

# SNO MÖTET



2014 MIAMI

Fler intressanta nyheter presenterades under fjolårets SNO-möte i Miami. **Michael Bergqvist** Överläkare/ Adjungerad professor i Onkologi, Divisionen för operation, sektionen för Onkologi, CFUG, Gävle sjukhus samt Institutionen för strålningsvetenskaper och onkologi, Umeå Universitet, **Roger Henriksson** Överläkare/ Professor, Chef Regionalt Cancer Centrum Stockholm/ Gotland samt Institutionen för strålningsvetenskaper och onkologi, Umeå Universitet var på plats.

Sverige insjuknar årligen ca 1300 patienter med tumörer i centrala nervsystemet. Cirka 300 av dessa har högmaligna tumörer (glioblastom). Behandlingen för patienter med glioblastom har förändrats radikalt de senaste 20 åren och inkluderar nu multimodalitetsbehandling med kirurgi, strålbehandling samt cellgiftsbehandling. Högmaligna tumörer är en tumörsjukdom som till skillnad från många andra tumörentiteter uppvisar tydliga skillnader vad gäller histopatologi och överlevnad beroende på patientens ålder. För patienter i åldersgruppen 18-39 år är överlevnaden efter 5 års uppföljning 40% medan motsvarande siffror för patienter 40-59 är 10%. Patienter i åldersgruppen 60-69 år uppvisar en kraftig ökning i medianöverlevnaden, från 5,8 månader till 10,5 månader över tid<sup>2</sup>.

Nyligen har en omfattande sammanställning publicerats från det svenska kvalitetsregistret för hjärntumörer<sup>1</sup>, vilket bland annat visar på behovet att genomföra radikala resektioner (om kirurgiskt möjligt) för denna patientkategori. Patienter som genomgår radikal resektion av tumören har en median överlevnad på 14,4 månader medan överlevna-

den för patienter som genomgår partiell resektion är 8,9 månader. Patienter som enbart kan genomgå biopsi uppvisar enbart 5 månaders överlevnad<sup>1</sup>.

Patienter med högmaligna tumörer utvecklar ofta venös tromboembolism under sjukdomsperioden. Ett mindre antal studier har undersökt om denna patientkategori skall erhålla profylaktisk antikoagulantia men aktuella data styrker inte detta.

Dr Yust-Katz och kollegor visade i sin poster SP-05, i vilken de hade retrospektivt undersökt samtliga patienter som behandlats för glioblastom vid MD Anderson mellan åren 2005-2011 (totalt 440 patienter) att av dessa så utvecklade 64 patienter (14,5 %) venös tromboembolism. Patienter med BMI>35, KPS>80

samt patienter som erhöll behandling med kortikosterioder visade en ökad risk för att utveckla venös tromboembolism. Författarna konkluderade att ytterligare studier måste genomföras för att kunna bygga bättre prediktiva modeller som kan identifiera patienter i riskzonen för venös tromboembolism.

#### **NYA LOVANDE DATA OM TTF-BEHANDLING**

Vid SNO mötet presenterades en ny utmanande studie (abstrakt 40) i vilken patienter under den adjuvanta temozolomid behandlingen randomiserades till behandling med NovoTTF-100 eller standardbehandling. TTF (Tumor Treating Fields) är en icke invasiv regional behandling som levererar lågintensiv

