

••• bröstcancer

Numera kan även metastaserad trippelnegativ bröstcancer (TNBC) behandlas med en form av immunterapi som hämmar samspelet mellan receptorn för programmerad celledöd 1, PD1, och ligan- den PD-L1. Men det är bara de kvinnor med TNBC vars tumörer har ett överuttryck av PD-L1 som har nytta av denna terapi, och därför utförs så kallad PD-L1-testning före behandlingsstart.

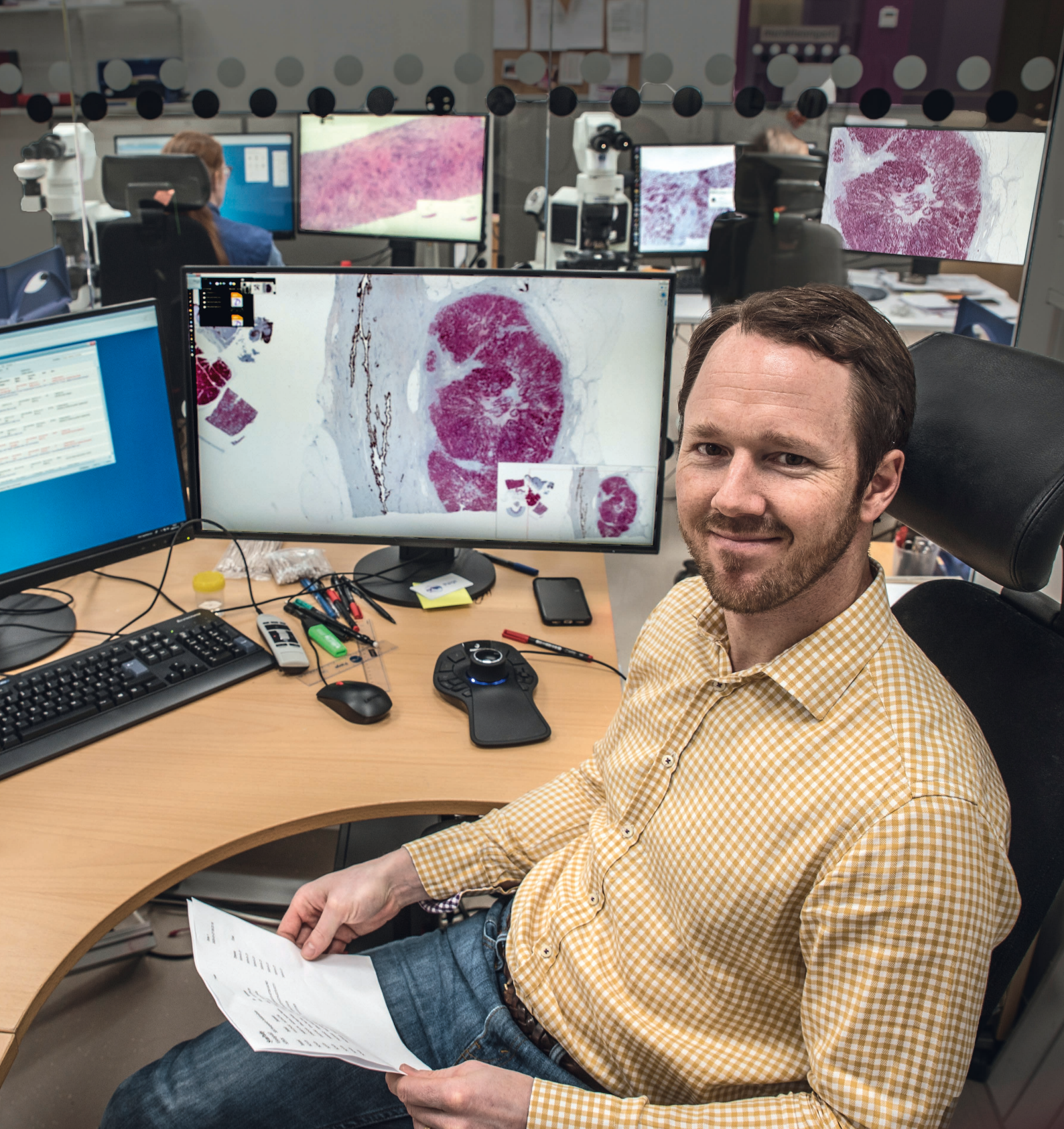
– Det har visat sig att olika tester för mätning av PD-L1-uttrycket vid trippelnegativ bröstcancer ger varierande resultat, och därför är det viktigt att det mest tillförlitliga och hittills enda godkända testet används, anser Johan Hartman, docent i patologi vid Karolinska Institutet och Sara Margolin, onkolog och överläkare vid Bröstcentrum, båda verksamma vid Södersjukhuset i Stockholm.

