

FOKUS LUNGCANCER PÅ ASCO



Nu fortsätter immunterapi

Under årets ASCO-möte presenterades 477 vetenskapliga arbeten inom lungcancerområdet som täckte allt från basal biologi till randomiserade studier. Mötet hölls i Chicago och var mycket välbesökt med mer än 45 000 delegater från hela världen, varav cirka 25 från Sverige. Här refereras de mest intressanta presentationerna inom lungcancerfältet av överläkare **Michael Bergqvist**, Gävle sjukhus, och **Lisa Villabona**, ST-läkare vid Karolinska Universitetssjukhuset.



att förbättra överlevnaden

Ur lungcancerperspektiv presenterades ett antal studier avseende neoadjuvant immunterapi som uppvisade imponerade responser, men även en uppdatering av PACIFIC-studien som ytterligare belyser överlevnadsvinsten med denna behandling. Nedan återfinns ett antal av de studier som författarna, helt enligt egen bias, valt ut ur det stora urvalet.

NEOADJUVANT BEHANDLING:

Kwiatkowski och kollegor (abstrakt 8503) studien LCMC3.

I denna undersöktes neoadjuvant atezolizumab och inkluderade patienter genomgick initialt en extensiv basalutredning inkluderande PET samt MRT hjärna och följaktligen insamling av tumörmaterial. Inkluderade 101 patienter uppvisade tumörstadiet IB-IIIIB och genomgick initialt 2 kurer med atezolizumab följt av ånyo PET CT samt MRT hjärna och blodinsamling varefter kirurgi genomfördes och ytterligare tumörvävnad och blodprover insamlades. Därefter adjuvant cytostatikabehandling (och insamling av blodprover efter avslutad behandling) och även möjlig adjuvant ate-

zolizumab under 12 månader förelåg även i studieupplägg. Vid progress genomgick patienterna ånyo insamling av tumörvävnad samt blodprovinsamling. Studien syftade till att korrelera en mängd olika faktorer till MPR (mikroskopisk patologisk respons (som definierades som $\leq 10\%$ levande tumörceller)). Författarna visade vid interimsanalysen (som presenterades detta år) att MPR ej korrelerades till vare sig PD-L1-uttryck eller till tumour mutational burden (TMB), och att det ej förelåg signifikanta associationer mellan olika genuttryck och MPR. Kliniskt svarade dock patienter bra på behandlingen och 5 % uppvisade vid kirurgi komplett patologisk respons och 19 % MPR vilket måste ses som lovande, något som ytterligare stegrar förväntningarna på kommande IMpower030-studien.

NEOSTAR-studien i vilken 44 patienter med stadium I-IIIa randomiserades mellan neoadjuvant nivolumab 3 mg/kg dag 1, 15, 29 alternativt samma regim + ipilimumab 1 mg/kg dag 1 följt av kirurgi inom 3–6 veckor efter avslutad behandling presenterades av Cascone et al (abstrakt 8504). Även i denna studie förelåg en extensiv biomarkörinsamling. Studien var positiv och bland de patienter som randomiserades till kombinationsbehandlingsarmen uppvisade 38 % patologisk komplett respons vilket är imponerande. Uttrycket av PD-L1 korrelerade till respons i denna studie. Författarna lyfte även fram ett radiologiskt fenomen, Nodal immune flair (NIF) som innebär misstänkt radiologisk progress men biopsiverifikation påvisar ej tumörtillväxt utan granulombildning.

Reuben et al (abstrakt 8532) sekvenserade CDR3-kedjan (som är involverade i antigenbindning) i T-cellsreceptorn från 20 patienters tumörmaterial från NEOSTAR-studien. Mångfalden av sekvensvarianterna i patienterna som behandlats med kombinationen nivolumab och ipilimumab var 3,3 gånger så hög jämfört med patienterna som nivolumab singelbehandling. Denna mångfald diskuteras i tumörimmunologiska kretsar tala för ett mer robust immunsvaret mot tumören. Vidare analyserades även mängden cirkulerande T-celler i blodet på patienterna före och efter behandling. Resultaten visar en korrelation mellan lägre antal cirkulerande T-celler och sämre patologisk respons.

