

... lungcancer

ASCO: Nya

Årets upplaga av ASCO var en av de mer intressanta på många år i och med att kombinationsbehandlingar med traditionell cytostatikabehandling och molekylär/immunologisk behandling nu förefaller vara en framtida realitet för patienter med icke-småcellig lungcancer.

Det skriver **Michael Bergqvist** och **Stefan Bergström**, båda överläkare vid Gävle sjukhus, i en sammanfattning som visar att dessa kombinationsbehandlingar nu öppnat ett nytt terapeutiskt fönster som förhoppningsvis kan vara ytterligare ett delsteg i kampen mot lungcancer.

kombinationsbehandlingar öppnar terapeutiskt fönster i kampen mot lungcancer

Men för att kunna administrera de nya läkemedlen behövs biopsier för att undersöka om patienten har det uttryck i sin tumör mot vilken de nya medicinerna är riktade. En av de nya analyser som har börjat få genomslag i framförallt USA är liquid biopsies. Dr Oxnard från Harvard University presenterade en sammanfattning av det vetenskapliga läget för liquid biopsies (=eller flytande biopsier). Dessa prov kan användas för att leta efter cancer-celler från en tumör, alternativt undersöka cirkulerande tumör-DNA som finns i någon form av kroppsvätska, exempelvis blod, urin, cerebrospinalvätska eller pleuravätska. Flytande biopsier är känsliga avseende den mängd med cirkulerande tumör-DNA som erhålls vid provtillfället och patienter med en stor tumörbörda kan generera mer tillförlitliga resultat avseende mutationsstatus än patienter med en liten tumörbörda.

Dr Oxnard påvisade att i analyser av plasma och tumörer från AURA-studien i vilken patienter med T790-mutationer behandlades med Osimertinib (tredje generationens EGFR-inhibitor) såg man att om patienten uppvisade dessa mutationer – både i plasma samt i tumörmassa – uppnåddes en medianöverlevnad på 16,5 månader till skillnad från för gruppen som enbart uppvisade mutationer i plasma men ej i tumör (4,3 månader). Gällande fortsatt utveckling inom området påvisade Dr Meador att prov som innehåller en större mängd med cirkulerande tumör-DNA kan vara jämförbara med konventionella biopsier avseende mutations-analyser, men att fortsatta studier inom detta område behövs och en förhoppning i nuläget är att flytande biopsier kan komma att ersätta re-biopsierna för analys av tumör-specifika mutationer.

”Ett område där det sker en snabb utveckling är inom molekyllärologin.”

SNABB UTVECKLING

Ett område där det sker en snabb utveckling är inom molekyllärologin. I en sammanfattning berättade Dr Noah Brown att Next generation sequencing (NGS) nu har gjort det möjligt att genomföra analyser av hela genomet och man kan nu med denna teknik erhålla information om en majoritet av olika mutationer hos patienter med lungcancer. Majoriteten av dessa mutationer är i nuläget dock ointressanta i och med att vi ej har läkemedel som är riktade emot dessa, så för att kunna få ett kliniskt användbart test håller olika aktörer på att ta fram panelbaserade NGS-plattformar där drivande mutationer samt mutationer där terapeutisk intervention är möjlig undersöks.

I en paneldebatt belyste Dr Peter Paul Yu att det saknas standardiserade/validerade test avseende NGS, test som är jämförbara mellan varandra. Dr Saltz belyste att Food and Drug Administration i november 2017 godkände FoundationOne CDx, ett NGS-test som kan detektera genetiska mutationer i 324 gener och två genomiska signaturer från solid tumörvävnad, ett test som vi i Sverige i nuläget ej har tillgång till, men som vi sannolikt kommer att behöva inom en snar framtid, alternativt ett jämförbart test.

NGS-analyser är av yttersta vikt för att kunna analysera TMB (tumour mutation burden). TMB baseras på att tumörer kan ackumulera mutationer i sitt genom efterhand som de tillväxer. Dessa förvärvade (eller "somatiska") mutationer kan överföras till nya cancerceller under celledelning och individuella tumörceller kan innehålla hundratusentals mutationer. Inom immuno-onkologin har man påvisat att förvärvade mutationer i tumörceller kan förändra uttrycket av proteiner, vilket resulterar i bildningen av partiella proteiner som presenteras på ytan av tumörcellen, dessa kan identifieras av T-celler och resultera i ett immunsvär.