## **"Behandling med HDAC inhibitorer har påvisats ha en potentiell effekt vid ett flertal maligniteter."**

AVAGLIO STUDIEN

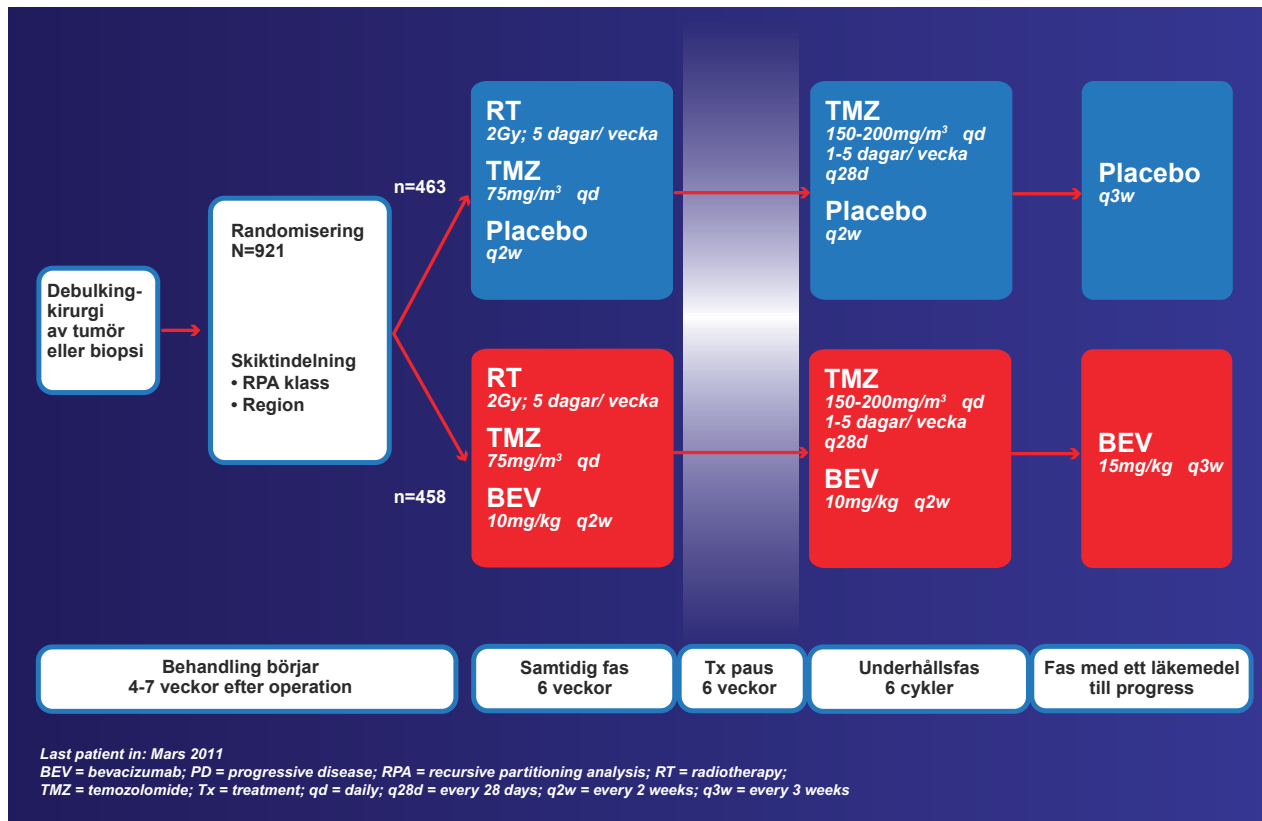


Fig 1

(1-3 V/cm) alternerande elektriska fält med en frekvens på (<200 hertz) till hjärnan och där denna behandling modularas att riktas in mot själva tumörhärden. Bakgrunden till den aktuella studien är att prekliniska studier har visat att dessa elektriska fält kan påverka cancercellernas delningsprocess. Den första studien som testade denna hypotes på patienter med glioblastom publicerades i European Journal of Cancer September 2012<sup>2</sup>

I denna studie inkluderades 237 patienter med recidiverande glioblastom och randomiserades till valfri cellgifts-kombination eller TTF behandling. Studien visade att överlevnaden var jämförbar för båda grupperna (TTF=6,6 månader jämfört med standardarmens 6,0 månader).

Roger Stupp presenterade nya data ur en pågående randomiserad fas III studie. Målet med studien var att inkludera 700 patienter och randomisera dem till standard temozolomid i den adjuvanta fasen eller tillägsbehandling med TTF till temozolomid. De data som presenterades utgjordes av en interimspana-

## "Prekliniska studier har visat att dessa elektriska fält kan påverka cancercellernas delningsprocess."

lys efter att de första 315 patienterna hade inkluderats. De vanligast rapporterade biverkningarna var hudreaktioner i kombinationsarmen (45% av patienterna rapporterade detta). Ingen skillnad avseende epileptiska kramper noterades mellan de båda studiearmarna (7%). Positivt överraskande var att progressionsfri överlevnad i kombinationsarmen var 7,1 månader medan i standardarmen 4,0 månader (HR=0,63, p=0,001). Mer anmärkningsvärt var dock överlevnadsdata som påvisade en generell överlevnad av 19,6 månader för kombinationsarmen och 16,6 månader för standardarmen (HR=0,75, p=0.034). Läger man dessutom till den tid som patienterna genomgick strålbehandlingen och den

initiala randomiseringsprocessen resulterar det i en generell överlevnad av 20,5 mån mot 15,5 tidigare. Studieledningen beslutade att stänga studien på grund av interimspanalysen, vilket naturligtvis inte var optimalt då många anser att behovet av en ny studie ökar för att konfirmera dessa lovande data.

### HDAC INHIBITORER

#### Lågmaligna gliom

Behandling med HDAC inhibitorer har påvisats ha en potentiell effekt vid ett flertal maligniteter. Wajid Sayeed och kollegor har studerat alproinsyra, som är en av beståndsdelarna i ett vanligt förekommande antiepileptiskt medel (Ergenyl), (ED 28). I studien genomförde de

