

## ESMO I MÜNCHEN

# Fokus på behandling med



Hösten 2018 stod München värd för ESMO med cirka 28 000 kongressbesökare på plats i Bayern.

Sammanfattningsvis stod fler behandlingar med nya indikationer samt personalised medicine i fokus för många sessioner. Det presenterades uppdaterade överlevnadsdata för CK-4/6-hämmare med förlängd överlevnad och även immunologisk behandling vid avancerad bröstcancer. Nya studier med efterföljande diskussioner visade att man ska vara betydligt mer behandlingsintensiv i ett tidigt skede vid avancerad prostatacancer.

**P**å GI-området bjöds det på mängder av presentationer och hela 220 postrar. Det blev en hel del fokus på HCC med nya och gamla preparat men med tidiga resultat och framför allt i asiatiska populationer. Återigen inga riktiga kioskvältare, men det är ju förstås spännande att möjliga behandlingar vid denna svårbehandlade sjukdom i avancerat stadium visar på framsteg.

Det visades stort intresse för CheckMate 142-studien där patienter med MSI high vid avancerad kolorektalcancer som behandlades i en fas II-studie med nivolumab och lågdos ipilimumab. Responsraten var drygt 50 procent hos obehandlade patienter och man fann en tydlig platå både vad gäller progression och total överlevnad, men studien har endast ett drygt år i median uppföljning varför man ej kan dra förhastade slutsatser av detta.

ATTRACTION 2-studien vid avancerad ventrikelcancer med nivolumab vs placebo vid tredje linjens behandling har

tidigare presenterats med en blygsam men ändå signifikant median överlevnadsvinst med 5,3 månader mot 4,1 månader för placebo. Vid uppdatering såg man att kurvorna gick isär till fördel för nivolumab med 11 procent överlevare jämfört med 3 procent vid två år. Ett antal patienter är fortfarande i livet men kurvan lutar tyvärr ned med noll.

Vad göra vid progress efter två linjers kemoterapi vid avancerad ventrikel- och cardiacancer? Patienter i den randomiserade TAGS fas III-studien behandlades 2:1 med trifluridine/tipiracil (TAS-Lonsurf) eller placebo. Studien mötte signifikant (HR = 0,69) sitt primära endpoint med 5,7 månaders överlevnad jämfört med 3,6 månader i placebogruppen. Patienterna hade WHO = 0–1 och var i genomsnitt 64 år gamla och de hade tidigare i medeltal erhållit tre linjers tidigare systembehandling. Objektiv response var 4 procent för TAS-behandlade patienter.



# nya indikationer på ESMO



## ANALCANCER – BRIST PÅ STUDIER

Det råder tyvärr brist på randomiserade studier vid analcancer, men vid årets kongress presenterades resultat av en randomiserad multinationell fas II-studie vid avancerad analcancer – InterAACT. Patienter med metastatisk analcancer randomiserades till Cisplatin 60mg/m<sup>2</sup> D1 och infusion 5FU 1 000 mg/m<sup>2</sup> D1-4 var fjärde vecka eller Karboplatin AUC5 D1 och Paclitaxel 80mg/m<sup>2</sup> D1, 8 och 15 var tredje vecka. Patienterna var 61 år i medeltal och de allra flesta i god funktionsklass (WHO = 0-1). Progressionsfri överlevnad (cirka 7 månader) och responsfrekvensen var ungefärligen lika med knappt 60 procent. Dock visade experimentarmen med Karbo/Pac signifikant förbättrad överlevnad med 20 månader jämfört med 12 månader och likaså var biverkningsprofilen till fördel för Karbo/Pac. Denna regim konkluderas av efterföljande discussant som numera standard of care.

## BEGRÄNSAT KUNSKAPSLÄGE

Sist men inte minst presenterades resultaten av den nionde gemensamma nordiska studien – Nordic 9. Medelåldern för patienter med avancerad kolorektalcancer i Sverige är 73 år och hur ska man behandla äldre och mer vulnerabla patienter? Kunskapsläget är för närvarande förhållandevis begränsat. Patienter över 70 år med WHO = 0–2 som bedömdes ej klara av full dos palliativ kombinationscytostatika inkluderades i denna randomiserade fas II-studie. Studien omfattade 161 patienter i Danmark, Sverige, Norge och Finland som fick i Arm A full dos S1 30 mg/m<sup>2</sup> och vid

secondline Irinotecan 250 mg/m<sup>2</sup>. Patienter i Arm B fick 80 procent SOX (Oxaliplatin 100 mg/m<sup>2</sup> och S1 20 mg/m<sup>2</sup>) och vid progress 80 procent SIRI. Det var möjligt att ge Bevacizumab vid första linjen och detta beslutades av prövare före start av behandling. Progressionsfri överlevnad visade signifikant till fördel för kombinationsbehandling (HR = 0.71, p = 0.04), likaså en trend till fördel för kombinationsbehandling vad gäller överlevnad (15,3 m vs 11,5 m, p = 0.22) samt response rate (43 % vs 34 %, p = 0.22). Även biverkningsprofilen var till klar fördel för kombinationsbehandlingen.

