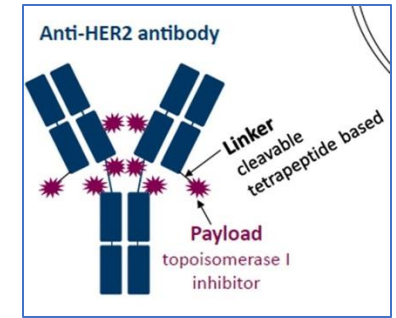
**Trastuzumab deruxtecan** (om ej given tidigare; förstahandsval jämfört med övriga alternativ)  
**Tukatinib + trastuzumab + kapecitabin** (förstahandsval jämfört med trastuzumab emtansin om  
hjärnmetastaser)  
**Trastuzumab emtansin** (om ej given tidigare; för vissa patienter kan övervägas innan trippel kombination)

**Alternativ vid 3:e linje (om ej given tidigare) är förstahandsval**  
**Trastuzumab + andra cytostatika eller antihormonell terapi** (om ER-positiv/HER2-positiv)  
**Trastuzumab + lapatinib**





# Trastuzumab deruxtecan vid HER2-positiv bröstcancer



| Fördelar                                                                                                      | Nackdelar                                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Förbättrad överlevnad jämfört med standardbehandling som 2:a linjens behandling (T-DM1) och som senare linjer | Ökad risk för biverkningar jämfört med T-DM1                                                                                                        |
| 4 av 5 patienter verkar svara med tumörkrympning                                                              | Risk för lunginflammation (enstaka dödsfall har rapporterats i alla studier); viktigt med uppföljning (skiktröntgen) och information till patienter |
| Mycket lovande vid HER2-positiv bröstcancer i andra indikationer: testas i 1:a linje samt efter kirurgi       | Håravfall (1 av 3 patienter)                                                                                                                        |

Rekommenderas till alla patienter med HER2-positiv sjukdom efter sjukdomsprogress på 1 behandlingslinje

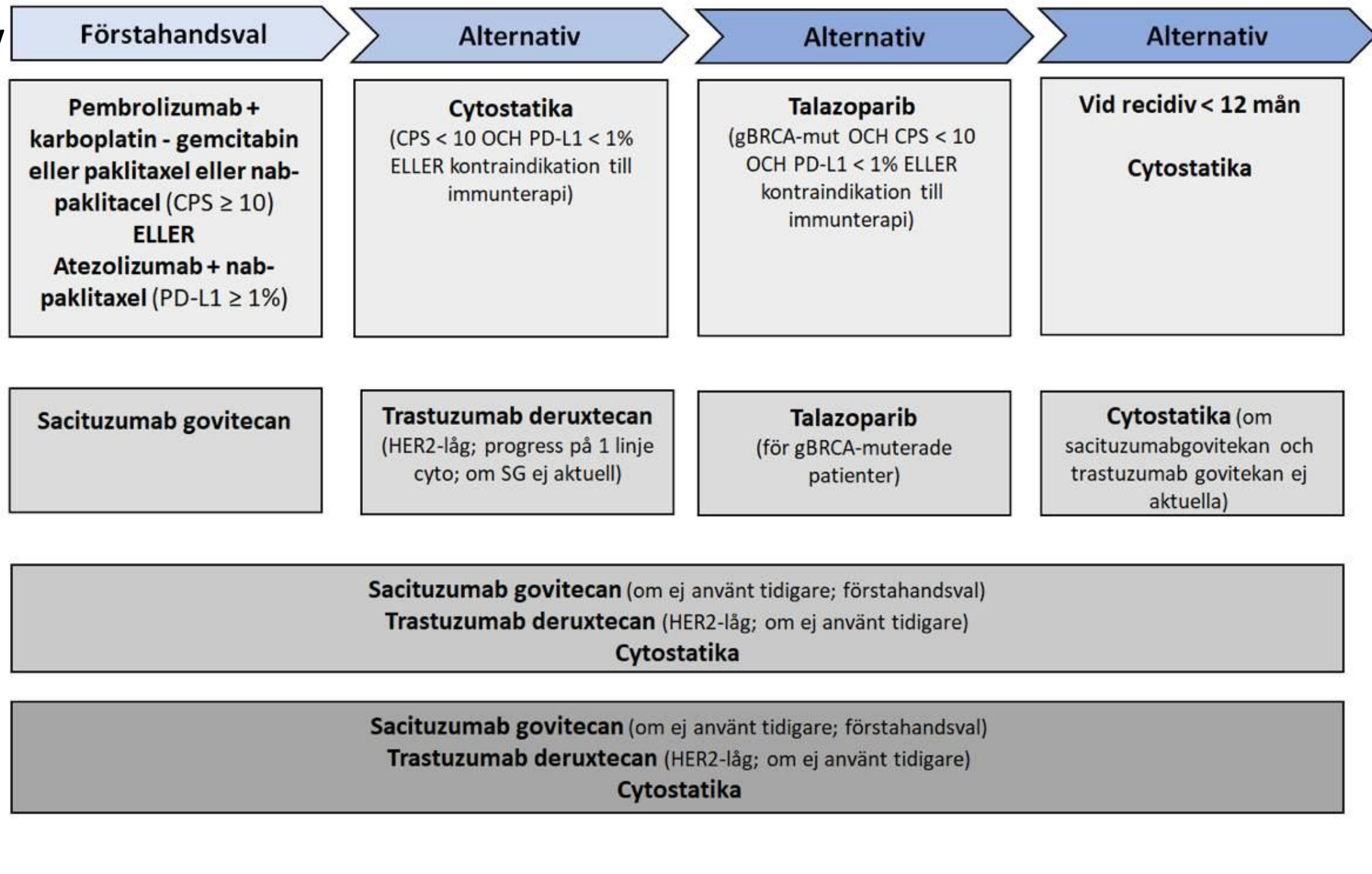
# Tucatinib vid HER2-positiv bröstcancer

