

Viktigt erfarenhetsutbyte – och

Det har varit ett annorlunda år för alla, och det har inte minst speglats i hur nationella och internationella konferenser har genomförts. Här följer ett axplock av nyheter från sarkomvärlden från två stora internationella kongresser; ESMO och CTOS, Connective Tissue Oncology Society, förmedlade av **Andri Papakonstantinou**, biträdande överläkare vid Sarkomcentrum på Karolinska Universitetssjukhuset.

ESMO har ett oerhört stort antal deltagare varje år och hade det numera mer och mer vanliga upplägget med presentationer och några skriftliga frågor från deltagare. CTOS hade en mycket uppskattad och lyckad helt kvinnlig programkommitté, ledd av dr Kirsten Sundby Hall från Rikshospitalet i Oslo. Dr Sundby Hall har under flera år utfört ett fantastiskt arbete för sarkomvården genom Skandinaviska Sarkomgruppen (SSG). CTOS-kommittén valde ett annorlunda upplägg för det digitala mötet som blev mycket uppskattat; det gavs mer plats för frågor och diskussioner av en expertpanel och forskare från de olika projekt som presenterades. Detta upplägg gav ökad möjlighet till utbyte av erfarenheter, en mycket viktig tillgång vid sällsynta diagnoser som sarkom. I år firade CTOS dessutom 25 år, vilket uppmärksammades med en lysande

presentation av dr Shreyas Patel.

Några subtyper av sarkom är extremt sällsynta vilket försvårar forskning och utveckling i ämnet. Dr Silvia Stacchiotti och dr Paolo Casali är ledande i ett betydelsefullt försök att öka samarbetet mellan flera centra och forskare runt om i världen. Ett återkommande samtalsämne är vikten av bra och jämförbara ”real world”-data som kan kombineras för att ge mer kunskap om tumörbiologi och eventuella behandlingsmetoder, med hänsyn taget till de olika svårigheterna att genomföra stora randomiserade studier i en så ovanlig tumörgrupp. Exempelvis epiteloid hemangioendoteliom uppmärksammades med en presentation på ESMO med retrospektiva data från olika centra. Man lyfter fram variationerna i sjukdomsförlopp mellan olika fall och där ett internationellt samarbete har utvecklats för att arbeta fram

expert-baserade riktlinjer för denna ovanliga sjukdom.

Patienternas preferens i det som anses viktigt vid diskussion av bromsande behandling är ett angeläget ämne och det lyftes fram på ESMO med en studie som presenterades av dr Younger. Studien visade tydliga skillnader mellan unga patienter där samtliga uppskattar livslängden som det viktigaste, och äldre – där två tredjedelar tyckte att livskvalitet är lika viktig eller till och med viktigare än livslängden. Samma studie visade också variationer i vad olika personer förväntade sig av behandlingen, med tydliga kulturella skillnader. Denna studie betonar vikten av patientdelaktighet och respekt för den enskilda patientens kultur och värderingar när individuella bedömningar görs inför upprättande av behandlingsplan.



nya studiedata vid ESMO och CTOS

NYA MÖJLIGHETER VID GIST

De senaste åren har effekten av två nya tyrosinkinashämmare (TKI) mot GIST som uttrycker PDGFRa-mutationen D842V, nämligen avapritinib och ripretinib, undersökts i olika studier. Ytterligare information presenterades på de båda konferenserna i år. GIST, som uttrycker PDGFRa-mutationen D842V, har numera fått en ny behandlingsmöjlighet då avapritinib visat sig ha effekt på denna annars relativt okänsliga GIST-variant. Progressionsfri överlevnad rapporterades på 24 månader och beräknad total överlevnad efter 3 år låg på 71 procent. Ett observandum är dock neurologisk toxicitet som behöver monitoreras noggrant. INVICTUS-studien undersöker effekten av ripretinib versus placebo som fjärde linje. Längre tids uppföljning presenterades som visade fortsatt nytta av ripretinib med median pro-

gressionsfri överlevnad på 6,3 månader och 50 procent total överlevnad vid 2 år. Doseskalering av ripretinib efter progress på densamma verkar ge objektiv respons, men detta behöver undersökas vidare innan viktiga frågor såsom vem kan ha nytta av doseskalering, hur länge, när denna ska ske och hur mycket toxicitet kan accepteras för att det ska betraktas som kliniskt meningsfullt, kan besvaras. Det förväntas att båda läkemedlen ska inkorporeras i internationella riktlinjer. En annan ovanlig subtyp av GIST med begränsade behandlingsmöjligheter är den så kallade SDH-deficient GIST. Prekliniska data från celllinjer som presenterades av dr Yebra på CTOS inger hopp för att temozolamid kan ha effekt för

denna tumörtyp. Dessutom hade 5 patienter behandlats med temozolamid och samtliga visade sjukdomskontroll samt 40 procent objektiv respons. Detta behöver givetvis undersökas vidare och en fas II-studie är på gång.

