

Nya preparat vid lungcancer

Tidigare har immunterapi använts främst vid malignt melanom. Nu börjar det användas även vid behandling av spridd lungcancer. Här redogör **Georg Holgersson**, doktorand, ST-läkare, onkologikliniken, Gävle sjukhus, för de nya preparaten och deras biverkningar.

Över 3000 människor dör årligen i lungcancer i Sverige. Lungcancer är därmed den tumörsjukdom med högst mortalitet i landet, både bland män och kvinnor.

För att kunna bota lungcancer krävs det att sjukdomen diagnostiseras innan den har hunnit sprida sig till andra organ. Tyvärr sker detta sällan. Tvärtom, lungcancer diagnostiseras ofta i ett sent sjukdomsstadium. Detta gör att behandlingen måste inriktas på palliation och på att förlänga patientens liv. Palliativ cytostatikabehandling, i första hand med någon form av platinumbaserad kombinationsterapi, har visat sig förlänga överlevnaden jämfört med enbart god omvårdnad. Tidigare var det enda behandlingsalternativet som fanns att erbjuda denna grupp av patienter. Under de senaste 10-15 åren har det tillkommit så kallade målriktade terapier. Istället för vanlig cytostatika, som angriper alla celler i kroppen som delar sig, riktar sig dessa behandlingar mot specifika överaktiverade signalvägar i tumörcellerna.

Icke-småcellig lungcancer (NSCLC) är den vanligaste huvudgruppen av lungcancer.

Vid NSCLC med aktiverande mutationer i Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) och för patienter med kromosomalt rearrangemang av Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-genen finns idag målriktade behandlingar och fler behandlingar är under utveckling. Ett problem med denna typ av behandling är att det än så länge är en relativt liten andel lungcancerpatienter (<10 %) som har de mutationer som det finns målriktade behandlingar mot. Dessutom tenderar cancerceller att utveckla resistens mot de riktade behandlingarna genom exempelvis mutationer i EGFR. Behovet av nya behandlingar mot metastaserad lungcancer är således fortsatt

mycket stort. Ett nytt tillskott till behandlingsarsenalen mot lungcancer som tillkommit under senare år är immunterapi. Kortfattat går det ut på att modulera kroppens eget immunförsvar så att det lär sig att bekämpa tumörer på ett mer effektivt sätt. Framgångarna för immunterapi inom onkologi har tidigare varit relativt begränsade och i första hand gällt behandling av malignt melanom. De senaste åren har framgångar dock gjorts även inom behandling av lungcancer och det finns nu ett preparat på marknaden (nivolumab) med godkänd indikation för behandling av NSCLC.

BAKGRUNDEN TILL IMMUNTERAPI

Redan i slutet av 1800-talet gjorde den amerikanske kirurgen William Coley experiment där han injicerade levande eller avdödade bakterier i tumörer för att på så sätt stimulera immunförsvaret att ge upphov till en lokal inflammation och döda de omgivande tumörcellerna. Man brukar skilja på passiv och aktiv immunterapi. Aktiv immunterapi innebär behandlingar som inriktas direkt mot modulering av immunförsvaret, medan passiv immunterapi är när immunologiska mekanismer utnyttjas, såsom i exemplet ovan, för att uppnå en antitumoral effekt. Aktiv immunterapi vid behandling av cancersjukdomar har visat sig svårt vid de flesta cancerformer, främst på grund av att tumören på olika sätt lär sig att gömma sig från immunförsvarets mekanismer. För att immunförsvaret ska kunna bekämpa en cancersjukdom måste en rad villkor uppfyllas och man brukar tala om en cancer-immuncykel där olika så kallade checkpoints ska passeras¹. Målet och utmaningen med immunterapi är därför att initiera och vidmakthålla ett immunsvår specifikt mot cancercellerna utan



”Som onkolog blir det därför allt viktigare att vara förtrogen med immunoterapi och dess biverkningar, dels att kunna känna igen dem och dels att känna till deras praktiska handläggning.”

att samtidigt generera ett okontrollerat autoimmunt tillstånd där hela kroppen angrips av immunförsvaret. Detta kan åstadkommas genom olika riktade behandlingsstrategier i syfte att underlätta de olika stegen i cancer-immuncykeln.