Bevacizumab gavs till 28 procent av patienterna och dessa patienter hade en tydlig trend till bättre PFS, OS och response rate, men alltför starka växlar kan ej dras av detta på grund av få patienter och selektionen vilka patienter som fick tilläggsbehandling kan vara betydande.

För att försöka prediktera behandlingsutfall och toxicitet utfördes flera vedertagna geriatriska tester, men tyvärr gav dessa inte något tydligt svar på frågan om vilka äldre patienter som kan dra nytta av behandling.

ÅKE BERGLUND, DOCENT OCH ÖVERLÄKARE,  
UPPSALA UNIVERSITET OCH AKADEMISKA SJUKHUSET,  
AKE.BERGLUND@IGP.UU.SE





# ESMO I MÜNCHEN

## *Bröstcancer – nu på väg in i*



Under den stora presidential-sessionen på lördagen presenterades tre intressanta bröstcancerstudier.

**D**en första, IMPASSION130, bedömdes som steget in i immunoterapi för bröstcancer.

Studien, som presenterades av professor Peter Schmid från Barts cancer institute i London, var en randomiserad studie i första linjen för metastaserande trippelnegativ bröstcancer.

Atezolizumab+nab-paklitaxel jämfördes med enbart nab-paklitaxel och primära end-points var progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS). Atezolizumab är en PD-L1-hämmare och är godkänd för urotelial cancer och lungcancer. IMPASSION130 randomiserade 902 patienter och hazard ratio (HR) för Atezolizumabtillägget var 0.80(CI95% 0.69–0.92) med en mediantid till PFS som ökade från 5.5 månader med bara nab-Paklitaxel till 7.2 månader med Atezolizumabtillägget.

I subgruppen av patienter med PD-L1-uttryck  $\geq 1\%$  var HR 0.62(CI95% 0.49-0.78). Medianöverlevnaden för patienter med PD-L1-uttryck  $\geq 1\%$  var för Atezolizumab-armen 25 månader att jämföras med 15 månader i icke Atezolizumab-armen. Möjligen kan i denna grupp finnas en plåtå i överlevnadskurvan. Längre tids uppföljning behövs dock för att dra sådana slutsatser.

Massimo Cristofanelli presenterade överlevnadsdata från Paloma-3-studien. Denna studie jämförde Palbociclib+Fulvestrant med enbart Fulvestrant, hos patienter med hormonreceptorpositiv och HER2-negativ metastaserande bröstcancer. Studien har tidigare presenterats



# immunonkologin



med god effekt avseende PFS. Tidigare totalöverlevnadsanalyser efter 28 och 112 händelser har inte visat signifikant effekt på överlevnaden. Nuvarande analys efter 310 händelser hade en prespecifierad 1-sidig signifikansgräns på 0.0235 för att justera för tidigare interimsanalyser. Med en medianuppföljning på 44.8 månader noterades nu en medianöverlevnad på 34.9 månader i Palbociclib-armen jämfört med 28 månader utan Palbo. I den stratifierade analysen var  $p=0.043$  och i den ostratifierade analysen var  $p=0.024$  och man nådde därmed inte formellt upp till den prespecifierade gränsvärden för signifikans, även om utfallet var mycket nära den primärt uppsatta signifikansgränsen. En intressant subgruppobservation var att patienter som tidigare svarat på endokrin terapi hade en bättre HR för OS med Palbo (HR 0.72, CI95% 0.55-0.94) än patienter som tidigare inte svarat på endokrin terapi (HR 1.13 CI95% 0.70–1.83). Gruppen som tidigare inte svarat på endokrin terapi kanske istället bör bli aktuella för kemoterapi.