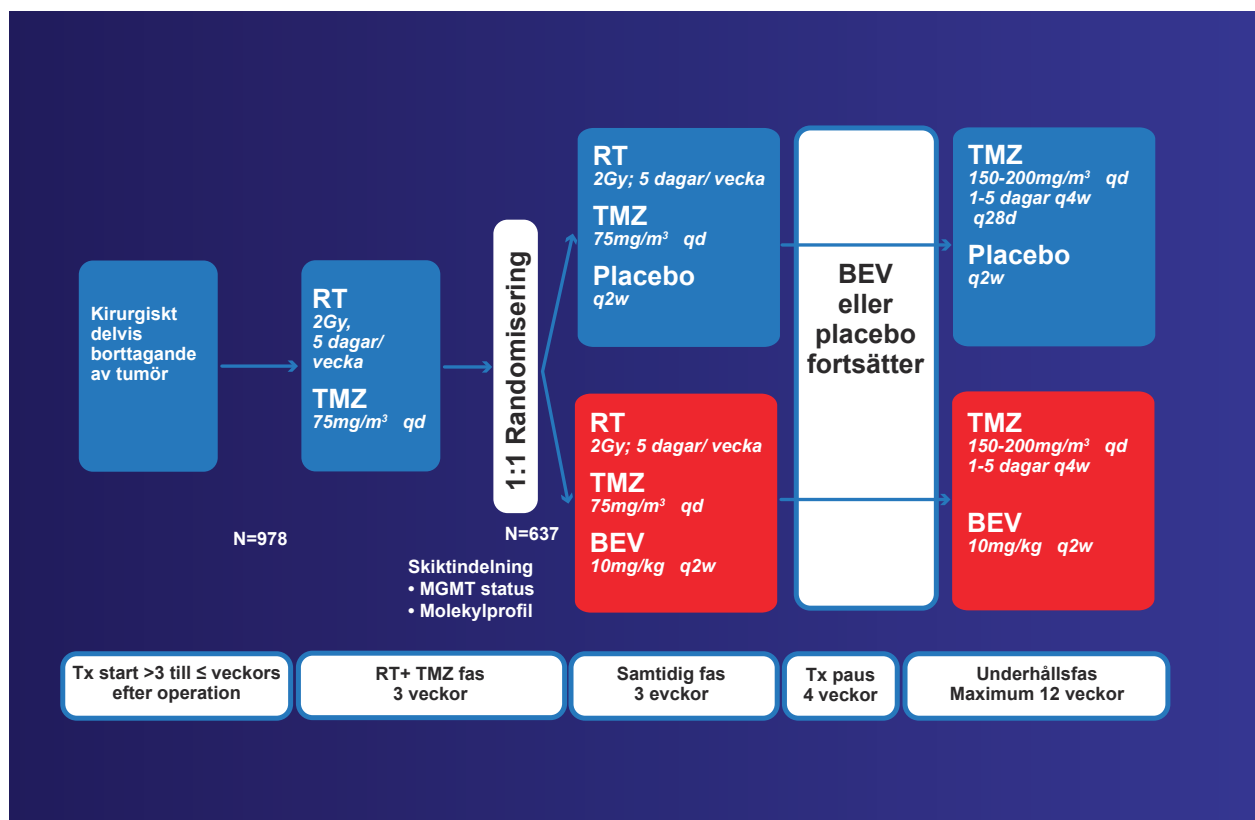


Fig 2

en retrospektiv genomgång av samtliga patienter som behandlats för lågradiga gliom samt som erhöll behandling med antiepileptiska medel vid centret i Manitoba, Canada. Totalt inkluderades 321 patienter och författarna visade att de som behandlades med valporinsyra hade en generell överlevnad på 6,9 år, medan motsvarande siffror för patienter som erhöll annan antiepileptisk behandling var 3,1 år och för patienter som ej stod på någon antiepileptisk behandling var överlevnaden 0,6 år. I studien har författarna inte tagit hänsyn till andra behandlingar som patienterna genomgått. Resultaten är onekligen intressanta men väl kontrollerade studier behövs för att klarlägga kliniska betydelsen av denna behandling.

*Högmaligna gliom*

Motsvarande studie på patienter med högmaligna gliom presenterades av Chiang och kollegor (abstrakt ED-03). Samtliga patienter som behandlades för högmaligna gliom vid National Cancer Centre Singapore mellan 2006-2008 (totalt 122 patienter) redovisades. I denna

studie jämförde författarna de som stod på behandling med valproinsyra med dem som ej stod på denna terapi och författarna konkluderade att det ej föreligger någon skillnad mellan grupperna (median överlevnad valporinsyra behandlade 25,2 månader och motsvarande data för patienter som ej stod på valproinsyra 33,6 månader).

En fas II studie inom detta område presenterades av Krauze och kollegor (AT 33). I studien hade man undersökt effekten av tillägget med valproinsyra i en initial dos av 10-15 mg/kg/dag och successiv upptrappning till en slutdos av 25 mg/kg/ dag, i kombination med extern strålbehandling 2-60 och konkomitant temozolomide. Överlevnaden för de 37 patienter som inkluderades var 29,6 månader vilket jämfört med historiska kontroller är imponerande och den dominerade toxiciteten var främst benvärdshämning. Författarna efterlyste helt förståeligt en randomiserad studie för att belysa den additiva effekten på överlevnad som de erhöll i sin studie. Kan en sådan studie göras i Sverige?

**FÖRSTA LINJENS BEHANDLING AV GLI-OBLASTOM**

Gällande de onkologiska behandlingsmodaliteterna har postoperativ extern strålbehandling, daglig dos av 2 Gy till slutdos av 60 Gy tillsammans med temozolomide 75 mg/m<sup>2</sup> följt av adjuvant temozolomide under 6 månaders tid varit standardbehandling sedan 2005<sup>3</sup>.

