

BÄTTRE METODER BEHÖVS FÖR ATT FÖRUTSÄGA BEHANDLINGSRESULTAT

– viktig uppdatering om metastaserat melanom på SMR

De senare årens stora framsteg inom melanombehandling, såväl med så kallad targeted therapy (målsökande behandling) som immun-check-point-behandling präglade en stor del av the 13th Annual Meeting med Society for Melanoma Research, SMR, i Boston. Och trots att dagens behandlingar gör att många patienter visar långvarig sjukdomskontroll behövs bättre metoder för att förutsäga terapieresultat.

Den snabba utvecklingen av melanomområdet gör därför dessa uppdaterande möten extra viktiga, skriver professor **Johan Hansson** i en rapport från det senaste mötet som hölls i november 2016.



Vid årets konferens presenterades flera preliminära resultat från kliniska prövningar. Bland annat rapporterade K Flaherty, Boston, USA, från COLUMBUS, en fas 3-studie, att kombinerad behandling med BRAF-hämmaren encorafenib och MEK-hämmaren binimetinib (COMBO450) vid BRAF-muterade stadium IV-melanom hade signifikant bättre effekt på progressionsfri överlevnad (PFS) jämfört med enbart BRAF-hämmare (till exempel HR PFS COMBO 450 vs vemurafenib: 0,56; 95 % CI 0,41–0,71; $p < 0,001$), vilket motsvarar nästen en fördubblad PFS. Även responserna (ORRs) var högre i COMBO 450-gruppen medan biverkningarna var tolerabla. De tidiga resultaten av COLUMBUS-studien bekräftar således resultaten av tidigare studier som COMBI-d, COMBI-v och CoBRIM som samtliga visat att kombinationsbehandling med BRAF- och MEK-hämmare ger bättre resultat än singelbehandling med BRAF-hämmare. Kombinationen av encorafenib och binimetinib är sålunda ett potentiellt nytt behandlingsalternativ vid BRAF-muterat stadium IV-melanom.

Van Tienen och medarbetare, Amsterdam, Nederländerna, visade i en retrospektiv analys av 271 patienter i ett så kallat compassionate use-program av kombinationen dabrafenib (BRAF-hämmare) plus trametinib (MEK-hämmare) att patienter som påbörjat singelbehandling med enbart BRAF-inhibitor och därefter bytt till kombinationen dabrafenib plus trametinib uppnådde

●●● malignt melanom

en hög response rate på 62 % och bra 1–2 års OS på 74 % respektive 53 %. Denna retrospektiva analys talar för att byte från singelbehandling med BRAF-inhibitor till kombinerad BRAF- plus MEK-inhibitor kan löna sig.

sågs sämre effekter i patienter med förhöjda LD-värden, speciellt i gruppen med förhöjning av LD >2 gånger, jämfört med patienter med normalt LD. I samtliga grupper föreföll kombinationen av ipilimumab och nivolumab vara

ling med cobimetinib plus vemurafenib sågs ökad infiltration av CD8-positiva T-celler i tumörer talande för en immunstimulerande effekt. Dessa resultat är uppmuntrande inför kommande större studier med kombination av checkpoint- och BRAF/MEK-hämmare.

”Man fann ett signifikant samband mellan högt BMI och bra terapieffekt hos män, medan något signifikant samband ej sågs bland kvinnor. Den underliggande orsaken till denna positiva effekt av övervikt är ännu oklar.”

POTENTA CHECK-POINT INHIBITORS

Ribas et al, Los Angeles, USA, visade i en fas 1-studie att SD-101, en toll-like receptor 9-agonist, som ges intratumoralt tillsammans med pembrolizumab vid stadium IIIB–IV-melanom tolererades väl utan dosbegränsande toxicitet, med aktivitet hos både behandlingsnaiva patienter och hos patienter som tidigare fått immunbehandling.

