


Leverperfusion

– en behandling för patienter med levermetastaser av uvealt melanom

En speciell kirurgisk behandling har visat sig ge mycket god effekt för patienter med ögonmelanom som spridit sig till levern. Resultaten presenteras av forskare vid Göteborgs universitet. Behandlingen innebär att levern sköljs med stora mängder cellgifter utan biverkningar för resten av kroppen.

Här beskriver professor **Roger Olofsson Bagge** vid Göteborgs Universitet samt kirurg och överläkare vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset, den senaste kunskapen på området.

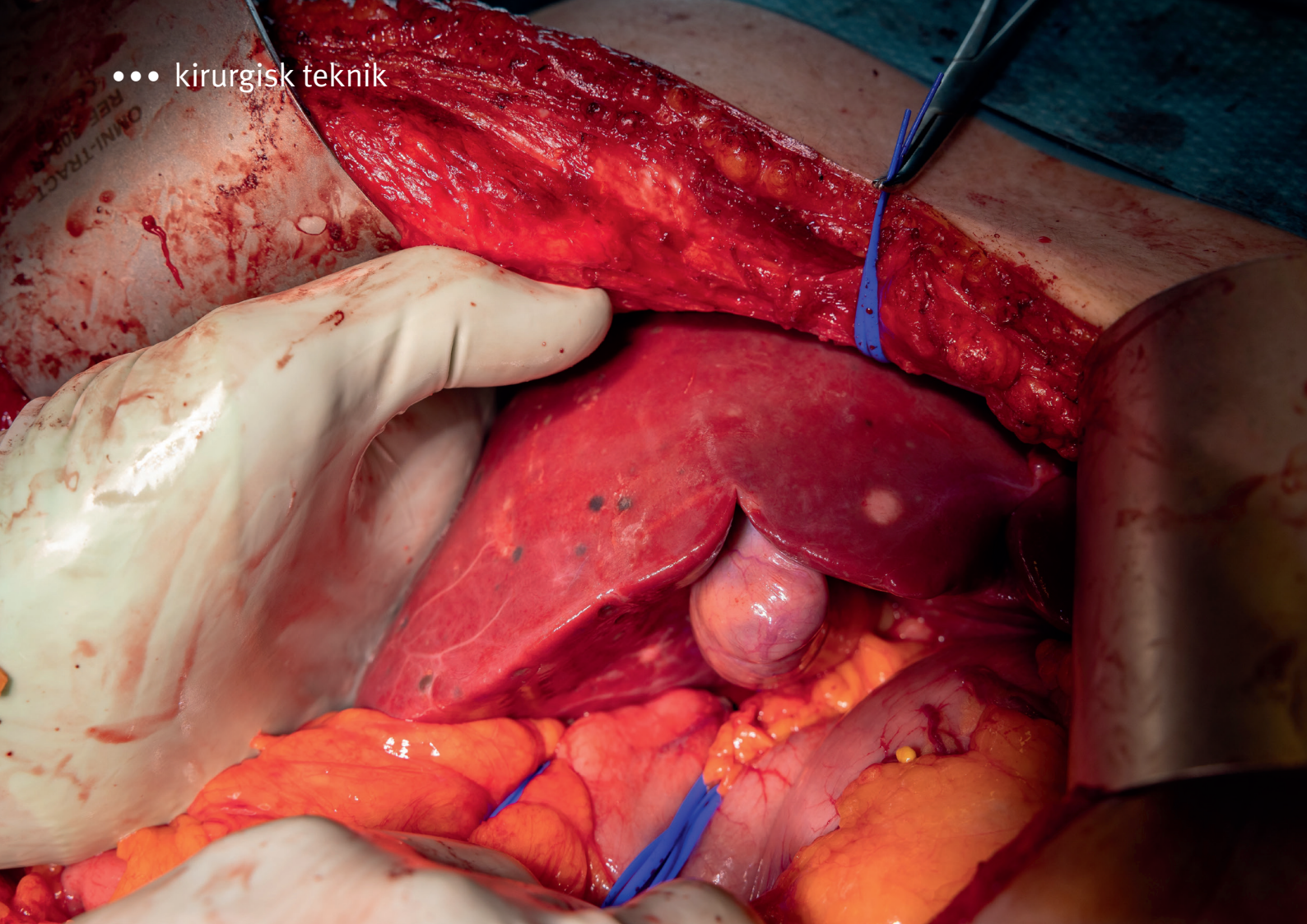
Uvealt melanom är en sällsynt och aggressiv form av melanom som har sitt ursprung i de pigmenterade cellerna i ögats uvea, som inkluderar regnbågshinnan, ciliärkroppen och åderhinnan. Patienter upplever ofta inga initiala symtom, vilket gör tidig upptäckt svår. Traditionella behandlingsalternativ för den primära tumören inkluderar enukleation och strålbehandling, men dessa metoder förhindrar inte utvecklingen av metastaserande sjukdom, där denna form av melanom kännetecknas av att metastasera specifikt till levern. Patienter med metastatisk sjukdom har en dyster prognos med en förväntad överlevnad på 6–12 månader. Nyligen registrerades den första systemiska behandlingen som visat förlängd överlevnad i en fas III-studie, läkemedlet teben-