En randomiserad studie från den svenska planeringsgruppen<sup>4</sup> har dock visat att patienter äldre än 70 år förefaller ha en förlängd överlevnad om de erhåller behandling med temozolomide (200 mg/m<sup>2</sup> d1-5 var 28 dag tom 6 cykler) eller hypofraktionerad strålbehandling (3,4 Gy-34 Gy), istället för extern strålbehandling 2-60 Gy (HR temozolomide vs standard radioterapi 0,35 [0.21-0.56], p<0,0001; HR för hypofraktionerad vs standard radioterapi 0,59 [95% CI 0.37-0.93], p=0,02).

Vid SNO mötet presenterade Nils Arvod och kollegor (abstrakt 8) en retrospektiv, kohort studie i vilken 1718 patienter inkluderades. I denna studie undersöktes om tillägget av temozolomide till extern strålbehandling under den

PROGRESSIONSFRI ÖVERLEVNAD HOS PATIENTER SOM INTE FÅTT ANDRA LINJENS TERAPI

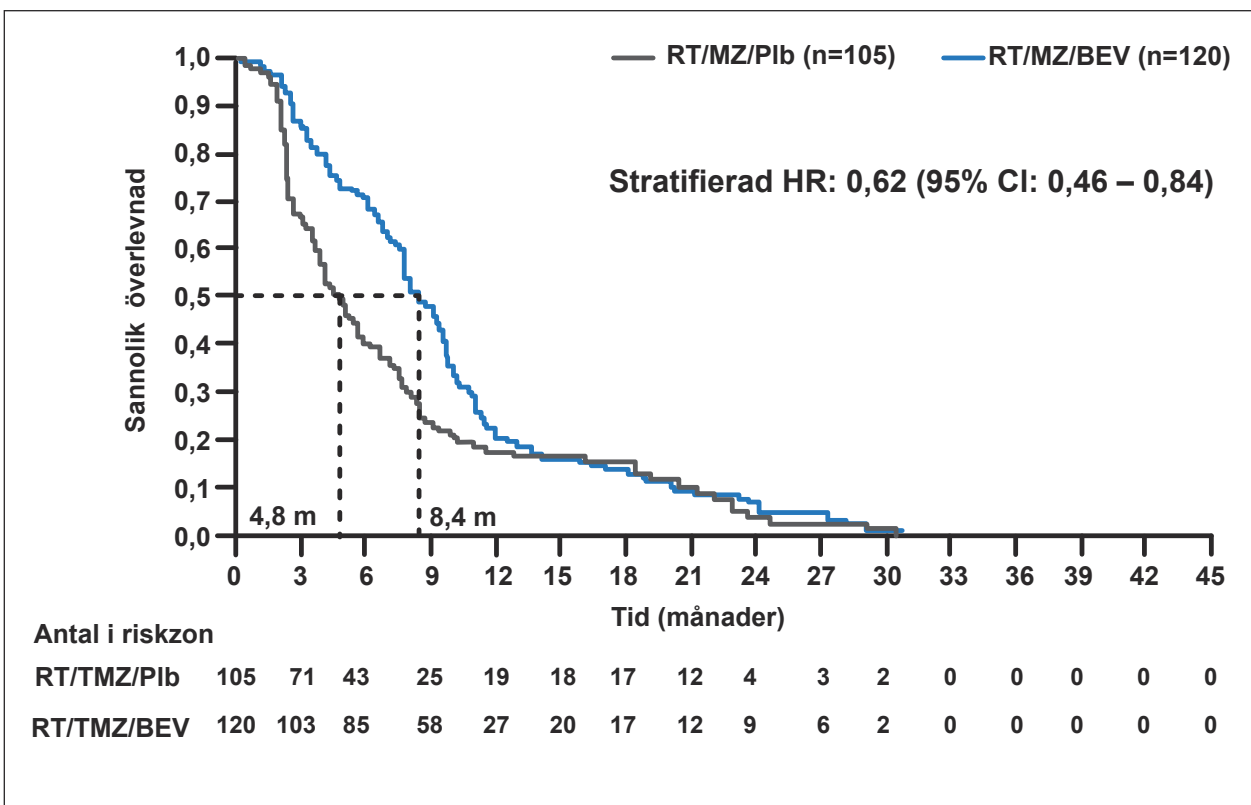


Fig 3. Progressionsfri överlevnad hos patienter som inte fått andra linjens terapi.

primära behandlingen resulterade i en överlevnadsfördel för patienter äldre än 65 år. Författarna visade att medianöverlevnaden för de som behandlats med temozolomid och extern strålbehandling mellan 2005-2009 var 9,4 månader medan motsvarande överlevnadssiffror för patienter som behandlats med enbart extern strålbehandling under samma tidsperiod var 7,9 månader.

