

••• immunoterapi



IMMUNCHECKPOINT- MODULERANDE TERAPIER

möjlig-
het vid högmaligna
hjärntumörer?

Ny kunskap om immunterapi visar nu att det är fullt möjligt att inkludera patienter med högmaligna hjärntumörer och bedriva studier även på ett område med hårt drabbade och svårt sjuka personer. Det skriver överläkarna **Michael Bergqvist** och **Stefan Bergström** samt ST-läkaren **Jonas Nilsson** vid Gävle sjukhus. Vilken roll som immunterapi kommer att spela för den här gruppen är svårt att sja om, menar de tre författarna, men de ser med stort intresse fram emot resultaten av kommande studier.

Det har under flera år funnits oklarheter om patienter med högmaligna hjärntumörer har nytta av immunterapi sekundärt till osäkerhet om fri diffusion av celler och molekyler över blod-hjärnbarriären och avsaknad av ett konventionellt lymfdränage¹. Calzascia et al² påvisade i studier av intrakraniella tumörmodeller, att antigener från hjärntumörer kan dräneras från cerebrospinalvätskan in i cervikala lymfkörtlar för att stimulera specifika T-celler. Masson et al³ visade 2007 att dessa kan, efter amplifiering, effektivt migrera in i CNS och döda tumörceller och ett flertal studier har initierats inom vaccinations- och cellbaserade terapier, inom vilka olika angreppssätt studeras för att stimulera immunsystemet att motverka tumörsjukdomen⁴.

En av de behandlingsmodaliteter som har väckt stort intresse inom onkologin är immuncheckpoint-inhiberande behandlingar där det idag finns behandlingsindikationer för ett flertal olika maligniteter^{5,6}. Gällande tumöruttryck av PD-L1, visade Berghoff et al⁷ i ett material bestående av 135 patienter med glioblastom att 88 procent av nydiagnostiserade patienter påvisade ett uttryck av PD-L1 och motsvarande data för reopererade patienter (sekundärt till recidiv) var 72 procent. I en studie av Ndoum et al⁸, baserad på 94 patienter med glioblastom, visade författarna att majoriteten av patienterna (61%) uttryckte >1% PD-L1 positiva

celler samt 38% påvisade > 5% uttryck av PD-L1. I denna studie påvisades även att ett högre uttryck av PD-L1 var korrelerat till sämre prognos.

”Neuroonkologin har till viss del legat efter de ”stora cancerformerna” gällande tillgång till nya behandlingsmodaliteter och när Checkmate 143-studien initierades rönne den därför stort intresse.”

NEUROONKOLOGIN STEGET EFTER

Neuroonkologin har till viss del legat efter de ”stora cancerformerna” gällande tillgång till nya behandlingsmodaliteter och när Checkmate 143-studien initierades rönne den därför stort intresse. I denna studie inkluderades patienter med recidiverande glioblastom. I första delen av studien inkluderades 20 patienter med progredierande glioblastom och randomiserades till:

Nivolumab 3 mg/kg varannan vecka (n = 10) vs nivolumab 1 mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg var tredje vecka (minst 4 doser) följt av ”underhållsbehandling” med nivolumab 3 mg/kg varannan vecka (n = 10).

I den andra delen av Checkmate 143 inkluderades patienter med progredierande glioblastom och 20 patienter inkluderades till behandling med nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg var 3:e vecka (minst 4 doser), följt av ”underhållsbehandling” med nivolumab 3 mg/kg varannan vecka.

Data som presenterades vid ASCO-mötet 2016 av Reardon et al.⁹ påvisade en 12-månaders generell överlevnad för de patienter som randomiserades till nivolumab 3 mg/kg varannan vecka på 40% (95% CI: 12-67). Motsvarande data för de patienter som randomiserades till nivolumab 1 mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg var tredje vecka (minst 4 doser) följt av nivolumab 3 mg/kg varannan vecka var 30% (95% CI: 7-58). Patienterna som randomiserades till behandling med nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg var 3:e vecka (minst 4 doser), följt av nivolumab 3 mg/kg varannan vecka uppvisade en 12 månaders generell överlevnad av 25% (95% CI: 8-48). Gällande den andra delen av studien, bedömningen av treatment related adverse events (TRAEs), förelåg inga grad 3+4-händelser för nivolumab monoterapi i armarna men däremot uppvisade kombinationsbehandling grad 3+4 biverkningar, främst i form av diarré och trötthet (samt även serum lipas-ökning). Tumörutvärdering (Investigator-Assessed Objective Responses Per RANO Criteria) påvisade att ≥40% av patienterna erhöLL stabil sjukdom och en patient i monoterapi nivolumab, erhöLL partiell regress.