Den form av immunterapi som kallas checkpointhämmning, och som år 2018 belönades med Nobelpriset i medicin, används numera som behandling mot flera olika cancerformer, exempelvis malignt melanom, lungcancer, Hodgkins lymfom och cancer i urinvägarna. Principiell verkningmekanism för dessa läkemedel är att de hjälper immunförsvaret att ”lätta på bromsen” så att cancercellerna får svårare att klara sig ifrån den immunologiska attacken.

PD1-hämmare och PD-L1-hämmare är två typer av checkpointhämmare som har visat sig effektiva även mot



Trippelnegativ bröstcancer: **Bristande överensstämmelse checkpointhämmning**



"För närvarande är VENTANA SP142 det PD-L1-test som bäst sällar fram de patienter med avancerad trippelnegativ bröstcancer som kan ha nytta av behandling med atezolizumab som tillägg till paklitaxel", säger Johan Hartman.

mellan olika **PD-L1-tester** inför



”Det är mycket glädjande att vi nu har fått ett läkemedel som visat sig ha goda effekter hos patienter med PD-L1-positiv metastaserad trippelnegativ bröstcancer”, säger Sara Margolin.

trippelnegativ bröstcancer, TNBC, som är den aggressivaste och mest svårbehandlade formen av bröstcancer. Läkemedlen hämmar interaktionen mellan receptorn PD1 och liganden PD-L1, vilket bland annat ökar T-cellsaktivitet, T-cellsproliferation och cytokinproduktion så att T-cellerna mer effektivt kan angripa tumörcellerna.

Nyligen presenterades resultaten från den randomiserade fas III-studien KEYNOTE-522¹, som visade att tillägg med PD1-hämmaren pembrolizumab till sedvanlig neoadjuvant och adjuvant behandling ledde till förbättrad patologisk komplett respons (pCR) för kvinnor med tidigare obehandlad, icke metastaserad, TNBC. Efter en medianuppfölj-

ningstid på 15,5 månader hade 64,8 procent av de kvinnor som fått tillägg med pembrolizumab uppnått pCR, jämfört med 51,2 procent av de som istället hade fått placebo. Det fanns dock inga statistiskt signifikanta skillnader mellan de kvinnor som var PD-L1-positiva (det vill säga hade överuttryck av liganden PD-L1) och de som var PD-L1-negativa.

FÖRSTA GODKÄNDA IMMUNTERAPIN

År 2018 publicerades den randomiserade fas III-studien IMpassion130², där man för första gången visade att immunterapi har positiva effekter mot lokalt avancerad eller metastaserad trippelnegativ bröstcancer. Sammanlagt ran-



domiserades 902 kvinnor med tidigare obehandlad metastaserad TNBC till att få antingen PD-L1-hämmaren atezolizumab (som är en monoklonal antikropp) plus nab-paklitaxel eller placebo plus nab-paklitaxel (nab står för nanoparticle albumin-bound, en speciell beredningsform av paklitaxel som bland annat minskar behovet av kortisonbehandling under cytostatikaterapin).

I denna studie sågs inga statistiskt säkerställda förbättringar med atezolizumab för de kvinnor som var PD-L1-negativa, men däremot för de som var PD-L1-positiva. Bland de sistnämnda blev den progressionsfria överlevnaden (median-PFS) 7,5 månader för de som fick atezolizu-

mab plus nab-paklitaxel jämfört med 5,0 månader för de som fick placebo plus nab-paklitaxel. Motsvarande siffror för total överlevnad (median-OS) var 25 månader respektive 15,5 månader.

Fördelarna med atezolizumab för kvinnorna med PD-L1-positiva tumörer visade sig i en senare uppföljning³ även kvarstå på längre sikt. Tvåårsöverlevnaden för de som fått atezolizumab plus nab-paklitaxel var då 51 procent, jämfört med 37 procent för de som fått placebo plus nab-paklitaxel. De positiva resultaten ledde till att USA:s läkemedelsmyndighet och europeiska EMA år 2019 godkände denna behandlingskombination mot TNBC.