tafusp, som förlängde medianöverlevnaden från 16 till 22 månader¹. Denna behandling är dock endast möjlig för patienter med en HLA-A*02 haplotyp, vilket ungefär hälften av Sveriges befolkning har. Behandlingen är dessutom extremt dyr, och har huvudsakligen av den anledningen inte godkänts i Sverige.

// Denna metod möjliggör administrering av mycket höga doser av cellgift till levern utan att erhålla några systemiska biverkningar. Den första leverperfusionen genomfördes på Sahlgrenska 1985 och utveckling av tekniken har därefter skett löpande med kontinuerligt förbättrade resultat.

En annan typ av behandling, isolerad leverperfusion (isolated hepatic perfusion, IHP) är en annan innovativ behandling som utgånget från Sverige undersökts i kliniska prövningar. Ingreppet genomförs på Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg som enda centrum i Norden. Det är ett omfattande ingrepp där levern kirurgiskt isoleras från systemcirkulationen och ansluts till en hjärt-lungmaskin. Levern värms sedan till 40 grader varefter cellgiftet melphalan



En patient som genomgår leverperfusion där levern precis fridssekerats och man ser multipla små 2–5 mm stora svarta metastaser som finns över hela levern.

i dosen 1mg/kg kroppsvikt perfunderas genom levern under en timme². Därefter sköljs levern ut och blodcirkulationen återställs. Denna metod möjliggör administrering av mycket höga doser av cellgift till levern utan att erhålla några systemiska biverkningar. Den första leverperfusionen genomfördes på Sahlgrenska 1985 och utveckling av tekniken har därefter skett löpande med kontinuerligt förbättrade resultat. Den metodik som nu används påbörjades 2005 och i en registerstudie där patienter som genomgått IHP jämfördes med de längsta överlevnaderna i Sverige under samma tidsperiod noterades en överlevnadsvinst på i median 12 månader (15 vs 27 månader)³. Denna typ av studier är dock ofta behäftade med stora risker för bias, men var hypotesskapande och låg till grund för den första SCANDIUM-studien.

PATIENTER FRÅN FLERA LÄNDER

Den randomiserade kontrollerade fas III-studien SCANDIUM startade som en nationell studie i juli 2013 och patienter med uvealt melanom och levermetastaser randomiserades till att antingen erhålla behandling med leverperfusion eller bästa alternativa behandling, vilket kom att inkludera både cellgifter, modern immunterapi och andra studier. Patienter från Sverige, Norge och Danmark inkluderades i studien. Studiens primära endpoint var överlevnad vid 24 månader, med respons, progressions-fri överlevnad och livskvalitet som viktiga sekundära endpoints. De första resultaten av studien presenterades på ASCO 2022 och visade överraskande bra resultat med en overall response rate på 40 procent jämfört med 4.5 procent, vilket även ledde till en förlängd progressions-fri överlevnad från 3 till 7 månader⁴. På ASCO 2023 presenterades primär endpoint, överlevnad vid 24 månader, där hypotesen baserat på historiska data var att 24-månaders överlevnaden i IHP-gruppen skulle vara 50 procent att jämföra med 20 procent i kontrollgruppen. Resultaten var dock formellt negativa då överlevnaden blev 47 procent i IHP-gruppen och 30 procent i kontrollgruppen, med en medianöverlevnad på 18 vs 22 månader. Intressant är att överlevnadskurvorna för kontrollgruppen och IHP-gruppen väsentligen överlappar med resultaten från fas III-studien för tebentafusp, och en tolkning är att införandet av modern immunterapi under studiens gång gjort att överlevnaden i kontrollgruppen förbättrats. En annan viktig endpoint är livskvalitet som i studien rapporterades för det första året och i IHP-gruppen så var denna konstant under hela uppföljningen, medan den sjönk signifikant i kontrollgruppen, vilket är intressant då IHP är en enda behandling med en återhämtningstid på cirka en månad, medan kontrollgruppen fick kontinuerlig behandling vilket då tycks påverka livskvaliteten negativt.

