

Immunterapi och behandling – hur går det ihop?

Den 3–7 oktober 2022 arrangerades den så kallade ”IO-veckan” för andra året i rad. Här beskriver docent **Lars Ny** och ST-läkaren **Anna Fager** på vilket sätt metastasering av solida cancerformer till hjärnan är en stor klinisk utmaning – och hur utvecklingen ser ut på detta angelägna område.

Läkemedelsföretaget BMS var initiativtagare till denna utbildningsaktivitet som främst riktade sig till personal inom svensk hälso- och sjukvård som arbetar inom cancerområdet och med särskilt intresse för immunonkologi. Föreläsningar och diskussioner hade formen av webinarier som ”State of the Art” och berörde i år angelägna utvecklingsområden inom immunonkologin inkluderande biomarkörer för effekt och biverkningar, kombinationsbehandlingar, immuncheckpointhämmare vid gastrointestinal cancer samt användning av immunterapi vid hjärnmetastaserad sjukdom.

Metastasering av solida cancertyper till hjärnan är en stor klinisk utmaning och engagerar en ökad population av patienter med tumörgrupper där man tidigare inte såg denna typ av metastaseringsmönster, något som gör att vi får börja tänka om och ha denna organmanifestation med i beaktande vid diagnos/staging och behandlingsutvärdering. Hjärnmetastasering har historiskt varit särskilt uppmärksammas vid tre större tumörgrupper – bröstcancer, lungcancer och malignt melanom. Behandlingsmöjligheterna och biologin vid dessa sjukdomar skiljer sig åt i många avseenden och medicinsk onkologisk behandling samt strålbehandling används på relativt olika sätt utifrån gäl-

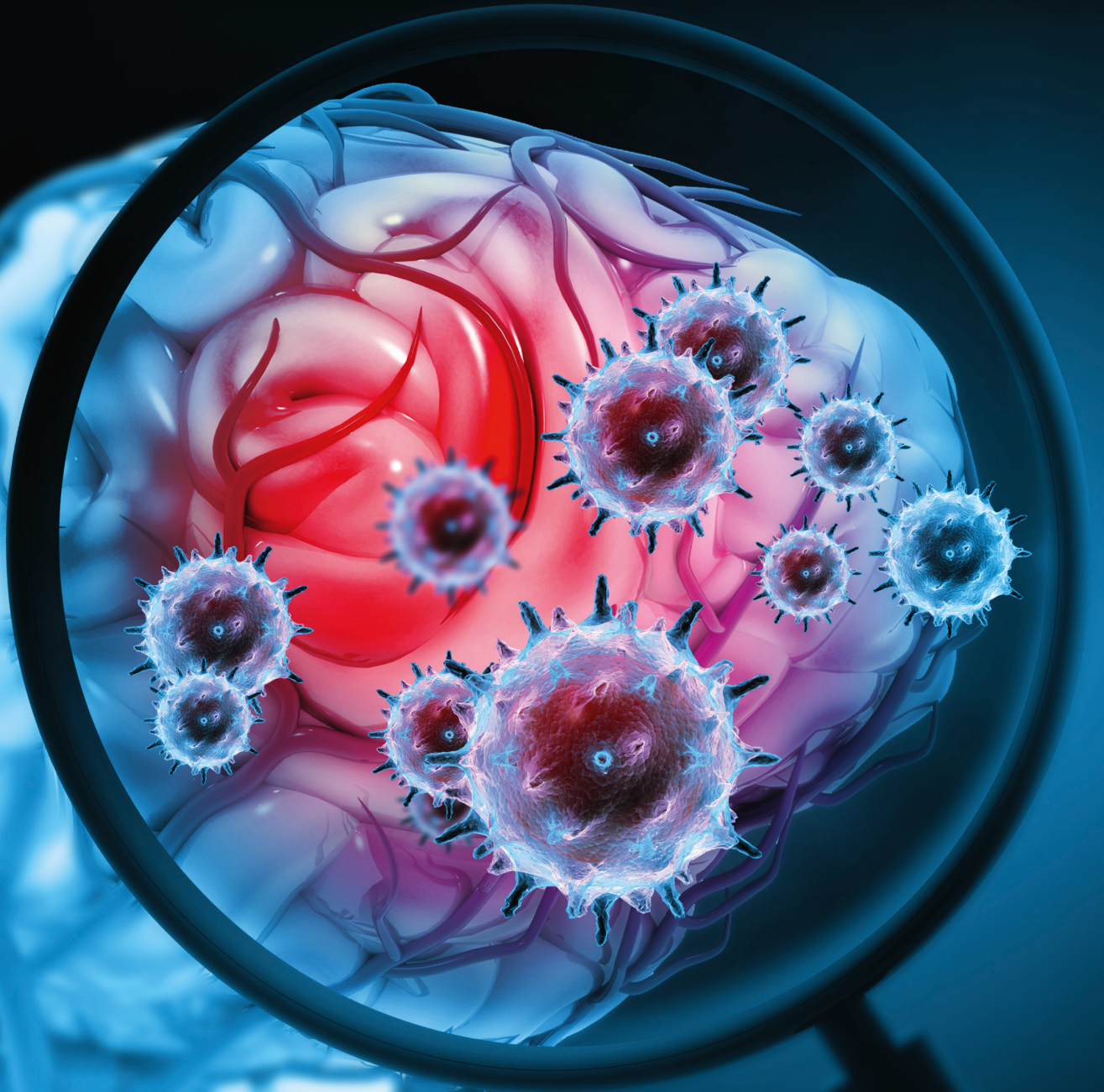
lande behandlingsrekommendationer i deras respektive nationella vårdprogram i Sverige. Vid malignt melanom har immunterapi med immuncheckpointhämmare i monoterapi (PD-1 hämmare) eller i kombination (PD-1 hämmare och CTLA-4 hämmare) etablerats som ett förstahandsval oavsett tumörmutationsprofil. Registreringsstudierna bakom dessa behandlingsrekommendationer har inte inkluderat patienter med obehandlad eller aktiv hjärnmetastasering. Dock har det på senare år genomförts ett antal mindre kliniska prövningar på denna patientgrupp.