Zhang och kollegor undersökte uttrycket av TMB hos patienter med lokaliserade respektive metastaserade lungadenocarcinom och fann att nivån av TMB var lägre hos patienter med lokaliserad sjukdom jämfört med metastaserad sjukdom.

Dr Yoh från Department of thoracic oncology, Kanshiwa, inkluderade 1 635 lungcancerpatienter i en biomarkörstudie och i denna undersöktes de med NGS-plattformen (OncoPrint Comprehensive Assay, OCA) och följdes kliniskt var sjätte månad) samt att man undersökte fyra olika PD L1-antikroppar och genomförde whole-exome sequencing (WES) för att fastställa TMB-nivån hos dessa patienter. Man följde även patienter som behandlats med immunterapi och fann att höga nivåer av TMB var associerat med ökad effekt av behandling samt att nivån av TMB ej var korrelerad till PD L1-uttrycket.

EGFR-HÄMMARE

Dr Mok presenterade en randomiserad fas III-studie i vilken en andra generationens EGFR-hämmare, Dacomitinib, studerades. I den aktuella studien inkluderades 452 patienter och randomiserades i 1:1-förhållande. Studiepopulationen bestod av patienter med icke småcellig lungcancer med performance status 0–1 och med EGFR-mutationer (exon 19 del eller exon 21 L858R ± exon 20 T790M) och utan hjärnmetastaser. Patienterna randomiserades till Dacomitinib 45 mg dagligen alternativt Gefitinib 250 mg dagligen. Medianöverlevnad var 34,1 månader för de patienter som behandlades med Dacomitinib medan motsvarande siffra för patienterna som behandlades med Gefitinib var 26,8 mån (HR=0.76, p = 0.044).

CYTOSTATIKA OCH EGFR-TERAPI

Dr Furya et al presenterade en fas III-studie i vilken patienter med stadium IIIB+IV adenokarcinom och känd EGFR-mutation (Exon 19 deletion, Exon 21 L858R) randomiserades till att erhålla kombination med erlotinib (150 mg dagligen) samt bevacizumab (15mg/kg iv var tredje vecka) alternativt erlotinib 150 mg dagligen. I studien inkluderades även patienter med hjärnmetastaser och fördelningen av hjärnmetastas-patienterna mellan studiearmarna var välbalanserad (cirka 30 procent i varje studie). I denna studie användes flytande biopsier för att monitorera uttrycket av EGFR-mutationerna kontinuerligt. Totalt inkluderades 228 patienter och studiens primära endpoint var progressionsfri överlevnad (PFS). Studien påvisade att median PFS var 16,9 månader (för patienterna i kombinationsarmen och

motsvarande siffra för behandling med erlotinib var 13,3 månader (HR=0.605, p = 0.0157).

I en studie av Nakamura inkluderades patienter med icke skivepitelhistologi, obehandlade alternativt första recidiv efter kirurgi, med stadium III/IV och kända EGFR-mutationer (exon 19 deletion eller exon 21 L858R) och randomiserades till Gefitinib 250 mg dagligen alternativt Gefitinib kombinerat med carboplatin AUC 5 + pemetrexed 500 mg/m², var tredje vecka. Totalt inkluderades 344 patienter och även patienter med hjärnmetastaser var tillgängliga för inklusion. Medianöverlevnad var för kombinationsarmen med cytostatika 52,2 månader vs 38,8 månader för singelbehandling med Gefitinib, (HR:0.695, p = 0.013). Toxiciteten var mestadels av hematologisk karaktär i kombinationsarmen.