ADJUVANT BEHANDLING:

Abstrakt 8500 av Tsutani och kollegor undersökte i ett retrospektivt material 1 278 inkluderande patienter med patologiskt stadium 1 (8nd TNM klassifikationen) som genomgått lobektomi, rollen av adjuvant cytostatika. I patientmaterialet undersökte de den invasiva tumörkomponenten, eventuellt visceralt engagemang, kärlinväxt samt inväxt av tumörceller i lymfkärlen samt sedvanlig stadieindelning. I materialet bedömdes 973 patienter vara i stadium IA medan motsvarande siffra var 305 för stadium IB. Författarna delade sedan in patientmaterialet i en högriskgrupp inkluderande patienter med kärlinväxt, en invasiv tumörkomponent >2 cm, inväxt av tumörceller i lymfkärlen, visceralt engagemang; i en högriskgrupp avseende risk för recidiv samt en lågriskgrupp utan dessa karaktäristiska. Högriskgruppen uppvisade en statistiskt signifikant försämrad sjukdomsfri överlevnad (76,7 %) medan motsvarande för låg-

riskgruppen var 96 % (HR=6,62, $p<0,001$). När tillägget med adjuvant cytostatika undersöktes var sjukdomsfri överlevnad vid 5 år 81,4 % för de patienter som genomgått adjuvant cytostatikabehandling medan motsvarande för de patienter med högrisk som ej genomgått adjuvant cytostatika enbart 73,8 % (HR=0,63, $p=0,023$). Motsvarande resultat för lågriskgruppen påvisade att sjukdomsfri överlevnad för patienter som genomgått adjuvant cytostatikabehandling är 98,1 % respektive 95,7 % för de som ej genomgått adjuvant cytostatikabehandling. Resultatet avseende generell överlevnad för lågriskgruppen som erhöll adjuvant cytostatikabehandling var 98 % och för de som ej genomgått adjuvant cytostatika 95,6 % (HR=0,5, $p=0,35$). För högriskgruppen var generell överlevnad vid 5 år 92,7 % och motsvarande resultat för de som ej genomgick adjuvant cytostatikabehandling var 81,7 % (HR=0,28, $p<0,001$). Författarna undersökte även om det förelåg skillnader avseende cytostatikakombinationer och konkluderade att platinumdubletter inte föreföll vara bättre än monoterapi för patienterna i högriskgruppen. Antalet patientfall i denna sistnämnda analys var dock begränsat (129 patienter erhöll monoterapi och 91 patienter platinumdubletter. Studien är retrospektiv men påvisar ett behov av att individanpassa även den adjuvanta behandlingen till denna patientgrupp och framtida studier kommer sannolikt att utvecklas åt mer individanpassad adjuvant behandling och termen, one size fits all, kommer sannolikt att vara passé inom några år.

Kenmotsu och kollegor presenterade JIPANG-studien som var en randomiserad fas III-studie (abstrakt 8501) i vilken 804 patienter, stadium IIB-IIIa randomiserades enligt 1:1 till att erhallå Pemetrexed (500 mg/m², D1) och Cisplatin (75 mg/m², D1) alternativt Vinorelbine (25 mg/m², D1 och D8) och Cisplatin (80 mg/m², D1), 4 kurer. Studiens mål var att definiera vilken av dessa regimer som hade längst tid till återfall (RFS). Studien uppnådde inte detta mål, median RFS för Vinorelbine-kombinationen var 37,3 månader och motsvarande värde för Pemetrexed-kombinationen var 38,9 månader. Median överlevnad vid 36 månader var 83,5 % för Vinorelbine medan motsvarande värde för Pemetrexed-kombinationen var 87,2 % (HR=0,98, $p=0,86$). Däremot var Pemetrexed-kombinationen bättre tolererad, 92 % genomgick stipulerade 4 kurer medan enbart 72,7 % av de patienter som randomiserades till Vinorelbine-kombinationen genomgick 4 kurer. Även toxicitetsprofilen var till fördel för Pemetrexed-behandlingsarmen och författarna konkluderade att fastän inte studien uppnådde sitt primära mål (det vill säga visa på en skillnad i RFS) i och med att toxicitetsprofilen var gynnsammare för Pemetrexed-behandlingsarmen kan denna regim vara att föredra för de patienter som är aktuella för behandling med adjuvant cytostatika efter kurativt syftande kirurgi.

PALLIATIV BEHANDLING:

Noronha et al (abstrakt 9001) presenterade en randomiserad fas III-studie i vilken patienter med EGFR-mutationer i exon 18,19 samt 21, avancerad/palliativ situation, randomiserades i förhållande 1:1 till gefitinib 250 mg dagligen eller gefitinib 250 mg dagligen samt pemetrexed 500 mg/m² +

••• lungcancer

carboplatin AUC 5 (21 dagars cykel), totalt 4 kurer följt av maintenance pemetrexed 500 mg/m² var 3:e vecka. Studien utfördes vid Tata Memorial Cancer Center i Indien som även var enda inkluderande sjukhus. Förekomst av hjärnmetastaser var för gefitinib-armen 19 % medan motsvarande för kombinationsarmen var 17 %. Patienter som inkluderades uppvisade performance status (PS) 0–2, där andelen patienter med PS 2 var 21 % i kombinationsarmen och 22 % i singel-behandlingsarmen. Median PFS för gefitinib var 8 månader och motsvarande för kombinationsarmen var 16 månader (HR=0,51, p<0,001). Data avseende överlevnad visade en median överlevnad för gefitinib på 17 månader medan överlevnadsdata avseende kombinationsarmen inte ännu hade erhållits (HR=0,45, p<0,001).