**"Till årets möte hade ett mycket stort antal abstrakts, 885 st, skickats in vilket talar för att framtiden för neuroonkologin ser lika spännande ut som för andra tumörområden."**

**ANTIANGIOGENES VID HÖGMALIGNA GLIOM**

De studier som har orsakat stora diskussioner inom den neuroonkologiska sfären är effekten av antiangiogenes vad gäller högmaligna gliom. Båda studierna, AVAGLIO<sup>6</sup> och RTOG 0825<sup>7</sup> var randomiserade fas 3 studier. Under mötet presenterades uppföljande data. (Fig 1+2)

Dessa studier uppvisar (trots sina likheter) en hel del skillnader. Initialt utgörs AVAGLIO studien av 921 patienter som randomiserats medan motsvarande patientpopulation är 637 i RTOG 0825. I AVAGLIO hade 11% genomgått biopsi medan dessa patienter ej var tillåtna i

RTOG 0825 och andelen total resektion i RTOG 0825 var 60% medan motsvarande siffra i AVAGLIO var enbart 40%. Trots dessa skillnader uppvisar båda studierna en förlängd progressionsfri överlevnad (AVAGLIO (8,4 mån vs 4,3) samt RTOG 0825 (10,7 mån vs 7,3 mån). Men ingen av studierna uppvisar någon förlängd generell överlevnad.

Data på livskvalité var något förbryllande då en försämrad livskvalité redovisades för de patienter som behandlats

med tillägget bevacizumab i RTOG 0825, medan AVAGLIO studien visar en förbättrad livskvalité. Studieupplägget resulterade i en längre temodalexponering och senare bevacizumab insättning i RTOG 0825 än i AVAGLIO, samt att kortisonanvändningen var lägre i AVAGLIO. Analysen av livskvalité var frivillig och skedde enbart under tiden före förbättring i RTOG-studien, vilket ej var fallet i AVAGLIO.



ÖVERLEVNAD HOS PATIENTER SOM INTE FÅTT ANDRA LINJENS TERAPI.

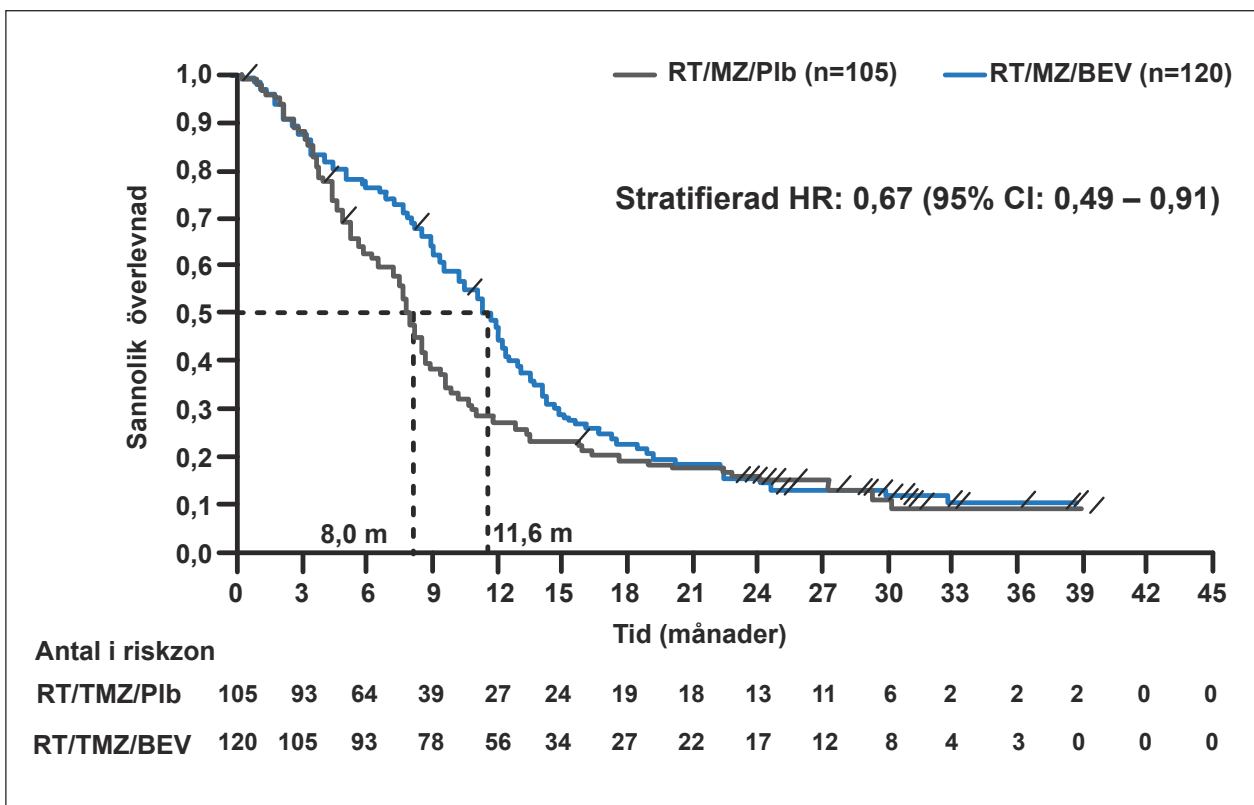


Fig 4

**AVSLAG FÖR BEVACIZUMAB SOM TILLÄGGSBEHANDLING**

Europeiska läkemedelsmyndigheten, som ansvarar för utvärderingen av ansökningar om europeiskt marknadsföringstillstånd, avslag efter omröstning i den vetenskapliga gruppen ansökan om bevacizumab som tilläggsbehandling för patienter med glioblastom under den primära behandlingen. Beskedet skapade en del frågetecken om hur vi i framtiden skall förhålla oss till denna medicinering.

