

••• gastrointestinal cancer



Årets ASCO med inriktning på mag-tarmcancer (GI) hölls för 20:e gången i San Francisco på trevliga kongresscentret Moscone West 19–21 januari. **David Borg**, med dr/överläkare på Skånes universitetssjukhus (SUS), och jag själv, **Pehr Lind**, docent /överläkare på Södersjukhuset (SÖS)/ Karolinska Institutet (KI), bevakade det intressanta programmet online för övre- respektive nedre GI-cancer. Förutom viktiga muntliga presentationer och postrar, så hölls bra "state-of-the-art"-föreläsningar om viktiga ämnen, till exempel om aktuella läget för ctDNA avseende prognostik och prediktion.



GI-ASCO 2023 – en pigg 20-åring i San Francisco

Nyheter övre GI-cancer (David Borg, SUS): På mötet presenterades resultaten från flera fas 3-studier, några positiva och några negativa. Nedan följer fyra studier som kan få inverkan på hur vi framöver kommer att behandla våra patienter med övre GI-cancer.

Ventrikel- och cardiacancer Tislelizumab är en PD-1-antikropp som vid skiv-epitelcancer i esofagus i fas 3-studier vi-

sat överlevnadsvinst i såväl första linjen (tillsammans med kemoterapi) som i andra linjen.

I fas 3-studien **RATIONALE-305** på HER2-negativa adenocarcinom i ventrikel eller cardia undersöktes nyttan med tislelizumab vs placebo som tillägg till första linjens palliativa kemoterapi. Studien hade två primära utfallsmått, OS i hela populationen respektive för de med PD-L1-positiv tumör. Till skillnad

från TPS (Tumor Proportion Score) och CPS (Combined Positive Score) där man räknar celler användes en enklare metod, TAP (Tumor Area Positivity), med visuell skattning av hur stor del av tumören (tumörceller och immunceller) som är PD-L1-positiv och i studien krävdes fem procent eller mer för att tumören skulle klassas som PD-L1-positiv.

På mötet presenterade dr Markus Moehler (Tyskland) de första resultaten



från populationen med PD-L1-positiv tumör (n=546) vilket utgjorde 55 % av patienterna. En dryg fjärdedel av patienterna utgjordes av västerländsk population och majoriteten behandlades med CAPOX som bas. Tillägg med tislelizumab resulterade i förlängd OS på 17,2 vs. 12,6 mån (HR 0,74) och PFS på 7,2 vs. 5,9 mån (HR 0,67) med en responsrate på 50 % vs. 43 %. Biverkningarna var som förväntat något mer med tislelizumab.

I Sverige används idag (baserat på studien CheckMate 649) tillägg med nivolumab till kemoterapi i första linjen för de ca 50 % vars tumör har PD-L1 CPS på 5 eller högre. Tislelizumab torde kunna bli ett alternativ till nivolumab i denna behandlingssituation. Resultaten från hela populationen i RATIONALE-305 väntas senare i år.

Claudin 18.2 är ett tight junction protein i ventrikelslemhinnan som kan överuttryckas och exponeras vid tumörutveckling. Zolbetuximab är en antikropp riktad mot Claudin 18.2 och i fas 3-studien **SPOTLIGHT** undersökte man tillägg av zolbetuximab eller placebo till FOLFOX som första linjens palliativa behandling vid HER2-negativ ventrikel- och cardiacancer. De första resultaten presenterades nu av dr Kohei Shitara (Japan).

Det var 38 % av de screenade som hade tumör med överuttryck av Claudin 18.2. Av 565 randomiserade patienter

var två tredjedelar från västerländsk population. Studien var positiv för tillägg med zolbetuximab avseende såväl PFS (primärt utfallsmått) på 10,6 vs. 8,7 mån (HR 0,75) som OS på 18,2 vs. 15,5 mån (HR 0,75). Responsraten var 61 % vs. 62 %. Det var mer besvär med illamående och kräkningar med zolbetuximab, framför allt i början av behandlingen. En medianöverlevnad på över 15 månader och responsrate över 60 % i kontrollarmen är ovanligt bra vid denna diagnos och kan tala för att studiepopulationen var en prognostiskt gynnsam sådan. En liknande fas 3-studie, GLOW, men med CAPOX som bas rapporterades nyligen positiv för OS och PFS men några siffror har ännu inte redovisats.

