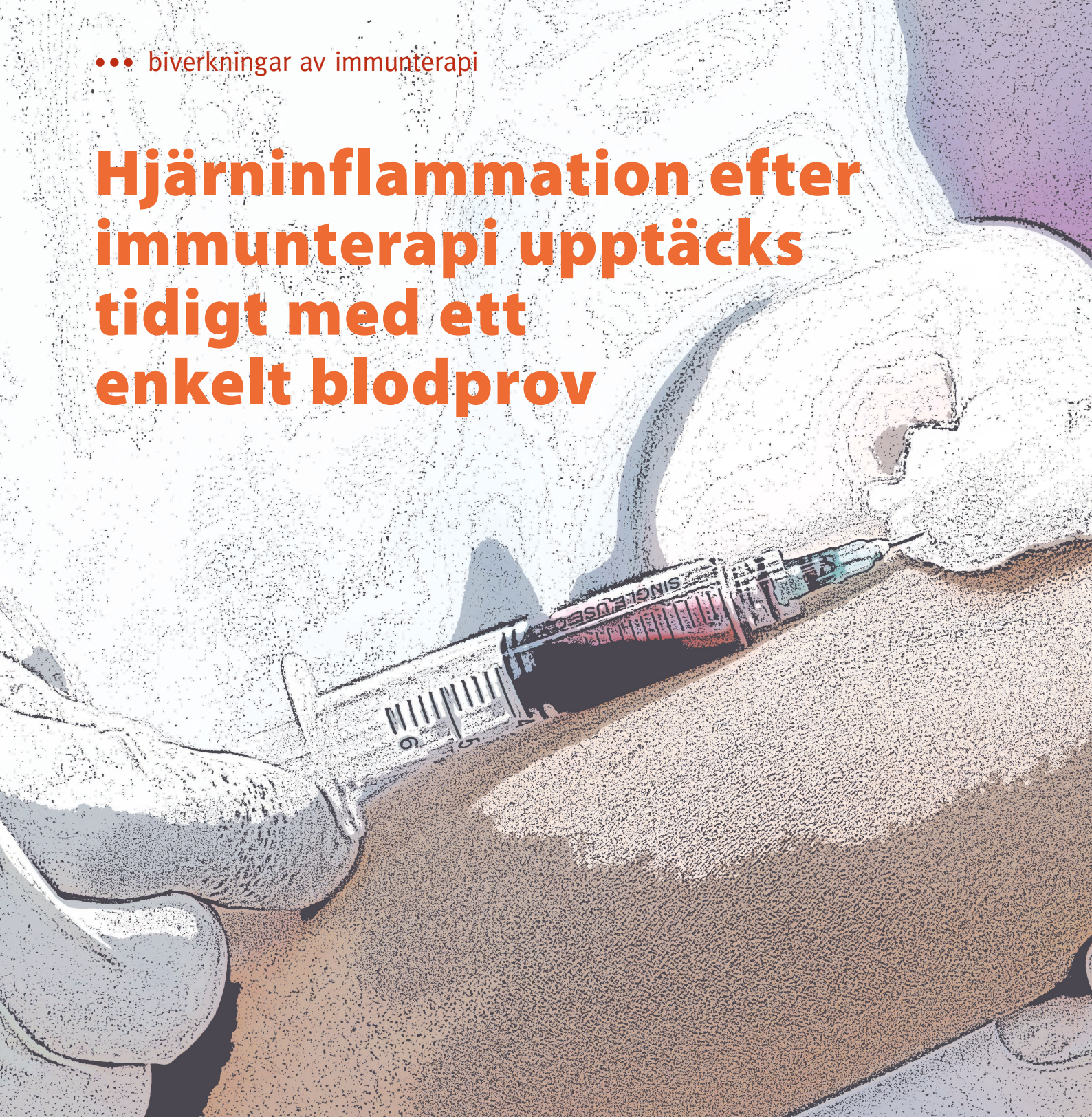


Hjärninflammation efter immunterapi upptäcks tidigt med ett enkelt blodprov



Immunterapi fungerar mycket bra för flera cancerformer, men behandlingen kan också ge autoimmuna biverkningar. Ett enkelt blodprov kan hjälpa vården att tidigt upptäcka behandlingsutlöst hjärninflammation, som är en av de mest allvarliga och svårdiagnostiserade biverkningarna. Fynden redovisas i en ny studie som också ger ledtrådar till hur allvarliga biverkningar av immunterapi uppstår.

