



Tidsskriftet

DEN NORSKE LEGEFORENING

# Immunterapi ved malignt pleuralt mesoteliom

---

## KRONIKK

### SAIMA JAMIL FAROOQI

saifar@ous-hf.no

Saima Jamil Farooqi er stipendiat, spesialist i onkologi og overlege ved Avdeling for kreftbehandling, Oslo universitetssykehus.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun har mottatt foredragshonorar fra BMS, Roche og AstraZeneca. Den nevnte NIPU-studien mottar også medisiner fra BMS og Ultimovacs.

### MARIA MOKSNES BJAANÆS

Maria Moksnes Bjaanæs er ph.d., spesialist i onkologi og overlege ved Avdeling for kreftbehandling, Oslo universitetssykehus.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun har mottatt foredragshonorar fra Bristol Myer Squibb. Hun har også sittet i AstraZenecas advisory board og programkomiteen til Lungefokus, et møtekonsept etter initiativ fra Pfizer og AstraZeneca.

### ÅSLAUG HELLAND

Åslaug Helland er ph.d., spesialist i onkologi, overlege ved Avdeling for kreftbehandling, Oslo universitetssykehus, og professor ved Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun har mottatt støtte til forskning / kliniske studier fra Roche, AstraZeneca, BMS og Ultimovacs samt holdt foredrag på møter arrangert av industrien. Hun sitter også i datakomiteen for en internasjonal klinisk studie i regi av Amgen. Kontraktene har i begge tilfeller vært med Oslo Universitetssykehus. Forfatteren sitter også i styret til Lungekreftforeningen og Norsk onkologisk forening.

### VILDE DRAGESET HAAKENSEN

Vilde Drageset Haakensen er ph.d., spesialist i onkologi og overlege ved Avdeling for kreftbehandling, Oslo universitetssykehus.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun har mottatt honorar for foredrag av AstraZeneca og BMS samt Takeda for en kort klinisk publikasjon. Forfatteren sitter også i AstraZenecas og Pfizers advisory board.

---

Immunterapi blir av mange ansett som fremtidens kreftbehandling. Behandlingen fungerer godt ved mange kreftformer, og etableres nå også som et behandlingsalternativ ved malignt pleuralt mesoteliom.

Malignt pleuralt mesoteliom er en sjelden, aggressiv kreftform med dårlig prognose og få behandlingsalternativer. Det har lenge vært et stort behov for nye behandlingsmetoder, og de siste årene har flere terapeutiske modaliteter blitt testet ut. Immunterapi i form av sjekkpunkthemmere har i økende grad begynt å bli godkjent som behandling for ulike kreftformer, blant annet ikke-småcellet lungekreft og malignt melanom. Kliniske studier tyder på at immunterapi også kan bedre prognosen for noen av pasientene med malignt pleuralt mesoteliom.

## Yrkeseksponering

Malignt mesoteliom er en sjelden kreftform som oppstår fra hinnene (mesoteliale celler) som dekker flere av kroppens indre organer. Kreftcellene kan utgå fra pleura, peritoneum, tunica vaginalis og perikard. Den vanligste typen er malignt pleuralt mesoteliom, som utgjør omtrent 65–70 % av alle ondartede mesoteliomer (1).

Behandlingen av malignt pleuralt mesoteliom er kompleks, og prognosen er dårlig med median overlevelse på rundt 9 måneder, og 1- og 3-årsoverlevelse på henholdsvis ca. 40 % og 10–15 % (2).

Nesten 80 % av maligne pleurale mesoteliomer har sammenheng med yrkeseksponering for asbest (1). Selv om asbest har blitt forbudt i mange vestlige land har forekomsten av malignt pleuralt mesoteliom steget jevnt. Hovedsakelig skyldes det lang latenstid på opptil 50 år etter eksponering før kreftsykdommen påvises (1). I mange land har man likevel begynt å se en avflating eller mulig nedgang i insidensen av sykdommen. I 2019 fikk 93 personer, 78 menn og 15 kvinner, påvist malignt pleuralt mesoteliom i Norge ifølge tall fra Kreftregisteret (3). Kjønnsforskjellen kan forklares med ulik yrkeseksponering.

