

CTOS I TOKYO:

Inspirerande möte banar



väg för fortsatt utveckling

Varje år i november arrangerar Connective Tissue Oncology Society (CTOS), den internationella föreningen för sarkom-onkologi, sitt årliga möte. Arrangemanget har hittills växlat mellan USA och Europa, men senast ägde mötet för första gången rum i Asien och mer specifikt i Japans huvudstad Tokyo. Här redogör biträdande överläkare **Andri Papakonstantinou**, överläkare **Christina Linder-Stragliotto** och **Lilian Smedberg**, onkologisjuksköterska, för den viktigaste nya kunskapen som presenterades på sarkomområdet.

Deltagare ges en fantastisk möjlighet att träffa sarkomintresserade och experter från olika discipliner: onkologer, kirurger, ortopedier, radiologer, patologer, forskare, sjuksköterskor, fysioterapeuter, patient-representanter, och listan kan göras ännu längre. Som vanligt var mötet mycket intressant och innehöll lovande forskningsresultat, men egentligen saknas fortfarande de riktigt stora framgångarna som kan leda till en längre överlevnad för sarkompatienter.

Första dagen ägnades först åt uppdateringen av WHO:s (Världshälsoorganisationen) klassificering där större vikt läggs på molekylära förändringar. Årets fokus var på ”små rundcelliga tumörer” och en intressant föreläsning handlade om sarkom med CIC-DUX4-fusion, som är den vanligaste genetiska avvikelser hos EWSR1-negativa små rundcellstumörer. CIC-DUX4-fusion uppstår från t(4;19)(q35;q13) eller t(10;19)(q26;q13). Denna genetiska avvikelse förekommer framförallt i mjukdelstumörer och är förknippad med ett aggressivt kliniskt förlopp samt betydligt sämre överlevnad än hos patienter med klassiskt Ewing sarkom.

KRÄVS INTERNATIONELLT SAMARBETE

En annan typ av förändring är sarkom med BCOR-CCNB3-fusion. Fusionen är vanligast vid små rundcellstumörer i ben, hos patienter av manligt kön, och dessa patienter har betydligt bättre överlevnad än patienter med tumörer med CIC-DUX4-fusion; de så kallade 3 Bs (boys, bone, better). BCOR-CCNB3-positiva tumörer svarar också betydligt bättre på kemoterapi och har hittills inkluderats i olika Ewing-studier, tidigare feldiagnostiserade som Ewing. Värt att nämna är att ”små rundcelliga tumörer” är en

mycket sällsynt tumörform totalt sett, och internationellt samarbete krävs för att få tillräckligt med tumörmaterial.

En annan föreläsning ägnades åt Next Generation Sequencing (NGS) där man konstaterar att vi kan få ut väldigt mycket information om genetiska förändringar som kan förbättra diagnostiken i omkring 11 procent av fallen, men det är trots allt få förändringar som vi i nuläget har något läkemedel att rikta mot. Exempelvis utgör tumörer med förändringar i kinasuttryck som idag kan behandlas med läkemedel endast cirka 4–5 procent. Vid sarkom fann man också att TMB (tumor mutational burden) ofta är låg men kan skilja mycket mellan enskilda tumörer, samt att MSI (microsatellitinstabilitet) är anmärkningsvärt låg vid denna tumörform. Immunterapi har heller inte varit särskilt framgångsrikt vid sarkom där MSI kan vara en viktig markör för chans till respons vid immunterapi vid andra tumörformer.

Vidare diskuterades klonal heterogenitet vid sarkom. Hur förändras kloner under utveckling av primärtumören? Är speciella kloner ansvariga för återfall/metastasering? Kan behandling riktas mot specifika kloner för att undvika metastasering? Sammanfattningsvis tros progression av primärtumören först drivas av förlust av olika kloner och sedan leds utvecklingen av en enskild klon. Lokalt återfall är polyklonalt i större utsträckning och metastasering drivs slutligen av en klon som selekteras fram. Viktigt är att göra ny biopsi på metastaserna för att få bättre kunskap om hur kloner med metastaserande egenskaper selekteras!