Här redovisar de två Göteborgsbaserade forskarna **Sara Bjursten** och **Max Levin** senaste nytt från det högaktuella ämnesområdet.



Malignt melanom är den dödligaste formen av hudcancer som 2019 drabbade 4 500 svenskar. Det är en sjukdom som blir allt vanligare med fem percents incidensökning varje år¹. De flesta botas av att man avlägsnar cancerförändringen i huden, men ungefär tio procent utvecklar metastaser i andra organ. Metastaserat melanom var tidigare obotbart och de flesta som drabbades dog inom ett år. Tack vare stora framsteg de senaste tio åren, framför allt genom utvecklingen av immunterapi med checkpointhämmare, lever många i flera år och en del botas.

Långtidsuppföljning från immunterapistudier visar att hälften lever efter fem år². Centralt i begreppet immunte-

rapi idag är PD1- eller PDL1-hämmare, antikroppar riktade mot en receptor på T-cellen eller dess ligand på tumörcellen. PD1-receptorn på T-cellerna fungerar som en broms eller så kallad checkpoint, och genom att binda in till den kan tumörceller bromsa och hindra en immunattack. Behandling med PD1/PDL1-hämmare blockerar denna checkpoint och T-cellsattacken kan därmed fortsätta och i bästa fall förinta alla tumörceller. Den första checkpointhämmaren som introducerades var en hämmare av CTLA4 (Ipilimumab) som förenklat verkar centralt i lymfknutorna och ökar tillverkningen av cytotoxiska T-celler. Expansionen av T-celler i lymfknutan ger förutsättningar för en kraftfull T-

••• biverkningar av immunterapi

cellsattack på tumörcellerna ute i vävnaden. CTLA4-hämmaren har idag ersatts av PD1-/PDL1-hämmare som monoterapi men spelar fortsatt en viktig roll som kombinationsbehandling tillsammans med PD1-hämmaren vid metastaserat melanom med sämre prognos.

Med en ökad immunaktivering följer också risk för immunrelaterade biverkningar, ett inflammatoriskt tillstånd som kan drabba i stort sett alla organ och varierar stort i omfattning och allvarlighetsgrad, allt från mild klåda eller muskelsmärta till långdragna och svårbehandlade tarminflammationer (kolit) eller ovanliga men livshotande tillstånd som hjärninflammation (encefalit)³. Tyvärr finns det fortfarande stora kunskapsluckor i hur biverkningar, och framförallt allvarliga biverkningar, uppstår och hur de bäst behandlas.

FLER BEHANDLAS MED IMMUNTERAPI

PD1-hämmare blev godkända för behandling av avancerat malignt melanom 2011. Därefter har indikationerna ökat lavinartat. Idag har PD1- och PDL1-hämmare indikation för ett stort antal olika cancerdiagnoser bland annat lungcancer, njurcancer, skivepitelcancer och levercancer, ibland i kombination med andra onkologiska läkemedel. Antalet cancerdiagnoser med indikation för immunterapi kommer att öka ytterligare allt eftersom fler kliniska studier går i mål. Utvecklingen går också allt mer åt att kombinera PD1-hämmaren med andra immunologiskt aktiva preparat så som PD1-hämmare och CTLA4-hämmare eller PD1-hämmare och LAG3-hämmare (LAG3 är ytterligare en immuncheckpoint). Syftet med kombinationsbehandling är att öka antalet patienter med bra behandlingseffekt, men det ökar också risken för immunologiska biverkningar och de kan vara förenade med både långvarigt lidande och, i sällsynta fall, död. Det är därför viktigt att identifiera rätt patient för rätt kombination av immunterapi och att fylla i de kunskapsluckor som finns kring biverkningar och hur man bäst hanterar dem.