*«Ved inoperabelt malignt pleuralt mesoteliom har det ikke vært noen behandlingssikre gjennombrudd de siste 15 årene»*

Nyere forskning har gitt dypere innsikt i karsinogenesen til malignt pleuralt mesoteliom. Personer med kimbane BRCA1-assosiert protein-1 (BAP1)-mutasjonen kan være disponert for å utvikle denne krefttypen selv uten kjent asbesteksponering (4). Genetisk profilering har avdekket mutasjoner i en rekke gener ved sykdommen, men i forhold til andre kreftformer har malignt pleuralt mesoteliom en relativt lav frekvens av mutasjoner (5), noe som begrenser potensialet for målrettet terapi.

## Tradisjonell behandling

For pasienter med et tidlig stadium av malignt pleuralt mesoteliom er nytten av radikal kirurgi, med ekstrapleural pneumonektomi eller partiell pleurektomi og dekortikering, kontroversiell og kun få randomiserte studier er gjennomført.

Ekstrapleural pneumonektomi (EPP) er en aggressiv kirurgisk prosedyre som innebærer reseksjon av involvert pleura, lunge, diafragma på samme side og ofte perikard. Den eneste randomiserte studien som objektivt har evaluert fordelene ved operasjonen er «Mesothelioma and Radical Surgery (MARS)», som viste kortere overlevelsestid blant pasienter som gjennomgikk ekstrapleural pneumonektomi sammenlignet med de som ble behandlet uten kirurgi (6).

Pleurektomi og dekortikering er en mindre omfattende tumorreduserende prosedyre som er forbundet med færre kirurgiske komplikasjoner enn ekstrapleural pneumonektomi. Den pågående MARS2-multisenterstudien sammenligner overlevelsen ved prosedyren

versus behandling uten kirurgi (7). I Skandinavia henvises alle potensielle kandidater for kirurgi til Rigshospitalet i København for vurdering. I København gjøres det kun partiell pleurektomi og dekortikering.

*«En viktig problemstilling er å finne ut hvilke pasienter som kan forvente respons og hvem som vil kunne oppleve uakseptabel toksisitet av immunterapi»*

Flere studier har identifisert pasienter som ikke oppnår gevinst av kirurgi, som pasienter med sarkomoid- eller bifasisk histologi, lymfeknutemetastaser, forhøyet CRP, forhøyede blodplater og høy alder (6).

Strålebehandling er mye brukt, primært for å lindre symptomer i palliativt øyemed, men blir foreløpig ikke benyttet som del av standardbehandlingen på grunn av manglende evidens.

Ved inoperabelt malignt pleuralt mesoteliom har det ikke vært noen behandlingsmessige gjennombrudd de siste 15 årene. Til tross for omfattende forskning har cellegift inntil nylig vært den eneste behandlingsmodaliteten med påvist overlevelsesgevinst (8,9), med best resultater for pasienter med epitelioid histologi (10). En sentral studie av Vogelzang og medarbeidere i 2003, førte til etablering av cisplatin og pemetrexed som standard førstelinjebehandling for ikke-operabel sykdom (8,9).

Cisplatin og pemetrexed kombinert med bevacizumab (et monoklonalt antistoff som binder den endoteliale vekstfaktoren VEGF) har vist økt overlevelse i forhold til kjemoterapi alene, men denne behandlingen medførte flere grad 3-4 bivirkninger, som lavgradige blødninger (hovedsakelig epistaksis), hypertensjon og arterielle og venøse tromboemboliske hendelser (10). Kombinasjonsbehandlingen cisplatin/pemetrexed/bevacizumab er nå godkjent i Norge og mange andre vestlige land, spesielt for pasienter i god allmenntilstand.

Det foreligger så langt ingen klar anbefaling om andrelinjebehandling ved malignt pleuralt mesoteliom. Pasienter som har god respons på førstelinjebehandling kan behandles med samme regime ved progresjon.

## Immunterapi

Immunterapi i form av sjekkpunkthemmere er i ferd med å bli standard behandling for malignt pleuralt mesoteliom, men verdien av monoterapi med en sjekkpunkthemmer er begrenset. Monoterapi med PD-1-hemmeren pembrolizumab (PD-1, T-cellerreseptor), var ikke bedre enn cellegift (gemcitabin eller vinorelbin) i den nylig publiserte fase 3-studien PROMISE-Meso av tidligere behandlede pasienter (10). Imidlertid ble det i denne studien funnet enkelte langvarige respondere på pembrolizumab, noe som understreker viktigheten av å forstå hvilke pasienter som vil ha nytte av denne behandlingen i stedet for cellegift. Lignende resultater er vist i en studie med en CTLA-4-hemmer (CTLA-4, T-cellerreseptor) der man oppnådde respons hos enkelte pasienter, men samlet sett ikke fant bedre overlevelse sammenlignet med beste palliative behandling (11).