| Fördelar                                                                                                    | Nackdelar                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Förbättrad överlevnad jämfört med standardbehandling (trastuzumab + kapecitabin) som 3:e linjens behandling | Ökad risk för biverkningar jämfört med standardbehandling (diarréer, illamående, rodnad i händerna/fötterna, nedsatt aptit) |
| Enkel att administrera (tablettbehandling)                                                                  |                                                                                                                             |
| Effektiv vid hjärnmetastaserad HER2-positiv bröstcancer                                                     |                                                                                                                             |

Rekommenderas till alla patienter med HER2-positiv sjukdom efter sjukdomsprogress på minst 2 behandlingslinjer (efter trastuzumab deruxtecan)

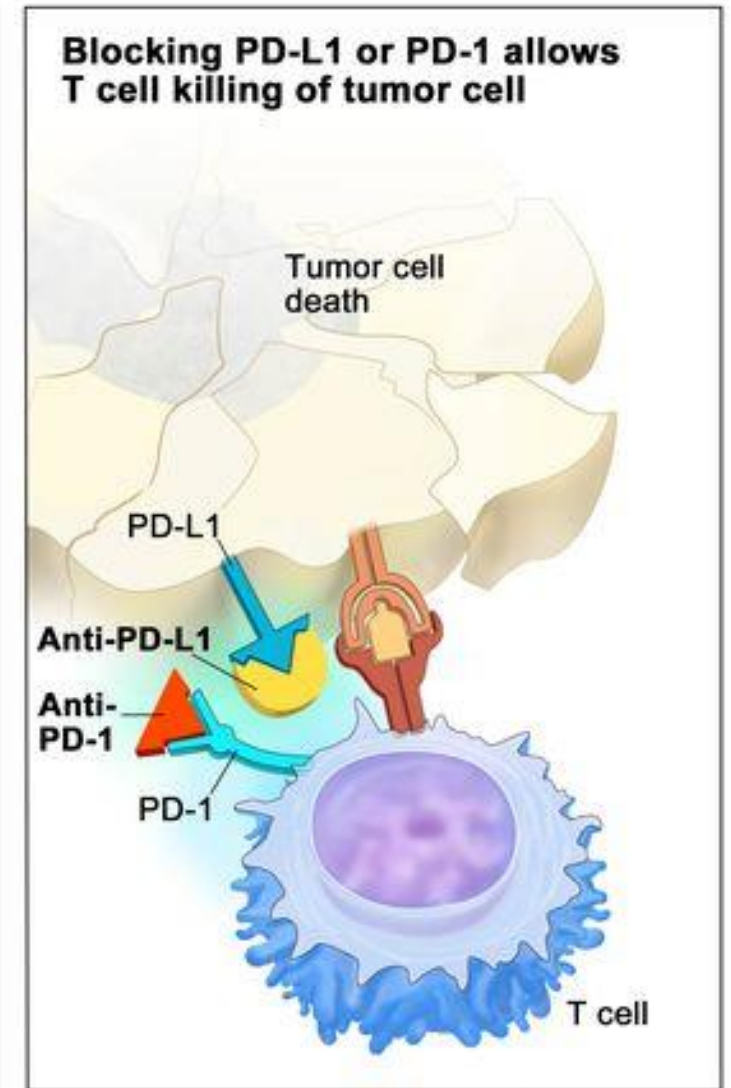
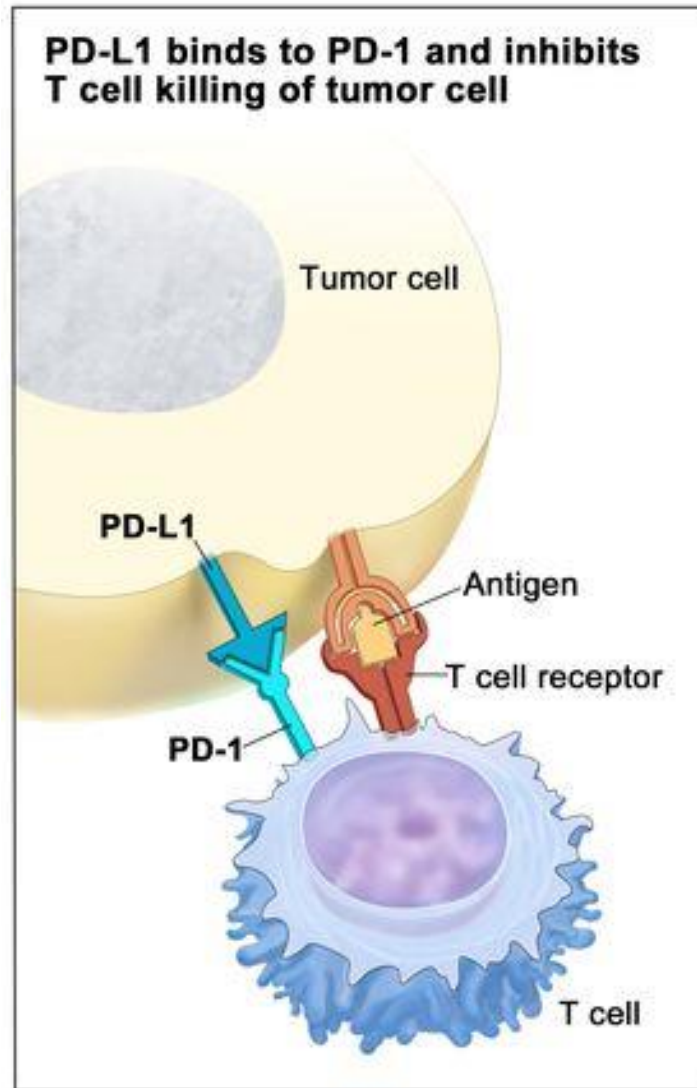