En tredje spännande studie under symposiet var SOLAR-1, som presenterades av Fabrice Andre från Gustave Roussy i Paris. Studien gällde PI3K-hämmaren Alpelisib. Tidigare studier med pan-PI3K-hämmare har visat besvärliga biverkningar men Alpelisib är specifik mot bara alfa-

isoformen av PI3K och har i fas Ib-studier visat god tolerabilitet och viss noterad effekt bland patienter med mutation i PI3K. SOLAR-1, randomiserade 572 patienter med hormonreceptorpositiv och HER2-negativ metastaserande bröstcancer mellan Fulvestrant+Alpelisib eller bara Fulvestrant. Studiekohorten stratifierades beroende på mutationsstatus av PI3K i tumören. Primärt utfallsmått var PFS ibland muterade i PI3K och som ett ”proof of concept” förväntades ingen effekt bland dem med wild-type PI3K.

I gruppen med mutation i PI3K, förlängde Alpelisib mediantiden till PFS med 5.3 månader, från 5.7 månader i kontrollarmen till 11 månader i Alpelisibarmen (HR 0.65, CI95% 0.50-0.85). I gruppen utan mutation i PI3K noterades ingen PFS-skillnad med Alpelisib. Detta tolkades som bevis för verkningmekanismen. De vanligaste biverkningarna med Alpelisib var hyperglykemi (totalt 63%, varav grad 4, 3.9%) och utslag 36% (inga grad 4). Man framhöll att dessa ofta kunde hanteras med dosjustering och i vissa fall understödande medicinering. Man konkluderade att Alpelisib och Fulvestrant kan bli en ny behandlingsmöjlighet hos patienter som sviktat på endokrin terapi och CKK4/6 hämmare.

PER KARLSSON, PROFESSOR OCH ÖVERLÄKARE,  
SAHLGRENKA AKADEMIN OCH SAHLGRENKA UNIVERSITETSSJUKHUSET,  
PER.KARLSSON@ONCOLOGY.GU.SE



# ESMO I MÜNCHEN

## *Ny kunskap påverkar behandling*



Vid 2018 års möte presenterades en del stora studier som kan komma att påverka behandlingspraxis, särskilt för avancerad prostatacancer, där trenden tycks vara mer tidig behandling. Några stora överraskningar bjöds det dock inte på.

**R**edan 2014 presenterades CHAARTED-studien som visade att tillägg av docetaxel (cytostatikum) gav förlängd överlevnad vid kastrationskänslig skelettmetastaserad prostatacancer, vilket ändrade praxis. Tidigare rekommenderades inte ytterligare systembehandling så länge kastrationsbehandling (vanligen med GnRH-analog) höll nivåerna av prostataspecifikt antigen (PSA) nere. Nu fanns indikation för att ge docetaxel tidigare i förloppet; dock var nyttan enbart visad vid stor volym av metastaser. Tre år senare visade LATITUDE-studien liknande effekter med abirateron (utökad hormonell behandling), också som tillägg till kastrationsbehandling, vid högrisk metastaserad prostatacancer.

STAMPEDE, som är ett pågående projekt där stora kohorter av patienter med prostatacancer randomiseras till olika behandlingar, presenterades en ny studie på årets möte (abstract LBA4). 901 patienter med kastrationskänslig skelettmetastaserad prostatacancer randomiserades till att få tilläggsbehandling med antingen abirateron (plus kortikosteroid som alltid ska ges samtidigt) eller placebo. Här sågs en vinst i totalöverlevnad för samtliga subgrupper, men effekten var klart mindre vid lågrisk-/lågvolymssjukdom (3-årsöverlevnad vid lågrisk ökade från 78,0 % till 82,4 %, motsvarande siffror för högrisk: 45,0 % utan och 64,7 %). Studien talar för att utökad systembehandling ska sättas in tidigare än i dag och användningen av abirateron lär öka. Det är dock inte klart exakt när i förloppet medlet ska sättas

in, särskilt då användningen nu kan bli mångårig, eller hur docetaxel och abirateron ska kombineras eller växlas.