UPPTÄCKA BIVERKNINGAR TIDIGT

Allt eftersom antalet patienter som behandlas med immunterapi blir fler ökar också fallen av ovanliga och allvarliga biverkningar. Det finns tre internationella guidelines för

hur biverkningar ska hanteras; från American Society of Clinical Oncology (ASCO)⁴, från European Society of Medical Oncology (ESMO)⁵ och från Society for Immunotherapy of Cancer (SITC)⁶. De bygger på den samlade evidens och kliniska erfarenhet som finns och är enkla att följa och behandlingsalgoritmerna fungerar bra på de flesta biverkningar. Djupare kunskap om mekanismer bakom biverkningar saknas dock i många fall och kunskapsluckorna blir tydliga när det handlar om svårare och mer långdragna biverkningar. Man får då som kliniker förlita sig på lokal erfarenhet, case reports och trial and error. Man tar ofta till höga doser kortison under lång tid vilket är ett trubbigt verktyg i och med sin breda dämpande effekt på immunsystemet och som har besvärliga biverkningar i sig. En viktig del i hanteringen av immunrelaterade biverkningar är att upptäcka och behandla dem tidigt och aggressivt. Ett exempel är hepatit där man genom blodprov av leverenzymser ser en uppsegrande leverinflammation långt innan den ger symtom. För encefalit, som är en potentiellt dödlig biverkan, saknas helt riktlinjer för hur den ska upptäckas tidigt.

BioMe – KOMPLEXA FRÅGOR

Sedan 2016 pågår en studie på metastaserat melanom via onkologikliniken på Sahlgrenska Universitetssjukhuset kallad BioMe (Biomarkers in Melanoma) startad av Max Levin, docent och överläkare på kliniken. Genom studien tas en bred panel av prover på patienter inför att de ska starta immunterapibehandling och därefter vid upprepade tillfällen under behandlingen.

Studien har fram till idag inkluderat 111 patienter och provtagningen inkluderar bland annat T- och B-cellsanalyser, cytokiner, mikrobiota-analyser och metabolomics. Kliniska data som biverkningar och behandlingseffekt kopplas till patientens immunprofil (bild 1). Syftet med studien är både att identifiera mekanismer bakom behandlingsrespons och att bättre förstå och hantera allvarliga biverkningar. Det är förstås mycket komplexa frågor som kräver ett stort antal olika kompetenser, i studien har vi byggt upp starka samarbeten exempelvis inom reumatologi med professor Anna Rudin samt grundforskare, näringsfysiologer, bioinformatiker med flera.

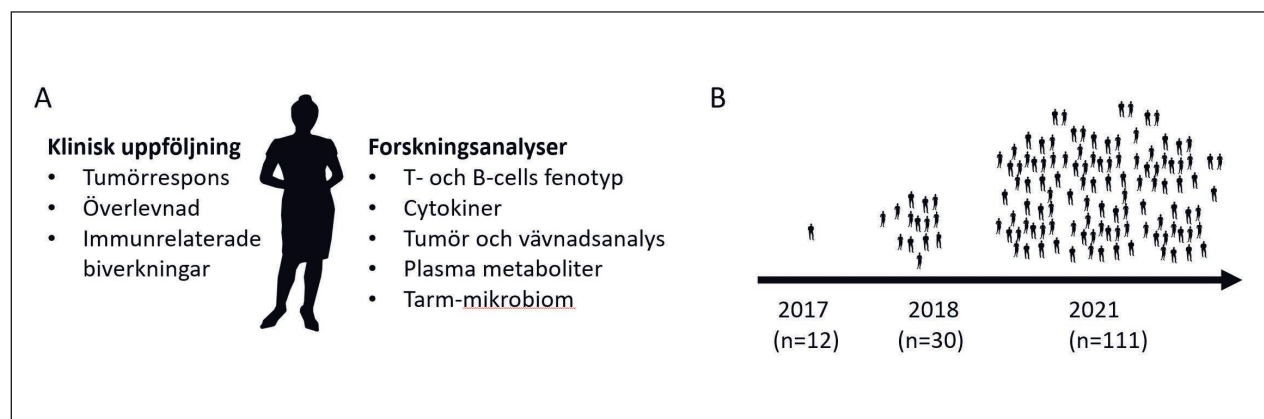


Bild 1. A. I BioMe-studien (Biomarkers in melanoma) inkluderas patienter med metastaserat melanom som behandlas med immuncheckpoint-hämmare. De följs över tid, både kliniskt och med upprepade forskningsanalyser. B. Antal patienter som hittills har inkluderats i BioMe.