Den första signalvägen som man utvecklade riktade behandlingar mot var den signalväg som medieras via CTLA4 (Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein 4). CTLA4 är en receptor som sitter på T-celler och hämmar T-cellens funktion när en ligand binder till receptorn. Receptorn kan blockeras med antikroppar och på så sätt minska inhibitionen av T-cellerna som då kan döda tumörcellerna². Den mest studerade CTLA4-antikroppen är ipilimumab som idag har godkänd indikation för behandling av avancerat malignt melanom. Den metod som hittills har visat sig mest framgångsrik vid behandling av lungcancer är behandling riktad mot signalvägen PD1/ PD-L1/2 (Programmed Death protein 1/Programmed Death Ligand-1/2). PD1 är en receptor som finns i cellmembranet hos T- och B-celler och PD-L1 är en ligand som finns i cellmembranet hos vissa celler och som binder till denna receptor. När PD-L1 binder till PD1 skickas signaler in i T-cellen som hämmar dess celledelning och sekretion av cytokiner och gör att den inte dödar cellen som uttrycker PD-L1. Detta utnyttjas av tumörer, som uttrycker PD-L1 för att undvika att bli dödade av immunförsvaret, vilket är bakgrunden till utvecklingen av PD1- och PD-L1-hämmare³. Av de PD1- och PD-L1-hämmare som studerats har de största framgångarna noterats för PD1-hämmaren nivolumab. Nivolumab är en human immunoglobulin G4 (IgG4) monoklonal antikropp som binder till PD1 och blockerar dess interaktion med PD-L1. Den har i Sverige godkända indikationer för behandling av icke-småcellig lungcancer (NSCLC) av skivepitelyp (SCC) efter tidigare kemoterapi samt vid behandling av avancerat malignt melanom.

RESULTAT AV IMMUNTERAPI VID LUNGCANCER

CTLA4-antikroppen ipilimumab har studerats vid behandling av NSCLC i kombination med cytostatika, men man har ännu inte påvisat någon signifikant överlevnadsfördel med läkemedlet. Fas III-studier med ipilimumab vid behandling av NSCLC pågår för närvarande. Det pågår även studier på ytterligare en CTLA4-antikropp, tremelimumab, vid behandling av avancerat malignt mesoteliom, en sjukdom där behandlingsmöjligheterna idag är mycket begränsade⁴. Nivolumab är den idag mest studerade PD1-hämmaren vid behandling av NSCLC och den enda som är godkänd för kliniskt bruk. I en av de tidiga fas I-studierna med nivolumab hos patienter med tidigare behandlad NSCLC, sågs en overall response rate på 17 % och en medianöverlevnad på 9,9 månader. Längre uppföljning har visat på en 1-, 2- och 3-årsöverlevnad på 42 %, 24 % och 18 % hos dessa patienter⁵. De här lovande resultaten ledde fram till CheckMate-studierna, bland annat CheckMate 017 där nivolumab jämfördes med docetaxel i andra linjens behandling av NSCLC av SCC-typ. Där kunde man påvisa signifikant högre medianöverlevnad (9,2 vs 6,0 månader), progressionsfri överlevnad (3,4 vs 2,8 månader) och overall response rate (20 % vs 9 %) i nivolumab-gruppen jämfört med docetaxelgruppen⁶. Ytterligare en PD1-hämmare, pembrolizumab, har godkänts för behandling

av avancerat malignt melanom. Pembrolizumab har även visat lovande resultat vid behandling av NSCLC där man i en nyligen publicerad stor randomiserad studie kunnat visa en signifikant överlevnadsvinst med pembrolizumab jämfört med docetaxel (12,7 vs 8,5 månaders medianöverlevnad) vid behandling av tidigare behandlad avancerad NSCLC⁷. Ytterligare studier pågår med pembrolizumab i monoterapi samt i kombination med cytostatika vid NSCLC. Studier pågår även på ett flertal andra antikroppar riktade mot PD-L1.

”Det finns mycket som tyder på att immunterapi kommer att spela en stor roll vid framtidens lungcancerbehandling.”