I SCANDIUM-studien togs även biopsier från levermetastaserna från de patienter som genomgick IHP systematiskt, vilket ledde till att vi kunde beskriva mutationslandskapet hos dessa. Ett viktigt resultat var att vi även kunde visa att nivåer

Ur ett säkerhetsperspektiv är bedömningen att kombinationen med immunterapi och IHP är möjlig, men att ska detta kombineras bör man först göra IHP och sedan ge immunterapi.

av neoantigen, och två olika immunprediktiva scores (TIDE och IMPRES) kunde predicera överlevnad⁵. Detta tillsammans med stöd från djurmodeller där vi visat att behandling med melphalan ger upphov till en immunologisk typ av celledöd, som dessutom kan potentiellas av PD1-hämmare, låg sedan till grund för den uppföljande SCANDIUM-II studien⁶.

I SCANDIUM-II studien, en fas Ib-studie, där patienter erhöll IHP tillsammans med kombinationsimmunterapi i form av fyra cykler av CTLA-4-hämmaren ipilimumab och PD1-hämmaren nivolumab, följt av nivolumab i ett år. Totalt 18 patienter inkluderas, och dessa randomiserades dessutom till att antingen börja med en cykel immunterapi eller börja med IHP. Syftet med detta var att undersöka om det fanns en vinst med att prima immunförsvaret med en dos ipilimumab/nivolumab före IHP, vilket hypotetiskt skulle vara av fördel.

De första resultaten presenterades på ASCO 2023 och visade att de patienter som erhöill förbehandling med ipilimumab/nivolumab hade nästan dubblerat antal AE/SAEs, och visade tendens till sämre respons (ORR 22% vs 56%). Ur ett säkerhetsperspektiv är bedömningen att kombinationen med immunterapi och IHP är möjlig, men att ska detta kombineras bör man först göra IHP och sedan ge immunterapi. Vad gäller effekten så tycks kombinationsbehandlingen i denna lilla studie öka responsen, där 17 procent även hade komplett respons, vilket är synnerligen ovanligt att uppnå för denna patientgrupp.

MINDRE INVASIVT INGREPP

Ett amerikanskt bolag (DelCath) har under många år utvecklat en minimal-invasiv metod för att genomföra leverperfusion, perkutan leverperfusion (percutaneous hepatic perfusion, PHP). Medan IHP kräver ett stort öppet kirurgiskt ingrepp för att isolera och perfundera levern, kan PHP utföras genom perkutan åtkomst via artär och ven i ljumsken, vilket minskar potentiella komplikationer. Behandlingen sker genom att katetrar placeras perkutant, där den ena placeras i leverartären där cellgiftet melphalan i dosen 3mg/kg infunderas under 30 minuter. Den andra katetern placeras i vena cava, och denna kateter har sedan två ballonger som blåses upp ovan och nedom levern, varefter utflödet från levern kan samlas upp. Det uppsamlade blodet innehållandes cellgiftet som infunderats genom leverartären pumpas sedan genom ett

NT-rådet rekommenderar¹

JEMPERLI

dostarlimab

En immunterapi för patienter med recidiverande eller avancerad endometrie cancer med dMMR/MSI-H²

Testa dMMR/MSI-H för att identifiera patienter som är lämpliga för behandling med JEMPERLI