... biverkningar av immunterapi

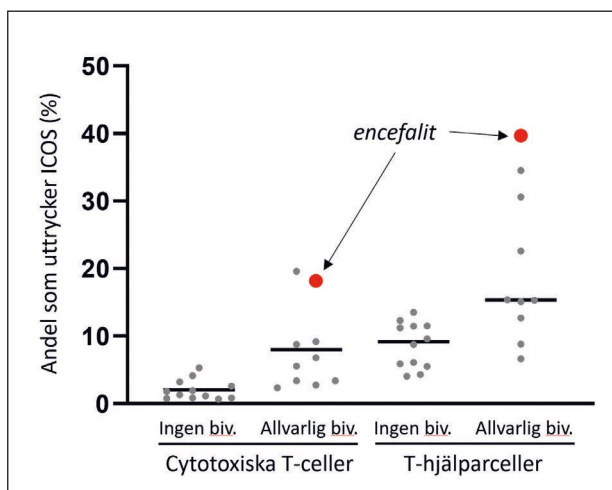


Bild 2 Patienter med allvarliga biverkningar har högre uttryck av den stimulerande receptorn ICOS på både cytotoxiska T-celler och T-hjälparceller. Patienten med allvarlig encefalit (röd prick) hade extremt högt ICOS-uttryck, särskilt på T-hjälparceller.

ENCEFALIT – KAN FÖRUTSES

Inflammation i hjärnan (encefalit) är en ovanlig men allvarlig biverkan av immunterapi. Enligt kliniska studier förekommer den hos en procent av patienterna men är sannolikt vanligare, framför allt hos de som behandlats med kombinationen PD1-hämmare och CTLA4-hämmare⁷. Encefalit som biverkan väckte vår uppmärksamhet då vi 2018 hade en patient på vår klinik som var nära att avlida i sin svåra hjärninflammation. Patienten hade ett malignt melanom med spridning till hjärnan och han behandlades med kombinationen PD1- och CTLA4-hämmare med mycket god effekt på sina metastaser. Trots att MR visade att metastas-

erna helt försvunnit blev han snabbt försämrad. Inom loppet av några dagar efter fjärde behandlingen gick han från att ha feber och känna yrsel till att bli förlamad och inte klara sin andning. Han fick intuberas och IVA-vårdas för att överleva och gavs höga doser immunhämmande läkemedel, bland annat kortison. Han förbättrades successivt och efter ett års rehabilitering hade han återfått tillräcklig motorisk funktion för att klara att gå med hjälp av gåbord.

Vår patient hade drabbats av ADEM, akut disseminerad encefalomyelit. I BioMe-studien följde vi patientens immunprofil under pågående ADEM-biverkan och jämförde med andra immunterapibehandlade patienter med eller utan biverkningar. Ett av de viktigaste fynden var att patientens hjärninflammation var kopplad till ett ökat uttryck av en aktiverande receptor på T-cellerna som heter ICOS. Ett högt uttryck av denna receptor kunde också ses vid andra allvarliga biverkningar men inte hos patienter utan biverkningar. Våra fynd talar för att detta kan vara en mekanism bakom allvarliga biverkningar, vilket biologiskt skulle stämma överens med dess T-cellsaktiverande funktion (bild 2). Ett annat viktigt fynd, som kan få stor klinisk betydelse, är upptäckten av att hjärninflammationen kunde förutses med hjälp av ett enkelt blodprov, något det i dagsläget saknas kunskap och riktlinjer för.

ETABLERAD HJÄRNSKADEMARKÖR

S-100B är ett protein som uttrycks av astrocyter (stödjeceller) i hjärnan. När astrocyter skadas stiger halten av S100B i blodet och det är därför en väletablerad hjärnskademarkör vid exempelvis skalltrauma⁸. Utöver skadade astrocyter kan även melanommetastaser uttrycka S100B. Detta sker hos cirka 70–80 procent av patienterna och hos dessa S100-positiva speglar ett stigande S100B en cancerprogress. Många