Enligt FASS-texten är atezolizumab ”i kombination med nab-paklitaxel indicerat för behandling av vuxna patienter med icke-resekerbar lokalt avancerad eller metastaserad trippelnegativ bröstcancer (TNBC) med tumörer som har ett PD-L1-uttryck ≥ 1 % och som inte tidigare fått behandling med kemoterapi för metastaserad sjukdom”. NT-rådet bedömer dock i sitt yttrande att effekterna av nab-paklitaxel och vanligt paklitaxel är likvärdiga, och eftersom det förstnämnda är dyrare rekommenderar man regionerna att istället använda kombinationen atezolizumab och paklitaxel. Man räknar med att mellan 100 och 200 kvinnor i Sverige varje år kan bli aktuella för terapin.

” **De kvinnor som drabbas av trippelnegativ bröstcancer har länge varit en eftersatt grupp där det hittills har saknats effektiva riktade läkemedel.**

– De kvinnor som drabbas av trippelnegativ bröstcancer har länge varit en eftersatt grupp där det hittills har saknats effektiva riktade läkemedel, kommenterar Sara Margolin, överläkare vid Bröstcentrum, Södersjukhuset i Stockholm. Det är därför mycket glädjande och efterlängtad att vi nu har fått en immunterapeutisk behandling som visat sig ha goda effekter hos patienter med PD-L1-positiv avancerad TNBC. Det är dock viktigt att vi använder läkemedlet till de kvinnor som förväntas ha god effekt av det och att vi undviker såväl över- som underbehandling.

VARIERANDE RESULTAT

Vid PD-L1-testning mäts alltså nivåerna av programmed death ligand 1, det vill säga den molekyl som binder till receptorn för programmerad celledöd 1, PD1.

– PD-L1:s normala funktion är bland annat att motverka cytotoxiska T-cells-reaktioner och därmed förhindra autoimmuna reaktioner som exempelvis kan resultera i kroniskt inflammatoriska sjukdomar, säger Johan Hartman, patolog vid Södersjukhuset och docent vid institutionen för

••• bröstcancer

onkologi-patologi, Karolinska Institutet. Vid cancersjukdomar uttrycks PD-L1 både på tumörcellerna och på tumörinfiltrerande immunceller, och genom att trycka ner T-cellsaktiviteten hjälper PD-L1 cancercellerna att smita undan immunförsvaret.

– De olika PD-L1-tester som finns mäter PD-L1-uttrycket antingen i tumörcellerna eller i immuncellerna, eller i både tumör- och immuncellerna, fortsätter Johan Hartman. I fas III-studien IMpassion130, som låg till grund för godkännandet av kombinationen atezolizumab plus nab-paklitaxel mot avancerad trippelnegativ bröstcancer, utvärderades PD-L1-uttrycket med metoden VENTANA PD-L1 SP142 IHC assay. Denna teknik, som mäter PD-L1-uttrycket i tumörinfiltrerande immunceller, har validerats kliniskt och godkänts av FDA för att identifiera de patienter som kan ha nytta av behandlingskombinationen.

Det har visat sig att olika kommersiella tester för att mäta PD-L1-uttrycket vid trippelnegativ bröstcancer ger varierande resultat. I en uppföljningsstudie⁴ av IMpassion130 jämfördes överensstämmelsen mellan VENTANA SP142 och två andra PD-L1 IHC-assays, Dako 22C3 och VENTANA SP263, som är godkända för mätning av PD-L1-uttrycket vid andra indikationer än trippelnegativ bröstcancer. I studien analyserades prover från 614 kvinnor, cirka två tredjedelar av de som ingick i IMpassion130.

Med VENTANA SP142, den assay som användes i IMpassion130-studien, detekterades 46 procent av dessa kvinnor som PD-L1-positiva (PD-L1-uttryck \geq 1 procent). Men med VENTANA SP263 blev 75 procent och med Dako 22C3 hela 81 procent PD-L1-positiva. Överensstämmelsen mellan VENTANA SP142 och VENTANA SP263 blev 69 procent och mellan VENTANA SP142 och Dako 22C3 bara 64 procent.

” De varierande mätresultaten och den bristande överensstämmelsen mellan de olika testerna kan också få konsekvenser för progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS).