GV Long, Sydney, Australien, visade i en retrospektiv genomgång av patienter med inoperabelt melanom eller stadium IV-melanom inom Keynote 006-studien att patienter med resistens vid första linjens pembrolizumab-behandling kan svara på ipilimumab som andra linjens behandling, att respons på pembrolizumab inte kan förutsäga svaret på efterföljande ipilimumab samt att avsaknad av respons på pembrolizumab inte utesluter att patienten svarar på ipilimumab istället. Ingen skillnad i svar på ipilimumab efter pembrolizumab sågs mellan grupperna med höga respektive låga plasma LD-nivåer i denna analys.

POSITIV EFFEKT AV ÖVERVIKT OKLAR

J Larkin, London, Storbritannien, rapporterade en analys av sammanlagt 1 270 patienter som erhållit ipilimumab eller nivolumab eller kombination av båda läkemedlen som första linjens behandling i ett antal randomiserades studier. Resultaten analyserades i relation till LD-värden före behandling. Generellt

mera effektiv än läkemedlen var för sig, både avseende andel patienter som svarade på behandlingen och PFS, progressionsfri överlevnad. Däremot var inte biverkningar av behandling mer uttalade hos patienter med förhöjt LD.

JL McQuade, Houston, USA, rapporterade om en association mellan effekt av PD-1-hämmare och BMI. Tidigare har rapporterats om ett positivt samband mellan terapieffekt med dabrafenib plus trametinib och högt BMI. Man har nu gjort motsvarande analys i en multinationell kohort patienter behandlade med PD-1-hämmare. Man fann ett signifikant samband mellan högt BMI och bra terapieffekt hos män, medan något signifikant samband ej sågs bland kvinnor. Den underliggande orsaken till denna positiva effekt av övervikt är ännu oklar.

FRAMGÅNGSRIK KOMBINATIONSBEHANDLING

RJ Sullivan, Boston, USA, presenterade tidiga data från en klinisk prövning av trippelkombinationen: PDL-1-antikroppen atezollizumab tillsammans med MEK/BRAF-hämmarna cobimetinib plus vemurafenib vid BRAFV600-muterat metastaserande melanom. Toxicitet inkluderade ledvärk, leverpåverkan, illamående, trötthet, hudutslag och fotosensitivitet. Objektiva responser sågs hos 13 av 14 behandlade patienter, varav en komplett remission. Eter en 4 veckors inledande behand-

NEOADJUVANT TERAPI HÖGAKTUELL

Ett koncept som fått ökad aktualitet genom att nya mera effektiva behandlingar introducerats är så kallad neoadjuvant terapi där patienter med stadium III-melanom med hög risk för subklinisk disseminerad sjukdom får preoperativ behandling för att senare opereras för regionala körtelmetastaser. En fördel med denna typ av behandling är att den tillåter såväl klinisk/radiologisk som histopatologisk tidig utvärdering av terapieresultat. Amaria et al från Houston, USA, visade i en prospektiv randomiserad studie vid stadium III och operabelt stadium IV BRAF-muterat melanom att neoadjuvant behandling med dabrafenib och trametinib följt av operation och därefter adjuvant behandling med samma preparat ledde till hög andel, 58 %, patologiskt kompletta remissioner och signifikant förbättrad återfallsfri överlevnad (RFS) jämfört med standard of care (SOC) behandling (det vill säga operation +/- strålbehandling), (HR för RFS vid 12 mån för neoadjuvant/adjuvant behandling vs SOC: 0,017 p<0,0001). Detta oväntat positiva resultat ledde till tidigt avbrytande av studien.

C. Black, Amsterdam, Nederländerna, presenterade OpACIN, en pilotstudie av neoadjuvant behandling med ipilimumab plus nivolumab hos patienter med kliniskt stadium III-melanom med palpabla regionala lymfkörtelmetastaser. Sammanlagt 18 patienter randomiserades mellan preoperativ neoadjuvant behandling med 2 cykler ipilimumab plus nivolumab samt ytterligare 2 cykler efter operation – versus postoperativ adjuvant behandling med 4 cykler av samma läkemedel. Det var vanligt med immunrelaterad toxicitet och endast 2 av 18 patienter kunde fullfölja alla 4 planerade behandlingscykler. Åtta av tio neoadjuvant behandlade patienter visade objektiv tumörrespons och tre av dessa hade patolo-

gisk komplett remission. Denna studie visade att neoadjuvant behandling med ipilimumab plus nivolumab är genomförbar och ger oväntat höga respons-siffror. Studien följs nu upp av en större 3-armad randomiserad studie, OpA-CIN-neo, med olika kombinationer av neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab i syfte att se om toxiciteten kan minskas genom dosreduktioner med bibehållen effekt.

