



Lungcancermötet i Tokyo visar på en **molekylärbiologisk**

Den molekylärbiologiska revolutionen för patienter med lungcancer fortsätter. De små men värdefulla steg som tas varje år börjar nu att få efterverkningar i den vardagliga behandlingen av dessa patienter. Det är mycket uppmuntrande, skriver ST-läkaren **Georg Holgersson** och hans medarbetare vid Gävle sjukhus.

Behandlingen av patienter med icke-småcellig lungcancer har under de senaste åren genomgått revolutionerande förändringar. Behandling för dessa patienter inkluderar nu både genetiska analyser och ”targeted therapies” likväl som underhållsbehandling efter första linjens cytostatikabehandling för patienter med avancerad icke-småcellig lungcancer. Immunmodulerande behandling har i studie efter studie visat på förlängd överlevnad och har etablerat sig som en av behandlingsmodaliteterna vid icke-småcellig lungcancer och data från second line-studier med nivolumab har nu påvisat en tre-årsöverlevnad på 16 procent vilket är ett stort steg framåt för denna drabbade patientgrupp.

revolution



Behandling med immunmodulerande terapi kräver analyser av tumöruttrycket av PD-L1 innan behandling med någon av de dominerande preparaten Opdivo (nivolumab) alternativt Keytruda (pertruzumab) kan introduceras. Det föreligger dock frågetecken gällande vilka antikroppar som ska användas samt om det går att standardisera uttrycket. Med syfte att undersöka detta har ett flertal forskare gått samman och bildat blueprint phase II consortium där det även finns svenskt deltagande via Johan Botling i Uppsala. I detta samarbetsprojekt eftergranskar man uttrycket av PD-L1 baserat på tillgängliga kliniska studier. Vid konferensen i Tokyo redovisades resultatet från detta projekt och man fann en relativt god överensstämmelse med tumöruttrycket av PD-L1 och de olika immunhistokemiska markörerna. Däremot förefaller cytologiska preparat mer osäkert och där skiljde sig de olika granskarna åt gällande kvantifiering av uttrycket (PL 03.03 - Blueprint 2: PD-L1 Immunohistochemistry Comparability Study in Real-Life, Clinical Samples.) (ID 7836)).



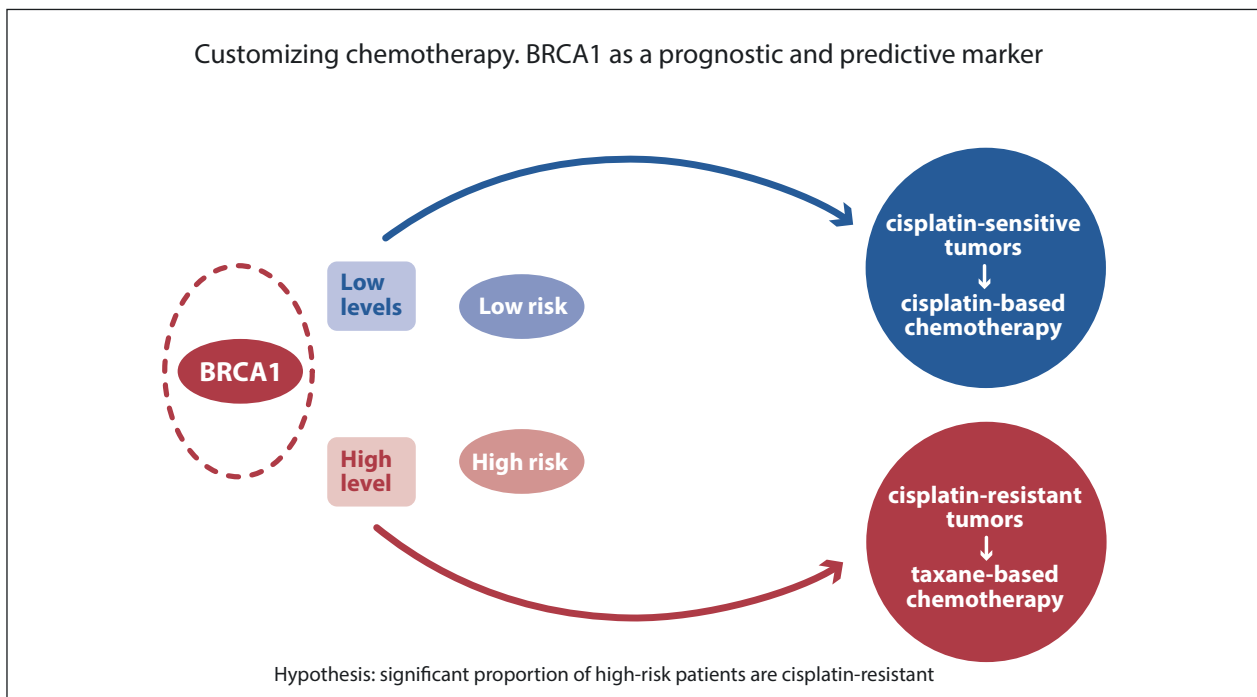
Standardbehandling vid lokalt avancerad icke-operabel NSCLC hos patienter med gott performance status är radio-kemoterapi. PACIFIC-studien är en randomiserad dubbel-blind fas III-studie som jämför PD-L1-hämmaren durvalumab med placebo som konsolideringsbehandling efter behandling av stadium III NSCLC med platinum-baserad radiokemoterapi, utan tecken till progress efter genomgången behandling. I den initiala studien som presenterades i New England Journal of Medicine 2017 inkluderades 713 patienter och randomiserades i 2:1 förhållande (det vill säga 473 erhöill aktiv behandling och 236 placebo). Behandlingen bestod av Durvalumab 10 mg/kg varannan vecka under 1 år alternativt placebo enligt studieprotokoll.