# Trippelnegativ

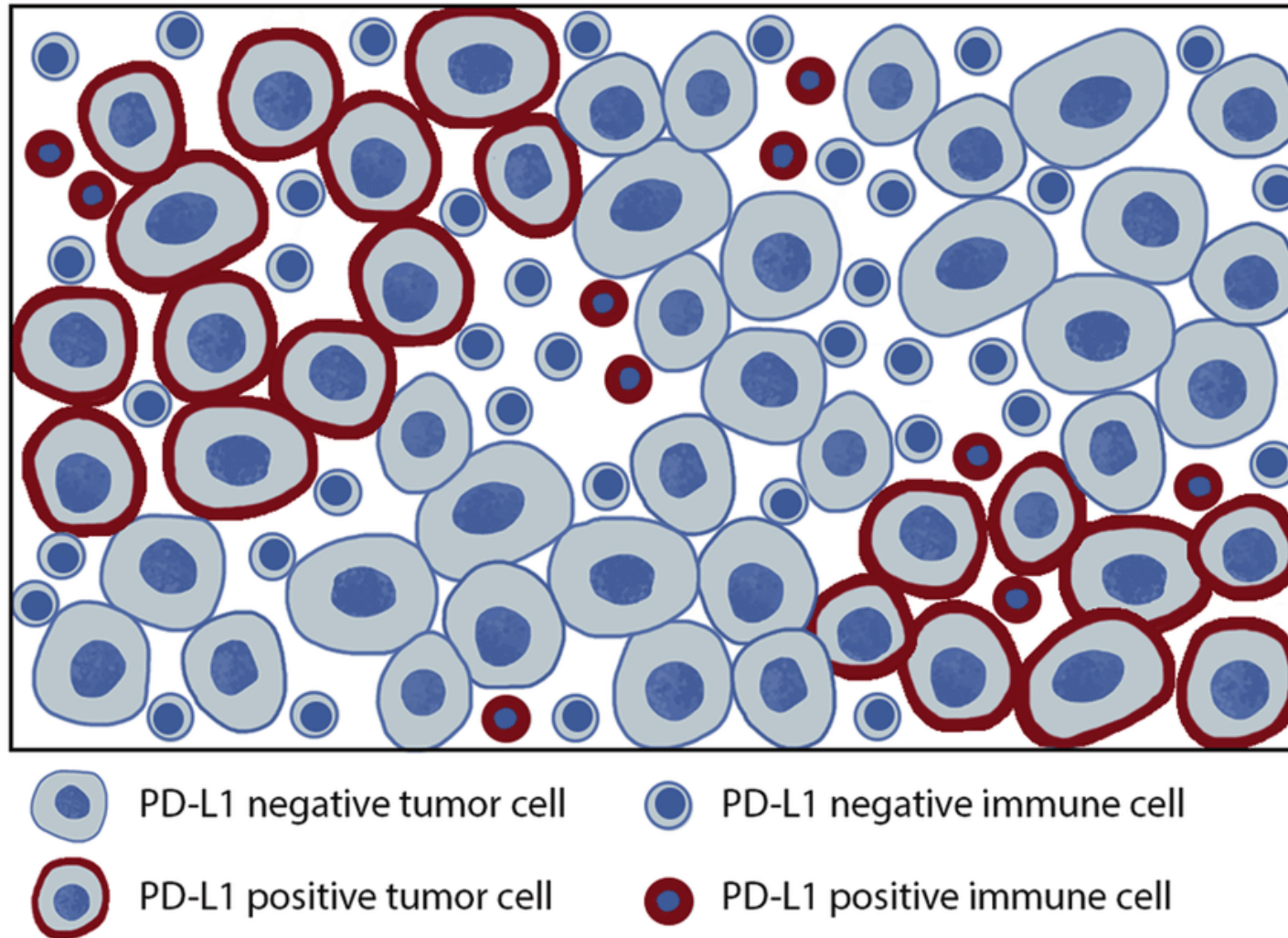


# Immunotherapy for cancer

---



# Vad menar man med PD-L1-positiv sjukdom?



# Immunterapi vid bröstcancer

| Fördelar                                                                              | Nackdelar                                                                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Förbättrad överlevnad som kombination med cytostatika jämfört med bara cytostatika    | Immun-relaterade biverkningar som kräver uppmärksamhet från både patienter och sjukvårdspersonal |
| Möjlighet att få långvariga responser som kan fortsätta även när immunterapi avslutas | Aktuell för en subgrupp av patienter med PD-L1-positiv trippelnegativ bröstcancer                |
|                                                                                       | Risk för försämring av autoimmun sjukdom hos patienter som har en sådan sjukdom                  |
|                                                                                       | Atezolizumab går att använda bara med nab-paklitaxel                                             |

