

2018 ASCO annual meeting

Rapport av Maximilian Kordes, ST-läkare i onkologi, Karolinska universitetssjukhuset

Den amerikanska föreningen för klinisk onkologi, ASCO, anordnar varje år i början av juni världens största konferens i onkologi, med över 39 000 deltagare, i Chicago. På ASCO annual meeting (ASCO) presenteras ofta studier som förändrar våra behandlingsrutiner och de senaste åren har vi sett flera genombrott när resultat från nya immunterapi studier eller nya målriktade behandlingar har presenterats på ASCO.

Jag reste till ASCO tillsammans med en grupp svenska onkologer och onkologisjuksköterskor genom ett researrangemang som Cancerakademien vid Norrlands universitetssjukhus anordnade. Det underlättade logistiken på den enorma konferensen som är tydligt synlig i Chicagos gatuliv med många internationella deltagare och olika sidoevenemang i stan. Det var dessutom trevligt att få kontakt med flera andra ST-läkare och specialister från olika kliniker runt om i landet, att kunna dela information och att umgås utanför själva konferensen.

Konferensen är så stor att många deltagare väljer att bevaka speciella höjdpunkter eller ett visst område inom onkologi som de har ett särskilt intresse av. Efter konferensen anordnar Cancerakademien varje år gemensamt med alla onkologiska kliniker ett nationellt post-ASCO möte i Stockholm där flera av deltagarna i gruppen presenterar de viktigaste nyheter från ASCO till svenska cancerläkarsamfundet. Jag bevakade området övre gastrointestinal onkologi, det vill säga tumörer i magsäck, bukspottkörtel, gallvägar och lever samt neuroendokrina tumörer åt Cancerakademien. Min resa fick stöd från Stockholms Läkarförenings Understödsfond och Radiumhemmets forskningsfonder.

Konferensens höjdpunkter

En av höjdpunkterna under konferensen låg inom mitt bevakningsområde, nämligen presentationen av två europeiska studier som visar hur intensivare post-operativ behandling eller pre-operativ behandling förbättrar överlevnad i pankreascancer. En artikel med fokus på tumörer i övre buken kommer att publiceras i svenska onkologiska föreningens tidskrift *Cancerläkaren* senare under sommaren. Jag delar redan här, en bit längre ner i rapporten, med mig av en ganska detaljerad redovisning av några av de höjdpunkter som rörde övre buken.

Två av de mest uppmärksammade studierna inom andra områden visade att patienter har nytta av att behandlas mindre intensiv än vad vi gör idag.

Majoriteten av kvinnor med tidig, s.k. hormonreceptor-positiv, HER2-neaktiv bröstcancer utan spridning till lymfkörtlar kan slippa behandling med kemoterapi, visade en studie som presenterades. I studien användes en bred, kommersiell gentest, Oncotype DX, för att stratifiera patienter. Studien baserar sina slutsatser på resultat från mer än 7 000 kvinnor och anses av många experter kunna komma att spara onödig behandling och medföljande risker för patienter samt behandlingsresurser inom vården.

En annan studie som presenterades visade att många patienter med njurcancer kan slippa operationer. På nästan alla tumörer låter man ursprungstumören vid metastatisk sjukdom sitta kvar. Vid njurcancer genomfördes däremot under de senaste tjugo åren nefrektomier även på patienter med sjukdom spridd utanför njuren. Trots att det infördes många nya palliativa systemiska behandlingar under den tiden har rutinen inte ändrats. Arnaud Mejean, en fransk urolog från Hôpital Européen Georges-Pompidou i Paris, presenterade nu data som visade att

överlevanden av patienter med spridd njurcancer inte skiljer sig när de får modern systemisk behandling oavsett om njuren opereras bort eller inte.