Uppföljande studier på datamaterialet från AVAGLIO presenterades under mötet av T Cloughesy (abstrakt 18). I studierna hade man tittat på överlevnaden för patienter som inkluderats i AVAGLIO, men som ej erhållit någon andra linjes terapi. Av de Totalt 921 som inkluderades erhöll 225 patienter ingen andra linjes terapi. Det som är intressant med denna (observera post-hoc analys) är att man kan se närmare på den initiala effekten av kombinationsbehandlingen. Data visade att som förväntat hade även denna grupp en förlängd progressionsfri

överlevnad (Fig 3). Intressant var att den förlängda progressionsfria överlevnaden resulterade i en förlängd generell överlevnad för denna subpopulation av patienterna. (Fig 4) Det belyser svårigheterna att tolka data i cancerstudier i vilka cancerläkemedel studeras i första linjens terapier.

I en annan subgruppsanalys noterades att den sk mindre proneurala subgruppen av glioblastom uppvisade en överlevnadsvinst men i de övriga subgrupperna av glioblastom, utgörande majoriteten, kunde inte någon positiv effekt ses. Uppenbarligen återstår det att på ett övertygande sätt påvisa de eventuella fördelarna av antiangiogenes-behandling vid glioblastom trots att ett av de främsta karakteristiska i denna tumör är just en hög grad av kärlbildning.

**ANDRA LINJENS BEHANDLING – NY LOVANDE BELOBSTUDIE**

Amerikanska FDA (Food and Drug Administration) godkände 2009 behandling med bevacizumab i andra linjens behandling av patienter med progredi-

erande glioblastom. Beslutet baserades på ett flertal små fas I samt II studier som visat på effekt. Däremot avslag EMA godkännandet baserat på samma data. Detta resulterade i att en mängd olika studier initierades för att undersöka vilket som är den bästa cytostatikan att kombinera med bevacizumab.

I en randomiserad fas II studie som presenterades initialt 2012, den sk BELOB studien, deltog patienter med progredierande glioblastom till lomustin 110 mg/m<sup>2</sup> var 6 vecka, bevacizumab 10 mg/kg varannan vecka eller kombinationen lomustin 110 mg/m<sup>2</sup> var 6 vecka och bevacizumab 10 mg/kg varannan vecka. Baserat på hematologisk toxicitet sänktes dosen av lomustin till 90 mg/m<sup>2</sup>. Studien uppvisade att överlevnaden vid nio månader var 43% (95% CI 29–57) för patienterna som behandlats med enbart lomustin, 38% för patienterna som enbart behandlats med bevacizumab samt 59% (43–72) för kombinationsgruppen.

Vid SNO mötet presenterade Tall och kollegor (abstrakt 55) den slutgiltiga

ÖVERLEVNADSANALYS

	Lomustin	Bevacizumab	Bevacizumab /lomustin 90 mg/m2	Bevacizumab / lomustin alla
9 månaders överlevnad	43%	38%	59%	63%
Median överlevnad	8 mån	8 mån	11 mån	12 mån
6 månaders progressionsfri överlevnad	13%	16%	41%	42%

Tabell 1

överlevnadsanalysen av studien (Tabell 1).

Dessa data talar för att kombinationsbehandling med Bevacizumab samt lomustin 90 mg/m2 kan användas i andra linjens terapi. BELOB studien har utökats till en större fas 3 studie och innan någon säker slutsats kan dras får man avvakta analysen av den.

**FÖRSTA LINJENS BEHANDLING LÄGGRADIGA GLIOM**

År 2012 publicerade Shaw och kollegor i Journal of Clinical Oncology<sup>8</sup> en randomiserad studie i vilken 251 patienter med lågradiga gliom deltog. I studien observerades patienter med ålder < 40 år samt komplett resektion medan patienterna som definierades som hög risk dvs >40 år, subtotal resektion eller enbart

biopsi, randomiserades till extern strålbehandling 2-54 Gy med PCV eller enbart extern strålbehandling. Data från denna publikation visar att den progressionsfria överlevnaden är förlängd för de patienter som erhåller kombinationsarmen (p=0,005) (Fig 5,6). Författarna kunde inte påvisa någon överlevnadsfördel i den initiala studien.

Buckner och kollegor presenterade en uppdatering av denna studie (abstrakt 13), med en ökad skillnad i PFS mellan grupperna. Enbart strålbehandling ger en överlevnad på 4 år jämfört med kombinationsbehandlingen där överlevnaden var 10,4 år. Dessutom kunde nu författarna påvisa en klar överlevnadsfördel för kombinationsarmen (HR=0,52, p=0,002) (RT enbart=7,8 år, kombinationsbehandlingen=13,3 år). Glädjande visade författarna att den kognitiva funktionen vid 5 års uppföljning inte påvisade någon större skillnad mellan grupperna. Författarna avslutade med att visa att förbättringen i överlevnad framför allt var störst i grupperna oligodendrogliom och oligoastrocytom.