Studien har visat att patienter som har fått durvalumab har haft en median-PFS på 16,8 månader (95 % CI, 13,0 – 18,1) att jämföra med 5,6 månader (95 % CI 4,6 - 7,8) för placebo (p<0,001). Biverkningarna har varit på ungefär samma nivå med grad 3-4 adverse events hos 29,9 % i durvalumab-armen och 26,1 % i placebo-armen.

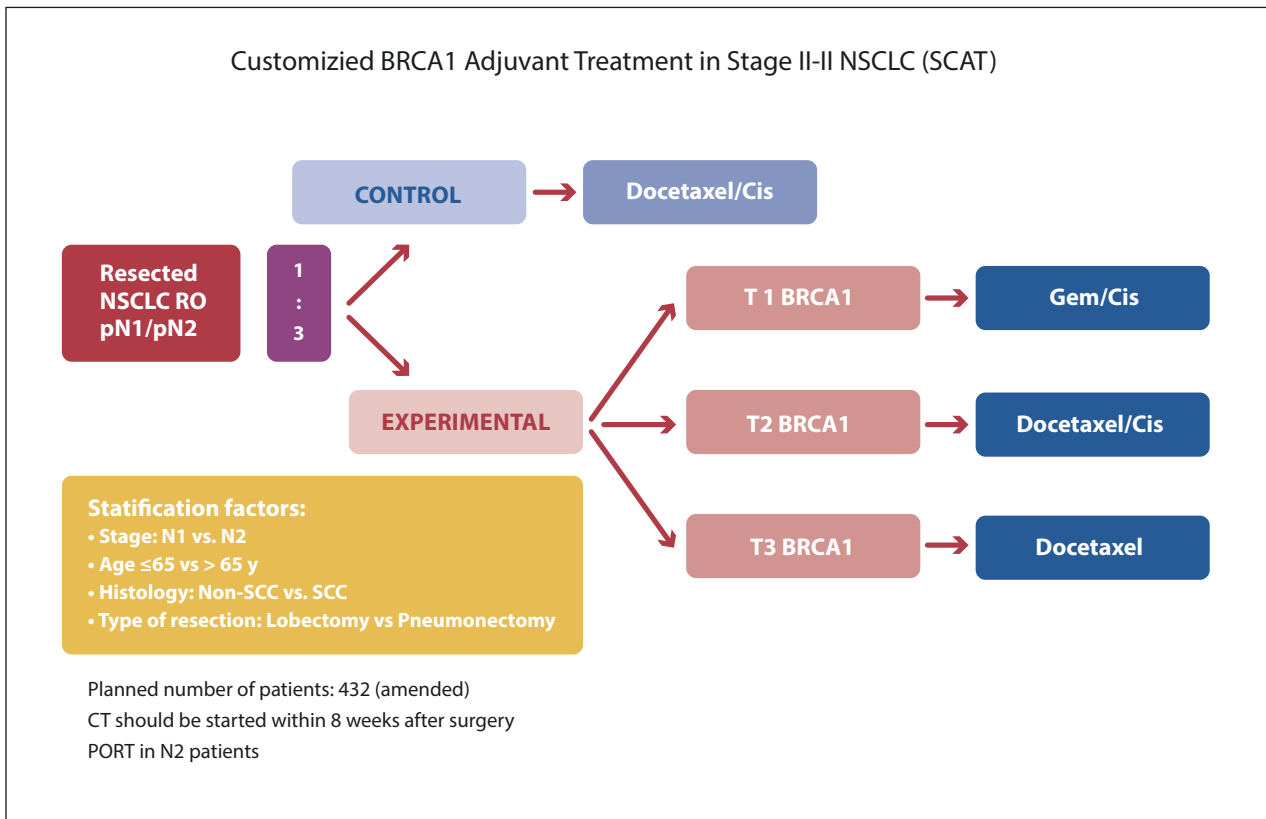
Under konferensen (abstrakt PL 02.02 - Patient-Reported Outcomes with Durvalumab after Chemoradiation in Locally Advanced, Unresectable NSCLC: Data from PACIFIC) presenterades även data angående livskvalitet och fysisk funktionsförmåga som rapporterats av patienterna själva vid baseline samt regelbundet under en uppföljningstid på 48 veckor. Dessa data visade inga signifikanta skillnader mellan durvalumab-gruppen och placebo-gruppen vid baseline. Vidare sågs ingen försämring av livskvalitet eller fysisk funktionsförmåga för någon av grupperna under uppföljningstiden och de förändringar som sågs var minimala. Tillsammans med de data för effekt och toxicitet som redan presenterats förefaller denna behandlingskombination vara av intresse för den här patientgruppen.