BIVERKNINGAR AV IMMUNTERAPI

Toxicitet vid behandling med immunomodulerande terapier skiljer sig en del från biverkningar med konventionell medicinsk tumörbehandling med cytostatika. Det mesta av den kliniska erfarenheten av toxiciteten vid immunterapi kommer från studier med ipilimumab, vilket är det preparat som har använts längst och har mest dokumentation. De vanligaste biverkningarna som man har sett i studier (immunorelated adverse events - IrAE) är hudbiverkningar, GI-biverkningar, pneumonit, hepatit, endokrinopati och njurinsufficiens. Behandlingsalgoritmer har tagits fram för de vanligaste biverkningarna där behandlingen ges utifrån biverkningens svårighetsgrad och involverar vanligen immunsuppression i någon form, oftast kortikosteroider. Generellt är biverkningar likartade, men oftast lindrigare vid behandling med PD-1-hämmare jämfört med vid behandling med CTLA4-antikroppar och kan hanteras med samma behandlingsalgoritmer⁸⁻¹⁰.

Hudbiverkningar, i form av klåda och makulopapulära utslag är den vanligaste biverkningen och ses hos cirka hälften av de patienter som behandlas med ipilimumab och hos ca 40 % vid behandling med PD1-hämmare. Det uppträder vanligen omkring tre veckor efter behandlingsstart. Svåra hudbiverkningar som Steven-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys har rapporterats hos <1 % av patienterna. Vid grad 2 toxicitet räcker det oftast med behandling med topiska kortikosteroider och att uppehåll görs med behandlingen till dess att symtomen gått tillbaka. Vid grad 3-4 toxicitet däremot ska immunterapi och behandling med intravenösa kortikosteroider avlutas. Vitiligo har rapporterats både vid behandling med CTLA4- och PD1-antikroppar och kan vara permanent men kräver ingen ytterligare behandling eller avbrytande av immunterapi.

Diarréer/kolit är en annan vanlig biverkning och kommer vanligen cirka sex veckor in i behandlingen. Det förekommer hos ca 30 % av patienter som behandlas med ipilimumab varav ca 10 % grad 3/4. Det är mindre vanligt vid behandling med PD1-hämmare där grad 3-4 kolit bara ses hos ca 1-2 % av patienterna. Vid lindrigare biverkningar räcker oftast symptomatisk behandling med adekvat rehydrering och faecesprovtagning för att utesluta annan orsak, exempelvis clostridieinfektion. Vid mer uttalade besvär (\geq grad 2) bör immunerapin tillfälligt stoppas och man kan överväga behandling med systemiska kortikosteroider. Vid grad 3/4-biverkningar bör immunerapin avslutas helt och förutom systemisk behandling med kortikosteroider kan även andra immunosuppressiva läkemedel, till exempel infliximab, övervägas. Viktigt är i detta läge att utesluta tarmperforation innan högdos steroider påbörjas.

Autoimmun hepatotoxicitet ses hos <5 % av de patienter som behandlas med CTLA4- och PD1-hämmare och visar sig oftast efter ca tio veckor genom förhöjda värden på bilirubin och transaminaser. Om stegring av leverprover ses är det i första hand viktigt att utesluta andra orsaker som infektion och progress i levern av grundsjukdomen. Vid grad 2 biverkan (ASAT/ALAT $>2,5x$ normalvärdet eller bilirubin $>1,5x$ övre normalvärdet) bör behandlingen avbrytas tills värdena normaliserats och kortikosteroider ges intravenöst. Vid \geq grad 3-biverkan (ASAT/ALAT $>5x$ normalvärdet eller bilirubin $>3x$ övre normalvärdet) bör immunerapin avslutas helt.