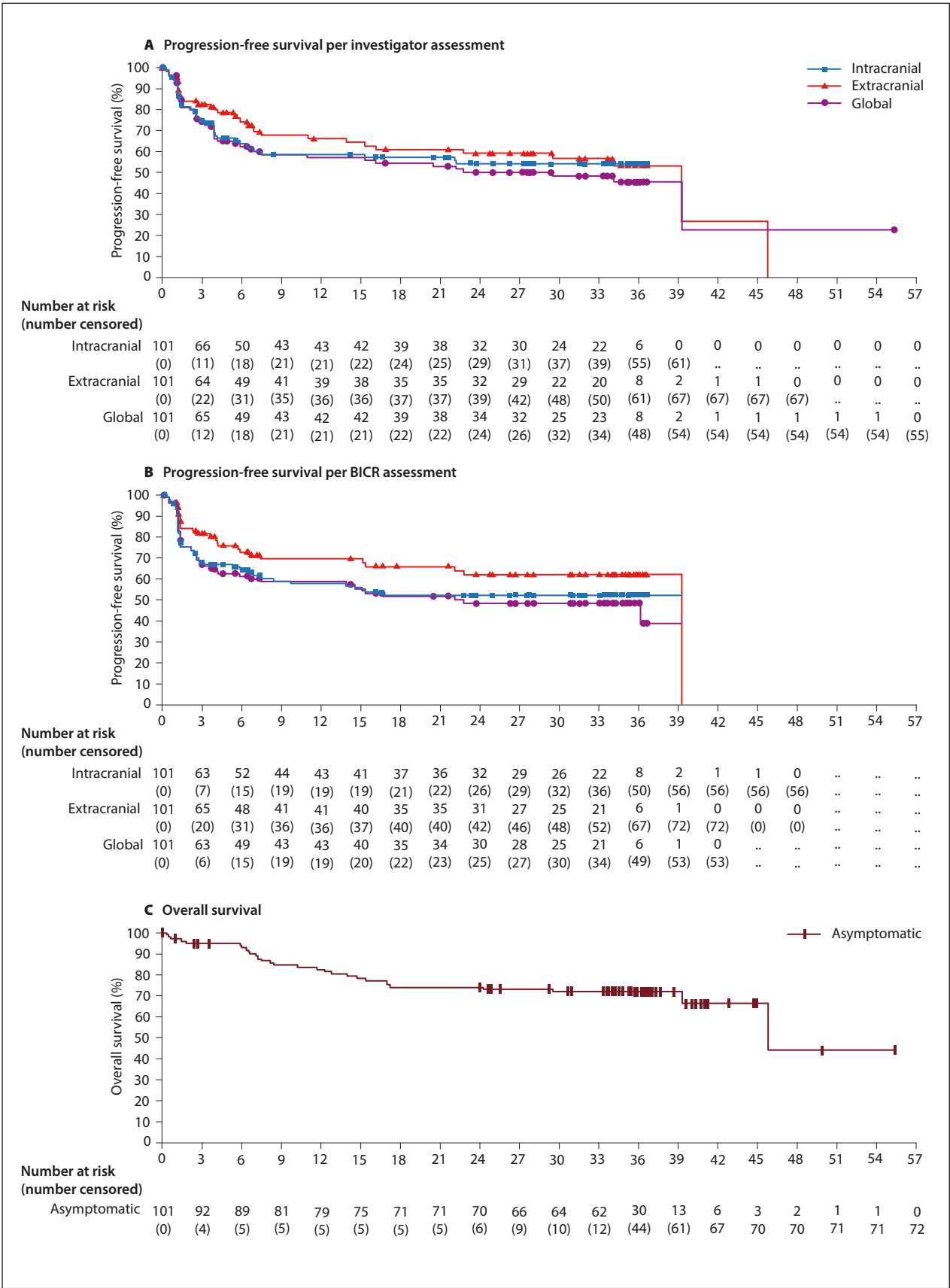
BEGRÄNSAD ERFARENHET

På en av ”State of the Art”-föreläsningarna under IO-veckan sammanfattades dessa studier tillsammans med retrospektiva data under titeln ”Managing Brain Metastasis Across Indication” av professor James Larkin, onkolog med inriktning mot melanom och njurcancer, Royal Marsden Hospital NHS Trust, London. Larkin beskrev att i nuläget är erfarenheten av immuncheckpointhämmare vid hjärnmetastasering relativt begränsad med främst erfarenhet inom malignt melanom. Två icke-kontrollerade fas 2-studier publicerades 2018, Checkmate 204 och ABC-studien, med delvis överlappande patientpopulationer. De har visat att asymtomatisk hjärnmetas-



av **hjärnmetastaser**





Figur 1. Checkmate 204-studien, hjärnmetastaserat malignt melanom. Kliniska effekter, progressionsfri överlevnad (PFS) respektive total överlevnad (OS). Figur framtagen med data hämtade från Lancet Oncology.

tasering hos patienter med malignt melanom kan behandlas framgångsrikt med kombinationsimmunterapi med CTLA-4-hämmaren ipilimumab 3 mg/kg och PD-1-hämmaren nivolumab 1 mg/kg i upp till fyra behandlingscykler följt av underhållsbehandling med nivolumab 3 mg/kg i två år. Med detta behandlingsupplägg uppnås nästan jämförbar respons mellan intrakraniell och extrakraniell sjukdom (Figur 1). Toxiciteten vid behandling bedöms vara av samma typ och frekvens som den man ser vid behandling hos patienter utan hjärnmetastasering. Någon ökad förekomst av CNS-biverkningar har inte observerats. I ABC-studien ingick en grupp av patienter med monoterapi med PD-1-hämmare som hade tydligt sämre klinisk effekt än de som fick kombinationsbehandling. Förutsättningarna för behandling i dessa studier har förutom frånvaro av neurologiska symtom också varit avsaknad av samtidig kortikosteroidbehandling. Dock finns det en pågående diskussion att utanför kliniska prövningar erbjuda även patienter med behov av kortikosteroider, på grund av hjärnödemed, immunterapi då det i många fall finns relativt få eller inga andra behandlingsalternativ. Behandlingsupplägget är då inriktat på en snabb nedtrappning av kortikosteroider med en minimal underhållsdos som ibland behöver överstiga den nivå vi annars vanligen tillåter, det vill säga prednisolon 10 mg dagligen motsvarande ungefär betametason 1 mg dagligen.