PREDIKTIVA MARKÖRER VIKTIGA

Flera presentationer avhandlade mjukdelssarkom. En multicenterstudie, singel arm, fas II, från Spanien, Frankrike

och Italien undersökte effekten av pazopanib vid solitary fibrous tumour (SFT) och visade bättre effekt av pazopanib vid typisk versus malignant SFT med längre progressionsfri överlevnad (PFS, 9,8 vs 5,6 månader) och färre patienter med progress (3 procent vs 26 procent). Samma studie hade initialt inkluderat även patienter med dedifferentierad SFT men inklusion av dessa patienter avbröts i förtid på grund av snabb progress (Martin-Broto et al, Lancet Oncology 2019). Utveckling av prediktiva markörer är nödvändig för att bättre skraddarsy onkologisk behandling, särskild vid sarkom, en så heterogen tumörgrupp. I denna riktning presenterades av dr Huang vid Royal Marsden i London en studie som visar tidiga tecken att en 225-gen expressions risk-klassificering kallad PARSARC kunde peka ut en subgrupp av patienter med mjukdelssarkom som har störst sannolikhet att ha långvarig effekt av pazopanib. Glädjande nog är en bekräftande, randomiserad fas II-studie på gång.

En av de viktigaste föreläsningarna handlade om N-TRK-mutationer. N-TRK står för neurotrophic receptor tyrosine kinase och är en mutation som leder till ett fusionsprotein som stimulerar cell proliferation, metastasering och tumörinducerad angiogenes via signalvägarna PI3K, RAS och PLC gamma. Den förekommer i många olika tumörformer, bland annat sarkom. Larotrectinib är en liten molekyl som inhiberar receptorn (tropomyosin receptor kinase) och således hämmar celltillväxt hos celler med aktivering av TRK-protein. Larotrectinib har nyligen godkänts av myndigheter i USA och Europa (FDA och EMA) för tumörer med N-TRK-genfusion. Tre studier visades (fas I–II) där totalt 71 patienter med sarkom hade TRK-fusioner. Overall responsfrekvens var 87 procent och 16 patienter visade komplett respons. Ytterligare en NTRK-inhibitor har testats i kliniska prövningar, Entrectinib där overall respons frekvens var 46 procent. Unikt för Entrectinib är att den också penetrerar hjärnblodbarriären. Biverkningarna var mestadels milda; förändrad smak, förhöjda leverenzymerna och gastrointestinala biverkningar med förstoppning eller diarréer samt fatigue var vanligast. En ny viktig behandling för sarkompatienter med påvisad N-TRK-mutation således!

INSPIRERANDE RESULTAT

I samma anda av ovanliga sarkom presenterades resultat av en fas II-registreringsstudie om nab-sirolimus för den ovanliga sarkomtypen PECom (perivascular epithelioid cell tumour); en diagnos utan godkända läkemedel för sin behandling. Studien visade hoppfulla resultat med sjukdomskontroll (partiell respons eller stabil sjukdom i 12 veckor eller längre) i 71 procent av totalt 31 patienter. Bland patienter med uterus PECom var responsfrekvensen upp till 43 procent. Det faktum att man lyckades samarbeta och inkludera patienter med en sådan ovanlig tumörsjukdom och tecken på effekt av denna behandling är inspirerande. Frågan kvarstår dock huruvida nab-sirolimus är bättre än sirolimus.

Det viktiga och omdiskuterade ämnet om handläggning av isolerade skelettmetastaser vid sarkom togs upp av dr Mattei från Toronto. Genomgång av en prospektiv databas

visade tydlig överlevnadsvinst vid operation av isolerade skelettmetastaser (total överlevnad 74 månader vs 9,5 vid icke-operation) både vid ben- och mjukdelssarkom. Data utgår från icke randomiserad kohort, men kan likväl tillföra värdefull information som bör tas hänsyn till vid diskussion av dessa fall på multidisciplinära konferenser.

Tyvärr presenterades inte många nya behandlingsmöjligheter vid bensarkom. Lång-tidsuppföljning av EURAMOS-1-studien visade inte någon tilläggs effekt av ifosfamid/etoposid tillägg till MAP-regim (metotrexat, doxorubicin, cisplatin), däremot ökad risk för sekundära maligniteter. Data från en fas 1-studie vid Ewing sarkom med en substans, TK216, som hämmar EWS-FLI 1, redovisades och visade acceptabla biverkningar där vissa patienter hade svarat med partiell respons. Förhoppningsvis kommer vi att höra mer om TK216 i framtiden. Resultat från EuroEwing 2012 redovisades och resultaten visar att VDC/IE (vincristin, doxorubicin, cyclofosfamid, ifosfamid, etoposid) har en signifikant bättre event-fri överlevnad (hazard ratio [HR] EFS 0,68, 95% CI 0,48 – 0,97) och total överlevnad (HR OS 0,65, 95% CI 0,41 – 1,02) än VIDE (vincristin, ifosfamid, doxorubicin, etoposid). VCD/IE innebär dessutom kortare behandlingstid och VCD/IE orsakade färre febrila neutropenier än VIDE (53 procent vs 68 procent) utan ökning av annan toxicitet. Den korta uppföljningstiden är dock ett observandum. Resultatet diskuterades faktiskt på Skandinaviska sarkomgruppens (SSG) möte i Malmö i december 2019 och kollegor i Norge och Danmark planerar i fortsättningen att erbjuda Ewing-patienter VCD/IE vid primär behandling, om inte någon klinisk studie finns tillgänglig.

