



Onkologi

i sverige •

den oberoende
tidningen för
svensk cancervård

**Kongressreferat
ASCO & EHA 2008**

**Rapport till utredningen
om nationell cancerstrategi:
Läkemedelsutvecklingen
inom cancerområdet**

KLINIKEN I FOKUS

**Lydiagården: Fågelsång och
omsorg stärker patienten**

Den första 100% humana anti-EGFR monoklonala antikroppen för behandling av metastaserande kolorektalcancer hos patienter med icke-muterad (vildtyp) KRAS



INDIVIDANPASSAD BEHANDLING

- 100% human monoklonal antikropp
- Prediktiv biomarkör

AMGEN®

Vectibix® (panitumumab) R_x **Indikationer:** Vectibix är indicerat som monoterapi vid behandling av patienter med EGFR-uttryckande metastaserande kolorektal cancer med icke-muterad (vildtyp) KRAS efter behandlingssvikt med kemoterapiregimer innehållande fluoropyrimidin, oxaliplatin och irinotekan. Koncentrat till infusionsvätska, lösning 20 mg/ml. Injektionsflaska.

Datum för översyn av produktresumén: 2007-12-03.

För fullständig information vid förskrivning, produktresumé och aktuella priser, se www.fass.se



Jag hoppas att ni alla haft en skön sommar!

När detta nummer kommer ut är det en dryg vecka kvar till den 33:e ESMO-kongressen, som hålls i Stockholm den 12–16 september. Förväntningarna från organisationen är stora och man hoppas att cirka 10 000 delegater kommer för att diskutera och debattera nuvarande och framtida cancerbehandlingar. Vi hoppas kunna återkomma i något av höstens nummer med en del av det som presenterats.

Bland det du kan läsa i detta nummer finns ett referat ur Läkemedelsindustriföreningens rapport som tagits fram som underlag till regeringens utredning om en nationell cancerstrategi. Rapporten är författad av docent Nils Wilking vid Karolinska institutet och professor Bengt Jönsson vid Handelshögskolan i Stockholm.

Den beskriver bland annat hur tillgången på nya läkemedel skiljer sig åt i olika delar av världen och hur kostnadsutvecklingen för cancerläkemedel beräknas öka från 2007 till år 2022.

I rapporten diskuteras även det stora behovet av utvärdering och uppföljning, inom ramen för ett kliniskt forskningsprogram, under tiden efter introduktionen av nya läkemedel. Detta för att på ett säkrare sätt kunna fastställa vad som är den optimala dosen, behandlingstiden och behandlingsstrategin.

Kostnadseffektivitet är ytterligare en faktor som behöver följas upp och verifieras utifrån den kliniska användningen, enligt rapporten. Intressant läsning tyckte jag. Läs referatet i tidningen. Rapporten i sin helhet finns på www.lif.se.

I detta nummer publicerar vi även, precis som tidigare år, valda delar av texter ur Novartis Onkologis snabbrapport från svenska specialister som varit på ASCO 2008. Vi tackar för att vi får möjlighet att delge våra läsare detta material.

Trevlig läsning!

Patrik Gustavsson
ansvarig utgivare

redaktionsråd



Bo Lennernäs
Överläkare, Docent
Jubileumskliniken
Sahlgrenska
Universitetssjukhuset



Sören Lehmann
Bitr. Överläkare
Hematologiskt Centrum
Karolinska Universitets-
sjukhuset, Huddinge



Arne Östman
Professor
Cancer Centrum Karolinska
Inst. för onkologi-patologi
Karolinska Institutet



Pär Stattin
Överläkare, Docent
Urologiska kliniken
Norrlands Universitetssjukhus



Elisabet Lidbrink
Överläkare,
Radiumhemmet
Karolinska Universitets-
sjukhuset



Sverre Sörenson
Överläkare, Docent
Medicinkliniken
Ryhov, Jönköping



Mef Nilbert
Professor
Onkologiska kliniken
Universitetssjukhuset
i Lund

Ansvarig utgivare: Patrik Gustavsson
Vd: Niclas Ahlberg
Grafisk form: Förnuft & Känsla AB
Redigering: Lars Ringberg
Tryck/Repro: Trydells Tryckeri, Laholm
Papper inlägga: Artic Silk 115 g
Papper omslag: Artic Silk 200 g.
Annonspolicy: Förutom begärda placeringar
placeras annonserna slumpvis.

Adress: Tyra Lundgrens väg 6,
134 40 Gustavsberg,
Telefon 08-570 10 520
e-mail: ois@pharma-industry.se
Hemsida: www.onkologiisverige.se

Onkologi i Sverige kommer ut med sex nummer per år och publiceras av det oberoende förlaget Pharma Industry Publishing AB. Vi har ingen koppling till något annat företag eller organisation inom vare sig privat näringsliv eller offentlig sektor. Citera oss gärna, men ange källan – Onkologi i Sverige. Innehållet i artiklarna överensstämmer inte nödvändigtvis med redaktionens åsikter.
ISSN1653-1582© Pharma Industry Publishing AB 2005



Onkologi i Sverige är TS-kontrollerad

Angiogeneshämning

Gör första linjen längre



- ✓ Vid metastaserad kolorektalcancer*
- ✓ Vid metastaserad bröstcancer*
- ✓ Vid metastaserad lungcancer*
- ✓ **Nu även godkänt vid metastaserad njurcancer***

AVASTIN[®]
bevacizumab
Turn down angiogenesis

Avastin[®] (bevacizumab) (L01XC07) B, EF är en monoklonal antikropp mot VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Produktresumé uppdaterad 2008-02-26.

***Indikationer:** I kombination med fluoropyrimidin-baserad kemoterapi är indicerat för behandling av patienter med metastaserad kolorektalcancer.

I kombination med paklitaxel som första linjens behandling av patienter med metastaserad bröstcancer.

I tillägg till platinabaserad kemoterapi, är indicerat som första linjens behandling av patienter med icke-reseceerbar avancerad, metastaserad eller recidiverad icke-småcellig lungcancer undantaget histologi som domineras av skivepitelcancer.

I kombination med interferon alfa-2a som första linjens behandling av patienter med avancerad och/eller metastaserad njurcellscancer. **Beredningsform, förpackningar och pris (AUP):** Koncentrat till infusionsvätska, lösning 25 mg/ml, 4 ml (3331,50 kr) och 16 ml (12067 kr). **Dosering:** 5, 7,5, 10 eller 15 mg/kg kroppsvikt givet som en intravenös infusion varannan eller var tredje vecka beroende på indikation. Behandling pågår till progression av den underliggande sjukdomen eller oacceptabel toxicitet. **Varningar och försiktighet:** GI- perforationer, fistlar, sår-läkningsskomplikationer, hypertension, proteinuri, tromboemboli, blödningar, lungblödning/hemoptys. Avastin är kontraindicerat vid CNS-metastaser och graviditet. För aktuellt pris och ytterligare information: www.fass.se.



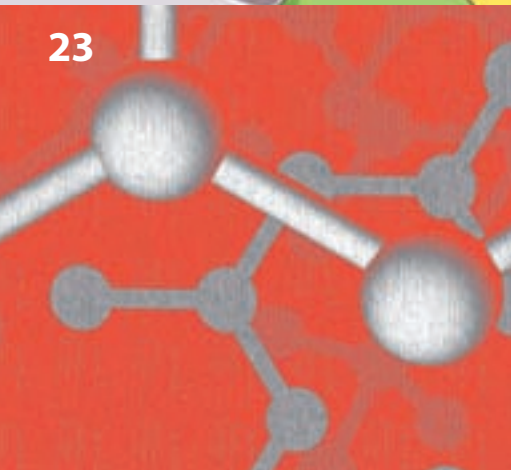
78



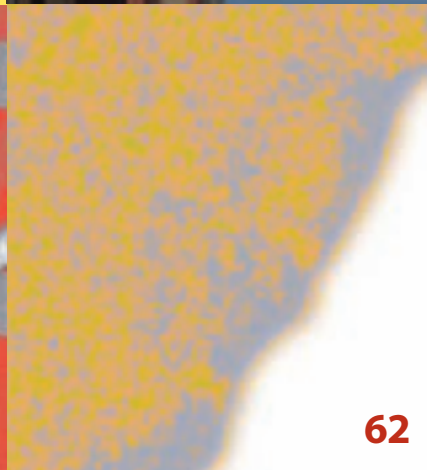
94



68



23



62



14

Magcancer

Kirurgi bestämmer stadie-
specifik diagnos **14**
Peter Gunvén

Kongressreferat

ASCO 2008

Ett mellanår utan stora
genombrott **22**
Kjell Öberg

Molekylär onkologi: Tyrosin-
kinasinhämmare och andra
nya cancerläkemedel **23**
Arne Östman

Biologiska markörer och
molecular imaging:
Måste utvecklas **28**
Kjell Öberg

Bröstcancer: Tillägg av
zoledronsyra förbättrar över-
levnaden dramatiskt **32**
Elisabet Lidbrink

Urologisk cancer: Hormon-
refraktär prostatacancer
– ett föråldrat begrepp **42**
Magnus Fovaeus

Gynekologisk onkologi: Att
stråla eller inte stråla endo-
metriecancer **48**
Maria Bjurberg

GI-cancer: Molekylärgenetisk
analys (KRAS) styr behand-
lingsvalet **56**
Jan-Erik Frödin

Forskning

Finjustering av genuttrycket
gör cancerceller oberoende
av sin omgivning **62**
Linda Zander

Kliniken i fokus

Lydiagården: Fågelsång och
omsorg stärker patienten **68**
Susanne Romberg

Cancerplan

Rapport till utredningen om
nationell cancerstrategi:
Läkemedelsutvecklingen
inom cancerområdet **78**
Karolina Antonov

Hematologi

13:e EHA-kongressen:
Successiva framsteg, men
utan genombrott **86**
Sören Lehmann

Palliativ vård

EAPC:s femte vetenskapliga
forum: Inga stora framsteg,
men vårdkvaliteten ökar **94**
Ulla Martinsson

Ledare

3

Redaktionsråd

4

Notiser & Pressklipp

8

NYTT LÄKEMEDEL!