BRCA1 och BRCA2 är två tumor suppressor-gener som kodar för proteiner som är inblandade i reparation av dubbelsträngade DNA-skador. Nedärvda mutationer i dessa gener är bland annat associerat med en kraftigt förhöjd risk för kvinnor att utveckla bröstcancer. Man har tidigare kunnat påvisa att tumörceller med höga nivåer av BRCA1 är mer resistent mot cisplatin och i teorin skulle patienter med högt BRCA1-uttryck därmed kunna ha större nytta av behandling med docetaxel.

SCAT-studien (Figur 1) är en randomiserad fas III-studie som har undersökt om det går att anpassa adjuvant cytostatikabehandling efter radikal kirurgi av Igll-positiv (pN1 eller pN2) NSCLC utifrån BRCA1-uttryck i tumören. Patienterna randomiserades till antingen en kontrollarm där de behandlades med docetaxel/cisplatin eller till en studiearm där patienter med lågt BRCA-uttryck behandlades med cisplatin/gemcitabin, patienter med intermediärt BRCA-uttryck behandlades med cisplatin/docetaxel och patienter med högt BRCA-uttryck behandlades med enbart docetaxel (Figur 2).



Figur 1: Rationalen bakom SCAT-studien.



Figur 2: Flödesschema som visar SCAT-studiens upplägg.

Resultaten visade att det inte förelåg någon signifikant skillnad med avseende på OS mellan studiearmen och kontrollarmen (HR 0,95; 95 % CI 0,68–1,29). Patienterna med lågt BRCA1-uttryck hade längre medianöverlevnad (74 månader) än patienterna i kontrollarmen (40,1 månader). Dessa data talar för att högt BRCA1-uttryck är en ogynnsam prognostisk faktor och att det kan vara en värdefull stratifieringsvariabel i framtida kliniska studier (PL 02.04 - SCAT

Ph III Trial: Adjuvant CT Based on BRCA1 Levels in NS-CLC N+ Resected Patients. Final Survival Results a Spanish Lung Cancer Group Trial. (ID 9523))

Avslutningsvis fortsätter den molekylärbiologiska revolutionen för patienter med lungcancer och de sammantagna små men värdefulla steg som tas varje år börjar nu att få efterverkningar i den vardagliga behandlingen av dessa patienter, vilket är mycket uppmuntrande.

GEORG HOLGERSSON, PHD, ST-LÄKARE VID SEKTIONEN FÖR ONKOLOGI, GÄVLE Sjukhus och forskare vid Institutionen för Immunologi, Genetik och Patologi, Uppsala Universitet
 GEORG.HOLGERSSON@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 för Immunologi, Patologi Genetik, Uppsala Universitet,
 STEFAN.BERGSTROM@REGIONGAVLEBORG.SE



MICHAEL BERGQVIST, ÖVERLÄKARE DIVISION OPERATION, SEKTIONEN FÖR ONKOLOGI, CFUG GÄVLE Sjukhus, Adjungerad Professor Institutionen för Strålningsvetenskaper Umeå Universitet,
 MICHAEL.BERGQVIST@REGIONGAVLEBORG.SE