PREDIKTIVA FAKTORER OCH BIOMARKÖRER

Trots att en andel patienter visar långvarig sjukdomskontroll med dagens behandlingar behövs bättre metoder för att förutsäga terapieresultat. Ett antal presentationer tog därför upp analyser av prediktiva faktorer vid behandling av metastaserande melanom. GV Long, Sydney, Australien, rapporterade om en poolad analys av kliniska parametrar i relation till PFS och total över-

levnad (OS) hos patienter som behandlats med dabrafenib i kombination med trametinib i stora fas III-studier. De viktigaste prediktiva faktorerna avseende PFS och OS var LD-nivåer och antal organ med metastaser vid behandlingsstart och dessa faktorer kunde urskilja subgrupper av patienter med betydliga skillnader i både PFS och OS. Även ECOG performance status påverkade signifikant behandlingsresultatet. S. Lim, Sydney, Australien, och medarbetare jämförde plasmaprover från patienter med god respektive dålig respons på kombinationsterapi med ipilimumab och PD-1-hämmare i syfte att identifiera prediktiva faktorer. Proteomikanalyser av plasmaprover tagna före behandling visade ingen signifikant skillnad mellan non-responders och responders. Däremot visade prover tagna tidigt under behandlingen signifikant ökade nivåer av interleukin-6 (IL-6), vilket tyder på att IL-6 kan vara en möjlig markör för att tidigt

”Trots att en andel patienter visar långvarig sjukdomskontroll med dagens behandlingar behövs bättre metoder för att förutsäga terapieresultat.”

Läkemedel har ingen effekt om de inte används rätt – instruktionsfilm är bästa bruksanvisningen

medicininstruktioner.se

- ▶ **Instruktionsfilmer** för **rätt användning** av läkemedel
- ▶ Kostnadsfritt **stöd för vårdpersonal och patienter**
- ▶ Enkelt – **inget inlogg eller lösenord**
- ▶ Även som **APP** – laddas ner gratis på App Store eller Google Play



Beställ kostnadsfria påminnelsekort via info@medicininstruktioner.se

Inom ONKOLOGI finns instruktionsfilmer både för vårdpersonal som administrerar på klinik och för patienter som behandlar sig själva



”Utvecklingen av metoder för så kallade ”liquid biopsies” är ett aktuellt område där man söker finna markörer i blodet som ger information om patientens tumörsjukdom.”

identifiera responders på denna toxiska kombinationsterapi. Resultaten talar också för att analys av sekventiella prover kan vara mer informativt än enstaka provtagningar avseende behandlingsprediktion och monitorering tidigt under behandlingen. I analogi med detta presenterade H Eriksson och medarbetare från Stockholm en analys av ”liquid biopsies” (se nedan) mikro-RNA (miRNA) i extracellulära vesikler i upprepade plasmaprover hos patienter med metastaserande melanom som behandlats med BRAF/MEK-hämmare. Även här sågs att förändringar av uttryck av specifika miRNAs tidigt under behandlingen är kopplade till terapieffekt.

Utvecklingen av metoder för så kallade ”liquid biopsies” är ett aktuellt område där man söker finna markörer i blodet som ger information om patientens tumörsjukdom. Analysmetoder avser identifiering av cirkulerande tumörceller, fritt cirkulerande tumör-DNA, ctDNA och analyser av exosomer och andra extracellulära vesikler. MA Katthak från Perth i Australien visade resultat som talar för att PDL-1 uttryck i cirkulerande tumörceller kan vara prediktivt för effekt av behandling med PD-1 hämmare. E Gray, Australien, visade att ctDNA med specifika mutationer i BRAF, NRAS eller TERT påvisades före terapi med checkpoint-hämmare vid metastaserande melanom och kunde användas för att monitorera behandlingseffekt. E Riviero-Falkenbach, Madrid, Spanien, analyserade förekomst av ctDNA med BRAFV600-mutation och fann att denna korrele-

rade till tumörbörda och att det förelåg en god samstämmighet mellan BRAF mutationsstatus i tumörbiopsier och ctDNA hos samma patienter.