Behandling med CTLA4- och PD1-hämmare har hos ca 10 % av patienterna rapporterats orsaka endokrinopati genom påverkan på hypofysen, thyroidea och binjurarna. Symtomen i dessa fall kan vara ospecifika och svårtolkade varför det är viktigt att utvärdera hormonstatus vid behandlings-

Biverkning	Grad	Åtgärder
Hudutslag	1	Topikala kortikosteroider. Fortsätt immunerapin.
	2	Topikala eller systemiska kortikosteroider. Uppehåll med immunerapin tills förbättring till grad 1 sker.
	3-4	Systemiska kortikosteroider. Överväg dermatologkonsult. Avsluta immunerapin helt.
Diarréer	1	Rehydrering, loperamid, tarmvila. F-prover. Fortsätt immunerapin
	2	Uteslut tarmperforation. Uppehåll med immunerapin tills förbättring till grad 1 sker. Om besvär >1 vecka överväg systemiska kortikosteroider
	3-4	Systemiska kortikosteroider. Ev. tillägg med infliximab. Överväg endoskopi. Avsluta immunerapin helt.
Hepatotoxicitet	1	Uteslut annan orsak till stegrade leverprover. Fortsätt immunerapin
	2	Uppehåll med immunerapin tills förbättring till grad 1 sker. Om utebliven förbättring överväg systemiska kortikosteroider.
	3-4	Systemiska kortikosteroider. Överväg leverbiopsi. Avsluta immunerapin helt.
Endokrinopati	1	Uteslut annan orsak till stegrade hormonnivåer. Fortsätt immunerapin.
	2	Överväg MR-hypofys. Systemiska kortikosteroider. Uppehåll med immunerapin tills förbättring till grad 1 sker.
	3-4	Systemiska kortikosteroider. Överväg endokrinologkonsult. Avsluta immunerapin helt.
Lungbiverkan	1	Symptomatisk behandling. Fortsätt immunerapin.
	2	Radiologisk utvärdering, ev. bronkoskopi. Systemiska kortikosteroider. Uppehåll med immunerapin tills förbättring till grad 1 sker.
	3-4	Systemiska kortikosteroider. Överväg ytterligare immunosuppressiv behandling om ingen förbättring inom 48h. Avsluta immunerapin helt.
Njurbiverkan	1	Uteslut annan orsak till förhöjt kreatinin. Följ S-kreatinin minst veckovis. Fortsätt immunerapin.
	2-3	Följ S-kreatinin minst var 3:e dag. Systemiska kortikosteroider. Uppehåll med immunerapin tills förbättring till grad 1 sker.
	4	Systemiska kortikosteroider. Överväg njurbiopsi. Avsluta immunerapin helt.

Tabell 1: Sammanfattning av biverkningarna vid immunerapi och förslag på handläggning, baserat på Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) program för ipilimumab

start och följa detta under behandlingen. En hypofysit kan ge sig tillkänna bland annat genom trötthet, huvudvärk och synfältstörningar. Diagnosen ställs baserat på nivåer av hypofyshormoner (ACTH, FSH, LH, GH, prolaktin, TSH) och kan verifieras med MR-undersökning som visar en förstörd hypofys med eller utan nekros. Vid endokrinopatier som kräver någon form av behandling (\geq grad 2) bör behandlingen tillfälligt avbrytas tills värdena normaliserats och kortikosteroider ges intravenöst. Vid svåra eller livshotande biverkningar (grad 3/4) bör immunterapi avbrytas helt. Hypothyreos ses hos ca 2 % av patienter som behandlas med ipilimumab och hos ca 8 % som behandlas med PD1-hämmare och kan komma allt från inom en vecka till över ett år efter behandlingsstart. Oftast kan behandlingen fortsätta om adekvat levaxin-substitution ges. Hypertyreos är något ovanligare (ca 3 %) och kan representera en akut thyroidit varefter patienten oftast blir hypothyroid. Binjuresvikt är ovanligt och oftast sekundärt till hypofyspåverkan men kan ge livshotande symtom i form av hypotension, hyponatremi och hyperkalemi som kräver inläggande behandling med högdos steroider.

En annan allvarlig biverkan som ses vid behandling med CTLA4- och PD1-hämmare är lunginflammation och den förekommer hos ca 6 % av patienterna, varav <1% grad 3/4. Denna biverkan kan vara livshotande och är viktig att upptäcka i tid. Vid symtomgivande lunginflammation (\geq grad 2) ska behandlingen stoppas och steroidbehandling ges. Behandlingen ska pågå minst en månad efter att symtomen har gått tillbaka. Vid svåra/livshotande symtom (grad 3/4) ska steroider ges intravenöst och immunterapi avslutas permanent.