IHOP MED IMMUNMODULERANDE TERAPI

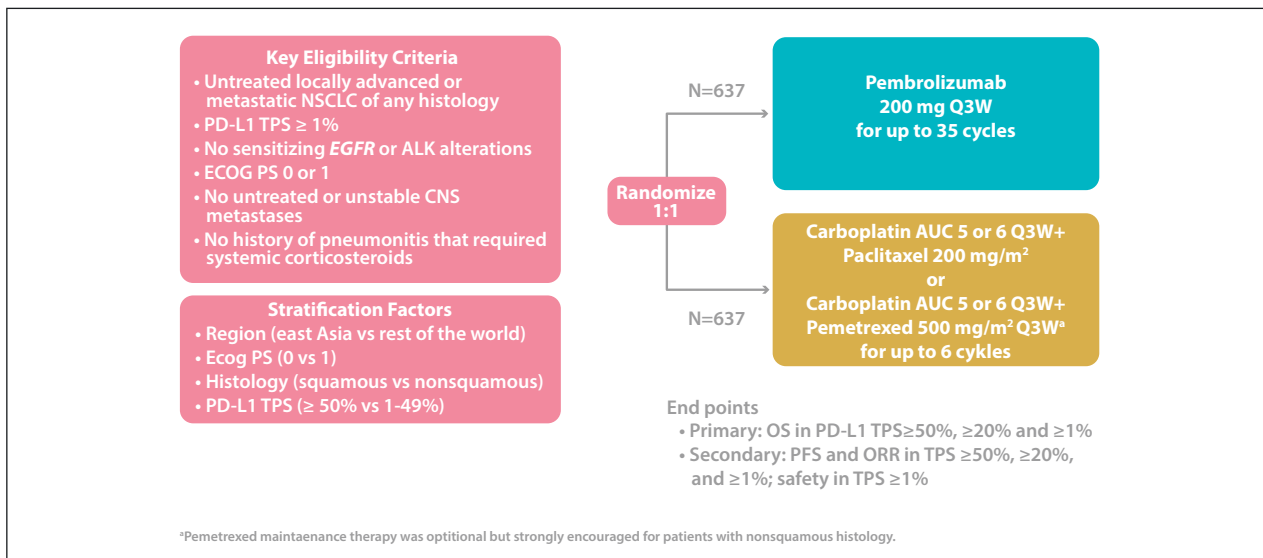
Sedan några år tillbaka har immunmodulerande terapi revolutionerat behandlingen av lungcancer. Det finns idag flera tillgängliga preparat av vilka man kan nämna nivolumab (Opdivo), pertuzumab (Keytruda) men efter årets ASCO-möte kan även atezolizumab läggas till denna lista. De studier som nu presenterades har börjat att undersöka kombinationerna av cytostatikabehandling och immunmodulerande behandling. Orsaken till dessa kombinationer har varit tanken att cytostatikabehandling resulterar i att cancerceller dör och exponeras för immunsystemet och att kombinationen sålunda skulle vara gynnsam för att förbättra effekten av behandling, och därmed även överlevnaden.

Dr Borghaei presenterade data från CheckMate 227 i vilken nivolumab-baserad behandling jämförs med nivolumab- och cytostatikabehandling för patienter med avancerad icke småcellig lungcancer. Studien är uppbyggd runt olika delsteg¹⁰.

Vid årets möte presenterades den subgrupp bestående av 550 patienter med obehandlad avancerad lungcancer (skivepitel/adenokarcinom-histologi) men utan kända EGFR alternativt ALK-translokationer och <1% uttryck av PD-L1 och gott performancestatus (0–1). Dessa patienter randomiserades enligt Fig 1. Data som presenterades vid mötet visade att progressionsfri överlevnad förbättrades om nivolumab kombinerades med cytostatikabehandling (vid 12 månader 26 procents progressionsfri överlevnad) jämfört med de patienter som enbart behandlades med cytostatikabehandling (vid 12 månaders uppföljning var progressionsfri överlevnad 14 procent för denna grupp) (HR = 0.74). Patienter med ett TMB ≥10 mut/Mb och tumöruttryck ≤ 1 avseende PD-L1 uppvisade i studien ytterligare fördel till kombinationsarmen med nivolumab och cytostatika (=27 procents generell överlevnad vid 12 månader, totalt 43 patienter) medan motsvarande siffra för cytostatikabehandlingsarmen var 8 procent vid 12 månader (totalt 48 patienter) (HR=0.56). Biverkningarna i form av treatment related AE's grad 3–4, var för cytostatikabehandlingsarmen 35 procent medan motsvarande siffra för kombinationsarmen var 52 procent.