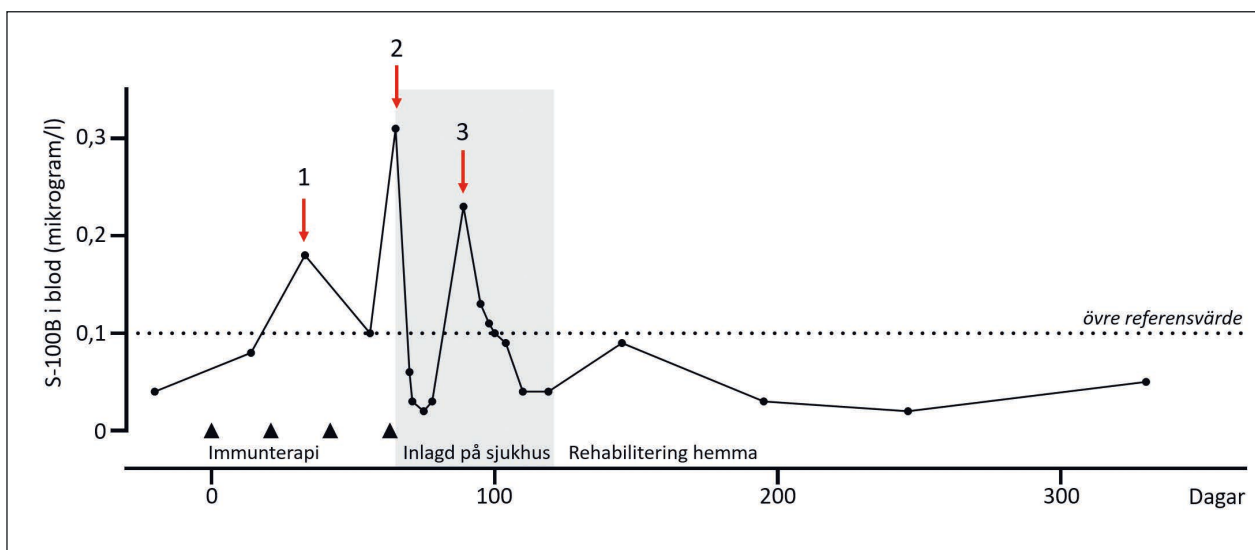


Bild 3. Koncentrationen av hjärnskademarkören S-100B i blod steg efter 2 immunterapibehandlingar (röd pil 1; trianglar indikerar behandling med immunterapi). Patienten hade inga symtom då men blev kraftigt försämrad efter den fjärde behandlingen när han fick hög feber, sänkt medvetande och förlamning i nedre kroppshalvan. Nu hade S-100B stigit ytterligare som ett tecken på ökande hjärnskada (röd pil 2). Han vårdades i respirator på intensivvården och fick höga doser kortison intravenöst. S-100B sjönk och han förbättrades sakta. S-100B steg tillfälligt när dosen kortison minskades efter en tids behandling (röd pil 3). Efter en lång tids rehabilitering släppte förlamningen i benen och han lärde sig att gå med gåbord och kunde flytta hem till sin lägenhet.

••• biverkningar av immunterapi

kliniker inklusive vår använder därför S100B som en melanom-markör, med regelbunden monitorering genom hela behandlingsförloppet som ett komplement till LD och röntgenutvärderingar. Vår patient som drabbades av ADEM hade ett stigande S100 innan han utvecklade encefalitsymtom (bild 3). Vi reagerade på detta då han hör till de 20–30 procent vars metastaser inte ger uttryck för S100B. Det blev bekräftat för oss att det stigande S100B-värdet inte speglade tumörprogress när röntgen visade komplett tumörrespons. Patientens stigande S100-värde visade sig spegla en hjärn-skada, en tidig indikation på hans allvarliga encefalit. Encefaliten bekräftades med andra analyser av inflammation och hjärnskada, både i blod och likvor.

Upptäckterna publicerades nyligen i *Journal for Immuno Therapy of Cancer*⁹.

YTTERLIGARE FYRA FALL

Sedan 2018 har användningen av den toxiska kombinationen av immunterapier med PD1- och CTLA4-hämmare ökat både inom melanom men också, på grund av nya rekommendationer sedan 2019, vid metastaserad njurcancer. På vår klinik har vi under denna period identifierat ytterligare fyra fall av encefalit där samtliga har behandlats med kombinationen PD1- och CTLA4-hämmare. Sedan 2018 är det totalt 133 patienter med njurcancer eller melanom som fått kombinationsbehandlingen på vår klinik, dessa fem fall av encefalit indikerar en incidens på snarare tre–fyra procent än tidigare uppskattning på en procent.