CTLA4- och PD1-hämmare har även associerats med nefritorsakad njursvikt hos <1 % av patienterna, vilket uppstod cirka ett år efter påbörjad behandling. Det är därför viktigt att följa kreatinin under behandlingen. Vid grad 2-3 njurpåverkan (S-kreatinin > 1,5 x övre normalvärdet) bör immunterapi tillfälligt stoppas och steroider ges tills dess att S-kreatinin normaliserats och minst ytterligare en månad efter det. Vid grad 4 njurpåverkan (S-kreatinin > 1,5 x övre normalvärdet) ska steroider ges intravenöst och immunterapi bör avbrytas helt.

Det har även rapporterats asymtomatiska förhöjningar av S-amylas och S-lipas vid behandling med både PD1-hämmare och CTLA4-hämmare. Om inga tecken på pankreatit föreligger kan behandlingen fortsätta utan avbrott. Det har även beskrivits ögonbiverkningar i form av episkleriter, konjunktiviter, och uveiter hos ett fåtal patienter (<1 %) behandlade med ipilimumab som i vissa fall har krävt systemisk steroidbehandling och bedömning av ögonläkare. Andra sällsynta biverkningar av immunterapi som har noterats hos ett fåtal patienter är Guillain-Barrés syndrom, myastenia gravis, aseptisk meningit och myelit. En sammanfattning av biverkningarna vid immunterapi förslag på handläggning, baserat på Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) program för ipilimumab¹⁰ presenteras i tabell 1.

IMMUNTERAPI, BIVERKNINGAR OCH DESS HANDLÄGGNING

Immunterapi har tidigare haft en relativt begränsad användning inom onkologin och då främst varit förbehållet behandling av malignt melanom. Under de senaste åren har dock förståelsen för immunförsvarets betydelse vid försvaret mot tumörsjukdomar ökat vilket har lett till nya behandlingar mot fler typer av cancer. Vid lungcancer, där prognosen vid spridd sjukdom är mycket dålig, är behovet av nya behandlingar stort och det finns mycket som tyder på att immunterapi kommer att spela en stor roll vid framtidens lungcancerbehandling. Redan idag finns ett godkänt preparat på marknaden (nivolumab) för behandling av avancerad NSCLC och fler är under utveckling med lovande resultat i fas III-studier. Med de verkningsmekanismer som kännetecknar immunterapi kommer också specifika immunorelaterade biverkningar. Om diagnosen ställs tidigt kan de flesta immunterapirelaterade biverkningar hanteras med immunosuppressiva kortikosteroider, men om de missas kan de leda till svår morbiditet och även dödsfall. Som onkolog blir det därför allt viktigare att vara förtrogen med immunterapi och dess biverkningar, dels att kunna känna igen dem och dels att känna till deras praktiska handläggning.

REFERENSER

1. Chen DS, Mellman I: Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity*. 2013;39(1):1-10.
2. Leach DR, Krummel MF, Allison JP: Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science*. 1996;271(5256):1734-6.
3. Brown JA, Dorfman DM, Ma FR et al.: Blockade of programmed death-1 ligands on dendritic cells enhances T cell activation and cytokine production. *J Immunol*. 2003;170(3):1257-66.
4. Guibert N, Delaunay M, Mazieres J: Targeting the immune system to treat lung cancer: rationale and clinical experience. *Therapeutic advances in respiratory disease*. 2015;9(3):105-20.
5. Gettinger SN, Horn L, Gandhi L et al.: Overall Survival and Long-Term Safety of Nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(18):2004-12.
6. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P et al.: Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine*. 2015;373(2):123-35.
7. Herbst RS, Baas P, Kim DW et al.: Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015
8. Villadolid J, Amin A: Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: update on management of immune-related toxicities. *Transl Lung Cancer Res*. 2015;4(5):560-75.
9. Fecher LA, Agarwala SS, Hodi FS et al.: Ipilimumab and its toxicities: a multidisciplinary approach. *The oncologist*. 2013;18(6):733-43.
10. Princeton N, USA: Bristol-Myers Squibb Company.; YERVOY™ (ipilimumab) US Prescribing Information: Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS). 2011