Dr Lopes (LBA4) randomiserade 1 274 patienter med icke småcellig lungcancer (skiv/adenokarcinom-histologi)

KEYNOTE-042 STUDY DESIGN



Figur 1.

med ett PD L1-uttryck \geq 1 och randomiserade dem enligt Fig 1.

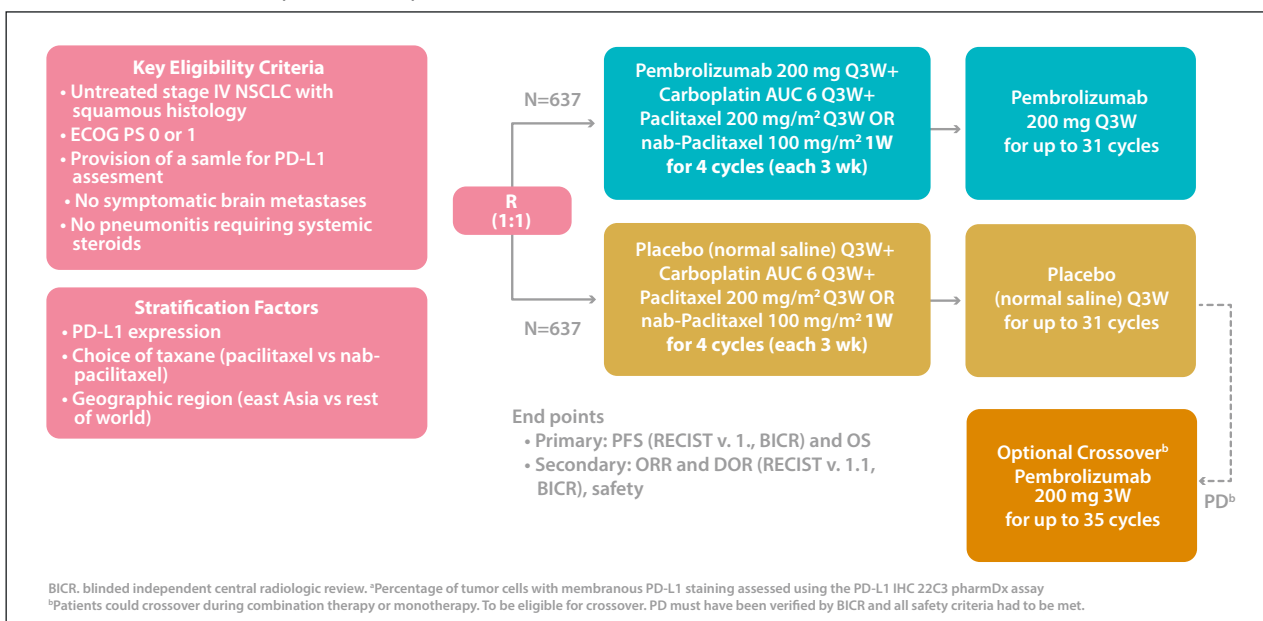
Studien var välbalanserad mellan de olika studiearmarna och medianålder var 63 år, 70 procent av patienterna var män och 30 procent av studiepopulationen inkluderades från östra Asien. Performancestatus för inkluderade patienter var mycket god och 69 procent av alla patienter uppvisade ECOG 1. Skivepitelhistologi förelåg hos 40 procent av studiepopulationen och PD L1-uttryck av 50 procent eller mer förelåg hos ungefär 50 procent i bägge studiearmarna.

PFS för patienter med TPS (tumor proportion score) avseende PD L1 på mer \geq 1% var icke signifikant mellan de undersökta grupperna (pembrolizumab-armen uppvisade 5,4 månader och kontrollarmen 6,5 månader (HR=1,07).

Överlevnadsdata påvisade däremot att för patienter med TPS \geq 1% (för hela studiegruppen) var generell överlevnad för pembrolizumabarmen 16,7 månader och för kontrollarmen 12,1 månader (HR=0,81, p=0,0018). Överlevnadsdata för patienter med TPS på mer än 50 procent var för patienter som behandlades med pembrolizumab 20 månader medan motsvarande siffra för patienter i kontrollarmen var 12,2 månader (HR=0,69, p=0.0003). Motsvarande siffra för patienter med TPS \geq 20% var för pembrolizumabarmen 17,7 månader och för kontrollarmen 13,2 månader (HR=0,77, p=0,02).