I steg två av checkmate 143, inkluderades i en fas III-studie, 340 patienter med recidiverande glioblastom. Dessa patienter randomiserades i förhållande 1:1 till nivolumab 3 mg/kg varannan vecka alternativt, Bevacizumab 10 mg/kg varannan vecka. Data från denna studie presenteras vid WFNOS (World Federation of Neuro-Oncology Societies möte i Zurich den 3-7 maj i år men enligt ett pressmeddelande av data från BMS den 4 april 2017, meddelas att studiens mål, som var att visa förlängd överlevnad för patienter som behandlats med nivolumab vid jämförelse med bevacizumab, ej uppnåddes.

Strålbehandling har visat sig öka antigenpresentationen och gynna en pro-inflammatorisk tumör-mikromiljö. I en preklinisk tumörmodell har behandling med anti-PD1 och stereotaktisk strålning visat en signifikant ökning beträffande överlevnad i kombinationsbehandlingsarmen¹⁰. Angående primärbehandling vid glioblastom (vilket inkluderar strålbehandling samt konkomitant temozolomide¹¹) pågår två studier med nivolumab, checkmate 548 samt checkmate 498. Checkmate 548 är en randomiserad fas II-studie i vilken 320 patienter ska inkluderas och där det finns svenskt studiedeltagande i form av Skånes universitetssjukhus samt Karolinska Universitetssjukhuset. I denna studie testas man om tillägg av nivolumab till strålbehandling med samtidig temozolomid förbättrar överlevnaden för vuxna patienter med nydiagnostiserat glioblastom samt metylerat MGMT. Studien rekryterar fortfarande och om det finns lämpliga patienter rekommenderas kontakt med deltagande studiecentra. I Checkmate 498 planeras 550 patienter att inkluderas och i denna studie, som är en randomiserad öppen fas III-studie där man studerar om strålbehandling med tillägg av nivolumab är bättre än strålbehandling med temozolomid för patienter med nydiagnostiserat glioblastom med ometylerat MGMT. Även denna studie har svenskt deltagande och om det finns lämpliga patienter finns kontaktuppgifter på <http://www.cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/forskning/cancerstudier-i-sverige/studier/checkmate-ca209-498/>

”Strålbehandling har visat sig öka antigenpresentationen och gynna en pro-inflammatorisk tumör-mikromiljö.”

I Keynote 028 i vilken ett flertal tumörentiteter inkluderades i recidiv-situationen (även glioblastom) och erhöLL behandling med pembrolizumab 10 mg/kg varannan vecka (och där inklusionskriterierna påvisade PD-L1 positivitet) redovisade Reardon et al¹² vid SNO-mötet 2016 att de glioblastompatienter som inkluderades påvisade en 6-månaders progressionsfri överlevnad (PFS) av 44%, median progres-

••• immunterapi

sionsfri överlevnad var imponerande 3 månader och medianöverlevnaden var 14 månader i denna begränsade patientpopulation.

LOVANDE RESULTAT

Durvalumab är en monoklonal antikropp som blockerar PD-L1. I NCT02336165 som är en fas II-studie i vilken patienter inkluderats med antingen nydiagnostiserade glioblastom med ometylerad MGMT-promotor (n = 37) (grupp 1), recidiverande glioblastom som ej behandlats med bevacizumab (n=30) (grupp 2) samt recidiverande glioblastom som är bevacizumab-refraktära (n = 17)(grupp 3). I data som presenterades vid SNO-mötet 2016 av Reardon et al¹³ presenterades framförallt data som rörde grupp 2, som behandlades med Durvalumab 10 mg/kg varannan vecka. Data från denna subgrupp påvisade lovande resultat med 6 månaders progressionsfri överlevnad på 20,0% samt median progressionsfri överlevnad var 13,9 veckor.

Sammanfattningsvis förefaller intresset för patientgruppen med högmaligna hjärntumörer att öka och studier med immunterapi visar att det är fullt möjligt att inkludera patienter och bedriva studier inom detta område. Vilken roll som immunterapi kommer att spela för dessa hårt drabbade patienter är i nuläget svårt att sja om men resultaten av kommande studier kommer att bli mycket intressanta att ta del av.