TORISEL - Första och enda
(temsirolimus)
**mTOR hämmaren vid
avancerad njurcancer***

Det enda godkända läkemedlet som bevisat förlänger total medianöverlevnad, jämfört med interferon alfa, hos patienter med avancerad njurcancer.¹⁻²

Referenser : 1. Hudes et al. NEJM 2007; 356: 2271-2281 2. www.fass.se

REF Indikationer: * Första linjens behandling av patienter med avancerad njurcellscancer som har minst tre av sex prognostiska riskfaktorer. 25 mg/ml koncentrat och spädningsvätska till infusionsvätska, lösning. För ytterligare information beträffande pris, dosering, kontraindikationer, varningar och försiktighet, biverkningar, se: www.fass.se.

WYETH AB · Box 1822 · SE-171 24 Solna · 08-470 32 00 · www.wyeth.se

 **TORISEL**TM
(temsirolimus) injection



Gull-Britt och Ingali fr vänster.

Varberg och Örebro delar på Årets Bröstsjuksköterska 2008

Ingali Koinberg i Varberg och Gull-Britt Engholm i Örebro fick i början av juni den nyinstiftade utmärkelsen – Årets Bröstsjuksköterska. De belönas för betydande insatser och för sitt engagemang för bröstcancerbehandlade. Bakom den nya utmärkelsen står Bröstcancerförningarnas riksorganisation, BRO, i samarbete med Novartis. Årets Bröstsjuksköterska utses varje år.

Ingali Koinberg är onkologsjuksköterska och medicine doktor. Hon arbetar halvtid som handledare i utvecklings- och forskningsarbeten vid Varbergs sjukhus och halvtid som universitetslektor på Högskolan Kristianstad, där hon examinerar sjuksköterskestudenter. Ingali är dessutom ordförande i omvårdnadsgruppen för bröstcancer på onkologiskt centrum i Västra Götaland.

Styrelsen för BRO beslutar om tilldelningen av det nyinstiftade priset och deras motivering för Ingali lyder:

"Ingali tilldelas priset för mångårigt förtjänstfullt och engagerat arbete för bröstcancerpatienter genom flertalet kliniska patientnära forskningsprojekt som betytt mycket för bröstcervården i Sverige och även rönt internationell uppmärksamhet."

Ingali delar på utmärkelsen tillsammans med Gull-Britt Engholm, onkologsjuksköterska vid onkologimottagningen, Örebro universitetssjukhus. Styrelsen motivering för henne är:

"Gull-Britt får utmärkelsen för att i 40 år helhjärtat ha verkat för att livet ska bli bättre och lättare för bröstcancerbehandlade, dels genom att ständigt möta dem på ett professionellt och tryggt sätt, dels genom idogt arbete med kliniska prövningar gällande behandling av bröstcancer."

Operation förlänger livet vid prostatacancer

Att operera bort hela prostatakörteln förbättrar överlevnaden vid tidig upptäckt av prostatacancer, framför allt för män som är yngre än 65 år. Också när canceren har vuxit utanför själva prostatakörteln kan operationen sänka dödligheten. Men även utan operation lever de flesta patienterna många år efter att canceren upptäckts.

Det framgår av en nordisk studie, som publicerats i den ledande cancertidskriften Journal of the National Cancer In-

stitute. I studien har forskarna för första gången på ett kontrollerat sätt undersökt om operationen påverkar överlevnadschanserna.

– Våra resultat ger ytterligare stöd för värdet av att operera yngre män med tidigt upptäckt prostatacancer. För äldre med en liten tumör är däremot värdet av en sådan operation tveksamt, säger Anna Bill-Axelson, läkare vid Akademiska sjukhusets urologiska klinik och en av de ansvariga för studien. (Källa: UNT)

Kraftfull precision

Potent hämmare av BCR-ABL¹

Hos patienter i kronisk fas som utvecklat resistens eller intolerans mot imatinib, uppnådde så många som 70 % komplett hematologiskt svar efter 11 månaders behandling med Tasigna. 49 % erhöill ett betydande cytogenetiskt svar och effekt sågs redan efter 2,8 månaders behandling (mediantid).¹ Tasigna ges till patienter med Ph+ KML i kronisk eller accelererad fas som utvecklat resistens eller intolerans mot imatinib. Tasigna är en potent hämmare av BCR-ABL och binds med hög affinitet till ATP-bindningsstället.¹

Tasigna är indicerat för behandling av vuxna med Philadelphiakromosompositiv kronisk myeloisk leukemi (KML) i kronisk och accelererad fas, med resistens eller intolerans mot tidigare behandling där imatinib ingått. **Varningar och försiktighet:** Tasigna skall användas med försiktighet till patienter som har eller löper signifikant risk att utveckla QTc-förlängning. **Dosering:** Rekommenderad dos av Tasigna är 400 mg två gånger dagligen med cirka 12 timmars mellanrum. Mat skall inte intas under 2 timmar närmast före och minst en timme efter dosintag. Kapsel 200 mg, 112 styck blister. Produktresumén uppdaterad 2007-11-19. Rx. ATC-kod: L01XE08. För fullständig information, förmån och priser vg. se www.fass.se

Novartis Läkemedel, Box 1150, 183 11 TÄBY, Tel 08-732 32 00, Fax 08-732 32 01 www.novartis.se

¹ Tasigna produktresumé 2007

 **Tasigna**[®]
(nilotinib)

Canceröverlevnaden i England – påtagligt sämre än i Sverige

Överlevnaden efter diagnostiserad och behandlad cancer skiljer sig mycket mellan England, Sverige och Norge, där resultatet av cancervården har visat sig vara väsentligt sämre i England. Orsakerna till de stora variationerna i canceröverlevnad i Europa har hittills inte kunna klarläggas på ett tillfredsställande sätt.

Skillnaderna finns trots att dessa länder tycks ha ett relativt likartat välförhållande och liknande sjukvårdssystem.

– Det handlar inte om att cancers biologiska skulle se olika ut i de enskilda länderna, snarare om sjukvårdsstrukturella skillnader och behandlingsmässiga problem, säger Lars Holmberg, forskare vid Regionalt onkologiskt centrum, Akademiska sjukhuset.

För att finna en förklaring till skillnaderna har Regionalt onkologiskt centrum, King's College London och Norska cancerregistret startat en jämförande studie där olika faktorer i cancersjukvården ska studeras närmare. De tre länderna har valts ut eftersom kvaliteten på vårdregistren i länderna är god och sjukvårdssystemen liknar varandra. Tidigare undersökningar har visat att överlevnaden efter cancer skiljer sig med mellan fem och sju procentenheter, när England jämförs med Sverige och Norge.

– Det handlar i realiteten om tusentals onödiga dödsfall per år i England, säger Lars Holmberg.

Studien är framförallt tänkt att utgöra ett stöd till den engelska sjukvården, där man enligt Lars Holmberg är mycket bekymrad över de nuvarande resultaten. Problemen har diskuterats mycket intensivt på hög nivå i det engelska hälsoväsendet.

– Vi betraktar projektet som ett bidrag till att man i England och i förlängningen Storbritannien kan få en bättre kunskap om varför deras resultat är dåliga. Ur etisk synvinkel ser vi det som viktigt att Sverige med sina goda register bidrar till internationellt ökad kunskap och förbättringsarbete även utanför landets gränser, säger Lars Holmberg.