KONSEKVENSER FÖR ÖVERLEVADSSIFFROR

De varierande mätresultaten och den bristande överensstämmelsen mellan de olika testerna kan också få konsekvenser för progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS). För de kvinnor som fått tillägg med atezolizumab (istället för placebo) och som hade klassats som PD-L1-positiva med VENTANA SP142 blev den absoluta förlängningen av PFS 4,2 månader, jämfört med 2,1 månader för



I samarbetsprojektet Blueprint försöker olika läkemedelsbolag tillsammans med akademiska forskare utveckla standardprocedurer för att harmonisera PD-L1-testningen⁴, säger Johan Hartman.

de som testats positivt med Dako 22C3 och 2,2 månader för de som enligt VENTANA SP263 var PD-L1-positiva. Motsvarande siffror för OS var 9,4 månader, jämfört med 2,4 månader och 3,3 månader. Enligt Johan Hartman är det dock viktigt att poängtera att dessa analyser har utförts retrospektivt och därför bör anses hypotesgrundande.

Uppföljningsstudien till IMpassion130 tydde alltså på att tillägget med atezolizumab gav störst överlevnadsfördelar för de kvinnor som var PD-L1-positiva enligt testet VENTANA SP142, som jämfört med de två andra testerna detekterade betydligt färre tumörer som PD-L1-positiva. Som förväntat sågs inga fördelar gällande PFS och OS för de kvinnor som fick tillägg med atezolizumab och som testades som PD-L1-negativa.

– För närvarande är VENTANA SP142 det PD-L1-test som har högst specificitet och som bäst sällar fram de patienter med avancerad trippelnegativ bröstcancer som kan ha nytta av behandling med atezolizumab som tillägg till paklitaxel, kommenterar Johan Hartman. På vissa ställen i Sverige används dock fortfarande andra PD-L1-tester vid trippelnegativ bröstcancer. Om man använder tester som gör att en del tumörer testas som ”falskt PD-L1-positiva” kan det leda till överbehandling och till att terapikombinationen får sämre effekt än förväntat.





”Eftersom det bara är de kvinnor med metastaserande TNBC vars tumörer har överuttryck av PD-L1 som har nytta av tillägg med azetolizumab är det viktigt att vi undviker såväl över- som underbehandling”, säger Sara Margolin.

” Den här nya lovande terapikombinationen bör ges till de kvinnor som har en tydlig chans att förbättras av den. Vi vill förstås inte utsätta våra patienter för en onödig behandling, och det är ju inte heller kostnads-effektivt.

Sara Margolin instämmer:

– Det är rimligt att man använder det test som användes i fas III-studien IMpassion130 och som också visat sig bäst korrelera med nyttan av tillägg med atezolizumab. Den här nya lovande terapikombinationen bör ges till de kvinnor som har en tydlig chans att förbättras av den. Vi vill förstås inte utsätta våra patienter för en onödig behandling, och det är ju inte heller kostnadseffektivt.

Johan Hartman betonar att det pågår flera fas II-studier där man testar nya immunterapeutiska läkemedel mot tripelnegativ bröstcancer, såväl liknande PD1- och PD-L1-hämmare som substanser som påverkar andra signalvägar.

– Det kommer säkert också att utvecklas flera PD-L1-tester; redan finns exempelvis flera assays som är godkända

för testning vid lungcancer. Det pågår också ett samarbetsprojekt mellan olika läkemedelsföretag och akademiska forskare, Blueprint, där man försöker finna standardprocedurer för att harmonisera PD-L1-testningen. Man hoppas till exempel så småningom kunna utveckla en enda assay som kan ersätta flera av de antikroppar som används i nuvarande tester, säger Johan Hartman.

REFERENSER:

1. Schmid P, Cortés J, Dent R et al. KEYNOTE-522: Phase 3 study of pembrolizumab (pembro) + chemotherapy (chemo) vs placebo (pbo) + chemo as neoadjuvant treatment, followed by pembro vs vs pbo as adjuvant treatment for early triple-negative breast cancer. ESMO Congress 2019, abstract LBA8
2. Schmid P, Adams S, Rugo HS et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. N Engl J Med 2018; 379(22): 2108-2121
3. Schmid P, Adams S, Rugo HS et al. Impassion130: updated overall survival (OS) from a global, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of atezolizumab (atezo) + nab-paclitaxel (nP) in previously untreated locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). Journal of Clinical Oncology 2019; 37(15): 1003
4. Rugo HS, Loi S, Adams S et al. Performance of PD-L1 immunohistochemistry (IHC) assays in unresectable locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). Post-hoc analyses of Impassion130. ESMO Congress 2019, abstract LBA20

TEXT: ANDERS NYSTRAND,
LEG LÄKARE OCH FRILANSSKRIBENT
FOTO: BOSSE JOHANSSON

