

På jakt efter biomarkörer inom melanom.

Under årets ASCO-möte har jag haft melanom som specialintresse. Behandling av avancerat malignt melanom har rönt flera framgångar under det senaste årtiondet. Immunterapi och BRAF/MEK-hämmare har revolutionerat behandlingen. Men trots långtidsresponser på immunterapi så recidiverar sjukdomen hos majoriteten av behandlade patienter och hos de flesta på BRAF/MEK-hämmare utvecklas resistens i sjukdomen. Många kombinationsbehandlingar undersöks för närvarande i försök att öka andelen responser och förhoppningsvis ge fler långvariga resultat. Men dessa data låter ännu vänta på sig. Årets ASCO-möte bjöd på en del mindre nyheter inom melanom.

En av de viktigaste frågor vi kliniker ställer oss är hur vi bäst kan selektera de patienter som kommer att gagnas av behandlingen, inte minst med tanke på behandlingarnas höga kostnad och de potentiellt allvarliga biverkningarna. Flera studier visar att graden av biverkningar på immunterapi kan vara avgörande för effekten. Vid årets ASCO-möte låg därför naturligt nog ett stort fokus på detta, jakten på prediktiva markörer och biomarkörer och biverkningarnas betydelse för effekten.

CRP som prediktiv markör

Akutfasproteinet CRP och inflammationsproteiner som IL-6, som inducerar syntes av CRP i levern, har visat sig ha betydelse för överlevnad vid flera cancertyper. I en studie presenterad av Weber et al analyserades serum från patienter inom CheckMate 064, 066 och 067 avseende nivå av CRP och IL-6 före behandlingsstart och under behandling med immunterapi.

I Checkmate 064 var nivån av IL-6 associerat med respons, både nivå vid behandlingsstart vid sekventiell nivolumab följt av ipilimumab (kohort A) och efter 12 veckors nivolumab.

I studien konkluderar man att högt CRP och IL-6 är prediktiva faktorer för respons på checkpointhämmare, att CRP och IL-6 vid behandlingsstart är associerat med sämre respons och kortare överlevnad efter nivolumab singel. Mot bakgrund av resultaten i studien kan vi förvänta oss att patienter med högt CRP svarar sämre på immunterapi, vilket många av oss redan upplevt. CRP kan möjligen användas som en av variablerna för respons efter 3 månaders behandling, och eventuellt vara vägledande vid blandat radiologiskt svar på immunterapi, inför terapibyte eller avslutande av behandling, men mer studier behövs. En annan klinisk nytta i framtiden är att modulering av CRP och IL-6 öppnar upp som nya behandlingsmetoder för att öka svaret på immunterapi.

Cirkulerande tumör-DNA

Det saknas validerade biomarkörer i blod för att följa behandlingseffekt hos patienter med avancerat malignt melanom. LD (laktatdehydrogenas) i serum är en etablerad prognostisk markör och cirkulerande tumörDNA (ctDNA) vid behandlingsstart är associerat med sämre prognos men förändringar under behandling är inte välstuderat.

Syeda et al mätte BRAF V600E/K ctDNA vid behandlingstart och i vecka 4 hos patienter med avancerat eller inoperabelt melanom och behandling med dabrafenib eller dabrafenib + trametinib inom COMBI-d-studien. För 201 patienter fanns ctDNA vid behandlingstart och efter fyra veckor. 80 patienter (40%) ändrade status från positiv till negativ och hos dessa sågs signifikant ökad överlevnad jämfört med de som hade fortsatt positivt ctDNA. PFS median var 12,9 vs 7,1 månader ($p=0,0003$) och total överlevnad median var 28,2 vs 14,6 månader ($p=0,0007$).

Konklusionen blir när ctDNA ändras till omätbara nivåer efter fyra veckors behandling är det associerat med förlängd progressionsfri överlevnad och total överlevnad, det sågs särskilt hos patienter med högt LD vid behandlingstart. Detta kan kliniskt vara till hjälp vid tidig identifiering av patienter som sannolikt kan dra nytta av dabrafenib ensamt eller i kombination med trametinib redan efter fyra veckors behandling.

Förekomst av milda biverkningar av immunterapi kan korreleras till effekt

Subgruppsanalyser av Eggermont et al inom EORTC 1325/Keynote-054 visar att progressionsfri överlevnad ökar och risk för död efter adjuvant Pembrolizumab minskar vid förekomst av immunrelaterade biverkningar (irAE, immune related adverse events) hos patienter med radikalt exciderade högrisk stadie III-melanom ($n=1011$) jämfört med placebo ($n=509$). Förekomst av biverkan i behandlingsarmen var 37,3 mot 9,0 procent i placeboarmen. Den positiva effekten verkar gälla framförallt grad I-II biverkningar och man nämnde vid presentationen att fyra veckors kortisonbehandling minskade effekten.

Minskningen i risk för återfall eller död i pembrolizumab-armen jmf placebo var större efter en irAE (HR = 0,37; 0,49-0,77) än utan förekomst eller innan irAE (HR 0,61; 95% CI: 0,49-0,77).

I en mindre retrospektiv studie av patienter med avancerat melanom och anti-PD1 i monoterapi från Massachusetts General Hospital (Bai et al) såg man att tidiga immunrelaterade biverkningar som krävde högdos kortisonbehandling (>30 mg prednisonequivallenter/d) gav signifikant kortare progressionsfri överlevnad.

I studien utvecklade 13 av 146 patienter (8.9%) tidiga högdoskortisonkrävande biverkningar. Hos dem var median PFS 2,9 mån mot 17,5 månader för övriga patienter. Man såg att högdoskortisonkrävande biverkningar ensamt korrelerat med signifikant högre risk för sjukdomsprogress (HR: 2,4; 95% CI: 1,4-4,0).

Det kan ses som bekräftande att lindriga biverkningar kan vara av godo medan svårare biverkningar som kräver immunhämning under lång tid kan motverka denna effekt. Vi kan alltså ha möjlig nytta av att tidigt identifiera behandlingsbara biverkningar i ett tidigt skede och det väcker också frågan om det kan finnas en vinst med att försöka trappa ned högdoskortison utan dröjsmål.

Ovan är ett axplock av studier från ASCO och sammanfattningsvis så presenterades i år ett stort antal studier där vi tar ytterligare steg mot mer kunskap kring biomarkörer för respons och selektion av patienter för våra behandlingar, ett område som vi ser kommer att utvecklas än mer i framtiden.

Hannah Björn Andtback, ST-läkare Onkologi vid Tema Cancer Karolinska