Zolbetuximab kommer sannolikt bli ett tillskott i behandlingsarsenalen vid ventrikel- och cardiacancer.

PANKREASCANCER

Vid metastaserad duktal pankreascancer är FOLFIRINOX och gemcitabin-nabpaktitaxel de regimer som brukar användas för pigga patienter i första linjen. Båda regimerna är effektivare än gemcitabin men de har tyvärr inte ställts mot varandra i en randomiserad studie. I andra linjen efter svikt på gemcitabin visade studien NAPOLI-1 att tillägg med liposomt irinotekan till 5-FU/LV gav en viss överlevnadsvinst men NT-rådet avrådde från användning.

På mötet presenterade dr Zev Wainberg (USA) resultaten från fas 3-studien NAPOLI-3 där man i första linjen randomiserade 770 patienter mellan NALIRIFOX (liposomt irinotekan + 5-FU/LV + oxaliplatin) och gemcitabin-nabpaktitaxel.

Med NALIRIFOX sågs förlängd OS (primärt utfallsmått) på 11,1 vs 9,2 mån (HR 0,83) och förlängd PFS på 7,4 vs. 5,6 mån (HR 0,69) samt responsrat på 42 % vs. 36 %. Det var mer besvär med illamående, kräkningar och diarré med NALIRIFOX men lite mindre hematologisk toxicitet jämfört med kontrollarmen. Effektmässigt är det alltså fördel för NALIRIFOX men de subjektiva biverkningarna förefaller mer besvärliga. Frågan är också hur NALIRIFOX står sig mot FOLFIRINOX.

HEPATOCELLULÄR CANCER

Resultaten från fas 3-studien **NRG/RTOG 1112** som redovisades på ASTRO i höstas presenterades ånyo av dr Laura Dawson (Kanada). Studien inkluderade patienter med lokalt avancerad hepatocellulär cancer där kirurgi, ablation eller TACE ej bedömdes möjligt. Patienterna skulle ha Child-Pugh A, BCLC stadium B-C, max fem levertumörer där summan av diametrarna ej översteg 20 cm och endast minimal extrahepatisk sjukdom. Man randomiserade mellan dåvarande standard sorafe-

nib och SBRT (stereotaktisk strålbehandling till 27,5–50 Gy på fem fraktioner) följt av sorafenib som första linjens palliativa behandling. Det var planerat att inkludera 292 patienter men studien avbröts i förtid när IMBrave150 visade att atezolizumab-bevacizumab var bättre än sorafenib.

Sammanlagt 193 patienter inkluderades varav 85 randomiserades till inledande SBRT som fullföljdes av 94 %. Median-dosen var 35 Gy.

I experimentarmen sågs förlängd OS på 15,8 *vs.* 12,3 mån (HR 0,77) men detta var inte statistiskt signifikant vilket dock var i planerad multivariabel analys. PFS förlängdes signifikant från 5,5 till 9,2 mån (HR 0,55). Man såg inga tydliga skillnader i toxicitetsgrad 3 eller högre.

För pigga patienter där det föreligger kontraindikation mot atezolizumab-bevacizumab skulle SBRT följt av sorafenib kunna vara ett alternativ till endast sorafenib (eller lenvatinib) vid kriterier enligt ovan. Det pågår flera studier med SBRT i kombination med immunterapi.

Nyheter nedre GI-cancer (Pehr Lind, SÖS): Jag har valt ut de fyra viktigaste presentationerna på nedre GI samt två rapporter om spännande pågående studier.

Sunlight-studien (n=492), av J Tabernero och medförfattare, vid 3:e linjes behandling för avancerad colorektalcancer (aCRC) testade om TAS-102 och bevacizumab (bev) är bättre än enbart TAS-102. Kombinationen ger en median överlevnadsfördel (mOS) om 3,3 mån och fler responser, DCR 77 % *vs.* 47 %. QOL och PS bibehölls också längre i gruppen som fick båda preparaten utan att biverkningspanoramata påtagligt försämrades. Vinst sågs tydligast för de patienter som inte tidigare erhållit bev. Kombinationen är alltså en ny klinisk standard för patienter som sviktat på två tidigare terapier.