Övre gastrointestinala tumörer – fokus på många olika utmaningar

Övre gastrointestinala tumörer är en heterogen grupp som omfattar sjukdomar med olika kliniska utmaningar och fronter för utvecklingen på olika håll. Några av de mest aggressiva och svårbehandlade cancersjukdomarna tillhör gruppen och det finns ett stort behov att förbättra prognosen för patienter som drabbas. För tumörer som är sällsynta eller som historiskt har fått mindre uppmärksamhet krävs bättre underlag för behandlingar och nya cancerläkemedel används fortfarande i mindre utsträckning än i andra områden inom onkologin.

De nyheter som presenterades inom detta område kommer att förändra vår handläggning av pankreascancer. De visade på alternativ i palliativ behandling av gallvägscancer och effektivitet av nya behandlingar vid hepatocellulär carcinom. En efterlängtdad immunterapi-studie i ventrikelcancer var negativ men en stor japansk studie kommer att ändra adjuvant behandling, åtminstone i Asien. Det presenterades dessutom stöd för behandlingar av neuroendokrina tumörer och feokromocytom där evidensen tidigare varit skral.

Pankreascancer – Förbättrad sjukdomsfri överlevnad efter adjuvant behandling med FOLFIRINOX.

Thierry Conroy från Nancy i Frankrike presenterade resultat från PRODIGE 24-studien som jämförde sex månaders behandling enligt ett modifierat FOLFIRINOX-protokoll efter radikal operation för bukspottkörtelcancer med adjuvant behandling med gemcitabine. Gemcitabine var standardbehandling innan presentationen av ESPAC-4 studien för två år sedan och används fortfarande för många patienter som bedöms inte vara i skick för kombinationsbehandling efter operationen. ESPAC-4 visade att kombination av gemcitabine och capecitabine var något mer effektiv än gemcitabine och ökade sjukdomsfri överlevnad efter tre och fem år från 20.9% till 23.8% respektive 11.9% till 18.6%.

FOLFIRINOX, det vill säga kombinationen av oxaliplatin, irinotekan, leucovorin och 5-FU varannan vecka, är den mest effektiva behandlingen för pankreascancer i det palliativa skedet men protokollet har ofta kraftiga biverkningar. För att minska biverkningarna använde man i PRODIGE 24-studien ett reducerat protokoll som anses ha samma effektivitet. Studien randomiserade 493 patienter från 77 center i Frankrike och Kanada mellan armarna. Resultaten var överraskande bra och fick mycket uppmärksamhet under kongressen. Sjukdomsfri överlevnad (DFS) efter tre år var 39.7% i behandlingsarmen och 21.4% i kontrollarmen. Median DFS steg från 12.9 månader med gemcitabine till 21.6 månader med modifierad FOLFIRINOX och median totalöverlevnad från 35.0 månader till 54.0 månader. Den nya behandlingen hade signifikant mer biverkningar men forskarna lyckades undvika svåra hematologiska biverkningar och det förekom inga behandlingsrelaterade dödsfall. Resultaten kommer att förändra rutinbehandlingen för patienter i bra allmäntillstånd efter kirurgi för pankreascancer. Framöver kommer resultaten från PRODIGE 24 behöva hålla även i jämförelse med resultat från den pågående APACT-studien som undersöker effektiviteten av adjuvant behandling med gemcitabine i kombination med nab-paklitaxel. Kombinationen tolereras bättre än FOLFIRINOX i det palliativa skedet men har då något lägre aktivitet och det är oklart om den kan uppnå liknande resultat.

Ett flertal tidigare studier tyder på att pre-operativ behandling av pankreascancer skulle kunna bli en annan strategi som ökar överlevnad och förbättrar resektabilitet av pankreascancer. Som en fördel av strategin framhävs också att en större andel av patienterna klarar att

genomgå hela den planerade behandlingen jämförd med adjuvant behandling som ofta avbryts.

Den holländska PREOPANC-studien undersökte värdet av neoadjuvant radiokemobehandling vid behandling av operabla eller gränsresektabla tumörer. Patienter i behandlingsarmen erhöll 36 Gy i 15 fraktioner och konkomittant gemcitabine samt två pre- och fyra post-operativa kurer gemcitabine. Kontrollgruppen behandlades med sex kurer gemcitabine efter direkt operation. Studien inkluderade 246 patienter och visade att patienter som fick pre-operativ behandling hade en medianöverlevnad av 17.1 månader jämfört med 13.5 månader i kontrollarmen. Studien visade även en högre andel R0-resektioner och förbättrad sjukdomsfri överlevnad trots att färre patienter gick vidare till operation i studiearmen.