– De första analyserna börjar i september. Vi hoppas att de första resultaten kan presenteras till sommaren 2009. Vi räknar med att få fram olika ledtrådar som måste undersökas vidare, säger Lars Holmberg. (Källa: Akademiska Sjukhuset)

Ny indikation för Erbitux

Merck Serono får godkännande för utökad användning av Erbitux vid metastaserande kolorektal cancer, även som första linjens behandling. Europeiska kommissionen har godkänt den utvidgade licensen för Erbitux (cetuximab) så att den även omfattar behandling av patienter med EGFR-uttryckande (epidermal tillväxtfaktorreceptor) mCRC (metastaserande kolorektalcancer) utan KRAS-mutation i kombination med kemoterapi. Godkännandet gäller även för första linjens behandling. Erbitux kan också användas som singelpreparat till patienter där oxaliplatin- och irinotekanbaserad behandling har sviktat, och till patienter som är intoleranta mot irinotekan. (Källa: Merck)



Ny metod mot bröstcancer ska studeras i Norrbotten

En ny metod för att förebygga bröstcancer ska tas fram genom att undersöka ett hundratal kvinnor i Norrbotten. Bakom studien står ett internationellt forskarlag som samarbetar med läkare på Sunderby sjukhus och Norrlands universitetssjukhus. Det finns en gammal kunskap som säger att tidig graviditet ger bra skydd mot bröstcancer. Det är den kunskapen som ligger bakom den undersökning som forskarna hoppas ska ge ett medel att förebygga bröstcancer.

I projektet ingår bland annat makarna Jose och Irma Russo från Philadelphia i USA, patologer och därmed specialister på förändringar som sker i vävnader och celler.

– När en kvinna blir gravid utlöses ett hormon som gör att bröstkörtlarna mognar. Och det är det som skapar ett skydd mot bröstcancer, säger Jose Russo. I forskargruppen ingår bland andra Pål Bordås som är chef för mammografienheten vid Sunderby sjukhus. En annan deltagare är professorn och cancerspecialisten Per Lenner vid Norrlands universitetssjukhus. (Källa: Norrbottenskuriren)

Lungcancer vanligare än bröstcancer hos kvinnor

Tumörer utgör den näst vanligaste dödsorsaken med 23 procent av dödsfallen bland kvinnorna och 27 procent bland männen, efter hjärt- och kärlsjukdomar (cirkulationsorganens sjukdomar), som är vanligast.

I år har lungcancer gått om bröstcancer som den vanligaste cancerformen bland dödsorsaker för kvinnor. Kvinnornas dödstal i lungcancer redovisar en 75-procentig ökning mellan 1987 och 2006. Prostatacancer är den mest frekventa dödsorsaken bland männen. Den totala tumördödligheten ligger på en rätt konstant nivå. En svagt sjunkande trend kan dock ses för åldersgruppen 15–74 år. Dödligheten i magsäckscancer har sjunkit kraftigt och har halverats för både kvinnorna och männen mellan 1987 och 2006.

Rapporten Dödsorsaker 2006 kan laddas ned i sin helhet på: <http://www.socialstyrelsen.se/Publicerat/2008/10117/2008-42-6.htm>

FEMAR minskar hennes risk för fjärrmetastaser.^{1*}

Tänk framåt.



NOVARTIS
ONCOLOGY

Novartis Läkemedel, Box 1150, 183 11 TÄBY, Tel 08-732 32 00, Fax 08-732 32 01 www.novartis.se

Femar **minskar signifikant** den livshotande risken för **fjärrmetastaser** jämfört med tamoxifen hos patienter med tidig östrogenreceptorpositiv bröstcancer.

19%

FEMAR minskar den totala relativa risken för återfall med 19% ($P=0,003$)^{1,2}

27%

FEMAR minskar den totala relativa risken för fjärrmetastaser med 27% ($P=0,001$)^{1,2}

Eftersom bröstcancer inte alltid slutar vid brösten.

Femar
(letrozol)

*Fjärrmetastasfri överlevnad (DDFS) är en sekundär endpoint i BIG1-98 studien. Primär endpoint i studien är sjukdomsfri överlevnad (DFS). Godkännandet för tidig adjuvant behandling är baserat på en medianuppföljning på 26 månader.

FEMAR® (letrozol, aromatashämmare)

Indikation: Adjuvant behandling av postmenopausala kvinnor med tidig östrogenreceptorpositiv bröstcancer. Förlängd adjuvant behandling vid hormonberoende tidig bröstcancer hos postmenopausala kvinnor som tidigare behandlats med standard adjuvant tamoxifenbehandling i 5 år. Vid avancerad östrogenreceptorpositiv bröstcancer hos postmenopausala kvinnor. Effekt har inte påvisats hos patienter med negativ östrogenreceptorstatus.

Beredningsform och styrka: Tablett 2,5 mg en gång om dagen. Förmån, förpackning och pris: Rx, F, Tablett 2,5 mg: 30 styck blister, 1178,50 kr; 100 styck blister, 3546,50 kr. Produktresumén uppdaterad 2007-03-26. ATC-kod L02BG04

För fullständig information se: www.fass.se

Referenser: 1. A Comparison of Letrozole and Tamoxifen in Postmenopausal Woman with Early Breast Cancer. The BIG 1-98 Collaborative group. N Engl J Med 2005; 353:2747-57. 2. Produktresumé 2006. **FEM 0703:02**

Nexavar förlänger livet för patienter med levercancer

Patienter som har levercancer kan leva tre månader (medianvärde) längre om de behandlas med läkemedlet Nexavar. Det visar en fas III-studie som nyligen offentliggjorts i den medicinska tidskriften New England Journal of Medicine. Nexavar är det första läkemedlet som är godkänt i Europa och USA för systemisk behandling av levercancer.

Levercancer är en av de mest svårbotade cancerformerna. Varje år diagnosticeras cirka 500 fall av levercancer i Sverige och sjukdomen är något vanligare hos män än hos kvinnor. Färre än tio procent av de drabbade lever längre än fem år. Behovet av behandling som kan förlänga överlevnaden hos patienter med långt framskriden och progressiv levercancer är därför stort.

Nu har den internationella, dubbelblinda, placebokontrollerade fas III-studien SHARP med 602 patienter från 21 länder visat att levercancerpatienter som behandlas med Nexavar (Sorafenib) lever 1,3 gånger längre än patienter som inte fått behandling med läkemedlet. Det innebär en 44-procentigt förbättrad överlevnad i median för de patienter som behandlats med Nexavar. Överlevnaden i median för de patienter som fick behandling med Nexavar var 10,7 månader, jämfört med 7,9 månader för patienter i kontrollgruppen.

De första resultaten av SHARP-studien offentliggjordes på den internationella kongressen American Society of Clinical Oncology (ASCO) i juni förra året. De lovande resultaten ledde till att Nexavar godkändes som behandling av levercancer i Europa och USA, och att samtliga patienter i studien gick över till behandling med Nexavar.

Nexavar är i dag godkänt för behandling av njurcancer i 60 länder i världen. Bayer hoppas att patienter med andra cancerformer i framtiden också kan behandlas med läkemedlet. För närvarande pågår det studier på bland annat icke-småcellig lungcancer, bröstcancer och malignt melanom.

**Gratis
Cancernyheter
veckovis!**

**Anmäl dig till vårt
nyhetsbrev du med på
www.onkologiisverige.se**

Onkologi i sverige



Abstral (Rapinyl) godkänt i Europa

Rapinyl, avsett för behandling av genombrottssmärta vid cancer, blev tidigare i somras godkänt av den europeiska läkemedelsmyndigheten EMEA för marknadsföring och försäljning i Europa. Det internationella pharmaföretaget ProStrakan Group plc är Orexos partner för försäljning och marknadsföring av Abstral i Europa. Abstral kommer att lanseras i Sverige under det tredje kvartalet i år och i övriga Europa mot slutet av året.

Abstral är en snabbt sönderfallande tablett för sublingual administrering, avsedd för behandling av genombrottssmärta hos cancerpatienter, som sedan tidigare står på smärtbehandling med hjälp av opioder. Abstral bygger på Orexos sublinguala tabletteknologi.

Behov av ökad kunskap om morfinorsakad förstoppning

Förstoppning är ett stort problem för patienter som behandlas med morfin mot cancersmärta. Det visar en kartläggning bland sjuksköterskor i palliativ vård. Det säger också kvinnor med spridd bröstcancer, som har behov av smärtlindring men som plågas av dess bieffekt; svår förstoppning.

– Förstoppning påverkar livet, såväl fysiskt och psykiskt som socialt. För att undvika onödigt lidande måste vårdpersonal ha ökad uppmärksamhet på problemet och kunskaper om vad som kan göras, säger Ingrid Kössler, ordförande i Bröstcancerföreningarnas riksorganisation, BRO.

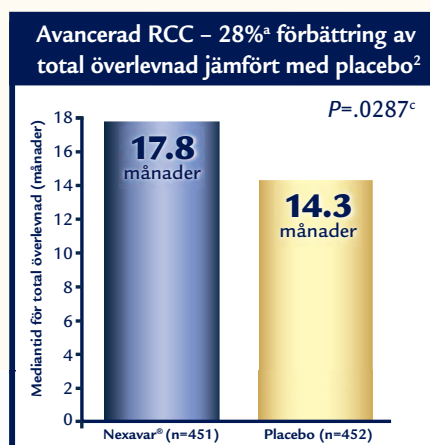
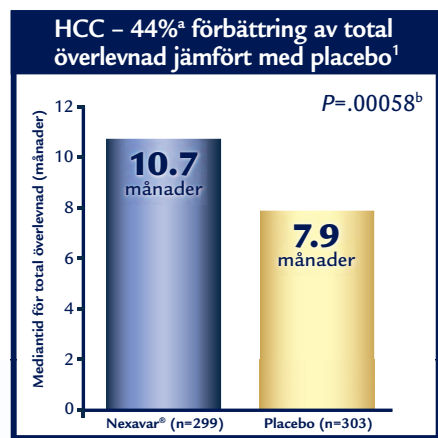
BRO har därför, i samarbete med Gynsam – Gynecancerföreningarnas nationella samarbetsorganisation och Lungcancerföreningen Stödet, tagit fram en informationsskrift om förstoppning vid behandling av cancersmärta.

