

CNS på ESMO:

Väl fungerande teknik och mycket intressant vetenskapligt program

2021 års upplaga av ESMO ordnades virtuellt på grund av den fortsatta covid-19-pandemin. Här refererar **Jonathan Bergkulla**, specialisläkare i Umeå, ny kunskap utifrån ett CNS-perspektiv.

Även om det förstås inte var samma sak som att vara på plats i Paris fungerade det bra att ta del av de intressanta föreläsningarna hemifrån. Jag deltog inom ramen för Post-ESMO som anordnades för första gången i ett samarbete mellan Cancerakademien och Nationella onkologichefsrådet. Upplägget var detsamma som vid tidigare Post-ASCO med en ST-läkare som tillsammans med specialist-mentor bevakar ett på förhand bestämt tumör-

område och sedan rapporterar de mest intressanta nyheterna på ett nationellt möte i Sverige. Jag hade fått i uppgift att bevaka CNS-tumörer tillsammans med *Roger Henriksson* från Umeå.

Vid årets ESMO presenterades tyvärr inga stora genombrott inom behandling av primära CNS-tumörer. Inom många andra diagnoser fortsätter immunterapi att vinna mark, men inom CNS har vi fortfarande inte sett några större studier med positiva utfall. *Michael*

Weller, som är verksam vid Zurich universitetssjukhus, gav en presentation om det aktuella läget inom immunterapi vid gliom med fokus på glioblastom. Immunterapi vid glioblastom är utmanande då glioblastom är lågimmunogena, återfinns i en miljö med naturligt låga nivåer av T-celler och dessutom har flertalet immunosuppressiva egenskaper i sin mikromiljö via flertalet olika signalvägar¹.



INGEN FÖRLÄNGD ÖVERLEVNAD

Flertalet olika vaccinstudier har gjorts eller är pågående. Den största hittills publicerade fas III-studien ACT IV inkluderade mer än 700 patienter med glioblastom med muterat EGFRvIII, vilket återfinns hos cirka 40 procent av patienter med glioblastom.

Patienterna erhöll standardbehandling med resektion eller biopsi med postoperativ radiokemoterapi följt av adjuvant temozolomid med tillägg av

antingen placebo eller vaccinet rindopepimut, som är designat att ge en immunrespons mot muterat EGFRvIII. I denna studie kunde man inte se någon överlevnadsvinst med tillägg av rindopepimut². I en annan liten fas I-studie med patienter med reciderande glioblastom med muterat EGFRvIII erhöll 18 patienter behandling med anti-EGFRvIII-CAR-T-celler. I denna studie såg man inga radiologiska responser och en kort progressionsfri överlevnad

på 1,3 månader. Man kunde se att behandlingen medförde förlust av antigenet hos tumörcellerna och uppkomst av en adaptiv resistens³.

Även vaccin mot flertalet antigen har studerats. I en fas II-studie av 124 patienter med nydiagnostiserat glioblastom erhöll patienterna behandling med resektion och postoperativ radiokemoterapi följt av adjuvant temozolomid med tillägg av antingen placebo eller vaccinet ICT-107. Detta är ett vac-

cin bestående av dendritiska celler med sex olika antigenmål på både glioblastomceller och cancerstamceller. Någon signifikant förlängd överlevnad med tillägg av vaccin kunde inte ses i denna studie heller⁴.

Det har även utförts studier på checkpoint-hämmare vid glioblastom. I den randomiserade fas III-studien CheckMate 143 inkluderades 369 patienter med recidiverande glioblastom 1:1 till att få recidivbehandling med antingen nivolumab eller bevacizumab. I studien sågs ingen överlevnadsvinst med nivolumab utan medianöverlevnaden var likartad i bägge armarna (9,8 mån vs 10,0 mån)⁵. Det finns ytterligare ett par större fas 3-studier som ännu är opublicerade men där någon överlevnadsvinst med checkpoint-hämmare inte kunde påvisas. I CheckMate 498 erhöll patienter med ometylerad MGMT-promotor antingen standardbehandlingen med radiokemoterapi följt av adjuvant temozolomid eller radioterapi med nivolumab följt av adjuvant nivolumab. I studien CheckMate 548 erhöll patienter med metylerad MGMT-promotor eller okänt MGMT-status-standardbehandlingen med radiokemoterapi följt av adjuvant temozolomid med tillägg av antingen nivolumab eller placebo under radiokemoterapi och den adjuvanta fasen.