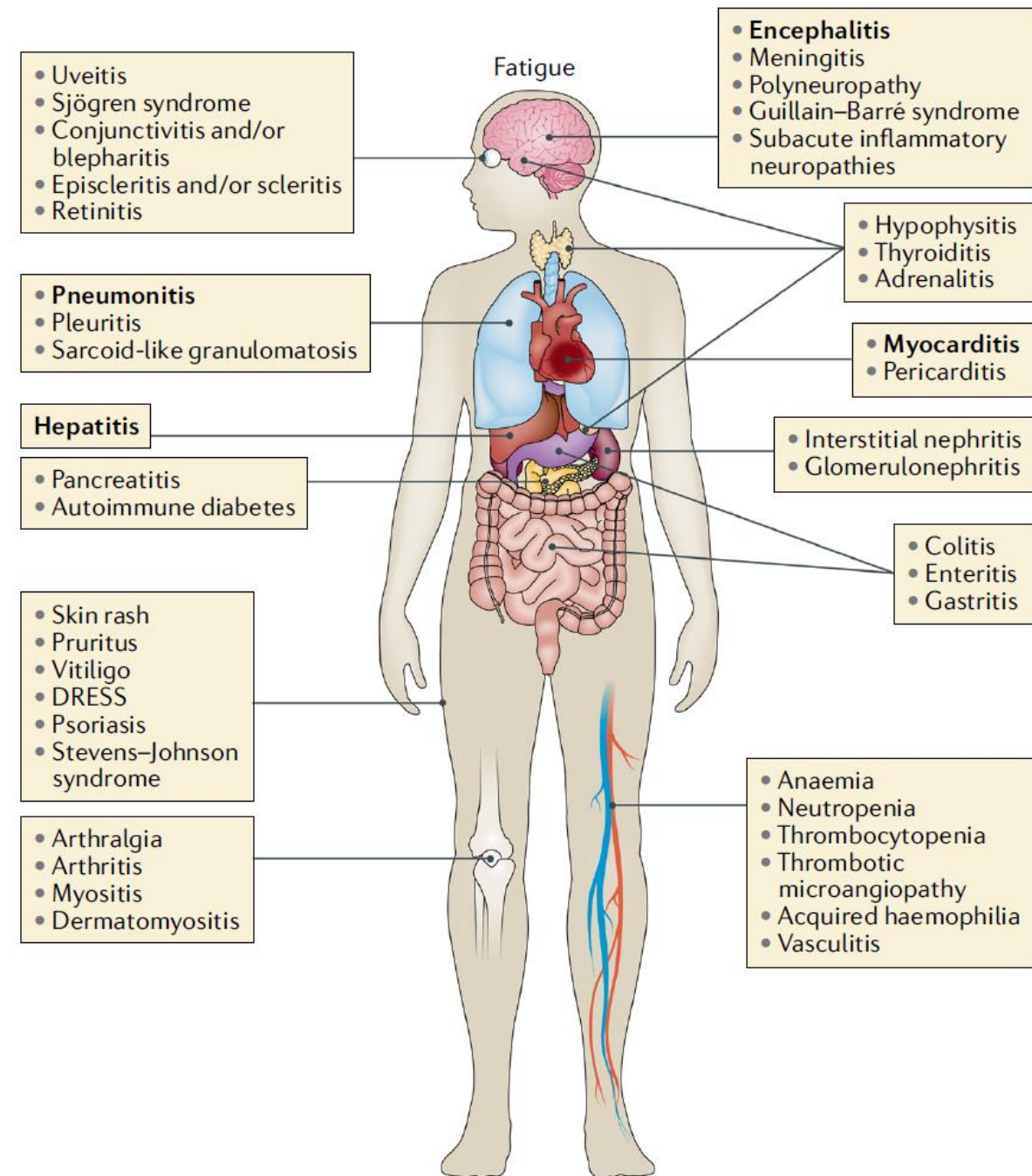
Rekommendation: immunterapi plus cytostatika bör användas som 1:a linjens behandling vid trippelnegativ bröstcancer hos patienter som inte har kontraindikation för immunterapi och bedöms kunna tåla behandlingen