Målet vid behandling av cancersmärta är smärtfrihet. Men eftersom morfin och morfinliknande preparat (opioider) ger förstoppning får alla patienter även laxermedel. Det hjälper åtta av tio patienter. För dem som inte blir hjälpta av laxermedel finns ett läkemedel, (Relistor® reds. tillägg) som blockerar morfinets effekt i tarmarna med bibehållen effekt mot smärta i resten av kroppen.

– Förstoppning kan låta trivialt. Men svår förstoppning är smärtsamt och kan till och med påverka viljan att leva. Därför är det angeläget att belysa problemet. Den lindrande vården när sjukdomen inte längre går att bota måste hålla högsta kvalitet, säger Ingrid Kössler.

Det pågår ett arbete med att ta fram nya europeiska riktlinjer för behandling av förstoppning. (Källa: BRO)

Dokumenterad effekt på två svårbehandlade tumörer: HCC och avancerad RCC



^a Formel: $(1,0/HR - 1) \times 100\%$

^b Statistiskt signifikant: O'Brien-Flemings gräns för statistisk signifikans var $P = 0,0077$

^c Statistiskt signifikant: O'Brien-Flemings gräns för statistisk signifikans $\alpha = 0,037$. Förplanerad placebokontrollerad analys

Nexavar® (sorafenib). R_x. Filmdragerad tablett 200 mg. L01XE05. **Indikationer:** Levercellscancer. Nexavar är indicerat för behandling av patienter med levercellscancer. Njurcellscancer Nexavar är indicerat för behandling av patienter med avancerad njurcellscancer som sviktat på tidigare interferon-alfa- eller interleukin-2-baserad behandling eller som ej anses lämpliga för sådan behandling. **Kontraindikation:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. Graviditet och amning. För övrig information, inklusive varningar och pris, se www.fass.se

Materialet granskad oktober 2007.

Referenser: 1. Llovet JM et al. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med 2008;359:378-90. 2. Bukowski RM, et al. Presentation at ASCO Ann Meet 2007, Chicago, IL. (Abstr 5023) www.asco.org. Accessed April 15, 2008.

www.lakemedelsverket.se



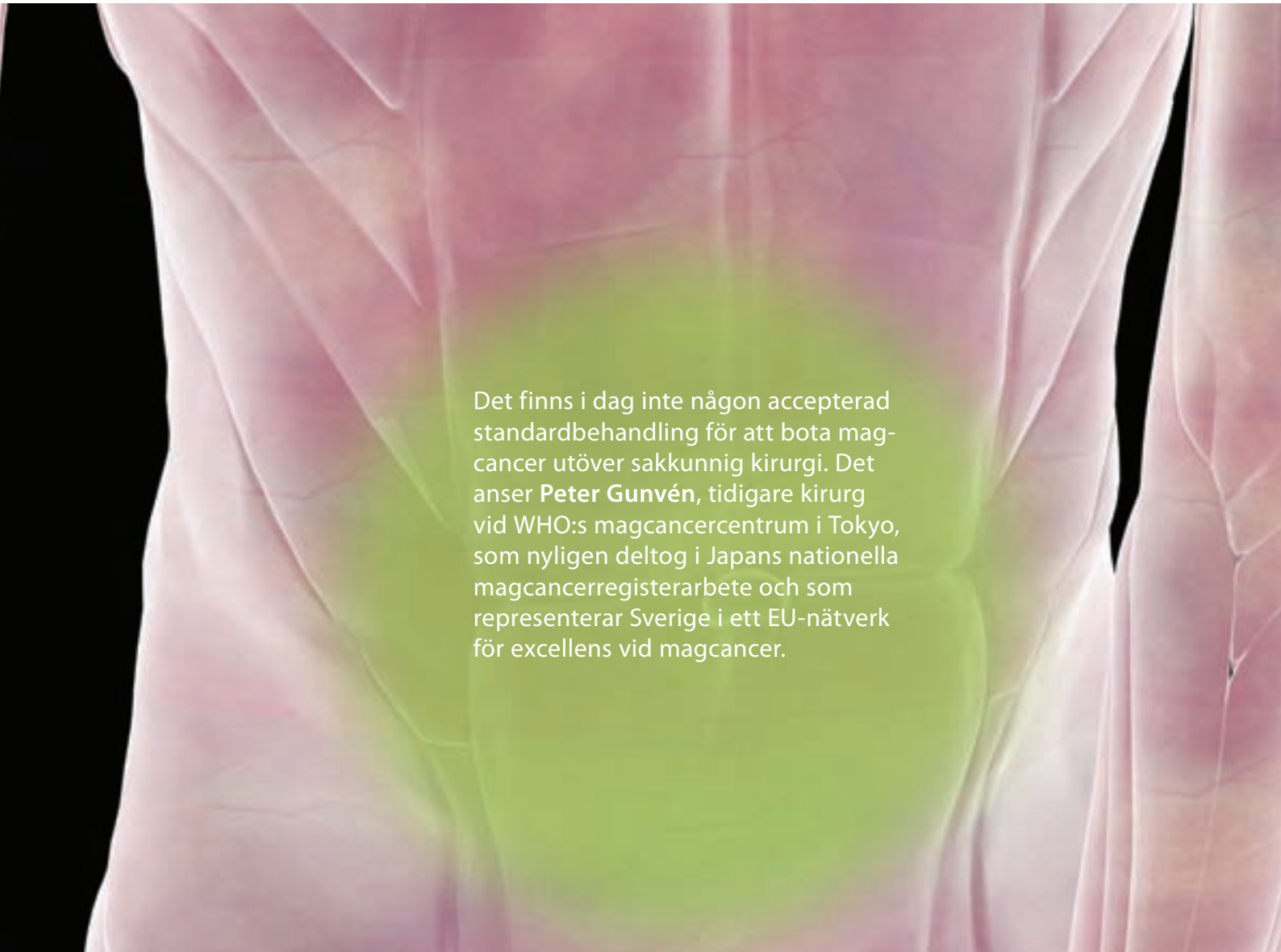
Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Bayer AB, Box 606 169 26 Solna. Tel: 08-580 223 00, fax 08-580 223 01.
www.bayerscheringpharma.se

Nexavar®
(sorafenib) tabletter

Magcancer

KIRURGI BESTÄMMER



Det finns i dag inte någon accepterad standardbehandling för att bota magcancer utöver sakkunnig kirurgi. Det anser **Peter GUNVÉN**, tidigare kirurg vid WHO:s magcancercentrum i Tokyo, som nyligen deltog i Japans nationella magcancerregisterarbete och som representerar Sverige i ett EU-nätverk för excellens vid magcancer.

D 2-strategi, operation styrdd av Maruyama-index, postoperativ radiokemoterapi i USA, postoperativ kemoterapi i Japan, perioperativ kemoterapi eller kemoradioterapi i Europa? Åsikterna om bästa magcancerbehandling är många. Det som står klart är att magcancerens i regel dåliga prognos påverkas av kvalificerad behandling, men det är osäkert hur behandlingen ska ges eftersom rönen är motsägelsefulla

och terapitraditionerna skiljer sig åt.

Vid det senaste internationella nätverksmötet för excellens vid magcancer hade jag i uppdrag att kommentera aktuella studier ur ett kirurgiskt-onkologiskt perspektiv. Liksom italienaren Pozzo, medicinsk onkolog med motsvarande uppdrag, anser jag att det i dag inte finns någon accepterad standardbehandling i botande syfte utöver sakkunnig kirurgi, även om utvecklingen av

tilläggsbehandlingar ger hopp. Olyckligtvis saknar några nya studier en kirurgisk kontrollarm med påföljden att de då utan evidens inför tilläggsbehandling som rutin.

BORTTAGANDET AV TUMÖREN

Operation är den enda oomstritt botande behandlingen. Vilken taktik som ger bäst resultat är dock inte fastställt även om vissa aktörer, till exempel WHO:s

stadiespecifik diagnos



"Operation är den enda oomstritt botande behandlingen. Vilken taktik som ger bäst resultat är dock inte fastställt."

magcancercentrum i Tokyo, har svårövertygade resultat. Centrets riktlinjer för resektionen användes i Stockholmsregionens tidigare kirurgiska vårdprogram och eliminerade då i min egen verksamhet isolerade anastomosrecidiv och begränsade andelen totala gastrektomier, som skjuter över målet för distala icke-skirrosa tumörer.