RELAY-studien i vilken tillägget av ramucirumab som tillägg till erlotinib hos EGFR-mutationspositiva patienter (EGFR-mutationer i exon 19+21) presenterades av Dr Nakagawa.

Totalt inkluderades 449 patienter som randomiserades enligt ovan. Studien var global men i och med att mellan 40 och 60 % av lungcancerpatienterna uppvisar EGFR-mutationer i Asien dominerades studiepopulationen av patienter från Sydostasien. Totalt randomiserades 224 patienter till kombinationsbehandling med ramucirumab och erlotinib och PFS påvisade en klar förbättring för kombinationsarmen vid jämförelse med erlotinib singelbehandling (19,4 månader vs 12,4 mån (HR=0,59, p<0,001)). Biverkningsprofilen påvisade att patienter som behandlades med kombinationsarmen uppvisade en ökad biverkningsprofil med 64 % av patienter som uppvisar någon form av grad 3 Treatment Emerged Adverse Event (TEAE) där hypertension utgjorde den dominerande händelsen (24 %).

Seto och kollegor presenterade COMPASS-studien (abstrakt 9003). I denna studie var målet att definiera vilken av två olika maintenance-regimer (bevacizumab singel) alternativt (bevacizumab+pemetrexed) som uppvisade förlängd generell överlevnad hos patienter med avancerad sjukdom och utan aktiverande EGFR-mutationer. Studien randomiserade 907 patienter som initierade cytostatikabehandling med kombinationen carboplatin (AUC6)+ Pemetrexed (500 mg/m²)+ bevacizumab (15mg/kg) var 3:e vecka, totalt 4 cykler. Av dessa patienter kunde sedan 625 patienter randomiseras till maintenance-behandling och i detta fall, mellan bevacizumab (15mg/kg) var 3:e vecka alternativt pemetrexed (500 mg/m²)+ bevacizumab (15mg/kg) var 3:e vecka. Median PFS var 5,7 vs 4,0 månader till fördel för kombinationsarmen (HR=0.67, p<0,001) samt median generell överlevnad var 23,3 månader för kombinationsarmen medan motsvarande värde för singelarmen var 19,6 (HR= 0.87, p=0,069)

Vid årets möte presenterade även Gray och kollegor en uppdatering av PACIFIC-studien (abstrakt 8526). Denna studie undersökte tillägget med konsolideringsterapi med durvalumab efter kurativt syftande extern strålbehandling

till patienter med lokalt avancerad, icke operabel, icke-småcellig lungcancer som uppvisade ett gott allmäntillstånd efter avslutad extern konkomitant strålbehandling (med minst 2 platinabaserade kurer) och vars tumörer uppvisade ≥1% PD-L1-uttryck. Uppdateringen baserade sig på 3 års uppföljning och vid denna levde 57 % av de patienter som randomiserades till konsolideringsbehandling medan motsvarande värden för de patienter som randomiserades till placebo var 43 %.

Nytt hopp för framtiden tändes också när Fakih et al (abstrakt 3003) presenterade en fas 1-studie av ett nytt läkemedel för KRAS-muterad lungcancer. Läkemedlet är en liten hämmande molekyl som testades i 22 patienter, varav 6 hade NSCLC, 15 med *kolorektalcancer* samt 1 okänd primärtumör. Majoriteten hade redan fått flera linjers behandling. Toxiciteten var tolerabel, 10 patienter rapporterades ha endast grad 1–2 biverkningar. Av de patienter som utvärderats hade 1 patient partiell respons, 6 patienter stabil sjukdom och 2 patienter progress. Då KRAS varit ett svårträffat mål de senaste 30 åren, ser vi fram emot vidare studier.



Sammanlagt var årets ASCO-möte välbesökt avseende antalet delegater (>45 000) och Chicago visade sig från sin bättre sida med soliga men lätt kyliga dagar. Författarna önskar även framföra ett tack till Cancerakademi Norr och framförallt till Monica Sandström för hennes engagemang med att få resa, boende och logistik att fungera så bra.

LISA VILLABONA M.D., PH.D., ST-LÄKARE, TEMA CANCER, PO HHLH, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET



MICHAEL BERGQVIST, ADJ. PROFESSOR, ÖVERLÄKARE, DIVISIONEN FÖR OPERATION, SEKTIONEN FÖR ONKOLOGI, GÄVLE Sjukhus/INSTITUTIONEN FÖR STRÅLNINGSVETENSKAPER, UMEÅ UNIVERSITET