Det är anmärkningsvärt att samtliga fem fall haft samma mönster med stigande S100B tidigt i förloppet. Upptäckten kan ha stor betydelse då det är en biverkan som är mycket allvarlig och förenad med hög mortalitet och där det i dagsläget saknas riktlinjer för hur den kan upptäckas och monitoreras. I analogi med övriga immunrelaterade biverkningar verkar en tidigt insatt immunsuppressiv behandling förenat med mindre allvarlig symtombild och snabbare återhämtning, om man utgår från sjukdomsförloppen i dessa fem fall. Detta innebär att möjligheten att enkelt upptäcka en begynnande hjärninflammation innan symtom kan bli en viktig vägledning i kliniken som potentiellt kan vara livräddande. Man kan tidigt se varningstecken och ta ställning till om ytterligare utredning så som lumbalpunktion bör göras innan man beslutar om fler kombinationsbehandlingar kan ges.

MÖRKERTALET KAN VARA STORT

Vi ser som sagt indikationer på att encefalit är mer förekommande än tidigare rapporterat och vi misstänker att mörkertalet för lindriga hjärninflammationer är stort. Vårt

arbete fortsätter nu med en mer omfattande analys av hjärn-skademarkörer i plasma hos våra melanompatienter i BioMe-studien. Patienterna har behandlats med PD1-hämmare som monoterapi eller i kombination med CTLA4-hämmare, de är med eller utan hjärnmetastaser och med eller utan andra biverkningar. Vi följer nivån av hjärn-skademarkörer från före behandlingsstart och upprepat under behandlingen. Tack vare övrig provtagning i BioMe-studien kan vi också koppla resultaten till patientens immunprofil.

Parallellt pågår arbetet med att implementera de nya kunskaperna i klinisk rutin. De optimala rutinerna för detta är inte kända utan något man kommer att behöva testa sig fram till och kontinuerligt utvärdera. Kombinationsbehandlingen verkar helt klart vara förenad med högst risk och den ges maximalt fyra gånger med tre veckors mellanrum. Ett förslag är att ta S100B ihop med ett par andra väl-etablerade hjärn-skademarkörer i blod (NSE och p-NFL) inför varje behandling. Det blir en kostnad på några tusen kronor vilket är en marginell kostnad jämfört immunterapibehandlingen i sig och inte minst kostnaden och lidandet vi sparar av att förhindra en enda svår encefalit.

REFERENSER

1. Nationellt vårdprogram malignt melanom. 2021.
2. Larkin, J., et al., Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*, 2019. 381(16): p. 1535-1546.
3. Postow, M.A., R. Sidlow, and M.D. Hellmann, Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*, 2018. 378(2): p. 158-168.
4. Brahmer, J.R., et al., Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*, 2018. 36(17): p. 1714-1768.
5. Haanen, J., et al., Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2018. 29(Suppl 4): p. iv264-iv266.
6. Puzanov, I., et al., Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer*, 2017. 5(1): p. 95.
7. Dubey, D., et al., Severe Neurological Toxicity of Immune Checkpoint Inhibitors: Growing Spectrum. *Ann Neurol*, 2020. 87(5): p. 659-669.
8. Adrian, H., et al., Biomarkers of Traumatic Brain Injury: Temporal Changes in Body Fluids. *eNeuro*, 2016. 3(6).
9. Bjursten, S., et al., Early rise in brain damage markers and high ICOS expression in CD4+ and CD8+ T cells during checkpoint inhibitor-induced encephalomyelitis. *J Immunother Cancer*, 2021. 9(7).

SARA BJURSTEN, SPECIALISTLÄKARE I ONKOLOGI, SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET OCH FORSKARSTUDERANDE VID GÖTEBORGS UNIVERSITET, SARA.BJURSTEN@VGREGION.SE



MAX LEVIN, DOCENT OCH ONKOLOG VID SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, MAX.LEVIN@WLAB.GU.SE