Test för PD-L1-analys för båda läkemedel finns tillgänglig i hela Sverige

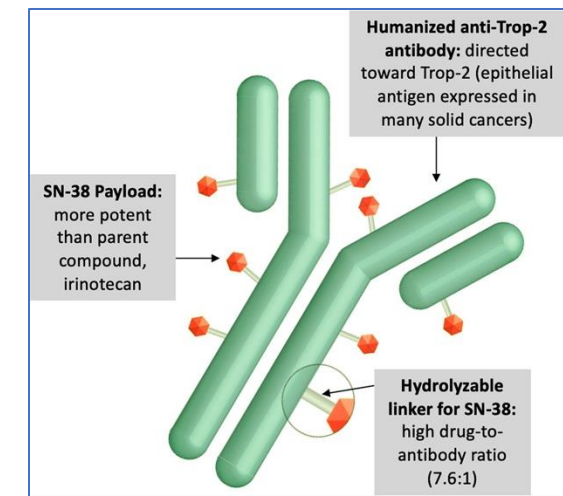


# Biverkningar vid immunterapi

- Cirka 15–20 % av patienter utvecklar grad 2–4 biverkningar
- Skiljer sig från cyto-biverkningar: immunrelaterade biverkningar (autoimmun karaktär)
- Kan komma relativt snabbt efter insättning av immunterapi upp till några månader efter avslutad immunterapi
- Informera noggrant; Upptäck tidigt; behandla rätt



# Sacituzumab govitecan vid trippelnegativ bröstcancer



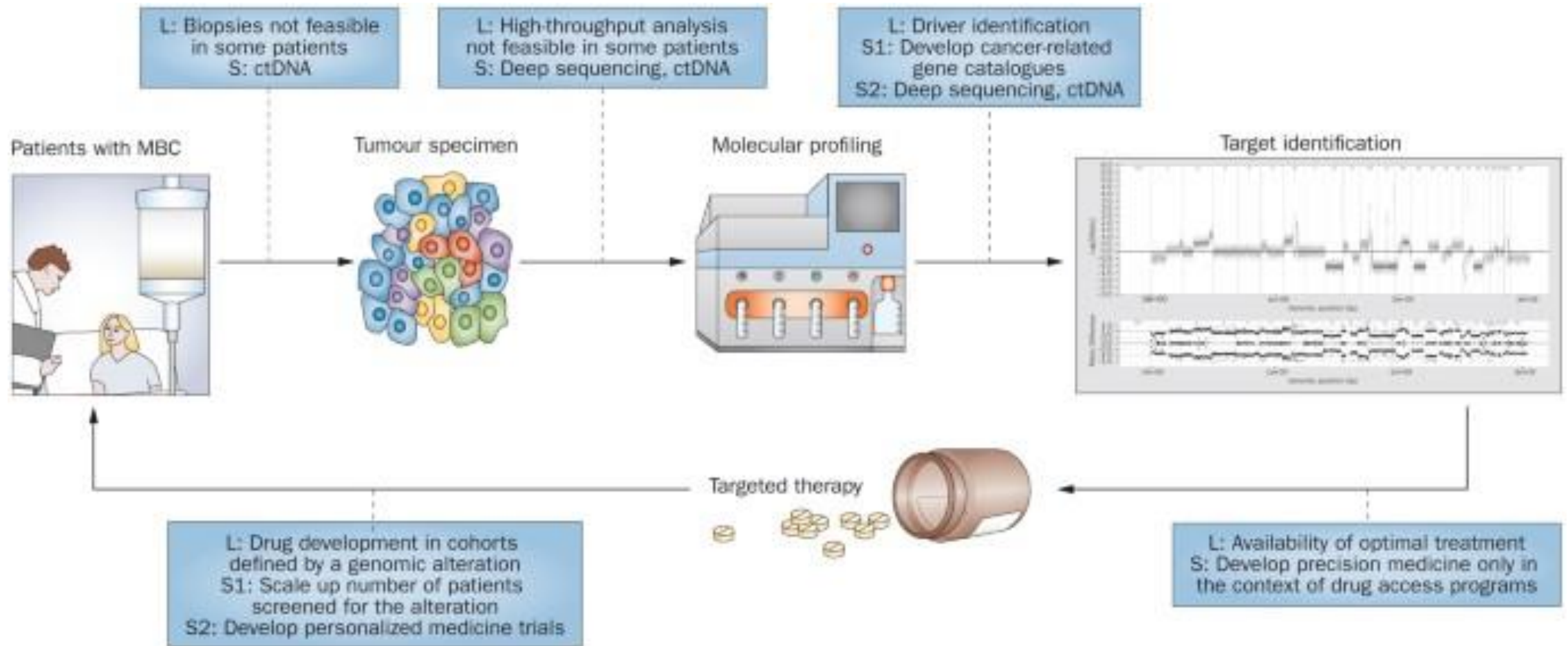
| Fördelar                                                                 | Nackdelar                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Förbättrad överlevnad som 2:a linjens behandling jämfört med cytostatika | Större risk för vissa biverkningar som nedsatt immunförsvar, diarréer, håravfall |
| Verkar kunna fungera när andra typer av cellgifter inte gör det          |                                                                                  |