Geertjan Van Tienhoven som presenterade studien på ASCO drog slutsatsen att preoperativ radiokemobehandling är överlägsen direkt kirurgi med adjuvant terapi men resultaten är inte så entydiga. Dels använder studien egentligen en peri-operativ strategi med tillägg av strålbehandling innan operation. Dels kan man ännu inte dra slutsatsen att pre-operativ radiokemoterapi är bättre än modernare adjuvant behandlingsregimer för operabla patienter. Det är också sannolikt att total neoadjuvant kemoterapi med effektivare kombinationsprotokoll är ett alternativ till radiokemoterapi. För att få svar på frågorna behöver man troligtvis invänta resultat från ett flertal pågående studier. Värdet av strålbehandling i kombination med neoadjuvant FOLFIRINOX respektive gemcitabine och nab-paklitaxel undersöks i Alliance- och AGICC-studierna. SWOG 1505 undersöker perioperativ FOLFIRINOX vs. gemcitabine och nab-paklitaxel och den nya nordiska NorPACT studien ska jämföra en renodlad neoadjuvant behandling med FOLFIRINOX med adjuvant behandling med gemcitabine/capecitabine även om PRODIGE 24 nu lyfter frågan om rätt kontrollarm.

Inom handläggning av icke-operabla tumörer och metastatisk sjukdom rapporterades resultat från ytterligare en fransk studie som undersökte möjligheten till nedtrappning av behandlingen och olika underhållsstrategier i det palliativa skedet. PANOPTIMOX-studien randomiserade 276 patienter mellan tolv kurer FOLFIRINOX följt av uppehåll, åtta kurer FOLFIRINOX följt av underhållsbehandling med 5-FU och leucovorin eller ett alternerande schema med två månaders behandling med FOLFIRI-3, en kombination av Irinotekan och 5-FU/leucovorin, och två månaders behandling med gemcitabine. I studien framgick tydligt bättre progressionsfri överlevnad, total överlevnad och terapirespons med båda FOLFIRINOX-protokollen. Vid underhållsbehandling med 5-FU och leucovorin var återstart av FOLFIRINOX vid progress tillåten och i denna arm såg man den längsta sammanlagda behandlingstiden. Vid underhållsbehandling uppträdde biverkningar senare, framförallt neurotoxicitet, men totalt fick fler patienter högggradiga biverkningar. Det förklarades med att patienter fick en högre men mer utspridd kumulativ oxaliplatin-dos. Det är tyvärr ännu för tidigt att dra slutsatser vad gäller om och hur vi ska använda underhållsbehandlingar för att förbättra effekten av FOLFIRINOX och optimera biverkningar i den kliniska vardagen. Forskarna själva föreslår att resultaten följs upp i en fas III studie.

Flera mindre abstracts rapporterade studier av nya läkemedel för behandling av pankreascancer. Tillägg av IDO-hämmaren indoximod till gemcitabine/nab-paklitaxel visade tyvärr ingen effekt vid första-linjens behandling av metastatisk eller recidiverande sjukdom i en fas II studie med 135 patienter. Däremot visade en liten studie med 37 patienter att tillägg av pamrevlumab till gemcitabine/nab-paklitaxel vid lokal avancerad sjukdom ökar tumörrespons och resektabilitet. Pamrevlumab är en hämmare av *connective tissue growth factor* (CTGF) som ska motverka den utpräglade proliferationen av bindvävnad som är ett kännetecken av pankreascancer. Resultaten kommer med stor sannolikhet att följas upp i större studier.