NYA BEHANDLINGAR PÅ GÅNG

Re-bestrålning vid progress av kordom kommer ibland upp till diskussion och en retrospektiv studie rapporterades med re-bestrålning mellan 24 och 40 Gy. Rapporterade biverkningar var som värst grad 3 i upp till 19 procent och då inkluderade symtomen neuropati, fraktur- och rektosigmoid ulceration. Patienter med lågdifferentierad (n=2) eller dedifferentierad (n=1) kordom löpte stor risk för metastasering och överlevnaden översteg inte 2 år. Re-bestrålning kan således bli aktuellt vid progress och av största vikt är utveckling av behandlingsstrategier för att minska risk för metastasering för patienter med högrisk kordom-histologi.

Gastrointestinala stromacells-tumörer (GIST) är en annan mycket intressant tumörgrupp där flera nya behandlingar kommer. En intressant föreläsning handlade om samband mellan lokalisering och mutationsprofil. Ventrikel-GIST uppvisar oftare KIT exon 11-mutation samt PDGFRA-mutationer medan det i duodenum är vanligare med KIT exon 9-mutation. Längre ner i tunntarmen är RAF-mutation vanligare samt i colon och rektum KIT-mutationer. I sin tur är olika mutationer kopplade till speciella genetiska förändringar som kromosomal instabilitet, mikrosatellit instabilitet och till exempel virusförekomst. Behandlingen vid GIST kommer nog inom en snar framtid att bli ytterligare individualiserad.

Den fas III, placebokontrollerade studien INVICTUS visade god effekt av ripretinib, en ny tyrosinkinashämmare,

som $\geq 4e$ linje med en hazard ratio som vi inte ofta ser i sarkom (HR PFS 0.15; 95% CI 0.09 – 0.25) och median överlevnad (OS) 15.1 månader jämfört med 6.6 månader för patienter som behandlades med placebo. En pågående internationell randomiserad fas III-studie jämför ripretinib och sunitinib som andra linjens behandling och i Sverige inkluderar denna studie patienter i Stockholm. Ett liknande preparat, avapritinib, testades för samma indikation i NAVIGATOR-studien och visade likaledes goda resultat med overall respons frekvens 86 procent (central radiology review) och median överlevnad (OS) 12.3 månader. Fas III-studien VOYAGER (avapritinib vs regorafenib) avslutade nyligen inklusion av patienter och i Sverige pågick studien i Lund.

I år introducerades en ny session på mötet med titeln ”East meets West” och där studier från Japan, Hong Kong och USA rapporterades. Detta var ett mycket uppskattat tillägg där man fick möjlighet att diskutera regionala skillnader i riskfaktorer, komorbiditet och handläggning av sarkom.

UTMANINGAR VID IMMUNTERAPI

Många väntar på nyheter om immunterapi vid sarkom, men på mötet diskuterades mestadels utmaningar. Heterogeniteten är ju en viktig faktor vid sarkom. Finns speciella subgrupper som uppvisar TIL-celler (tumor infiltrating lymphocytes) i tumörens stroma? Uttrycker dessa subtyper också PD-L1 och skulle dessa tumörer vara lämpliga för studier med immunterapi? De sarkom som hittills visat sig svara på behandling med checkpointinhibitorer är alveolar soft part sarkom, odifferentierat pleomorft sarkom och myxofibrosarkom. Andra typer av immunterapi är exempelvis T-cellterapi och på mötet presenterades en fas I-studie från Washington som visar eventuell effekt av ADP-A2M4 T-cellterapi vid MAGE-A4+synovial sarkom hos individer med HLA A2. Studien är dock i tidig fas och forskarna fick revidera protokollet med bland annat tillägg av åldersgräns (75 år) och lägre kemoterapidoser till följd av behandlingsrelaterade dödsfall. Mer kunskap om immunologiska faktorer vid sarkom är dock nödvändig för att förstå hur och vilka patienter med sarkom skulle kunna få nytta av immunterapi!