I stället för subtotala resektioner kan man vid ytlig cancer (early gastric can-

cer, EGC, som invaderar som mest till submukosan) ibland göra mindre ingrepp som laparoskopisk kilexcision, submukosal dissektion eller endoskopisk mukosaresektion.

Valet mellan dem styrs av risken för lymfkörtelmetastasering som inte är försumbar: mukosal cancer kan ha metastaser i tre procent av fallen, ibland till körtlar som bara tas bort av en omfattande dissektion. Att japanerna beaktar

att ett antal sammantagna sådana små risker påverkar prognosen mätbart är nog en av förklaringarna till deras goda resultat.

Endoskopisk mukosaresektion har gjorts vid högst två centimeter stora mukosala differentierade tumörer utan ulceration eller ärr. Japanerna vidgar nu indikationerna något, men icke-radikala resektioner måste kompletteras genom ventrikelresektion. Submukosal dissek-

tion kan avlägsna fler vägglager men är tekniskt svår och olämplig i lågincidensländer.

LAPAROSKOPI

Preoperativ diagnostisk laparoskopi infördes i Stockholm av kirurgernas vårdprogram i början av 90-talet. Många ledande institutioner i världen använder strategin, som efter endoskopisk ultraljudsundersökning kan begränsas till tumörer med störst sannolikhet för spridning till bukhinna och lever. Skälet till ingreppet är att undvika onödiga laparotomier eftersom palliativa resektioner har ett måttligt värde, som en holländsk studie nyligen fann, och palliation med laparoskopisk teknik eller stentning minskar behovet av laparotomier.

"Maruyamas dataprogram, som utgår från WHO-centrets databas över patienter, medger preoperativt planerad individualiserad körteldissektion."

Laparoskopiska lokala resektioner av hela väggjockleken riskerar att missa körtelspridning, eftersom analys av portvaktskörtlar är osäker. En japansk studie avbröts nyligen på grund av falskt negativa portvaktskörtlar, och en tredjedel av japanska magcancerfall med en enda körtelmetastas hade denna utanför de närmaste ventrikelnära körtlarna och inte sällan utanför de så kallade D1-körtlarna.

Laparoskopiska gastrektomier med körteldissektion görs framför allt vid early gastric cancer. Randomiserade studier har varit små med en falskt god bild på grund av publikationsurval. Vid vårt möte summerades 23 kvalitetsgodkända studier med 2 500 patienter, varav bara ett hundratal från väst. Här är konversionsfrekvens och operationsmortalitet mångdubbelt högre, och ett europeiskt register visar sämre resultat än vad litteraturen anger.

Jag har sett en katastrofal laparoskopisk total gastrektomi av en nybörjare, så utländsk utbildning rekommenderas – i Japan krävs minst 30 tidigare ingrepp av deltagande kirurger i en ny stu-

die. En nylig översikt kunde på grund av tveksamheterna inte definiera metodens plats i terapin¹.

LYMFKÖRTELDISSEKTION

Lymfkörteldissektionen, som i Japan efter omfattningen benämns D0, D1, D2 och D3, är svårbemästrad. Kategorin bestäms av vilka av ett tjugotal lymfkörtelstationer som avlägsnas, grupperade som tre koncentriska ringar runt tumören. Ringarnas innehåll påverkas av tumörläget så att samma körtelstation vid olika tumörlägen i extremfall kan ingå i antingen D1 eller D3, och i det senare fallet anses som regional- eller fjärrmetastasering.

Kategorierna bestäms av minimiomfattningen, så att en D3-dissektion som är ofullständig avseende en D1-körtelstation räknas som D0. Den inofficiella benämningen D1,5 är alltså odefinierad, i motsats till japanernas väldefinierade ingrepp D1+alfa/D1+beta som används vid early gastric cancer.

Jag har opererat magcancer med tre chefer för WHO:s magcancercentrum i Tokyo och deras D2-ingrepp skilde sig kraftigt åt trots reglerna. Det var också klart att centrets kirurger hade olika stadiespecifika resultat.

Som exempel på en noggrannhet förknippad med goda resultat kan jag nämna att den legendariske chefen för centret, Maruyama, visade hur nära artärväggen jag skulle körteldissekera beroende på tumörens djupväxt i magsäcken, en av många detaljer som inte går att lära sig från en tabell över D-kategorierna. Med tanke på rektalcancerkirurgins krav på skolning för att ta bort det välvägränsade mesorektum förstår man varför japaner misstror självlärd dissektion av de komplexa och svåravgränsade körtelstationerna.

Deras tvivel bekräftas av att kirurgitexten i några svenska medicinska onkologers förslag till svenskt vårdprogram, liksom allmänkirurgernas ventrikeltumörregister, feldefinierat D0 som D1 och, i motsats till aktörer med goda resultat, godtagit detta som ett adekvat ingrepp.

God TNM-diagnos kräver minst 15 borttagna lymfkörtlar, men god prognos kräver enligt mötet minst 25 körtlar, en gräns som hos Siewert i München definierade 32 respektive 68 procents femårsöverlevnad efter radikaloperation. Jag har sett tre körtlar i preparatet efter en total gastrektomi i botande syfte vid en klinik som följt förslaget till nationellt vårdprogram, förknippat med recidiv hos en ung man.

JAPANSK KIRURGI ANAMMAS

Osäker kirurgisk kvalitet gör att internationell expertis är skeptisk mot fyra kontrollerade studier som inte visat överlägsenhet av utökad lymfkörteldissektion. Mindre ingrepp än avsett när stor operation skulle göras, respektive utökning när mindre ingrepp avsågs, och den i väst förhöjda operationsdödligheten efter större ingrepp kunde utjämnas eventuella skillnader i överlevnad. En nyligen genomförd taiwanesisk randomiserad studie² visade dock klart högre överlevnad efter utökad dissektion. Denna och en pågående italiensk studie med låg operationsdödlighet och sannolikt sakkunnig kirurgi kanske besvarar frågan om nyttan av stora ingrepp i rätt händer. Det är dock uppenbart att de som regelmässigt publicerar goda resultat gör en vidare körteldissektion än vad som godkänns i USA och av det svenska vårdprogramförslaget och överlevnadsdata tyder på förbättrade resultat av aggressiv kirurgi i framför allt måttligt avancerade sjukdomsstadier. Med japansk teknik låg min femårsöverlevnad således drygt tre gånger högre i stadierna IIIA och B än vad vårt nationella register anger.

Förbättrade stadiespecifika resultat skulle dock kunna bero på stadieglidning, om en ökad dissektion ger högre stadium efter att ha funnit fler körtelmetastaser. Om dessa antas vara indolenta om de kvarlämnas vid ett mindre ingrepp skulle patienten kanske, med bibehållen prognos, genom ett större in-

grepp förändras från att vara till exempel en ogynnsam stadie II-patient till att bli en gynnsam stadie III-patient. Detta skulle förbättra överlevnadssiffrorna i båda stadierna; jämför med skämtet om politikern som bytte parti och höjde nivån på båda.

När jag simulerade utfallen efter D2- och D1-strategi för WHO-centrets patienter var dock stadieglidningen försumbar utom i stadium IIIB, där överlevnaden skulle kunnat öka från 25 till 34 procent. Det är dock inte troligt att metastaserna är indolenta, och ännu mindre skillnader har senare rapporterats från Taiwan. Dessutom är dessa överlevnadsskillnader mindre än de man ser mellan goda västerländska material och de bästa japanska.

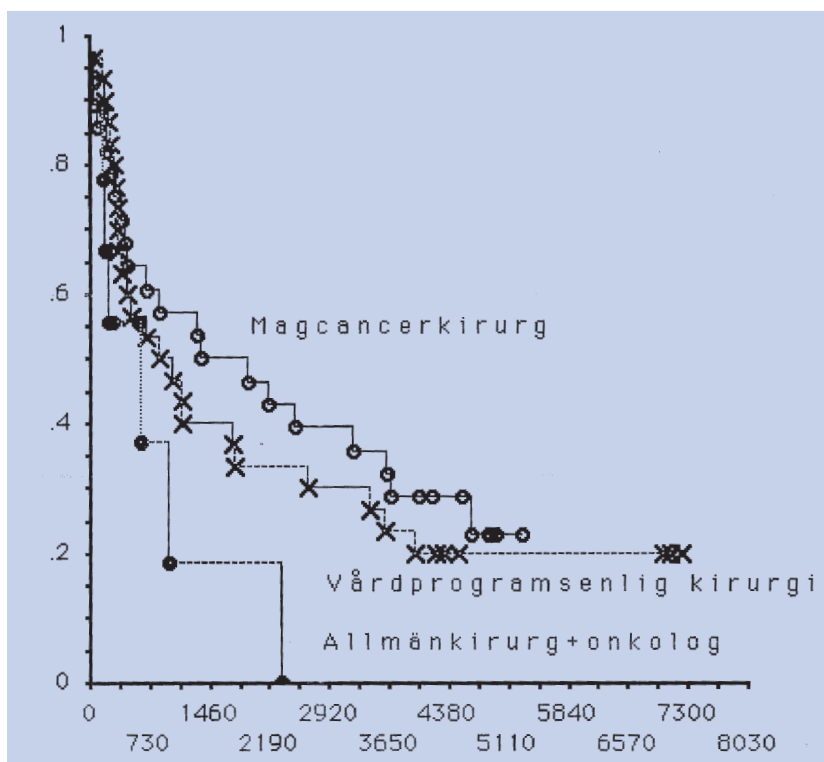
Man kan beräkna olika studiers möjlighet att visa en överlevnadsskillnad genom att beräkna riskerna för kvarlämnad körtelmetastasering i olika lokalisationer vid sparsam körtelutrymning och multiplicera med utsikten till bot när sådana metastaser avlägsnas. Taiwanstudien² hade utsikt att påvisa en skillnad, vilket den lyckades med. Däremot var en holländsk studie inte tillräckligt kraftfull och gav mycket riktigt ett negativt resultat.