Ventrikelcancer – Lång väg för nya läkemedel

Den japanska JACCRO GC-07 studien visade att tillägg av docetaxel till fluoropyrimidinet S1 vid adjuvant behandling av ventrikelcancer i stadium II/III ökade recidivfri överlevnad efter tre år från 49.6% till 65.9%. Biverkningar grad ≥ 3 var signifikant vanligare i behandlingsarmen men protokollet bedömdes som säkert. Resultatet kommer att ändra rutiner i Asien men magsäckscancer har andra biologiska egenskaper i den asiatiska befolkningen än i en västerländsk population. Det är därför svårt att dra slutsatser för behandlingsrutiner i Europa men resultaten återspeglar i viss utsträckning nyttan av tillägg av taxaner till behandlingen som tyska FLOT-studien visade förra året och som satt en ny standard i Sverige.

Ur ett västerländskt perspektiv var amerikanska Keynote-061 studien intressant. Studien randomiserade patienter med ventrikel- och cardiacancer som hade progredierat på första linjens behandling med platinum och fluoropyrimidiner mellan pembrolizumab 200 mg var tredje vecka och paklitaxel i standarddos. Av 592 screenade patienter inkluderades 395 som hade PD-1 överuttryck enligt Combined Positive Score (CPS) ≥ 1 . Studien var tyvärr negativ men visade en trend till förlängd medianöverlevnad och högre överlevnadsrater efter tolv och arton månader. Sammanfattningsvis hade patienter i behandlingsarmen en 18% lägre risk att dö och pembrolizumab hade en bättre säkerhetsprofil. Som andra immunterapistudier led studien av brist på en vedertagen biomarkör för behandling med PD-1 hämmare. I en post-hoc analys drog man dock slutsatsen att överlevnadsfördelen möjligtvis stiger med högre CPS.

En annan stor amerikansk fas III studie randomiserade samma patientgrupp med ventrikelcancer efter första-linjens standardbehandling mellan paklitaxel i kombination med napabucasin, en *cancer stem cell* hämmare med bl.a. effekt mot STAT3 signalering, och paklitaxel med placebo. Studien randomiserade 714 patienter men visade tyvärr varken förbättrad totalöverlevnad eller progressfri överlevnad.

Nya behandlingar för HCC – utbudet av TKI och PD-1 hämmare ökar

Till skillnad från pankreas- och ventrikelcancer handlade nyheterna inom systemisk behandling av primär levercancer, hepatocellulär carcinom (HCC), enbart om icke-konventionella behandlingar.

Andrew Zhu från Massachusetts General Hospital i Boston presenterade resultat från REACH-2 studien som randomiserade patienter med HCC i andra linjens palliativa behandling mellan VEGFR2 antikroppen ramucirumab och placebo. Som rutinbehandling hade patienter fått sorafenib i första linjen och progredierat eller inte tolererat behandlingen. Studien randomiserade 292 patienter och visade en liten men signifikant överlevnadsvinst av 8.5 vs. 7.3 månader, signifikant förbättrad progressionsfri överlevnad från 2.8 vs. 1.6 månader och en bra biverkningsprofil.

CELESTIAL-studien inkluderade patienter med mycket lika förutsättningar som REACH-2. Patienter slumpades antingen till behandling med cabozantinib, en MET-, VEGFR- och AXL-hämmare, eller placebo. Denna studie inkluderade 707 patienter och visade en signifikant förlängning av totalöverlevnaden från 8.0 till 10.2 månader och av progressionsfri överlevnad från 1.9 till 5.2 månader. Liksom ramucirumab tolererades behandling med cabozantinib i stort sett väl.

Det tredje abstraktet med data om andra-linjens behandling vid HCC var en uppdatering av Keynote-224 studien. Inom denna orandomiserade fas II studien behandlades 104 patienter med pembrolizumab 200 mg var tredje vecka till progress. Patienter hade även här tidigare erhållit sorafenib och även övriga kriterier liknande de i de två andra studier. Den primära ändpunkten i studien var *overall response rate* som var 16.6% med bland annat en patient

med komplett respons. Totalöverlevnad efter tolv månader var 53.6% och progressionsfri överlevnad var 25.4%. Likt vid behandling av ventrikelcancer såg forskarna att en högre CPS korrelerade med en högre svarsfrekvens och förlängd överlevnad.

