

Behandling med immunoterapier kan ge en så kallad pseudoprogres som i själva verket är en tumörrespons. Nya riktlinjer för att utvärdera immunoterapier har därför införts.

**Jonas Nilsson**, doktorand på institutionen för strålningsvetenskaper & onkologi, Umeå Universitet, ST-läkare radiologi, Gävle sjukhus har tillsammans med kollegor skrivit en utredande text om vikten av att känna till vad pseudoprogres innebär.

Lungcancer uppdelas histologiskt i småcellig lungcancer (SCLC) och icke-småcellig lungcancer (NSCLC). NSCLC utgör ca 85 procent av all lungcancer och de vanligaste histologiska subtyperna av NSCLC är adenocarcinom och skivepitelcancer. Lungcancer är en malignitet med diffusa symtom initialt vilket resulterar i att en majoritet av patienterna vid diagnos uppvisar spridd sjukdom. Detta resulterar i att lungcancer är den femte vanligaste cancerformen i Sverige, men den vanligaste cancer-relaterade dödsorsaken.

Vid lokaliserad sjukdom eftersträvas kirurgisk borttagande av tumören, men även kurativt syftande strålbehandling är en effektiv behandlingsmetod. Vid spridd sjukdom används ofta kemoterapi och där har de moderna behandlingsalternativen resulterat i kraftigt förbättrad överlevnad.<sup>1,2</sup> En del av detta beror på den molekylärbiologiska revolutionen där nu samtliga patienter med främst NSCLC karaktäriseras avseende biologiskt prediktiva faktorer. Till följd av detta har man på senare tid börjat skräddarsy behandlingsalternativen mot målriktade terapier, vilket har resulterat i en förlängd överlevnad med terapier såsom erlotinib, afatinib och crizotinib.<sup>3</sup> Under det senaste året har nya data framkommit som påvisar effekten av

PD-1 hämmare (Programmed Cell Death Protein -1) vid olika maligniteter. Detta kan nu komma att förändra den onkologiska behandlingsrutinen för patienter med NSCLC och även resultera i ett nytt biverkningspanorama. I denna artikel kommer vi att närmare belysa problematiken runt pseudoprogres och behandling med immunhämmande läkemedel.

*“Det viktiga är dock att känna till förekomsten av pseudoprogres vid dessa behandlingsmetoder för att inte avbryta en effektiv behandling i förtid.”*

#### IMMUNTERAPI

Generellt anses immunoterapier vara behandlingar som syftar till att döda tumörceller med hjälp av det egna immunsystemet. Sådan immun-medierad behandling inkluderar exempelvis immunmodulering, terapeutisk vaccinering, autolog cellulär immunoterapi och behandling med monoklonala antikroppar. Historiskt sett har dessa behandlingsmodaliteter visat tveksamma vinster i behandlingsrespons, men under de senaste åren har lovande resultat presenterats med checkpoint inhibitors av CTLA-4 (cytotoxiskt T-lymfocytassocierat antigen 4) och PD-1 (programmed cell death protein-1). Dessa terapier utforskas därför nu intensivt både som singel- och kombinationsbehandlingar<sup>3,4</sup>.

#### PSEUDOPROGRESS VID IMMUNTERAPIER

Först under den senare halvan av 1970-talet introducerade the International Union Against Cancer tillsammans med World Health Organization de första specifika riktlinjerna för att standardisera utvärdering av tumörrespons på solida tumörer. I mitten på 1990-talet intensifierades åter diskussionen kring att revidera dessa riktlinjer, vilket resulterade i ett nytt sätt att utvärdera tumörrespons baserat på unidimensionell mätning istället för tidigare den gängse



# Pseudoprogress vid lungcancer

*“Inte mycket är utforskat om pseudo-progress vid lungcancer eftersom immunterapi traditionellt inte har använts i någon större utsträckning hos dessa patienter.”*