När japansk metodik infördes på ett svenskt sjukhus och D0/1-operationer som utförts av rutinerade ulcuskirurger övergavs ökade femårsöverlevnaden efter radikaloperation till 50 procent i en utbildad kirurgs händer, drygt 30 procent för ofullständigt utbildade kollegor som följde samma riktlinjer, och när metodiken med ny huvudman övergavs men medicinsk onkologisk behandling tilläts blev resultaten knappt 20 procent (figur 1). Att förbättringen inte berodde på försiktigare patienturval visas av att överlevnaden på befolkningsbasis ökade från 10 till drygt 30 procent, högst i Europa³. Detta berodde på fler radikaloperationer av avancerade stadier och förbättrad stadiespecifik överlevnad.

KOMPLETTERANDE RESEKTIONER

Splenektomi och resektion av pankreasvansen vid D2 ger överdödlighet. Maruyama utvecklade därför en pankreasbevarande körteldissektion utmed a. lienalis som infördes i Stockholm och som ger fullgoda resultat med hans indikationer.

KIRURGIBEROENDE ÖVERLEVAD VID MAGCANCER



Figur 1. Efter radikaloperationer av magcancer vid ett sjukhus var överlevnaden högst för en specialutbildad kirurg, godtagbar för de kirurger som utan särskild utbildning följde japanska riktlinjer, och lägst för den grupp som i förlitande på multidisciplinär handläggning avstod från att följa riktlinjerna.

Organbevarande körteldissektion i mjälthilus bör vi däremot inte göra, eftersom den blir ofullständig. En japansk studie av splenektomi för riskpatienter kan förhoppningsvis snart visa när vi kan utelämna detta ingrepp som görs vid tumör i övre tredjedelen av ventrikeln, mest angeläget vid avancerade tumörer på majorsidan.

Två randomiserade studier har var för sig visat en insignifikant överlevnadsvinst efter ingreppet vid proximal magcancer, den ena i stadierna II–IIIB. Stockholmskirurgernas tidigare strategi var att likt Maruyama rutinmässigt splenektomera vid avancerad cancer i övre tredjedelen. Hans analyser visade nämligen att borttagande av metastaser i mjälthilus, funna i 13 procent av övre tredjedelens tumörer med serosagenombrott, gav drygt 10 procents femårsöverlevnad.

Mot det kan man invända att "number needed to treat" är 80 för att rädda ett liv, men japanerna har så stora patientgrupper att låga procenttal betyder många överlevande, och de sjuka ska ju ändå opereras. Troligen kan man dock underlåta

ingreppet vid tumörer på minorsidan eller utan växt i serosan, men splenektomi är inte mogen att avskaffas.

INDIVIDUALISERAD KIRURGI?

D1 och D2 är inga prokrustessängar som patienterna måste inpassas i, utan med WHO-centrets databas över körtelmetastasering kan kirurgen individualisera dissektionen efter tumörläge och förmodat invasionsdjup. Läget styr den huvudsakliga utbredningen av körtelmetastaser, och djupväxten bestämmer risken för spridning⁴.

Utvidgad kirurgi är inte alltid bäst. Normalt ger en marginal av avlägsnade friska lymfkörtlar bättre prognos. Man skulle då tro att en stor sådan marginal vore säkrast. Japanerna redovisar dock nu resultat av D2 med och utan paraaortal körteldissektion vid relativt avancerade tumörer utan makroskopisk körtelspridning utanför D2-området.

Vid begränsad körtelmetastasering var paraaortal dissektion paradoxalt nog sämre än vanligt D2-ingrepp. Vid total metastasfrihet var lika förvånande utökad dissektion överlägsen, men eftersom

tillståndet inte kan fastställas under operationen ska paraaortal körteldissektion inte göras rutinmässigt.

Vid manifest paraaortal spridning blir valet svårare. När vi avlägsnade en sådan, med svåra diarréer som biverkan och beräknad 4 procents utsikt till femårsöverlevnad, kommenterade Maruyama balansen mellan minskad livskvalitet hos 96 av 100 som inte botas och överlevnadsvinst för de fyra med "life has the highest quality of life".

Körteldissektionen påverkar risken för lokalrecidiv, vars storlek i olika material dock måste bedömas försiktigt beroende på skilda definitioner. Den är lägst i japanska material och i en taiwanesisk D2-grupp², högre i taiwanesernas randomiserade D1-grupp där den var som i en holländsk studies D2-grupp, och ännu högre i holländarnas D1-grupp.

MARUYAMA-INDEX SUMMERAR RISKEN

Maruyamas dataprogram, som utgår från WHO-centrets databas över patienter, medger preoperativt planerad individualiserad körteldissektion. Jag hade i Sverige centrets databas och kunde för en given tumör räkna ut risken för spridning till en viss lymfkörtelgrupp och utsikten till bot om spridningen avlägsnades. Produkten av spridningsrisk och utsikt till bot styrde sedan ingreppen mot varje enskild lymfkörtelstation. Sålunda är till exempel spridning bakom pankreashuvudet ovanlig och obotlig, varför området explorerades utan terapeutisk dissektion.

Maruyamas kommersiella program är förenklat med snävare urvalskriterier, och ger därför ganska små grupper av matchade tumörfall vilkas körtelspridning visas. Värdena blir då osäkrare och botbarheten efter dissektion av spridning till en körtelstation framgår inte.

Man kan summera riskerna för postoperativt kvarlämnad metastasering till ett så kallat Maruyama-index. Detta var en oberoende prognosfaktor i till exempel den holländska studien av utökad kontra begränsad dissektion där medianvärdet för index var 26, men god prognos och få lokalrecidiv (27 jämfört med 45 procent) sågs först vid ett värde under fem. Fynden visar, trots de skenbart negativa resultaten av den holländska studien, att god kirurgi förbättrar

prognosen och kvalitetsmättet kringgår problemen med bristande följsamhet gentemot randomiseringen. I den banbrytande amerikanska Macdonald-studien, se nedan, var värdet däremot 70.

Få allmänskirurger kan sätta sig in i detalj i dessa frågor. Samtidigt är studierna av onkologiska tilläggsbehandlingar beroende av stora patientantal och accepterar därför tveksam kirurgi. Tre stora så kallat omvälvande studier brukar diskuteras: Macdonald's postoperativa radiokemoterapi från USA³, pre- och postoperativ cytostatikabehandling i MAGIC-studien från Storbritannien⁶ och japansk långvarig peroral postoperativ behandling med S1⁷.

2001 redovisade Macdonald sin studie där radikalopererade patienter randomiserats mellan enbart uppföljning (som kontrollarm) och tillägg av postoperativ radiokemoterapi med fluorouracil och 45 Gy mot ett tvådimensionellt definierat bukfält. Behandlingen hade hög biverkningsrisk, kanske delvis beroende på osofistikerad strålbehandling och inklusion av ganska medtagna patienter.

Den lokoregionala recidivrisken minskade och medianöverlevnaden ökade från 27 till 36 månader efter tilläggsbehandlingen. Ventrikelcancerkirurger kri-

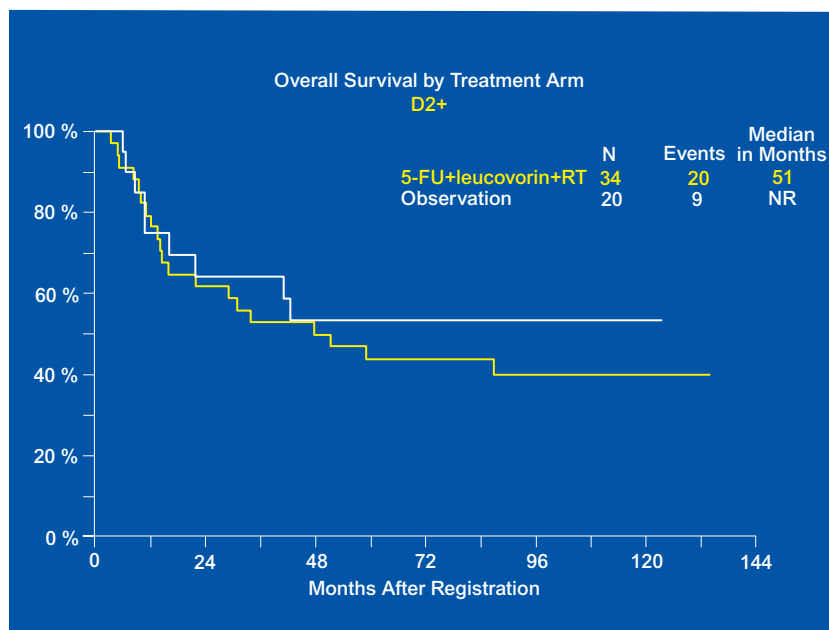
tiserade dock att bara 10 procent av patienterna genomgått D2-körteldissektion. Kirurgen i studieledningen sade mig initialt att en behandlingseffekt var trolig också hos dessa, men Macdonald visade senare att behandlingseffekt inte syntes hos D2-patienterna (figur 2). Även om en hypotetisk behandlingvinst kan ha dolts av slumpen måste man använda Occams rakkniv och fråga sig om tilläggsbehandlingen enbart ersätter god kirurgi, som ju till och med gav bättre överlevnad. Macdonald har lovat att ge preliminära resultat av sin tioårsanalys om några månader, men det är osannolikt att några slutsatser ändras.