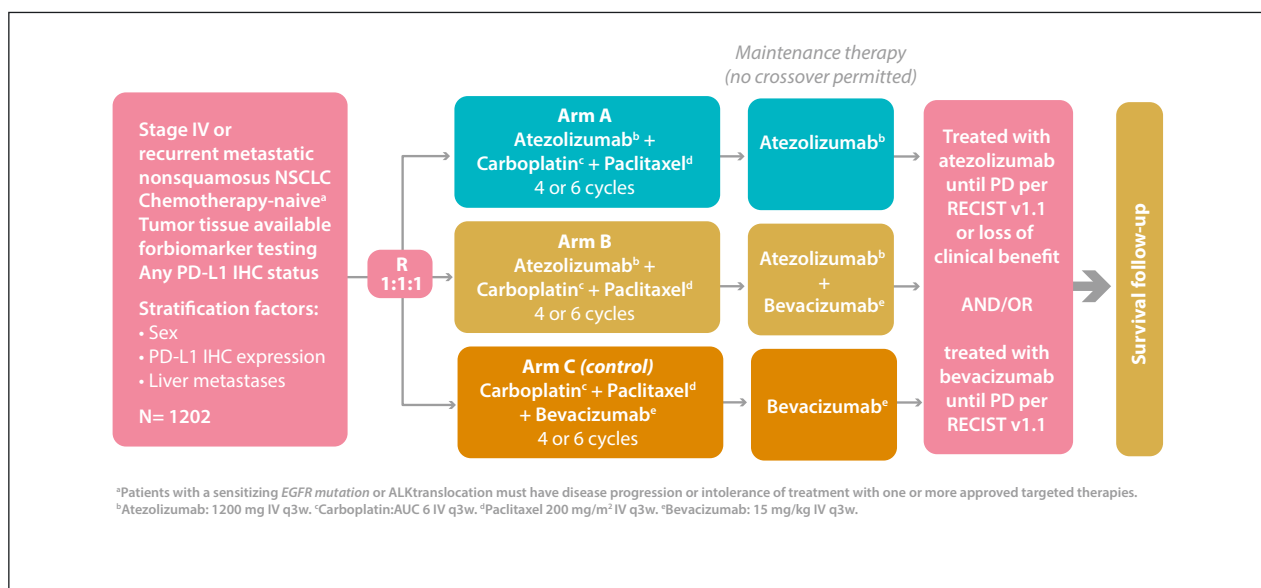
Ytterligare en studie där pembrolizumab studerades och som fick mycket uppmärksamhet var Keynote 407. Patienter med skivepitelcancer randomiserades enligt nedan.

KEYNOTE-407 STUDY DESIGN (NCT02775435)



Figur 2.

IMPOWER150 STUDY DESIGN



Figur 3.

I studien inkluderades patienter med hjärnmetastaser (som bedömdes som stabila), patienter med bra prestandastatus, PD-L1 uttryck ≥ 1 förelåg i cirka 60 procent i båda studiearmarna. Författarna redovisade att medianöverlevnaden för patienter som erhöill kombinationsbehandling med cytostatika och pembrolizumab var 15,9 månader medan patienter som enbart behandlades med cytostatika påvisade en medianöverlevnad på 11,3 månader (HR=0.64, $p=0.0008$). När man analyserade subgrupperingar av uttrycket av PD L1 förelåg en statistiskt säkerställd skillnad avseende överlevnad för två subgrupper, men med en icke-signifikant skillnad för patienter som uttryckte $\geq 50\%$.

Den progressionsfria överlevnaden var även denna statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna med fördel för kombinationsbehandlingen med pembrolizumab (median PFS=6,4 mån vs 4,8 mån (HR=0,56 $p\leq 0.0001$)).

Socinsky et al. presenterade en randomiserad fas III-studie (Impower 150) i vilket tillägget av Atezolizumab (PD-L1 hämmare) till cytostatika/bevacizumab-terapi undersöktes. I denna studie inkluderades 1 202, kemo-naïva patienter med avancerad icke småcellig lungcancer (ej skivepitelhistologi) och dessa patienter randomiserades baserat på PD L1-uttryck, förekomst av levermetastaser, kön och randomiserades enligt Fig 3.