### STRÅLBEHANDLING I FOKUS

En annan randomiserad studie från STAMPEDE som också presenterades undersökte effekten av strålbehandling mot enbart prostata vid prostatacancer med skelettmetastaser (abstract LBA5). 2 061 patienter randomiserades till antingen enbart gängse systembehandling (kastrationsbehandling, eventuellt med tillägg av docetaxel) eller systembehandling och strålbehandling. Här gavs 6 Gy × 6, en fraktion per vecka eller 2,75 Gy × 20, fem fraktioner per vecka, till enbart prostata trots känd spridning till andra lokaler. Primär endpoint var totalöverlevnad, där någon skillnad inte sågs mellan grupperna. I en förplanerad subgruppsanalys sågs dock vinst för strålbehandling vid låg volym av metastaser. I den subgruppen (819 patienter) var skillnaden 3,6 månader i medianöverlevnad. Dessutom var risken för svåra lokala symtom mindre efter strålbehandling, även om den totala förekomsten av lokala besvär var större, åtminstone i början. Någon säker förklaring till varför överlevnaden förbättrades, trots kända kvarlämnade metastaser, gavs inte, men troddes bero på antingen minskad tumörbörda eller aktivering av immunförsvaret (abskopal effekt). Studien talar för att vissa patienter med spridd prostatacancer bör få strålbehandling mot prostata. Om detta då bör ske snart efter diagnos eller om man bör vänta



# av avancerad prostatacancer



till progress för att undvika överbehandling besvarar inte studien. Inte heller säger studien något om värdet av strålbehandling mot lymfkörtlar eller skelettmetastaser.

Radium-223-diklorid är ett radioaktivt medel som används mot skelettmetastaser vid prostatacancer. Den aktiva substansen radium-223 anrikas i skelettmetastaser och avger  $\alpha$ -strålning. Tidigare har ALSYMPCA-studien visat att medlet ger fördröjd tid till symtom från skelettmetastaser och förlängd totalöverlevnad, givet som tillägg till kastrationsbehandling.

## SKA INTE GES SAMTIDIGT

I den nya studien ERA 223 jämfördes radium-223-diklorid mot placebo hos 806 patienter under behandling med kastration + abirateron + kortikosteroid (abstract LBA30). Här fanns ingen säker skillnad i totalöverlevnad, men en trend till sämre utfall med radium-223. Dessutom sågs fler frakturer med radiumbehandling, i och utanför skelettmetastaser. Skelettstärkande behandling minskade antalet frakturer, men radiumbehandling fortfarande mer än fördubblade risken. Studien visar att abirateron och radium-223 inte ska ges samtidigt, men ändrar inte praxis i övrigt.

Det presenterades på kongressen längre uppföljningsdata från GETUG-12, som är en studie av neoadjuvant cytostatikabehandling av högriskprostatacancer utan fjärrmetastaser (abstract 7910). Patienterna fick olika typer av botande behandling, men de allra flesta genomgick strålbehandling efter lymfkörtelutrymning. Samtliga stod på kastrationsbehandling från tre månader före kurativ behandling och i totalt tre år, vilket är vedertaget vid strålbehandling av högriskprostatacancer. Experimentarmen fick dessutom docetaxel och, det i dag knappast använda, estramustin före kurativ behandling. Vid 12-årsuppföljningen syntes

fortfarande ingen skillnad i totalöverlevnad eller i fjärrmetastasfri överlevnad, men en liten vinst i återfallsfri överlevnad. Studien ger inget stöd för cytostatika vid kurativ behandling av prostatacancer.

## SPRIDD NJURCANCER – NYA STUDIER

För spridd njurcancer presenterades flera studier med olika läkemedelsregimer oftast jämförda med tyrosinkinashämmaren sunitinib, som kanske inte längre är bästa etablerade behandling. I flera presentationer rekommenderades en kombination av två antikroppar med immunstimulerande effekter: CTL-4-hämmaren ipilimumab och PD-1-hämmaren nivolumab. Denna kombination har dock den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA vägrat att godkänna, då effekten inte ansetts visats vara bättre än med nivolumab ensamt.

En ny kombinationsbehandling redovisades i studien JAVELIN Renal 101, där PD-L1-hämmande och därmed immunstimulerande antikroppen avelumab kombinerades med tyrosinkinashämmaren axitinib, som binder till tillväxtfaktorsreceptorer, med återigen sunitinib som kontroll (abstract LBA6). Några överlevnadsdata fanns ännu inte, men skillnaden var påtaglig i progressionsfri överlevnad, både för hela patientpopulationen och, mer uttalat för de med PD-L1-positiva tumörer. Studien kan komma att etablera en ny standard för behandling av spridd njurcancer, åtminstone om överlevnadsdata ger lika tydligt utslag. Dock pågår många studier med andra kombinationer som kanske visar sig vara ännu bättre.

DAVID KUDRÉN, SEKTIONEN FÖR ONKOLOGI, VO BLOD-  
OCH TUMÖRSJUKDOMAR, AKADEMISKA SJUKHUSET,  
DAVID.KUDREN@AKADEMISKA.SE