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

JEMPERLI (dostarlimab), 10 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, innehåller 500mg. Rx, EF, ATC-kod: L01FF07, Monoklonala antikroppar och antikropps läkemedelskonjugat. **Indikationer:** JEMPERLI är indicerat som monoterapi för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller avancerad endometrie cancer med dMMR (deficient mismatch repair) eller hög mikrosatellitinstabilitet (MSI-H) som har progredierat under eller efter tidigare platinainnehållande behandling. **Dosering:** Rekommenderad dos som monoterapi är 500 mg dostarlimab var 3:e vecka i 4 cykler följt av 1000 mg var 6:e vecka i alla efterföljande cykler. Behandlingen bör fortsätta tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet uppstår. **Behandling med JEMPERLI ska initieras och övervakas av läkare med erfarenhet av cancerbehandling. Varningar och försiktighet: Immunrelaterade biverkningar** Immunrelaterade biverkningar, som kan vara allvarliga eller dödliga, kan förekomma hos patienter som behandlas med antikroppar som blockerar programmerat celledödsprotein-1/

programmerad dödligand 1 (PD-1/PD-L1), inklusive dostarlimab. Immunrelaterade biverkningar kan förekomma i alla organ eller vävnader och uppträder vanligen under behandling med PD1/PDL1-blockerande antikroppar, men symtomen kan också visa sig efter avslutad behandling **Infusionsrelaterade reaktioner** Dostarlimab kan orsaka infusionsrelaterade reaktioner som kan vara allvarliga (se avsnitt Biverkningar). Vid allvarliga (grad 3) eller livshotande (grad 4) infusionsrelaterade reaktioner ska infusionen avbrytas och behandlingen sättas ut permanent. För fullständig forskrivarinformation och pris, se www.fass.se. Datum för översyn av produktresumén 2022-12-15. GSK AB, Box 516, 169 29 Solna, telefon: 08-638 93 00, se.gsk.com. Om du vill rapportera en biverkning på något av våra läkemedel eller vacciner så kan du kontakta oss på följande sätt: Webformulär: se.gsk.com/biverkning. Telefon: 08-638 93 00 (be om att bli kopplad till Biverkningsenheten).

dMMR=deficient mismatch repair; MSI-H=hög mikrosatellitinstabilitet.

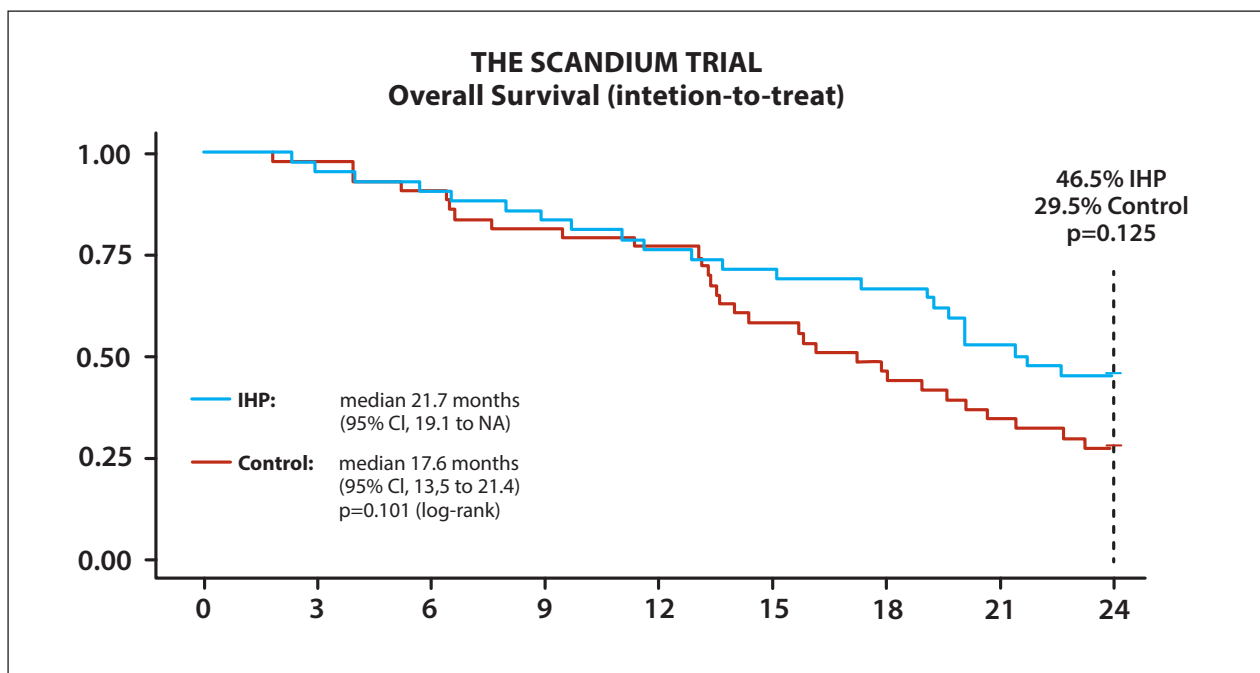
Referenser: 1. NT-rådets rekommendation för PD-(L)1-hämmare. Janusinfo. 2. JEMPERLI (dostarlimab). Produktresumé.