OLIKA KOMBINATIONER BEHÖVS

Sammanfattningsvis är glioblastom en tumörtyp som är mycket heterogen med mycket immunosuppressiva egenskaper där det troligen kommer att behövas olika kombinationer av immunmodulerande behandlingar för att åstadkomma ett behandlingssvar. Förhoppningsvis kommer framtida studier kunna implementera detta.

Bart Neyns från Bryssel presenterade en adaptiv fas I/IIa-studie (Abstract 342O) där man försöker överkomma glioblastoms immunosuppressiva egenskaper genom en större koncentration av checkpoint-hämmare i CNS. I studien ingår flera patientkohorter där patienter med recidiverande glioblastom som planeras för förnyad resektion eller biopsi inkluderas. Patienterna erhåller peroperativt ipilimumab och nivolumab intra-cerebralt och därefter postoperativt antingen ipilimumab och

nivolumab eller enbart nivolumab antingen intratekalt eller via Ommaya-reservoar i tumörbädden. Patienterna erhåller även nivolumab intravenöst peroperativt och postoperativt. Den postoperativa behandlingen gavs varannan vecka upp till 24 veckor. Behandlingen var vältolererad med mindre autoimmuna biverkningar än förväntat. Preliminära data tyder på att en eventuell överlevnadsvinst är begränsad till patienter som genomgår en resektion tydande på att tumörbörda kan spela en roll och postoperativ behandling med enbart nivolumab via Ommaya-reservoar. Man planerar nu i kommande kohorter tillägg även av intracerebral behandling med autologa myeloida dendritiska celler eller dosökning av ipilimumab.

Den största nyheten inom CNS-tumörer i år är den nya klassifikationen WHO 2021⁶. I den WHO-klassificering av CNS-tumörer som publicerades 2016 ändrades klassificeringen från en rent histologisk klassificering till att omfatta även molekylärbiologiska parametrar. I den nya klassificeringen utökas betydelsen av molekylärbiologiska parametrar ytterligare och även DNA-metyleringsanalyser integreras. DNA-metylering har en viktig roll vid reglering av genexpression och utveckling av olika cellinjer. Metoden ser också ut att i allt större utsträckning vara av värde för att karaktärisera en mängd olika sjukdomar, inklusive cancer. Vid hjärntumörer har man sett att man kan använda DNA-metylering för att stratifiera patienter i olika kliniskt relevanta subgrupper och även för att få en integrerad diagnos vid fall där det finns diagnostiska motsägelser.

SUBGRUPPER KAN IDENTIFIERAS

Maximilian Mair från Wien presenterade en studie (Abstract 343 MO) där man använt sig av DNA-metylering för att få en integrerad diagnos. Patienter med histologiska grad II-III-gliom delades in i korttids- (total överlevnad <12 månader, n=39) och långtidsöverlevare (total överlevnad >10 år, n=123). Kliniska data inhämtades och DNA-metyleringsanalys utfördes. Som i tidigare studier kunde man se en sämre överlevnad hos patienter med mera neurologiska symtom, sämre allmän-

tillstånd och högre ålder. Å andra sidan var det mera vanligt med epileptiska anfall hos långtidsöverlevare.

I DNA-metyleringsanalysen kunde man urskilja två huvudgrupper: en stor grupp långtidsöverlevare med IDH-muterade tumörer och en mindre grupp korttidsöverlevare med IDH wild type-tumörer. Man kunde även se en mindre grupp med IDH-muterade tumörer där det fanns både korttids- och långtidsöverlevare. I totalt 30 av 80 analyserade fall ändrades diagnosen efter en metyleringsanalys, där flertalet fall klassificerades om till glioblastom eller IDH-muterat astrocytom WHO grad 4. Slutsatserna från studien blev att DNA-metyleringsanalys kan identifiera subgrupper med olika prognos och därmed vara ett stöd vid val av behandling.

I en fas 0/1-studie (Abstract 347 MO) av Sanai et al från Phoenix studerades behandling med ultraljudsaktiverad 5-aminolevulinsyra vid recidiverande glioblastom. 5-aminolevulinsyra är en aminosyra som efter peroral administrering omvandlas till porfyrin via hemsyntesen. Maligna celler, inklusive högmaligna gliom, har ofta en nedsatt förmåga att metabolisera 5-aminolevulinsyra, vilket leder till en ackumulation av en fotosensitiv nedbrytningsprodukt, protoporfyrin-IX. Protoporfyrin IX är fluorescerande under blått ljus och används vid operation av högmaligna gliom för visualisering av malign vävnad. Aktivering av protoporfyrin IX leder till bildande av fria syreradikaler och celledöd. Detta har använts vid behandling av ytliga hudtumörer vid fotodynamisk terapi där man aktiverat protoporfyrin IX med en ljuskälla. Man kan även aktivera protoporfyrin IX på andra sätt som med ultraljud.