Rekommendation: rekommenderas som andra eller senare linjens behandling vid trippelnegativ bröstcancer

| Bröstcancersubtyp          | Läkemedel                                    | Indikation                                        | Aktuell i Sverige |
|----------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------|
| ER-positiv bröstcancer     | PI3K-hämmare (alpelisib) för PIK3CA-mutation | Efter minst en linje av antihormonell behandling  | Ja                |
|                            | Elacestrant                                  | Efter minst en linje av antihormonell behandling  | Nej               |
|                            | Capivasertib för PIK3CA/AKT1/PTEN            | Efter minst en linje av antihormonell behandling  | Nej               |
|                            | Trastuzumab-deruxtecan                       | Senare linjer i stället för cytostatika           | Ja                |
|                            | Sacituzumab govitecan                        |                                                   | Ja                |
|                            | Datopotamab deruxtecan                       |                                                   | Nej               |
| HER2-positiv bröstcancer   | Trastuzumab-deruxtecan                       | Som 2:a eller senare linjens behandling           | Ja                |
|                            | Tucatinib                                    | Som 3:e eller senare linjens behandling           | Ja                |
| Trippelnegativ bröstcancer | Immunterapi                                  | Som 1:a linjens behandling i kombination med cyto | Ja                |
|                            | Sacituzumab govitecan                        | Som 2:a eller senare linjens behandling           | Ja                |



# Precisionsonkologi



# Att bemöta patientförväntningar

- Utförlig information till patienter för ett gemensamt beslutsfattande utifrån värdering av risk/nytta
  - Risken att man inte kan identifiera någon genetisk förändring av betydelse är stor
  - Sannolikhet till klinisk nytta kan vara låg trots att det finns en genetisk förändring
  - Resultat kan innebära eventuellt deltagande i en klinisk studie (om sådan finns tillgänglig)
  - Bred genomisk profilering kan identifiera bifynd (ärftliga tillstånd) av betydelse för patienten och familjen

# Hur ser implementering av precisionsonkologi i Sverige?

- GMS560 initiativ för att implementera bred genomisk profilering i hela Sverige (via Universitetssjukhus)
- Olika initiativ för att öka kunskap/kompetens och säkerställa att sjukvården är redo för implementering
- Nationell arbetsgrupp cancergenomik och molekyär patologi (via Regional Cancercentrum i samverkan)
- FOCU.SE studie på gång; en nationell studie för precisionsonkologi i klinisk praxis





Tack för er uppmärksamhet!