mätningen som baserades på två dimensioner. Detta koncept validerades av the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Group (RECIST) och har fram till idag varit ett mycket viktigt redskap för att utvärdera tumörrespons- eller progress<sup>5</sup>. Traditionellt har terapivalet anpassats efter utvärderingarna och vid objektiva tecken till signifikant tumörprogress har behandlingen antingen avbrutits eller förändrats på något sätt. Detta har dock blivit ett problem på senare tid då behandling med immunterapi har visat sig kunna ge en så kallad pseudo-progress, vilket i själva verket är en tumörrespons. Detta har observerats vid behandling med ipilimumab (en monoklonal antikropp mot CTLA-4) mot malignt melanom där man såg en initial storleksökning av tumörförändringarna. Vid histopatologisk analys av vävnadsbiopsier sågs dock en inflammatorisk cellinfiltration eller nekros och följdaktligen sedermera en minskad tumörbörda. Eftersom att den fördröjda tumörresponsen kan uppkomma vid dessa behandlingsmetoder finns en risk att feltolka storleksökningen som en tidig tumörprogress när man använder RECIST-kriterierna. Av den anledningen introducerades nya riktlinjer för att kunna utvärdera dessa typer av immunterapi- nämligen the immune-related response criteria (irRC)<sup>4</sup>. De största skillnaderna mellan RECIST och irRC är att den senare metoden inte klassificerar övergående storleksökningar med upp till 25 procentökning av tidigare kända lesioner som tumörprogress, samt att irRC inte bedömer tillkomst av nya mindre lesioner som tumörprogress om den totala tumörbördan är minskad. IrRC är alltså anpassad efter immunterapi där pseudo-progress inte kan uteslutas<sup>6</sup>. Sedan dess har flertalet studier genomförts där man visat att initial behandling med immunterapi som ipilimumab och pem-

brolizumab mot malignt melanom, skulle ha feltolkats som progressiv tumörsjukdom enligt WHO eller RECIST-kriterierna trots att de i själva verket hade klinisk tumörrespons<sup>4</sup>.

#### PSEUDOPROGRESS VID LUNGANCER

Inte mycket är utforskat om pseudo-progress vid lungcancer eftersom immunterapi traditionellt inte har använts i någon större utsträckning hos dessa patienter. Under senare år har dessa behandlingsmetoder dock aktualiserats och blivit föremål för kliniska prövningssstudier. En av de första studier som visade effektiviteten av immunterapi vid lungcancer gjordes med ipilimumab kombinerat med kemoterapi som första linjens behandling av metastaserad NSCLC. Man såg i denna studie en ökad progressionsfri överlevnad, dock på bekostnad av immun-relaterad grad 3-4 toxicitet hos 15-20 procent av patienterna som behandlades med ipilimumab<sup>7</sup>.

Andra immunterapi har nu också blivit föremål för kliniska studier. En av de mest omfattande (CheckMate) genomförs med PD-1 blockeraren nivolumab som monoterapi eller i kombination med andra checkpoint inhibitors<sup>8</sup>.

Som ett delresultat av CheckMate publicerades i oktober 2015 tidiga data på en fas-III studie som jämförde nivolumab mot docetaxel till patienter med icke-skivepitel-NSCLC som hade progresserat på- eller under en platinumbaserad kemoterapi. Initialt såg det ut som att docetaxel hade bättre outcome än nivolumab, men efter nio månader skiftade trenden helt med fördel för nivolumab. Eftersom man använde RECIST-kriterierna i tumörutvärderingen har det föreslagits att dessa data tyder på pseudo-progress bland patienter med icke-skivepitel-NSCLC som behandlas med nivolumab<sup>9</sup>.

På liknande sätt såg man initialt ingen skillnad i progressionsfri överlevnad mellan patienter som behandlades med nivolumab jämfört med docetaxel mot avancerad skivepitel-NSCLC. Efter cirka tre månader framkom dock en skillnad som sedan bestod under resterande uppföljningsperiod, upp till två år. Som vid föregående studie utvärderades även dessa patienter enligt RECIST-kriterierna vilket sannolikt givit upphov till felaktig bedömning av ett antal fall med pseudo-progress<sup>10</sup>.

Det finns dock olika tolkningar av detta och en bedömning är att pseudo-progress hos NSCLC-patienter är relativt sällsynt under behandling med PD-1 blockerare med en förekomst på ca 3-5 procent. Man borde därför överväga terapibyte till patienter med klar klinisk progress som försämrat performance status, viktnedgång och förvärrade symtom<sup>7</sup>. Det viktiga är dock att känna till förekomsten av pseudo-progress vid dessa behandlingsmetoder för att inte avbryta en effektiv behandling i förtid. Sannolikt kommer vi att få säkrare data på detta område de kommande åren då intensiv forskning pågår i skrivande stund.

#### REFERENSER

1. Läkemedelsverket. Läkemedelsboken, Lungcancer. <http://www.lakemedelsboken.se/kapitel/onkologi/lungcancer.html>2016.
2. Socialstyrelsen. Cancerincidens i Sverige 2014. <https://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/20008/2015-12-26.pdf>2014.
3. Massarelli E, Papadimitrakopoulou V, Welsh J, Tang C, Tsao AS. Immunotherapy in lung cancer. *Translational lung cancer research* 2014;3:53-63.
4. Chiou VL, Burotto M. Pseudoprogression and Immune-Related Response in Solid Tumors. *J Clin Oncol* 2015;33:3541-3.
5. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205-16.