I studien kunde patienter med EGFR samt ALK-translokationer inkluderas om de genomgått sedvanlig behandling med tyrosinkinashämmare och studien tittade även närmare på en genetisk signatur, TEF. Socinsky visade att progressionsfri överlevnad var 8,3 månader för studiearm B och jämfört med studiens arm C (6,8 månader) föreligger en statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna (HR= 0.59). Överlevnadsdata för kontrollarmen (studiearm C) var 14,7 månader medan 19,2 månader påvisades för arm B vilket motsvarade ett HR på 0.78, $p=0.01$. När man undersökte subgruppen av patienter med levermetastaser föreföll patienter med kända levermetastaser ha en förlängd

överlevnad om de genomgick behandling enligt studiearm B, medianöverlevnad för patienter i arm B med levermetastaser var 13,2 månader medan patienter med levermetastaser som inkluderats i kontrollarmen (arm C) uppvisade en medianöverlevnad på 9,1 månader (HR=0,54).

Dr Jotte och kollegor undersökte tillägget av Atezolizumab för patienter med skivepitelhistologi och randomiserade 1 021 patienter enligt Fig 4. I denna studie utgjordes kontrollarmen av kombinationen av carboplatin och nabpaclitaxel och för denna studiearm förelåg ingen maintenance-terapi till skillnad mot studiearm A samt B där maintenance-terapi med atezolizumab gavs.

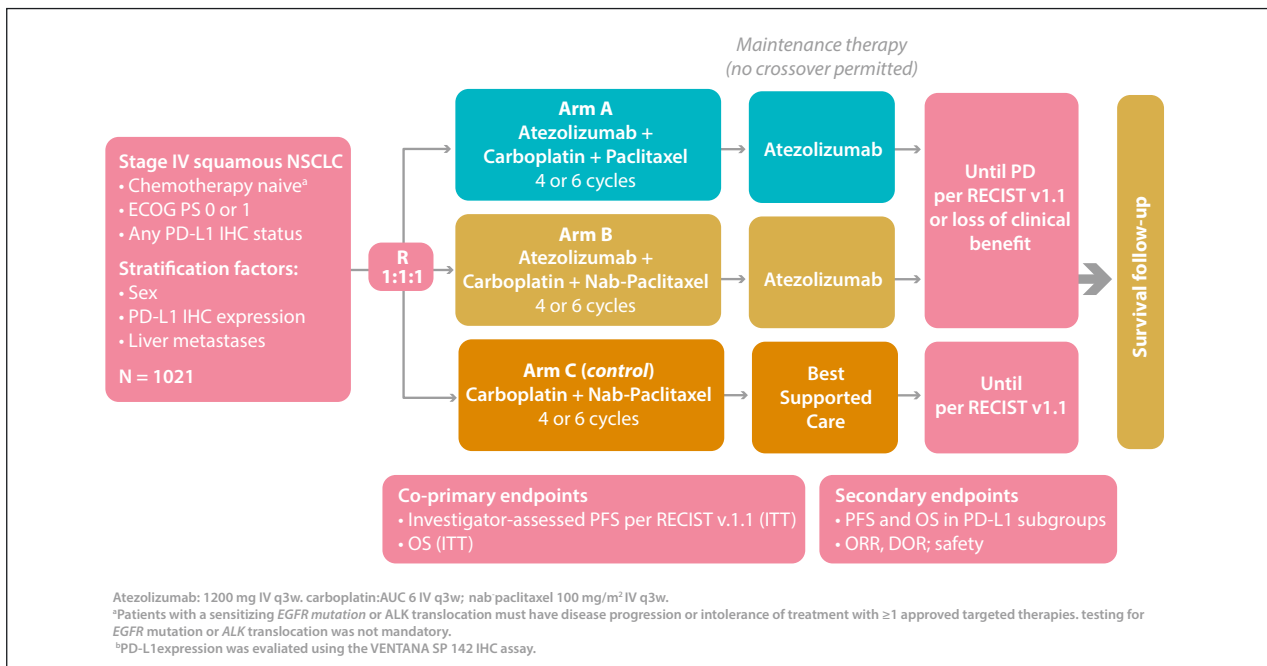
Studien påvisade att PFS för kontrollgruppen var 5,6 månader medan motsvarande siffra för studiegrupp B var 6,3 månader, resulterande i en HR= 0.71 ($p=0.0001$). Däremot påvisade den överlevnadsanalys som presenterades vid mötet att det inte förelåg någon statistisk skillnad mellan grupp B (medianöverlevnad 14,0 månader) samt kontrollarmen C (medianöverlevnad 13,9 månader), HR=0,96, $p=0,69$).