**EPENDYMOM**

Gilbert och kollegor (abstrakt 23) presenterade en randomiserad fas II studie i vilken patienter med recidiverande ependymom erbjöds behandling med lapatinib (1250 mg dagligen) i kombination med temozolomid 125-150 mg/m2 (dag 1-7, varannan vecka). I studien deltog 50 patienter och av dessa uppvisade en patient komplett respons, fyra partiell respons samt 33 patienter stabil sjukdom. Median progressionsfri överlevnad var 36 veckor och författarna drog slutsatsen att kombinationen var aktiv och väl tolererad.

**IMMUNTERAPI**

Hjärnan utgör en del av kroppen som har ansetts vara mindre lämplig som target för olika immunterapeutiska interventioner. Till detta ska man också uppmärksamma att den behandling vi idag använder oss av är klart hämmande av immunförsvaret, även i hjärnan. Dock börjar ny kunskap komma fram som visar på möjligheterna att olika aspekter av immunterapi kan vara en väg att gå vid behandling även av maligna gliom. Under konferensen anordnades specifika sessioner om hur interaktion

**PROGRESSIONSFRI ÖVERLEVAD**

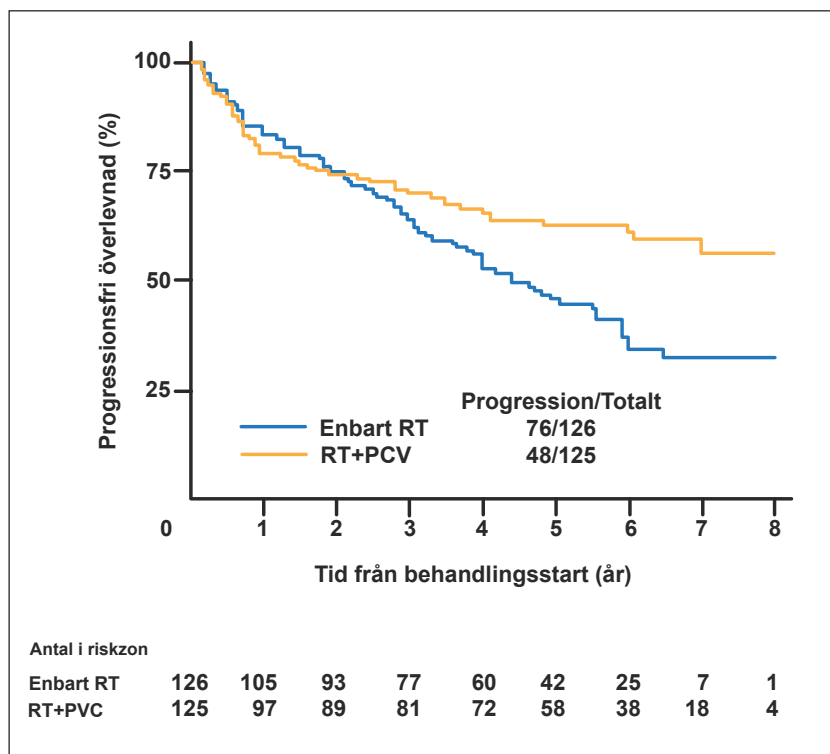


Fig 5. Progressionsfri överlevnad för alla patienter från startdatum, random assignment. PVC, procarbazine och vincristine; RT radiation therapy.

## GENERELL ÖVERLEVNAD

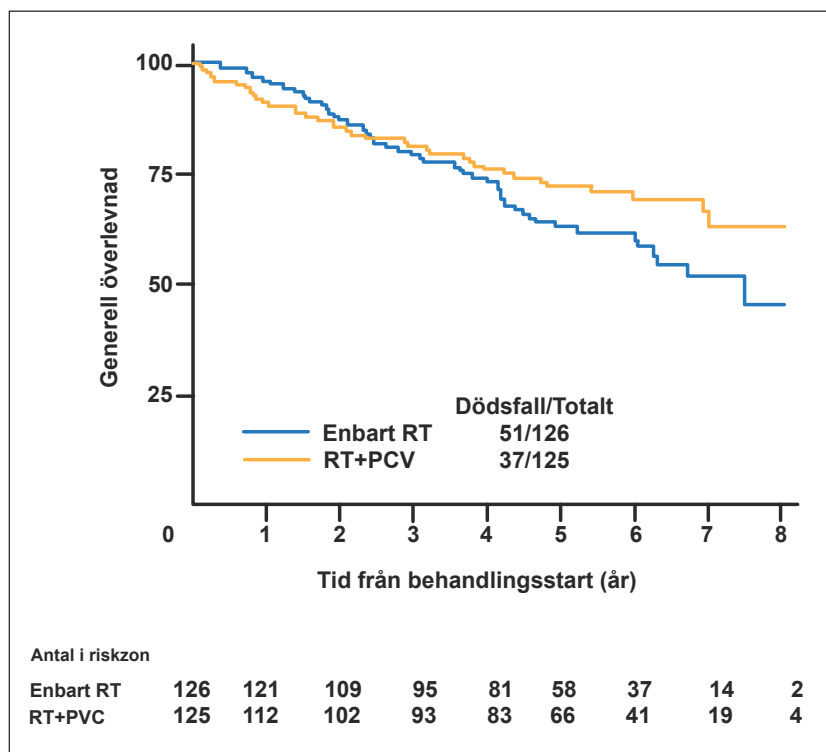


Fig 6. Generell överlevnad för alla patienter från startdatum, random assignment. PVC, procarbazine, lomustine och vincristine; RT, radioation therapy.

med immunförsvaret kan bli en möjlig terapi. Data presenterades för tidiga positiva resultat av liknande grad som vi ser inom andra områden. Detta inkluderar även effekter av de så kallade PD1 hämmarna där vi ser fascinerande resultat vid maligna melanom.