REFERENSER

1. Carson, M. J., Doose, J. M., Melchior, B., Schmid, C. D. & Ploix, C. C. CNS immune privilege: hiding in plain sight. *Immunol Rev* 213, 48-65, doi:10.1111/j.1600-065X.2006.00441.x (2006).
2. Calzascia, T. et al. Homing phenotypes of tumor-specific CD8 T cells are predetermined at the tumor site by crosspresenting APCs. *Immunity* 22, 175-184, doi:10.1016/j.immuni.2004.12.008 (2005).
3. Masson, F. et al. Brain microenvironment promotes the final functional maturation of tumor-specific effector CD8+ T cells. *J Immunol* 179, 845-853 (2007).
4. Reardon, D. A., Wen, P. Y., Wucherpennig, K. W. & Sampson, J. H. Immunomodulation for glioblastoma. *Curr Opin Neurol*, doi:10.1097/WCO.0000000000000451 (2017).
5. Mashima, E. et al. Nivolumab in the treatment of malignant melanoma: review of the literature. *Onco Targets Ther* 8, 2045-2051, doi:10.2147/OTT.S62102 (2015).
6. Keating, G. M. Nivolumab: a review in advanced squamous non-small cell lung cancer. *Drugs* 75, 1925-1934, doi:10.1007/s40265-015-0492-9 (2015).
7. Berghoff, A. S. et al. Programmed death ligand 1 expression and tumor-infiltrating lymphocytes in glioblastoma. *Neuro Oncol* 17, 1064-1075, doi:10.1093/neuonc/nou307 (2015).
8. Nduom, E. K. et al. PD-L1 expression and prognostic impact in glioblastoma. *Neuro Oncol* 18, 195-205, doi:10.1093/neuonc/nov172 (2016).
9. David A. Reardon, J. H. S., Solmaz Sahebjam, Michael Lim, Joachim M. Baehring, Gordana Vlahovic, Timothy Francis Cloughesy, Lewis C. Strauss, Robert Raymond Latek, Prashni Paliwal, Christopher T. Harbison, Alfredo Daniel Voloschin, Antonio Marcilio Padula Omuro. Safety and activity of nivolumab (nivo) monotherapy and nivo in combination with ipilimumab (ipi) in recurrent glioblastoma (GBM): Updated results from checkmate-143. ASCO meeting Abstract 2014 (2016).
10. Zeng, J. et al. Anti-PD-1 blockade and stereotactic radiation produce long-term survival in mice with intracranial gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 86, 343-349, doi:10.1016/j.ijrobp.2012.12.025 (2013).
11. Stupp, R. et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 352, 987-996, doi:10.1056/NEJMoa043330 (2005).
12. Reardon DA, K. T.-M., Frenel J-S, Santoro A., Lopez J, S. D., Siu L, Rodon J, Tamura K & Saraf S, M. A., Stein K, Soria J-C. Results of the phase Ib KEYNOTE-028 multiATIM-35 cohort trial of pembrolizumab monotherapy in patients with recurrent PD-L1-positive glioblastoma multiforme (GBM). SNO meeting 2016 ATIM 035 (2016).
13. Reardon DA, K. T., Dietrich J, Lim M, Dunn G, Gan H., Cloughesy T, C. J., Park A, Macri M, Ryan A, & Ricciardi T, R. V., Venhaus R. Phase 2 study to evaluate the clinical efficacy and safety of MEDI4736 (durvalumab [DUR]) in patients with glioblastoma (GBM): results for cohort B(DUR monotherapy), bevacizumab (BEV) naïve patients with recurrent GBM. SNO meeting 2016 ATIM04 (2016).

MICHAEL BERGQVIST, ÖVERLÄKARE DIVISION OPERATION, SEKTIONEN FÖR ONKOLOGI, CFUG GÄVLE SJUKHUS, ADJUNGERAD PROFESSOR INSTITUTIONEN FÖR STRÅLNINGSVETENSKAPER UMEÅ UNIVERSITET, MICHAEL.BERGQVIST@REGIONGAVLEBORG.SE



JONAS NILSSON, ST-LÄKARE DIVISION OPERATION OCH DIAGNOSTIK, SEKTIONEN FÖR BILD- OCH FUNKTIONSMEDICIN, CFUG GÄVLE SJUKHUS, DOKTORAND VID INSTITUTIONEN FÖR STRÅLNINGSVETENSKAPER UMEÅ UNIVERSITET, JONAS.NILSSON@REGIONGAVLEBORG.SE



STEFAN BERGSTRÖM, ÖVERLÄKARE DIVISION OPERATION, SEKTIONEN FÖR ONKOLOGI, CFUG GÄVLE SJUKHUS, DOCENT INSTITUTIONEN IMMUNOLOGI, PATOLOGI GENETIK, UPPSALA UNIVERSITET, STEFAN.BERGSTROM@REGIONGAVLEBORG.SE