Biomarköranalyser på ctDNA i Japanska **PARADIGM**-studien (n=733) visar att en hyperselektad population med aCRC utan genetiska förändringar förenade med resistens mot EGFR-inhib har en bättre effekt av tillägget av EGFR-inhib till mFOLFOX6 (mOS 41,3 mån) *vs.* bev-tillägg (mOS 34,4 mån) än den ursprungliga analysen (ASCO 2022), som selekterade patienter utifrån enbart KRAS-WT på tumörvävnad. Efter hyperselektionen av fall baserat på ctDNA så förelåg en överlevnadsfördel med EGFR-inhib också för patienter med högersidiga tumörer. Alltså verkar hyperselektion av patienter utan genetiska förändringar förenade med EFGR-inhib resistens viktigare än vilken sida patientens primärtumör har utgått från.

Flera studier pågår om immunterapi vid MSS aCRC. En av de mer lovande är tillägget av den nya immun-aktivatorn **botensilimab (BOT)**, som är en Fc-förstärkt CTLA-4 inhib, till PD-1-inhib balstilimab (BAL). Bland 70 tungt förbehandlade studiedeltagare noterade ORR på 23 % och OS vid 12 mån om 63 %. Nyttan syntes störst bland personer som ej hade aktiva levermetastaser vid start av behandling. En konfirmerande global fas 3-studie med BOT + BAL planeras starta 2023.

De slutliga resultaten av salvage-kirurgi i fransk-engelska **OPERA**-studien (n=141) (Organ Preservation in Early Rectal Cancer) efter kemoradioterapi (KRT; 45 Gy + Cap) med konventionell tumör-boost (9 Gy) *vs.* CXB (kontaktterapi 30 Gy X 3) presenterades av A Sun Myint. Frekvensen av stor bäckenkirurgi vid 3 år var 39 % i standardarmen men enbart 19 % bland de som erhållit CXB. 97 % av CXB-fallen med mindre rektaltumörer (<3 cm) hade bevarat ändtarm vid 3 år medan frekvensen enbart var 63 % efter standard KRT. Dessa resultat är de första som bevisar nytta av ökad boostning av rektalcancer. CXB kan erbjudas enbart på få kliniker i dagsläget. Det är

oklart om en ökad boostning med extern bestrålning, till exempel via MR-linacc, kan leda till liknande fördelar utan orimliga strålreaktioner i omkringliggande normalvävnad.

Slutligen vill jag rapportera om två pågående studier. **RELATIVITY 123** (n=700) testar om LAG-3 inhibitorn (Lymphocyte-Activation Gene 3) och PD-1-hämning är bättre än Regorafenib/ TAS-102 vid behandlingssvikt efter 1–4 terapier vid MSS aCRC. Tre svenska centra deltar och antalet potentiella patienter som är lämpliga att tillfrågas om studien är stort. Frågeställningen effektivare behandling av MSS aCRC är förstås också mycket viktig, vilket bland annat det stora antalet pågående studier med flera nya immunterapier anger.

Den pågående **MOUNTAINEER-03** (n=400) studerar om Tucatinib (selektiv tyrosinkinashib för Her-2) tillsammans med Trastuzumab är mer effektivt än mFOLFOX6 i första linjen för patienter med Her2+ och RAS-WT aCRC. Inga svenska centra deltar i denna studie. Under kongressen kom beskedet att amerikanska FDA snabbt godkände studiekombinationen vid 3:e linjes behandling av Her-2+ aCRC baserat på resultaten av den tidigare fas 2-studien; ORR 38 % och median DOR på 12,4 mån.

SAMMANFATTNING

Årets GI-ASCO höll som vanligt en hög nivå och det var många betydelsefulla nyheter vid övre GI-cancer och hoppfulla data om nya terapier vid MSS respektive Her-2+ aCRC. Vi kan rekommendera dem som har möjlighet att besöka eventet på plats i SF eller online 2024. Är man ASCO-medlem, så kan man köpa enbart online-tillgång för cirka \$ 500, som vi båda tycker ger mycket för pengarna. Som icke-medlem så blir det något mera kostsamt. På återseende/ återhörande vårvintern 2024!

DAVID BORG, FORSKARE VID LUNDS UNIVERSITET,
ÖVERLÄKARE I ONKOLOGI PÅ SKÅNES UNIVERSITETSSJUKHUS,
DAVID.BORG@MED.LU.SE



PEHR LIND, DOCENT VID KAROLINSKA INSTITUTET,
ÖVERLÄKARE PÅ SÖDERSJUKHUSET,
PEHR.LIND@KI.SE