LÅNG VÄG FÖR IMMUNTERAPI

Immunterapi har fortfarande lång väg att gå i sarkomvården. Studier som AcSé och TRAMUNE som presenterades på ESMO lyfter fram att det sannolikt finns andra mekanismer inblandade i sarkom än de vanligtvis nämnda TMB eller PD-L1-uttryck. Resultat från AcSé-studien förstärker underlaget för nyttan av checkpointinhibitorer, i en studie av pembrolizumab, mot alveolär soft part sarkom (ASPS). En

tredjedel av patienterna hade partiell respons (5 av 14 patienter) och hade även bättre progressionsfri överlevnad (median ej nått ännu) jämfört med andra diagnoser som undersöktes i samma studie. Därtill ytterligare två studier med ASPS rapporterades på CTOS; OSCAR-studien, en fas 2 singel-arm-studie med nivolumab som presenterades på CTOS av dr Akira, och en retrospektiv studie av 31 patienter behandlade med anti-PD-1/PD-L1 från dr Hindi. OSCAR-studien visade sjukdomskontroll (partiell respons eller stabil sjukdom) hos 10 av 14 patienter med ASPS. Median progressionsfri överlevnad var 6 månader medan median total överlevnad inte har uppnåtts ännu. I den retrospektiva studien kunde 21 patienter evalueras och av dessa hade 10 patienter (47 procent) sjukdomskontroll. Median progressionsfri överlevnad var nästan 11 månader och 2-årsöverlevnaden låg på 87 procent. Sjukdomens naturalförlopp bör dock beaktas i tolkning av resultaten från de olika studierna. Anti-PD-1/PD-L1-behandling för ASPS förväntas bli del av internationella riktlinjer under det kommande året. Slutligen, TRAMUNE-studien, en tidig fas Ib-studie som undersökte kombinationen av trabectedin och durvalumab, visade att det kan finnas teoretisk grund för kombination av PD-1/PD-L1-hämmare och kemoterapi. Dock kan aktivering av andra signalvägar och ökad toxicitet bli en begränsande faktor.

En annan typ av immunterapi är adoptiv cellterapi. På CTOS presenterades två fas I-studier som visar lovande resultat för synovial sarkom. En studie med ADP-A2M4 presenterades av dr Van Tine med resultat från 16 patienter. Resultaten visar sjukdomskontroll hos 94 procent (n=15) av patienterna. Bekräftad partiell respons rapporterades hos 44 procent (n=7) med en median duration på minst 28 veckor. Som förväntat hade alla patienter benmärgstoxicitet till följd av ablativ behandling och ett fall av död på grund av aplastisk anemi har rapporterats. Den andra studien presenterades av dr D'Angelo och undersökte effekten av NY-ESO-1-specifik T-cellsterapi. Studien inkluderade totalt 45 patienter i 4 olika kohorter beroende på nivåer av

NY-ESO-1-antigenuttryck samt typ och dos av ablativ behandling. I denna grupp rapporterades det också hög frekvens av benmärgstoxicitet samt cytokin frisättningssyndrom hos nästan hälften av patienterna. Även denna metod visar tecken på effekt mot metastaserande synovial sarkom. En liknande studie planeras på Karolinska Universitetssjukhuset i början av 2021.

YTTERLIGARE STUDIER NÖDVÄNDIGA

Vi går vidare till bensarkom där resultatet från patienter med Ewing sarkom som inkluderas i Regobone-studien (fas II, placebokontrollerad) presenterades. Studien visade tecken på effekt av regorafenib i metastastisk Ewing, efter progress på tidigare kemoterapi. Efter 8 veckor, enbart 13 patienter (av totalt 23, 56 procent) hade inte progredierat och studien uppfyllde därmed inte de formella kriterierna för primära endpoints som krävde 14 patienter utan progress. Dock kan man inte undgå den numeriska skillnaden i progressionsfri överlevnad av 11.4 versus 3.9 veckor i regorafenib- respektive placebo-gruppen samt förbättring av överlevnaden hos patienter som randomiserades i placebogruppen men gick över till regorafenib efter progress. Resultaten måste dock också ses i relation till toxicitet av regorafenib som föranledde dosreduktioner hos en tredjedel av patienterna, och kan i förlängningen även påverka livskvaliteten. Således, ytterliga studier behöver genomföras men regorafenib verkar kunna bli en kandidat för behandling av metastaserande Ewing sarkom. Likaså är resultat från fortsättningsstudie med TK126, ett läkemedel som riktar sig mot Ewing sarkom ww, hittills hoppfulla. Tidigt resultat från fas 2-studien (n=15) visar sjukdomskontroll i nästan hälften av patienterna, med 2 kompletta responser hos tidigare tungt behandlade patienter. Ytterligare patienter inkluderas i studien och kombinationsbehandling med vincristin undersöks också.