MULTIDISCIPLINÄRT SAMARBETE

Multidisciplinärt samarbete är oerhört viktigt för att ge patienterna bra vård och detta framhävdes under mötet för sjuksköterskor och paramedicinere i anslutning till årliga CTOS-konferensen; ”5th International Sarcoma Nurse and Allied Professionals Meeting”. Mötets titel var ”Strides in

Sarcoma Care” och avhandlade ämnen såsom olika studier angående immunterapi som många av våra patienter efterlyser då man läst om framgångarna för andra tumörgrupper. Dr Kjetil Boye från Oslo Universitetssjukhus informerade om en studie för osteosarkom som tyvärr ännu inte har visat tillräcklig effekt men fortsatt forskning följer. Från MD Anderson i Texas föreläste Dr Kleinerman om hjärttoxicitet vid behandling med doxorubicin. Totalt 18 unga vuxna (mellan 15 och 20 år) som har diagnostiserats med osteosarkom och erhållit doxorubicin visade att 44 procent av patienterna hade 10 procent försämrad Ejection Fraction (EF). En randomiserad studie som gjorts på möss visade att träning under och efter behandling med doxorubicin förhindrar akuta och sena hjärtmuskelcellsskador med myokardiellt dysfunktion som resultat. Även om resultaten som presenterades är från djurförsök bär detta en viktig kunskap för att kunna uppmuntra våra unga cytostatikapatienter att bli mer aktiva. Svårigheterna är ibland stora att få dessa unga patienter att aktivt delta i sjukgymnastik och motion.

BEHANDLINGSPUMP I RYGGSÄCK

Två sjuksköterskor från Sydney i Australien berättade om hur de arbetar för att patienter som har långt till sin cancerklinik kan få en del av behandlingen på sitt lokala sjukhus. Detta kräver utbildning och ett nära samarbete med hemortssjukhuset. Från Lunds Universitetssjukhus redogjordes för en studie som pågått sedan 2017 och som också presenterades på SSG:s möte i Malmö i december 2019. Där vårdas sarkompatienter tillsammans med patienter med urologiska tumörer och lymfom på samma vårdavdelning. Sarkom- och lymfompatienterna får sin behandling via en pump placerad i en ryggpåse vilket gör att de kan vara mer uppegående och kan få sin behandling hemma. De ger behandlingar med högdos ifosfamid eller ifosfamid i kombination med doxorubicin som annars kräver slutenvård. Var 6:e timme måste patienten komma till sjukhuset för provtagningar och påfyllnad av infusionsvätskor, men annars kan de disponera sin tid mer fritt. De som själva önskar vara på sjukhuset har även de en ryggpåse vilket medför att de kan gå ut och träffa vänner eller promenera. Risken för illamående och bättre motivation till träning förbättras avsevärt då patienten är mer mobil än att vara hänvisad till sin säng på sjukhuset. Detta var mycket inspirerande och banar väg för utvecklingen framåt.

Vi har alla kommit tillbaka till Sverige med bagaget fullt av trevliga minnen, ny kunskap och ännu fler frågor om hur sarkombehandling kan utvecklas.

ANDRI PAKONSTANTINO, BITRÄDANDE ÖVERLÄKARE OCH PATIENTFLÖDESANSVARIG SARKOMFLÖDET, PATIENTOMRÅDET BRÖST, ENDOKRINA TUMÖRER OCH SARKOM, SARKOMCENTRUM, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET OCH DOKTORAND VID KAROLINSKA INSTITUTET, ANDRI.PAKONSTANTINO@KI.SE



CHRISTINA LINDER-STRAGLIOTTO, ÖVERLÄKARE OCH VERKSAMHETSCHEF VID ONKOLOGKLINIKEN SÖDERSJUKHUSET, CHRISTINA.LINDER-STRAGLIOTTO@SLL.SE



LILIAN SMEDBERG, ONKOLOGISJUKSKÖTERSKA, PATIENTOMRÅDET BRÖST, ENDOKRINA TUMÖRER OCH SARKOM, SARKOMCENTRUM, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, LILIAN.SMEDBERG@SLL.SE