Sammanfattningsvis presenterades mycket intressanta data och undertecknade fick möjligheten att följa kongressen via webben (vilket var tekniskt mycket utmanande). Kombinationsbehandlingar mellan traditionella cytostatika och målriktad/immunmodulerad behandling har öppnat upp ett nytt terapeutiskt fönster som förhoppningsvis kan vara ytterligare ett delsteg i kampen mot lungcancer.

REFERENSER:

- Ramalingam SS. et al. Osimertinib As First-Line Treatment of EGFR Mutation-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 2018 Mar 20;36(9):841–849.
- Meador C. Refining the sensitivity of plasma cell-free DNA (cfDNA) genotyping by controlling for plasma tumor content. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 9071)

IMPOWER 131: STUDY DESIGN



Figur 4.

3. Snyder A. et al. Genetic Basis for Clinical Response to CTLA-4 Blockade in Melanoma. *N Engl J Med.* 2014 Dec 4;371(23):2189–2199.

4. Zhang K. et al. The comparison of tumor mutational burden (TMB) in patients of early and late stage lung adenocarcinoma in China. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl); abstr 8520

5. Yoh K. Immuno-oncology biomarker study in a large cohort of LC-SCRUM-Japan: Assessment of PD-L1 expression and tumor mutation burden in non-small cell lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl); abstr 9070

6. Mok T. Dacomitinib (daco) versus gefitinib (gef) for first-line treatment of advanced NSCLC (ARCHER 1050): Final overall survival (OS) analysis. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl); abstr 9004

7. Furya N. Phase III study comparing bevacizumab plus erlotinib to erlotinib in patients with untreated NSCLC harboring activating EGFR mutations: NEJ026. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl); abstr 9006

8. Nakamura A. Phase III study comparing gefitinib monotherapy (G) to combination therapy with gefitinib, carboplatin, and pemetrexed (GCP) for untreated patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with EGFR mutations (NEJ009). *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl); abstr 9005

9. Borghaei H. Nivolumab (Nivo) + platinum-doublet chemotherapy (Chemo) vs chemo as first-line (1L) treatment (Tx) for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with <1% tumor PD-L1 expression: Results from CheckMate 227. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl); abstr 9001

10. Hellman MD. Nivolumab plus ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. *N Engl J Med.* 2018 May 31;378(22):2093–2104.

11. A Study of Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With First Line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-407/KEYNOTE-407) NCT02775435

12. Socinsky MA. Overall survival (OS) analysis of IMpower150, a randomized Ph 3 study of atezolizumab (atezo) + chemotherapy (chemo) ± bevacizumab (bev) vs chemo + bev in 1L nonsquamous (NSQ) NSCLC. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl); abstr 9002

13. Jotte RM. IMpower131: Primary PFS and safety analysis of a randomized phase III study of atezolizumab + carboplatin + paclitaxel or nab-paclitaxel vs carboplatin + nab-paclitaxel as 1L therapy in advanced squamous NSCLC. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl); abstr LBA9000

MICHAEL BERGQVIST, ADJUNGERAD PROFESSOR VID INSTITUTIONEN FÖR STRÅLNINGSVETENSKAPER, UMEÅ UNIVERSITET SAMT ÖVERLÄKARE, SEKTIONEN FÖR ONKOLOGI, GÄVLE SJUKHUS, MICHAEL.BERGQVIST@REGIONGAVLEBORG.SE



STEFAN BERGSTRÖM, DOCENT VID INSTITUTIONEN FÖR IMMUNOLOGI, GENETIK OCH PATOLOGI, UPPSALA UNIVERSITET SAMT ÖVERLÄKARE, SEKTIONEN FÖR ONKOLOGI, GÄVLE SJUKHUS, STEFAN.BERGSTROM@REGIONGAVLEBORG.SE