I USA har nylig kombinasjonsbehandling med nivolumab (PD1-hemmer) og ipilimumab (CTLA-4-hemmer) blitt godkjent som førstelinjebehandling for pasienter med malignt pleuralt mesoteliom etter at CheckMate 743-studien viste økt total overlevelse sammenlignet med kjemoterapi (median overlevelse 18,1 måneder vs. 14,1 måneder) (12). Behandlingen er også godkjent i European Medicines Agency (EMA) og dermed også i Norge, men den er foreløpig ikke vurdert i Beslutningsforum (Nye Metoder).

Flere kliniske studier som involverer neoadjuvant immunterapi ved malignt pleuralt mesoteliom er igangsatt, men er ennå i rekrutteringsfasen (13).

En viktig problemstilling er å finne ut hvilke pasienter som kan forvente respons og hvem som vil kunne oppleve uakseptabel toksisitet av immunterapi. Ikke alle pasienter vil ha nytte av behandlingen, og økt antall bivirkninger, som kløe og kolitt, er rapportert når man kombinerer flere sjekkpunkthemmere.

## Hvordan øke effekten av immunterapi?

Immunsystemet spiller en nøkkelrolle ved alle kreftformer, også ved malignt pleuralt mesoteliom. Pasienter som har svulster med høy infiltrasjon av cytotoksiske CD8-positive T-celler (tumorinfiltrerende lymfocytter) har ofte bedre overlevelse, mens høy PD-L1-ekspresjon i svulsten er assosiert med kortere overlevelse (2). PD-L1-proteinet uttrykkes i 40–60 % av svulstene, hovedsakelig hos pasienter med sarkomatoid histologi.

I likhet med andre kreftformer, vil en undergruppe av pasientene med malignt pleuralt mesoteliom kunne ha effekt av immunterapi, men relevante biomarkører for hvem dette gjelder mangler. Selv om studier viser at PD-L1-status kan være assosiert med økt følsomhet for immunterapi, ser man at også pasienter med lavt PD-L1-uttrykk i kreftcellene har nytte av behandlingen (2). PD-L1-uttrykk alene er derfor ikke tilstrekkelig til å forutsi effekten av immunterapi. Studier pågår for å undersøke andre tumor- og pasientegenskaper (f.eks. histologisk undertype, funksjonsnivå, blodprøver) for å kunne velge ut pasienter som sannsynligvis vil respondere på immunterapi. Integrering av flere parametere (infiltrasjon av CD8-positive T-celler og andre subpopulasjoner av T-celler, genomiske signaturer, spesifikke mutasjoner, uttrykk for forskjellige sjekkpunkthemmere) utover PD-L1-status vil være avgjørende. I svulster med sarkomatoid histologi finner man ofte høyere PD-L1-ekspresjon og infiltrasjon av CD8-positive T-celler. Dette kan forklare litt bedre respons av behandling med PD-L1-hemmere i denne pasientgruppen, noe man også ser i Checkmate 743-studien (12). Hvorvidt ekspresjon av CTLA-4-proteiner i svulsten har terapeutisk betydning, er ikke undersøkt ennå.

*«Mer arbeid må gjøres for å identifisere nye biomarkører for å predikere respons, slik at vi kan tilby pasientene mer skreddersydd behandling»*

Flere studier har sett på hvordan responsraten på immunterapi for pasientene kan bedres. Immunterapi brukt i førstelinjebehandling har vist gode resultater, antagelig på grunn av en sterkere aktivering av immunforsvaret (12). Studier som kombinerer immunterapi med cellegift pågår, i likhet med det som nå er standard behandling ved ikke-småcellet lungekreft. De første resultatene av å kombinere durvalumab (PD-L1-hemmer) med cisplatin-pemetrexed i første linje er lovende (11). Resultatene av å kombinere flere sjekkpunkthemmere med cellegift forventes å bli publisert i nærmeste fremtid (11).