ÖVERSIKT AV PREKLINISKA STUDIER

Ett stort antal prekliniska studier presenterades som syftade till att identifiera nya terapeutiska targets. J Boshuizen, Utecht, Nederländerna, rapporterade om specifika melanomfenotyper med högt uttryck av AXL, ökad invasivitet, lågt uttryck av MITF och resistens mot BRAF/MEK-inhibitorer. Preexisterande AXL-uttryckande kloner kan identifieras i tumörer och dessa selektas under behandling och anrikas i BRAF-inhibitor-resistenta tumörer. En molekyl bestående av en monoklonal antikropp mot AXL konjugerad till den miktrotubuli-hämmande substansen MMAE har utvecklats och kan i kombination med BRAF/MEK-hämmare potentiellt hindra utveckling av resistens.

A Emran, Brisbane, Australien, rapporterade om stress-inducerat resistent tumörceller (induced drug-tolerant cells, IDTCs). Dessa kan utvecklas i olika tumörtyper, inkluderande melanom, genom exponering för cytotoxiska substanser eller näringsbrist. IDTCs är associerade med förändrat metyleringsmönster i histon 3-lysin-aminosyror. Dessa förändringar kan vara av klinisk relevans då de även sågs i humana melanomtumörer från patienter behandlade med targeted therapies. M Fane, Brisbane, Australien, visade data som talar för att uttryck av BRN2 kan driva förmåga till invasion och tumorigeni-

citet hos melanomceller. Effekten är beroende av uttryck av NFIB, vilket i sin tur aktiverar den epigenetiskt verkande faktorn EZH2 och MITF. Detta system aktiveras vid stress som till exempel näringsbrist och hypoxi, alltså tillstånd som motsvarar de som föreligger i tumörer.

KA Flores Olave, Rehovot, Israel, studerade ett nytt koncept för att inhibera den centrala MAP-kinas-signalerings som ofta driver proliferation av melanomceller. Man hade utvecklat flera olika molekyler som förhindrar translokation av ERK1/2 in i cellkärnan och därmed kan hämma tillväxt av BRAF-muterade melanomceller som utvecklat resistens mot BRAF-hämmare. Kandidatmolekyler kommer att testas vidare i prekliniska försök.

Uvealt melanom är en sällsynt tumörsjukdom som skiljer sig biologiskt från hudmelanom och oftare visar spridning till främst levern och även visar andra genetiska förändringar, till exempel förlust av BAP1-tumör-suppressorgen, vilket är kopplat till sämre prognos.

K Brooks, Manchester, Storbritannien, visade i eleganta studier att borttagande av BAP-1-genen med modern CRISPR-teknik gjorde att uveala melanomceller ledde till mer snabbväxande och aggressiva tumörer med ökad metastasering till levern. Detta talar för att BAP1-förlust driver förmågan till levermetastasering och cellerna studeras nu närmare avseende samverkande genetiska förändringar för att bättre karakterisera mekanismen bakom utveckling av levermetastaser.

Sammanfattningsvis ger de årliga SMR-konferenserna utmärkta möjligheter till uppdatering avseende såväl den senaste utvecklingen av kliniska melanomstudier som en överblick av pågående prekliniska studier. Den snabba utvecklingen av melanomområdet gör dessa uppdaterande möten extra viktiga. Nästa årliga SMR-möte äger rum i Brisbane i Australien 18–21 oktober 2017.

JOHAN HANSSON, PROFESSOR VID KAROLINSKA INSTITUTET OCH ÖVERLÄKARE VID KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, JOHAN.HANSSON@KI.SE