FÖRSIKTIGHET I TOLKNING

Cirka 40–50 procent av alla patienter med malignt melanom har en tumörmutation i proteinet BRAF för vilken det finns väletablerad kombinationsbehandling med per orala BRAF/MEK-hämmare som passerar blod-hjärnbarriären. Med den kunskapen som grund har en annan studie, TRICOTEL, genomförts parallellt med ovanstående studier där

Metastasering till hjärnan – en stor klinisk utmaning

- Screening gällande förekomst av hjärnmetastasering bör övervägas hos högriskpatienter
- Kunskapen om kombination av strålbehandling och immunterapi måste förbättras
- Kombinationsterapi ("ipi-nivo") i normal dosering är förstahandsval vid systembehandling av hjärnmetastaserat malignt melanom
- Goda behandlingssvar förekommer även vid högre kortikosteroid-doser hos patienter med hjärnmetastaserat malignt melanom

man adderade PD-L1-hämmaren atezolizumab, till BRAF/MEK-hämmarna. Särskilt intressant i denna studie är gruppen på 24 patienter med symtomatisk hjärnmetastasering som uppvisade en behandlingsrespons på 46 procent och med en median behandlingssduration på cirka tio månader. Larkin framhöll en försiktighet runt tolkningen av dessa resultat då det föreligger en del oklarheter i studiepopulationens bakgrundsdata. TRICOTEL-studien avbröts i förtid på grund av resultaten från kombinationsterapi i Checkmate 204.

Studier av immuncheckpointhämmare vid hjärnmetastasering vid andra cancerformer är idag mycket begränsad, men studier pågår och resultat inväntas kommande år. Retrospektiva analyser av behandling med immunterapi vid hjärnmetastasering inom malignt melanom och andra tumörformer är mycket ringa. De egna kliniska erfarenheterna från Royal Marsden Hospital redovisades av professor Larkin som framhöll vikten av att identifiera patienter med hjärnmetastasering i tidigt skede genom screening så att chansen att identifiera patienter med låg tumörbörda ökar och därmed förutsättningar för behandlingsrespons. Vidare att gott "performance status" är en betydelsefull faktor för behandlingseffekt och att det finns ett flertal patienter som trots högre kortikosteroid-dosering, än de vi vanligen tillåter, kan er hålla meningsfulla kliniska effekter. För

att vidareutveckla behandling av hjärnmetastaserad cancer behövs fler studier, större studier, och på fler tumörgrupper samt en ökad förståelse hur vi bäst kombinerar immunterapi och strålbehandling för denna grupp av patienter med stora medicinska behov.

REFERENSER

1. Tawbi HA et al., Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain. *N Engl J Med*. 2018 Aug 23;379(8):722-730.
2. Tawbi HA et al., Long-term outcomes of patients with active melanoma brain metastases treated with combination nivolumab plus ipilimumab (CheckMate 204): final results of an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2021 Dec;22(12):1692-1704.
3. Long GV et al., Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2018 May;19(5):672-681. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30139-6.
4. Dummer R et al., Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib in patients with melanoma with CNS metastases (TRICOTEL): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2022 Sep;23(9):1145-1155. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00452-1.

LARS NY, ÖVERLÄKARE, DOCENT,
SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET,
LARS.NY@ONCOLOGY.GU.SE



ANNA FAGER, ST-LÄKARE ONKOLOGI, DOKTORAND,
SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET,
ANNA.J.FAGER@VGREGION.SE