PREOPERATIV BEHANDLING

Eftersom cytostatikabehandling efter operation inte fungerat i västerlandet har man provat preoperativ behandling, en strategi som bland andra Siewert i München-Heidelberg förespråkat för utvalda fall. Risken finns då att tumörerna växer och blir inoperabla, och en nederländsk studie visade sämre överlevnad efter sådan preoperativ behandling. Münchengruppen föreslår därför tidig värdering av tumörsvar genom mätning av fluorodeoxyglukosupptag.

För palliation var kombinationen ECF (epirubicin, cisplatin och fluorouracil)

GOD KIRURGI BÄTTRE ÄN MULTIDISCIPLINÄR BEHANDLING?



Figur 2. I den omtalade Macdonald-studien från USA hade bara få patienter genomgått noggrann lymfkörteldissektion. Hos dem var överlevnaden snarast bättre utan tilläggsbehandling med cytostatika och strålning (övre kurvan). Med tillåtelse från Jim Macdonald.

överbäns de cytostatika som holländarna använde preoperativt. Med utgångspunkt i en rapport med 71 procent tumörsvär och bara 10 procent risk för tumörväxt vid den heterogena sjukdomen esofagogastrisk cancer startades därför studien MAGIC i Storbritannien.

Patienter som sållats strikt på grund av den påfrestande behandlingen fick först tre cykler ECF, opererades och avsågs sedan få tre cykler till. Behandlingen tycktes minska både primärtumörens storlek och körtelmetastaseringsutbredning, även om andelen resektioner i botande syfte inte ökade, och femårsöverlevnad blev 36 procent jämfört med 23 procent utan tillägsbehandling. Trots det hårda urvalet orkade många patienter inte genomföra hela behandlingen⁶.

Denna och en liknande mindre fransk studie utan epirubicin har fått några att hävda att MAGIC satt en europeisk standard som innebär pre- och postoperativ behandling. Tilltalande är att alla behandlas med teoretisk möjlighet att en

inoperabel tumör blir resektabel, även om andelen operationer i botande syfte inte ökade. Strategin gör också en bedömning av tumörernas cytostatikakänslighet möjlig, om man i motsats till i studien alltid mäter dem före behandlingen.

En reservation är att studien gällde hårt sållade sjuka. Detta medförde att jämfört med en svensk åldersfördelning av patienter föreföll bara en minoritet av dem över 70 år att ha behandlats.

Kritiker påpekar att studien omfattade den konstruerade sjukdomen esofagogastrisk cancer och att den inte kunde säkerställa en effekt vid ventrikelcancer utanför den esofagogastriska övergången. Vidare drog bara sjuka under 60 års ålder säker nytta av behandlingen. Valet av cytostatikaregim grundade sig på ECF-regimens goda siffror för tumörsvär som senare inte kunde upprepas, i synnerhet inte vid renodlad magcancer.

Många vill då inte införa metoden som standard på grundval av en enda större studie, som inte påvisat en säker effekt vid ventrikelcancer utanför kardia

och som använts i samband med kvalitetsmässigt okontrollerad västerländsk kirurgi, i synnerhet som bara en mindre andel av de sjuka orkade med behandlingen. Att, som gjorts på något håll i vårt land, trots de negativa resultaten införa metoden som standard för alla fall av ventrikelcancer, också om de inte uppfyller studiens inklusionskriterier, är förstås vetenskapligt ohållbart.

JAPANSKT GENOMBROT

Cytostatikabehandling är överbäns symtomlindring utan antitumoral behandling vid obotlig magcancer. Många studier har därför rört adjuvant cytostatikatillägg efter operation. Metaanalyser visar att i västerlandet ger tillägget så litet att nackdelarna med behandlingen inte uppvägs.

Däremot har nyligen en i Japan banbrytande adjuvantstudie presenterats⁷. Ett tusental opererade patienter i stadium II–IIIB randomiserades mellan observation och medlet S1, en peroral fluorouracil-prodrog tillsammans med ett par modifierare, under ett år. Tillägget

ERBITUX®
CETUXIMAB

Blocks EGFR – opens new options

A new era in therapy for mCRC

ERBITUX – Now approved for 1st line

Merck Serono Oncology | Combination is key

ERBITUX® (cetuximab) (L01XC06) Rx, EF är en monoklonal antikropp mot EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor). Produktresumé uppdaterad augusti 2008.

Indikation: Erbitux (cetuximab 5 mg/ml) är indicerat för behandling av patienter med epidermal tillväxtfaktorreceptor (EGFR)-positiv, KRAS wild type metastaserande kolorektalcancer i kombination med kemoterapi och som singelbehandling för patienter som sviktat på oxaliplatin- och irinotecan baserad behandling, samt för patienter som inte tolererar irinotecan. Behandling av patienter med lokalt avancerad skivepitelcancer i huvud och hals i kombination med radioterapi. **Beredningsform och förpackningar:** Erbitux 5 mg/ml infusionsvätska, lösning. En ml infusionsvätska, lösning innehåller 5 mg cetuximab. En injektionsflaska innehåller 20 ml (100 mg) eller 100 ml (500 mg) cetuximab. **Dosering:** Erbitux ges en gång per vecka vid alla indikationer. Den första dosen är 400 mg cetuximab per m² kroppsyta. Samtliga påföljande veckodoser är 250 mg/m². **Varningar och försiktighet:** Före den första infusionen måste patienten premedicineras med ett antihistamin. Denna premedicinering rekommenderas före alla påföljande infusioner.

Merck AB, 195 87, Stockholm, Sverige, Telefon 08-562 445 00, www.merck.se, www.erbitux.com, www.tarmcancer.nu

För ytterligare information och aktuellt pris: www.fass.se

gav så mycket högre överlevnad redan vid en första analys efter tre år att studien avbröts i förtid efter intensiv diskussion. Patientantalet för att avbryta var uppnått om alla inkluderbara patienter räknades men inte om genomförd randomisering krävdes. Tyvärr avbröts därigenom uppföljningen av de sjuka så vi får inte veta om överlevnadsfördelen består.

Att i förtid avbryta studier på grund av gynnsamma resultat selekterar förstås fram goda resultat, men S1-behandling har blivit en nationell japansk standard och det är nu omöjligt att där göra studier som jämför med enbart kirurgi vid non-early gastric cancer.

Detta resultat kan tyvärr inte utan vidare överföras till väst. Olika enzym-mönster gör oss känsligare för biverkningar av S1 och medlets plats här är oklar. Japanerna hävdar också att deras goda kirurgi med låg risk för lokalrecidiv gör att de kan sätta in all onkologisk behandling med full kraft mot hematogen spridning, medan västerlänningar kanske måste minska systembehandlingens intensitet om man tvingas ge regional bestrålning för att kompensera bristfällig kirurgi.

KOMBINERAD BEHANDLINGSPRINCIP

Holländarna har nu tagit fasta på både Macdonalds resultat och den brittiska studien och startat kombinationsstudien CRITICS där man ska ge preoperativ cytostatika av typ ECF, operera och i efterförloppet lägga till kemoradioterapi med modernare, tredimensionell, dosplanering än i McDonalds studie.

Det är förstås lätt att i efterskott kritisera tidigare val av kemoterapi eller strålmetodik eftersom studier planeras utgående från dåtida kunskap, genomförs under flera år och värderas under ytterligare flera år så att utvecklingen har gått förbi studiens förutsättningar när resultaten kommer. Det är därför beklagligt att så många studier som initieras och genomförs av medicinska onkologer nöjer sig med bristfällig stadiindelning och föråldrad kirurgisk teknik, något som ventrikelcancerkirurger försöker påpeka redan prospektivt.

MAGIC-gruppens kirurgiske huvudman deltog i mötet och går nu vidare med studien STO3. Denna studie utlämnar olyckligtvis en ren kirurgi-arm och utgår från att vad som måste bevisas redan är bevisat.