6. Ribas A, Chmielowski B, Glaspy JA. Do we need a different set of response assessment criteria for tumor immunotherapy? Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research 2009;15:7116-8.

7. Patel SP. Immune checkpoint blockade for lung cancer: state of the art. Translational Cancer Research 2015;4:415-22.

8. Sundar R, Cho BC, Brahmer JR, Soo RA. Nivolumab in NSCLC: latest evidence and clinical potential. Therapeutic advances in medical oncology 2015;7:85-96.

9. Gyawali B, Ota A, Ando Y. Nivolumab in Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. The New England journal of medicine 2016;374:493.

10. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskeya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. New England Journal of Medicine 2015;373:123-35.

JONAS NILSSON, DOKTORAND PÅ INSTITUTIONEN FÖR STRÅLNINGSVETENSKAPER & ONKOLOGI, UMEÅ UNIVERSITET. ST-LÅKARE RADIOLOGI, GÄVLE SJUKHUS



MICHAEL BERGQVIST, ADJUNGERAD PROFESSOR PÅ INSTITUTIONEN FÖR STRÅLNINGSVETENSKAPER & ONKOLOGI, UMEÅ UNIVERSITET. ÖVERLÅKARE ONKOLOGI, GÄVLE SJUKHUS



STEFAN BERGSTRÖM, DOCENT INSTITUTIONEN FÖR GENETIK OCH PATOLOGI, UPPSALA UNIVERSITET, ÖVERLÅKARE ONKOLOGI & PALLIATIV MEDICIN, GÄVLE SJUKHUS



## Significant prolonged Overall Survival for Metastatic Colorectal Cancer patients<sup>1, 2, 3</sup> and for Head and Neck Cancer patients<sup>4, 5</sup>

(with RAS wild-type tumours / with Local Advanced and recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma)



**Erbix® (cetuximab)** (L01XC06) Rx, EF. Erbitux är en monoklonal antikropp mot EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor). **Indikationer:** Erbitux är indicerat för behandling av patienter med epidermal tillväxtfaktor (EGFR)-uttryckande, RAS vildtyp metastaserande kolorektalcancer i kombination med irinotekanbaserad kemoterapi, vid första linjens behandling i kombination med FOLFOX, som monoterapi till patienter som inte svarat på oxaliplatin- och irinotekanbaserad terapi och som är intoleranta mot irinotekan. Erbitux är indicerat för behandling av patienter med skivepitelcancer i huvud och hals i kombination med strålbehandling för lokalt avancerad sjukdom, i kombination med platinabaserad kemoterapi för reciderande och/eller metastaserande sjukdom. **Berekningsform och förpackningar:**

Erbitux 5 mg/ml infusionsvätska, lösning. En ml infusionsvätska, lösning innehåller 5 mg cetuximab. En injektionsflaska innehåller 20 ml (100 mg) eller 100 ml (500 mg) cetuximab. **Dosering:** Erbitux ges en gång per vecka vid alla indikationer. Den första dosen är 400 mg cetuximab per m<sup>2</sup> kroppsyta. Samtliga påföljande veckodoser är 250 mg/m<sup>2</sup>. **Varningar och försiktighet:** De vanligaste biverkningarna är hudreaktioner, som kan vara allvarliga, speciellt i kombination med kemoterapi. Allvarliga infusionsrelaterade reaktioner, inklusive anafylaktiska reaktioner, kan vara vanliga, i vissa fall dödliga. Före den första infusionen måste patienten premedicineras med ett antihistamin och en kortikosteroid minst en timme före administrering av cetuximab. Denna premedicinering rekommenderas

före alla påföljande infusioner. **Merck AB**, Box 3033, 169 03 Solna, Sverige, Telefon 08-562 445 00, [www.merck.se](http://www.merck.se), [www.erbitux.com](http://www.erbitux.com). För ytterligare information: [www.fass.se](http://www.fass.se). Erbitux produktresumé Juni 2014.

<sup>1</sup> Van Cutsem et al. J Clin Oncol, 2015;33:692-700

<sup>2</sup> Heinemann et al. Lancet Oncology, 2014;15:1065-75

<sup>3</sup> Karapetis et al. NEJM, 2008;359:1757-65

<sup>4</sup> J.A Bonner et al. NEJM, 2006;354:567-78

<sup>5</sup> J.B Vermorken et al. NEJM, 2008;359:1116-27

**ERBITUX**  
CETUXIMAB  
Blocks EGFR – opens new options



**MERCK**