Ett intressant föredrag på CTOS av dr Davidson presenterade resultat från en studie med 97 patienter med osteosarkom som vid diagnos hade lungnoduli upp till 5 mm i diameter. Studien visade att förekomst av sådana små noduli inte hade någon påverkan på 5-års-

överlevnad för dessa patienter. Studien är retrospektiv och känsligheten av datortomografi har förbättrats med åren vilket till viss mån kan stå för diskrepansen mellan denna studie och befintlig litteratur. Men man kan ändå inte förbigå frågan huruvida lokala åtgärder såsom operation är nödvändiga för dessa patienter eller om ett mer konservativt tillvägagångssätt kan vara lika effektivt.

NEOADJUVANT STRÅLBEHANDLING

I ett försök för de-eskalering av behandling undersökte "DOse REduction of preoperative radiotherapy for MYxoid liposarcoma (DOREMY)"-studien effekten av neoadjuvant strålbehandling med enbart 36 Gy istället för 50 Gy. Uppföljning efter hittills 25 månader visade god lokal kontroll utan lokala återfall och med låg frekvens av postoperativt (totalt 17 procent) för de 79 patienter som ingick i studien. Detta är en singelarm-studie och längre uppföljningstid behövs för att verifiera resultatet, men det öppnar för optimering och de-eskalering även av lokal behandling. Såsom några andra studier nämnda ovan, förväntas resultat från DOREMY-studien påverka riktlinjer för neoadjuvant strålbehandling mot myxoid liposarkom.

I en annan strålbehandlingsstudie, STRASS, undersöktes den neoadjuvanta strålbehandlingens roll i retroperitoneala sarkom (Bonvalot et al, Lancet Oncology, 2020). På CTOS presenterades en jämförelse mellan patienter som behandlades inom STRASS och patienter som behandlades på samma centra där studien genomfördes men som inte inkluderades i studien (STREXIT-kohort). Denna studie visade, såsom i STRASS-studien, att neoadjuvant strålbehandling hittills inte har plats i behandling av retroperitoneal leiomyosarkom. Även om neoadjuvant strålbehandling inte visat sig påverka överlevnaden eller risk för fjärrmetastasering, tyder analyserna på att den eventuellt kan minska risken för lokalt återfall hos patienter med låggradiga retroperitoneala liposarkom (hazard ratio 0.66, 95% CI 0.46 – 0.94). Denna kombinationsanalys har givetvis flera begränsningar i form av kombination av randomiserade och icke-



randomiserade data samt heterogenitet bland patientgrupper. Den betonar dock att frågan om strålbehandlingens plats i handläggning av retroperitoneala låggradiga liposarkom inte är helt avgjord ännu.

EFTERLÄNGTADE RESULTAT

Fortsätter i ämnet liposarkom med SE-AL-studien, en placebokontrollerad fas 3-studie som undersökte effekten av selinexor (selective inhibitor of nuclear export) hos patienter med metastaserande dedifferentierad liposarkom. På CTOS presenterades det efterlängtningsvärda resultatet av studien som även har inkluderat patienter från Sverige. Det är värt att no-

tera att mer än hälften av patienterna i placebogruppen krossade sedan över till selinexor. Progressionsfri överlevnad, som var också studiens primära endpoint, var statistiskt signifikant bättre (HR 0.70, 95 % CI 0.52 – 0.95) men numeriskt var skillnaden mindre än 1 månad. Selinexor verkar alltså ha en mycket blygsam klinisk nytta.

Flera prekliniska och translationella studier presenterades. Nämner här ett exempel från retrospektiva explorativa studier som visade heterogenitet i

leiomyosarkom med olika molekylära subtyper som i framtiden kan bli föremål för bättre planering och andra behandlingsmöjligheter.

Sammanfattningsvis har vi även i år kunna få ta del av studier och ny kunskap trots begränsningar som den rådande pandemin har medfört och betydelsefulla resultat som för avapritinib, ripretinib, immunterapi i ASPS och lägre stråldos för myxoïtt liposarkom förväntas påverka omhändertagandet vid sarkom i en nära framtid.

ANDRI PAKONSTANTINO, MD, MSC, PHD, BITRÄDANDE ÖVERLÄKARE,
SARKOMCENTRUM, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET,
ANDRI.PAKONSTANTINO@KI.SE