Till årets möte hade ett mycket stort antal abstrakts, 885 st, skickats in vilket talar för att framtiden för neuroonkologin ser lika spännande ut som för andra tumörområden. Vi i Sverige måste också se till att vi hänger med både vad gäller avsatta resurser och att stimulera medarbetare att arbeta med denna i många avseenden utmanande sjukdomsgrupp.

### REFERENSLISTA

1. Brain tumors in Sweden: Data from a population-based registry 1999-2012. Asklund T, Malmström A, Bergqvist M, Björ O, Henriksson R. *Acta Oncol.* 2014 Nov 10:1-8

2. Considerable improvement in survival for patients aged 60-84 years with high grade malignant gliomas -- data from the Swedish Brain Tumour Population-based Registry. Asklund T, Malmström A, Björ O, Blomquist E, Henriksson R. *Acta Oncol.* 2013 Jun;52(5):1041-3. doi: 10.3109/0284186X.2012.754993. Epub 2013 Feb 11.8

3. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *N Engl J Med.* 2005 Mar 10;352(10):987-96.

4. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. Malmström A, Grønberg BH, Marosi C, Stupp R, Frappaz D, Schultz H, Abacioglu U, Tavelin B, Lhermitte B, Hegi ME, Rosell J, Henriksson R; Nordic Clinical Brain Tumour Study Group (NCBTSG). *Lancet Oncol.* 2012 Sep;13(9):916-26. Epub 2012 Aug 8

5. Eur J Cancer. 2012 Sep;48(14):2192-202. doi: 10.1016/j.ejca.2012.04.011. Epub 2012 May 18. NovoTTF-100A versus physician's choice chemotherapy in recurrent glioblastoma: a randomised phase III trial of a novel treatment modality. Stupp R1, Wong ET, Kanner AA, Steinberg D, Engelhard H, Heidecke V, Kirson ED, Taillibert S, Liebermann F, Dbaly V, Ram Z, Villano JL, Rainov N, Weinberg U, Schiff D, Kunschner L, Raizer J, Honnorat J, Sloan A, Malkin M, Landolfi JC, Payer F, Mehdorn M, Weil RJ, Pannullo SC, Westphal M, Smrcka M, Chin L, Kostron H, Hofer S, Bruce J, Cosgrove R, Paleologous N, Palti Y, Gutin PH.

6. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. Chinot OL, Wick W, Mason W, Henriksson R, Saran F, Nishikawa R, Carpentier AF, Hoang-Xuan K, Kavan P, Cernea D, Brandes AA, Hilton M, Abrey L, Cloughesy T. *N Engl J Med.* 2014 Feb 20;370(8):709-22. doi: 10.1056/NEJMoa1308345

7. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, Wefel JS, Blumenthal DT, Vogelbaum MA, Colman H, Chakravarti A, Pugh S, Won M, Jeraj R, Brown PD, Jaeckle KA, Schiff D, Stieber VW, Brachman DG, Werner-Wasik M, Tremont-Lukats IW, Sulman EP, Aldape KD, Curran WJ Jr, Mehta MP. *N Engl J Med.* 2014 Feb 20;370(8):699-708. doi: 10.1056/NEJMoa1308573.)

8. (Randomized trial of radiation therapy plus procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy for supratentorial adult low-grade glioma: initial results of RTOG 9802. Shaw EG, Wang M, Coons SW, Brachman DG, Buckner JC, Stelzer KJ, Barger GR, Brown PD, Gilbert MR, Mehta MP. *J Clin Oncol.* 2012 Sep 13;30(25):3065-70. doi: 10.1200/JCO.2011.35.8598. Epub 2012 Jul 30.

MICHAEL BERGQVIST, ÖVERLÄKARE, ADJUNGERAD PROFESSOR I ONKOLOGI, DIVISIONEN FÖR OPERATION, SEKTIONEN FÖR ONKOLOGI, CFUG, GÄVLE SJUKHUS SAMT INSTITUTIONEN FÖR STRÅLNINGSVETENSKAPER OCH ONKOLOGI, UMEÅ UNIVERSITET, MICHAEL.BERGQVIST@LG.SE



ROGER HENRIKSSON, ÖVERLÄKARE, PROFESSOR, CHEF REGIONALT CANCER CENTRUM STOCKHOLM/GOTLAND SAMT INSTITUTIONEN FÖR STRÅLNINGSVETENSKAPER OCH ONKOLOGI, UMEÅ UNIVERSITET