Varumärken ägs av eller licensieras till GSK-koncernen.
©2023 GSK eller dess licensgivare.
PM-SE-DST-ADVT-220006, 202302

GSK, Box 516, 169 29 Solna. 08-638 93 00, se.gsk.com

Jemperli
(dostarlimab)



filter som rensar bort cellgiften, och det reade blodet ges sedan tillbaka via en kateter i vena jugularis.

I en meta-analys av alla studier inkluderande IHP och PHP visade båda metoderna ungefär samma PFS (8.4 vs 7.2 månader) och OS (17.1 vs 17.3 månader), men med mindre biverkningar för PHP. I fas III-studien FOCUS, som genomförts i USA parallellt med SCANDIUM-studien, randomiserades på samma sätt patienter med ögonmelanom och levermetastaser till PHP alternativt bästa alternativa behandling. Studien kunde dock inte inkludera patienter så som planerat, och efter att 85 patienter randomiserats fortsatte studien som en enarmad studie där alla patienter erhöll PHP (ytterligare 59 patienter). Studiens primära endpoint var progressionsfri överlevnad och på ASCO 2022 presenterades de första resultaten (9 vs 3 månader), och detta ledde tillsammans med data från SCANDIUM-studien sedermera till att metoden erhöll FDA-godkännande i augusti 2023 som behandling för denna patientgrupp. Godkännandet av PHP som ett behandlingsalternativ för metastaserande uvealt melanom utökar inte bara de terapeutiska alternativen som är tillgängliga för patienter, utan lyfter också fram vikten av innovativa metoder, såsom leverperfusion, i strävan efter effektivare cancerbehandlingar.

På Sahlgrenska Universitetssjukhuset startar vi nu behandling med PHP som första enhet i Norden, och på sikt bedömer vi att denna metod kommer att ersätta IHP. Vi kommer även tidigt under 2024 påbörja inklusion i SCANDIUM-III-studien, en nordisk randomiserad fas III-studie där PHP och kombinationsimmunterapi i omvänd dosering (ipilimumab 1mg/kg och nivolumab 3mg/kg) som första linjens behandling kommer att jämföras mot kombinationsimmunterapi (ipilimumab 3mg/kg och nivolumab 1mg/kg), vilket idag är

standardbehandling i Norden. Även patienter som erhållit tebentafusp som första linjens behandling, men progredierat, kommer att kunna inkluderas i studien. Detta innebär en milstolpe då vi kunnat samla hela Norden i en gemensam studie där vi baserat på de tidigare SCANDIUM- och SCANDIUM II-studierna introducerat en helt ny behandlingsmodalitet för denna patientgrupp.

REFERENSER

- Nathan, P., et al., Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. *N Engl J Med*, 2021. 385(13): p. 1196-1206.
- Ben-Shabat, I., et al., Isolated hepatic perfusion as a treatment for liver metastases of uveal melanoma. *J Vis Exp*, 2015(95): p. 52490.
- Olofsson Bagge, R., et al., Isolated hepatic perfusion for ocular melanoma metastasis: registry data suggests a survival benefit. *Ann Surg Oncol*, 2014. 21(2): p. 466-72.
- Olofsson Bagge, R., et al., Isolated Hepatic Perfusion With Melphalan for Patients With Isolated Uveal Melanoma Liver Metastases: A Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase III Trial (the SCANDIUM Trial). *J Clin Oncol*, 2023. 41(16): p. 3042-3050.
- Karlsson, J., et al., Molecular profiling of driver events in metastatic uveal melanoma. *Nat Commun*, 2020. 11(1): p. 1894.
- Kiffin, R., et al., Anti-PD-1 checkpoint blockade improves the efficacy of a melphalan-based therapy in experimental melanoma. *Eur J Surg Oncol*, 2021.

ROGER OLOFSSON BAGGE, PROFESSOR VID GÖTEBORGS UNIVERSITET SAMT ÖVERLÄKARE OCH KIRURG PÅ SAHLGRENKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, ROGER.OLOFSSON.BAGGE@GU.SE