I studien inkluderades patienter med recidiverande glioblastom som planerats för radikal resektion. Patienterna erhöll preoperativt systemisk administrering av 5-aminolevulinsyra samt ultraljud i dosen 200 J eller 400 J mot halva tumören. Den andra halvan av tumören utgjorde en intern kontroll. Fyra dagar efter behandlingen avlägsnades tumören. I abstractet redovisades erfarenheten av fem patienter (tre med dosen 200J, två med dosen 400J)

utan att signifikanta biverkningar kunde noteras. Hos patienterna observerades en ackumulering av biomarkörer talande för oxidativ stress i den halva av tumören som erhöll behandling med ultraljud och tecken till celldöd. Fortsatta studier med doseskalering, behandling med multipla behandlingsfraktioner och behandling i första linjen planeras.

Sammantaget bjöd 2021 års ESMO på väl fungerande tekniska lösningar och ett bra vetenskapligt program. Upplägget med Post-ESMO var även det bra och jag vill tacka arrangörerna för en mycket trevlig upplevelse. Delta-gande i kommande Post-ESMO kan varmt rekommenderas. Även om det inte bjöds på några revolutionerande nyheter inom CNS så kommer den nya klassificeringen att vara till stor nytta i det kliniska arbetet och förhoppningsvis kommer det i framtiden att komma nya behandlingsalternativ även inom immunterapin för patienter med maligna gliom.

REFERENSER:

Weller M, Roth P, Preusser M et al. Vaccine-Based Immunotherapeutic Approaches to Gliomas and Beyond. *Nat Rev Neurol* 2017; 13: 363-74.

Weller M, Butowski N, Tran DD et al. Rindopepimut With Temozolomide for Patients With Newly Diagnosed, EGFRvIII-Expressing Glioblastoma (ACT IV): A Randomised, Double-Blind International Phase 3 Trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1373-85.

Goff SL, Morgan RA, Yang JC et al. Pilot Trial of Adoptive Transfer of Chimeric Antigen Receptor-Transduced T Cells Targeting EGFRvIII in Patients With Glioblastoma. *J Immunother*. 2019; 42: 126-35.

Wen PY, Reardon DA, Armstrong TS et al. A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Phase II Trial of Dendritic-Cell Vaccine ICT-107 in Newly Diagnosed Patients With Glioblastoma. *Clin Cancer Res* 2019; 25: 5799-807.

Reardon DA, Brandes AA, Omuro A et al. Effect of Nivolumab vs Bevacizumab in Patients with Recurrent Glioblastoma: The CheckMate 143 Phase 3 Randomised Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2020; 6: 1003-1010.

Louis DN, Perry A, Wesseling P et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: A Summary. *Neuro Oncol* 2021; 23: 1231-1251

JONATHAN BERGKULLA, SPECIALISTLÄKARE,
CANCERCENTRUM, NORRLANDS UNIVERSITETSSJUKHUS,
JONATHAN.BERGKULLA@REGIONVASTERBOTTEN.SE



Vill du hålla dig uppdaterad med Cancernyheter från OIS?

Varje vecka lägger vi samman de nyheter vi snabbt upp i cancerområdet och sammanställer detta i ett enkelt nyhetsbrev. Detta för att du snabbt ska kunna hålla dig uppdaterad på vad som sker inom ditt eller angränsande områden. Du får på ett överskådligt sätt information om nya forskningsrön, avhandlingar, rapporter och läkemedelsnyheter mm. Vi har tillhandahållit denna tjänst i drygt tre år.

Om du också vill få tillgång till nyhetsbrevet skickar du oss ett mail med dina uppgifter: Namn, befattning, arbetsställe till redaktionen@pharma-industry.se så ordnar vi detta. Ett annat alternativ är att gå in på webbplatsen onkologiisverige.se och fylla i formuläret där. (Tjänsten är såklart gratis)

Vi ser fram emot att hålla dig uppdaterad!



Onkologi i Sverige, Tyra Lundgrens väg 6, 134 40 Gustavsberg,
Tel 08 - 570 10 520, Fax 08 - 570 10 521, email redaktionen@pharma-industry.se, www.onkologiisverige.se