Et annet alternativ er å kombinere immunterapi med forskjellige immunmodulerende midler, målrettede medikamenter, angiogenesehemmere eller strålebehandling. I Norge undersøkes effekten av å kombinere sjekkpunkthemmere med en kreftvaksine i NIPU-studien (14). NIPU-studien er en randomisert, multisenter, fase 2-studie som undersøker effekten og sikkerheten av nivolumab og ipilimumab med eller uten telomerase-peptidvaksinen UV1 hos pasienter med malignt pleuralt mesoteliom som andrelinjebehandling. UV1-vaksinen, som er under utprøving, er rettet mot det universelle kreftantigenet telomerase som uttrykkes i mer enn 90 % av alle krefttyper og gjør at kreftcellene fortsetter å dele seg. Begrunnelsen for å kombinere UV1-vaksinasjon med immunterapi er at vaksinen stimulerer en T-cellerespons som kan forsterkes av immunterapi. Dette fører til en økning av tumorspesifikke T-celler i svulstens mikromiljø.

## Konklusjon

Immunterapi er i ferd med å bli et behandlingsalternativ for pasienter med malignt pleuralt mesoteliom, og vil sannsynligvis ha en ledende rolle i fremtidig behandling. Forventningene er høye, men til tross for lovende resultater hos noen, vil dessverre mange pasienter ha liten eller ingen nytte av behandlingen. Mer arbeid må gjøres for å identifisere nye biomarkører for å predikere respons, slik at vi kan tilby pasientene mer skreddersydd behandling.

---

---

## LITTERATUR

1. Viscardi G, Di Liello R, Morgillo F. How I treat malignant pleural mesothelioma. *ESMO Open* 2020; 4 (suppl 2): e000669. [PubMed][CrossRef]
2. Cantini L, Hassan R, Sterman DH et al. Emerging treatments for malignant pleural mesothelioma: Where are we heading? *Front Oncol* 2020; 10: 343. [PubMed][CrossRef]
3. Krefregisteret. Statistikkbank. <https://sb.krefregisteret.no/insidens> Lest 23.7.2021.
4. Testa JR, Cheung M, Pei J et al. Germline BAP1 mutations predispose to malignant mesothelioma. *Nat Genet* 2011; 43: 1022–5. [PubMed][CrossRef]
5. Guo G, Chmielecki J, Goparaju C et al. Whole-exome sequencing reveals frequent genetic alterations in BAP1, NF2, CDKN2A, and CUL1 in malignant pleural mesothelioma. *Cancer Res* 2015; 75: 264–9. [PubMed][CrossRef]
6. Bovolato P, Casadio C, Billè A et al. Does surgery improve survival of patients with malignant pleural mesothelioma?: a multicenter retrospective analysis of 1365 consecutive patients. *J Thorac Oncol* 2014; 9: 390–6. [PubMed][CrossRef]
7. Nakamura A, Takuwa T, Hashimoto M et al. Clinical outcomes with recurrence after pleurectomy/decortication for malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2020; 109: 1537–43. [PubMed][CrossRef]
8. Ellis P, Davies AM, Evans WK et al. The use of chemotherapy in patients with advanced malignant pleural mesothelioma: a systematic review and practice guideline. *J Thorac Oncol* 2006; 1: 591–601. [PubMed][CrossRef]
9. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2636–44. [PubMed][CrossRef]
10. Eberst G, Anota A, Scherpereel A et al. Health-related quality of life impact from adding bevacizumab to cisplatin-pemetrexed in malignant pleural mesothelioma in the MAPS IFCT-GFPC-0701 phase iii trial. *Clin Cancer Res* 2019; 25: 5759–65. [PubMed][CrossRef]
11. de Gooijer CJ, Borm FJ, Scherpereel A et al. Immunotherapy in malignant pleural mesothelioma. *Front Oncol* 2020; 10: 187. [PubMed][CrossRef]
12. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 397: 375–86. [PubMed][CrossRef]
13. Gray SG, Mutti L. Immunotherapy for mesothelioma: a critical review of current clinical trials and future perspectives. *Transl Lung Cancer Res* 2020; 9 (suppl 1): S100–19. [PubMed][CrossRef]
14. Haakensen VD, Nowak AK, Ellingsen EB et al. NIPU: a randomised, open-label, phase II study evaluating nivolumab and ipilimumab combined with UV1 vaccination as second line treatment in patients with malignant mesothelioma. *J Transl Med* 2021; 19: 232. [PubMed][CrossRef]

---

Publisert: 6. september 2021. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.21.0503

Mottatt 17.6.2021, første revisjon innsendt 24.6.2021, godkjent 26.6.2021.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2023. Lastet ned fra tidsskriftet.no 8. februar 2023.