Studierna på årets ASCO visade att behandling med nya TKI och pembrolizumab kan bli ytterligare möjligheter i andra linjens behandling av HCC. Under 2017 kom resultat från RESORCE- och CheckMate 040-studierna som visade effektivitet av den multikinas-TKI regorafenib respektive PD-1 hämmaren nivolumab efter sorafenibbehandling. Båda läkemedlen är numera godkända av amerikanska FDA och, vad gäller regorafenib, även europeiska EMA för andra-linjens behandling. Resultaten från studierna som presenterades i år ligger i linje med båda dessa tidigare studier. Det är tydligt att "smutsiga", det vill säga mindre specifika, TKI fungerar i HCC och medför en liten överlevnadsvinst. Mekanismerna är dock inte fullständigt förstådda vilket kommer att göra det svårt att selektera patienter med biomarkörer. En pålitlig biomarkör finns inte heller för behandling med PD-1 hämmare och tyvärr är responsraten vid oselektad behandling låg. Det attraktiva med immunterapi är dock att det finns ett antal patienter med utmärkt respons på behandling, ett fenomen som även har observerats i flera andra cancersjukdomar.

Gallvägscancer – S1 kan ersätta cisplatin i palliativ första-linjens behandling

Sedan brittiska ABC-02 studien för åtta år sedan visade en förlängd progressionsfri överlevnad med cisplatin och gemcitabine jämfört med enbart gemcitabine har kombinationen varit första-linjens standardbehandling för kolangiocarcinom. Den japanska JCOG 1013-studien med 354 patienter visade nu icke-underlägsenhet för S1 och gemcitabine jämfört med cisplatin och gemcitabine. Totalöverlevnaden var den primära ändpunkten i studien. Med reservation för den asiatiska studiepopulationen och skillnader i tolerans för S1 mellan kaukasier och asiater kan kombinationen av gemcitabine med fluoropyrimidin vara ett alternativ för patienter med kontraindikationer eller toxicitet mot platinium.

Evidens där den inte fanns – NET och feokromocytom

Två intressanta studier på årets ASCO fokuserade på svårstuderade sjukdomar där få behandlingsalternativ kan uppnå tumörkrympning och där det finns lite evidens för etablerad behandling.

Pamela Kunz från Stanford Medical Center presenterade den första randomiserade fas II studien med temozolomid och capecitabine för pankreatiska neuroendokrina tumörer (NET) grad 1 och 2. Patienterna, som inte fick ha fått tidigare behandling med temozolomid, capecitabine, dacarbazine eller 5-FU, randomiserades mellan kombinationen temozolomid och capecitabine eller enbart temozolomid. Studien inkluderade 144 patienter på 66 amerikanska center och visade att temozolomid i kombination med capecitabine hade den längsta någonsin rapporterade progressionsfria överlevnaden för behandling av pankreatisk NET med 22.7 månader. Progressionsfri överlevnad för enbart temozolomid var 14.4 månader och totalöverlevnad 38.0 månader. Medianen för gruppen som fick kombinationsbehandling hade ännu inte uppnåtts. Studien bekräftade att temozolomid/capecitabine borde vara förstahands val vid pankreatisk NET där snabb tumörrespons är nödvändig eller när tumören progredierar på annan behandling.

I samma session presenterades också en fas II studie i icke-resektabel feokromocytom och paragangliom. Studien lyckades studera effekten av Azedra® (iobenguane I 131) i denna extremt sällsynta sjukdom och presenterade effektivitetsdata från 81 patienter. AZEDRA® är en variant på MIBI, en radioaktiv markerad molekyl som liknar noradrenalin, som har hög affinitet till adrenerga vävnad och som används för nuklearmedicinsk behandling av

feokromocytom och paragangliom. Studien visade inte bara att det var möjligt att studera denna svårstuderade patientgrupp men även att behandlingen är effektiv och säker.