Här har man bytt ut cisplatin mot den mindre toxiska föreningen oxaliplatin och treveckorsinfusionerna av fluorouracil mot den orala analogen capecitabin. Kombinationen ECF ersätts alltså av EOX, som varit minst lika effektiv. Intressant är att man använder angiogeneshämmaren bevacizumab i en studie-arm. Vi får därför en stor fas III-studie med målsökande behandling vid magcancer. Studien analyserar också kostnadsaspekter, vilket den är ensam om av de stora nya magcancerstudierna.

SPRIDNING TILL BUKHINNAN

Peritoneal spridning är fruktad och vanlig. Orsaken kan vara spontant lösgjorda celler vid tumörer som bryter genom serosan, men troligen också celler som frisläpps via operativt delade lymfkärl. Med molkekyllärkemisk teknik har japanerna visat misstänkta tumörceller i bukhålan efter ingrepp och att riklig buksköljning avlägsnar spåren. När spridningen är manifest svarar den dåligt på cytostatika, till exempel anges 14 procent svar på ECF mot cirka 40 vid de flesta övriga lokalisationer.

Inte ens entusiasten Paul Sugarbaker från USA trodde sig vid expertmötet kunna klara av en manifest peritoneal metastasering. Däremot har han tillsammans med en korean genomfört en studie som visade en överlevnadsfördel efter tidig intraperitoneal kemoterapi vid magcancer i stadierna IIIA–B. Ett förslag till europeisk studie med hyperterm intraoperativ peritoneal kemoterapi presenterades vid vårt möte, men mellan fyra ögon var Sugarbaker mindre entusiastisk. Som mången sofistikerad kirurgisk teknik lämpar sig metoden nämligen inte för multicenterstudier.

Sammanfattningsvis fanns vid mötet stor enighet om att adekvat kirurgi är nödvändig för att få godtagbara resultat. Vare sig jag, som representant för kirurgisk onkologi, eller den andre inbjudne

kommentatorn, den medicinske onkologen Pozzo, ansåg att någon tilläggsbehandling i dag är att anse som standard vid ventrikelcancer utan speciella särdrag. Deltagande i provningar är alltså av vikt, men det är olyckligt om dessa inför tilläggsbehandling som standard, i nyare studier till och med ner i stadium IB, utan stöd av tillräckliga resultat.

1. Shehzad K, Mohiuddin K, Nizami S, Sharma H, Khan IM, Memon B, Memon MA. Current status of minimal access surgery for gastric cancer. *Surg Oncol.* 2007;16:85-98. Epub 2007 Jun 7.

2. Wu CW, Hsiung CA, Lo SS, Hsieh MC, Chen JH, Li AF, Lui WY, Whang-Peng, J. Nodal dissection for patients with gastric cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2006;7:309-15.

3. Gunvén P, Rutqvist LE. Regionalt vårdprogram i Stockholm-Gotlandregionen: Ett första steg mot enhetlig vård av patienter med ventrikelcancer. *Läkartidningen* 2000;97:3592-6.

4. Maruyama K, Gunvén P, Okabayashi K, Sasako M, Kinoshita T. Lymph node metastases of gastric cancer. General pattern in 1931 patients. *Ann Surg.* 1989;210:596-602.

5. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, Haller DG, Ajani JA, Gunderson LL, Jessup JM, Martenson JA. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med.* 2001;345:725-30.

6. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ, Smith DB, Langley RE, Verma M, Weeden S, Chua YJ, MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006;355:11-20.

7. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, Furukawa H, Nakajima T, Ohashi Y, Imamura H, Higashino M, Yamamura Y, Kurita A, Arai K; ACTS-GC Group. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med.* 2007;357:1810-20.

PETER GUNVÉN, ÖVERLÄKARE, STOCKHOLM ONKOLOGISKA KLINIK, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET





Diagnos: AVANCERAD ICKE-SMÅCELLIG
LUNGCANCER

Överlevnad utan Tarceva: CA 4,7 MÅNADER*

Överlevnad med Tarceva: CA 6,7 MÅNADER*

SVART PÅ VITT.

DEN HÄR PATIENTEN KAN LEVA LÄNGRE MED TARCEVA.

Den patient som fått diagnosen avancerad icke småcellig lungcancer kan leva längre med Tarceva. Tarceva är den första HER 1/EGFR-hämmare som i kliniska studier visat sig förlänga överlevnaden i den här patientgruppen, som har sviktat på minst en tidigare cytostatikabehandling.

BR.21 studien* visade att Tarceva ökade medianöverlevnaden signifikant med 42,5% (från 4,7 månader i

placebogruppen till 6,7 månader i Tarcevagruppern) och ettårsöverlevnaden med 45% (från 21,5% med placebo till 31,2% med Tarceva).

Ge patienter med diagnosen icke småcellig lungcancer chansen att leva längre med Tarceva.

Läs mer på www.tarceva.se

* Shepherd FA et al. NEJM 2005;353:123-132.

Tarceva® (Erlotinib) EGFR-tyrosinkinashämmare L01XE03 (Rx, F). Produktresumé uppdaterad 2007-07-24. Indikationer: Behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer som har sviktat på minst en tidigare kemoterapibehandling. När Tarceva förskrivs bör hänsyn tas till faktorer som är förknippade med förlängd överlevnad. Någon överlevnadsfördel eller andra relevanta effekter av behandlingen har inte påvisats hos patienter med EGFR-negativa tumörer. Förpackningar och priser (AUP): Filmragerad tablett 30 st 25 mg (4 698 kr), 100 mg (16 125 kr), 150 mg (19 829 kr). För mer information se www.fass.se



I de följande artiklarna publicerar vi, precis som tidigare år, valda delar av texter ur Novartis Onkologis snabbrapport från ASCO. Vi tackar Novartis för att vi även i år fått möjlighet att delge våra läsare detta material. För att få hela rapporten kontakta Kiki Hedman på Novartis telefon 08-732 32 00. Beställning kan också ske via www.novartis.se

*Patrik Gustavsson
ansvarig utgivare
Onkologi i Sverige*

ASCO 2008

Ett mellanår utan stora genombrott

Årets ASCO-kongress i Chicago samlade 33 000 delegater och 4 800 abstrakt presenterades. ASCO som organisation växer kontinuerligt och omfattar nu 28 000 medlemmar i hela världen.

Årets kongress får betraktas som ett mellanår, utan riktigt stora genombrott. Många bekräftande studier presenterades, där resultat från tidigare ASCO-möten följdes upp och mer eller mindre konfirmerades. "Targeted treatment" är fortfarande honnørsordet och någon poängterade att nu finns det "too many targets", vilket leder till brist på patienter för olika studier.

Det som var slående vid årets möte var att standardiserade svarskriterier är satta under lupp och ifrågasatta, till exempel RECIST. De nya terapierna kräver andra responskriterier och numera talas det om stabil sjukdom som ett tumorsvar vid behandling med olika målsökande terapier.

En nyhet som också hade införts på årets ASCO-möte var så kallade "Waterfall Plots", det vill säga samtliga patienter ingående i fas I/ fas II-studier beskrivs i en kontinuerlig graf från progressiv sjukdom till komplett remission. Detta för att ge en uppfattning om antal patienter som har ett mindre svar, men inte uppfyller RECIST-kriteriet.

Detta gläder mig särskilt, eftersom vi i många år inom fältet biologisk responsmodifierare, har arbetat med stabil sjukdom som ett svarsmått utan att få gehör hos onkologer i gemen. De nya målsökande terapierna kräver också nya tekniker. När man arbetar med "molecular targeting" måste man också följa upp patienterna med "molecular imaging" och andra biologiska markörer. För första gången i ASCO:s historia hölls en session gemensamt mellan nuklearmedicin och onkologi.

En studie som dock väckte uppmärksamhet var möjligheten att kunna behandla njurcancer med en mTOR-inhibitor (RAD001) som andra linjens terapi efter svikt på sunitinib eller imatinib. Fortfarande är resultaten för sunitinib lovande och, som någon uttryckte det, det är första gången som vederbörande hade upplevt patienter med metastaserande njurcancer överleva tre år.

KJELL ÖBERG, PROFESSOR, ONKOLOGISK ENDOKRINOLOGI,
AKADEMISKA SJUKHUSET, UPPSALA.





Molekylär onkologi

TYROSINKINASINHIBITORER OCH ANDRA NYA CANCER- LÄKEMEDEL

En av årets huvudnyheter inom området målriktade terapier var en fas III-studie som visade överlevnadseffekter av en EGFR-antikropp vid behandling av lungcancer. En ny mTOR-hämmare, everolimus, förväntas bli registrerad efter positiva resultat vid behandling av njurcancer. Nya arbetsuppgifter väntar patologerna efter bevis för att EGFR-antikroppar saknar effekt i tumörer med muterat K-RAS. Resultaten från de första fas III-studierna med kombinerad EGFR- och VEGFR-blockering väckte förvåning och besvikelse. Något mer uppmuntrande är kanske de tidiga signalerna från substanser med helt nya verkningsmekanismer, rapporterar professor **Arne Östman**.

Inför ASCO 2008 fanns elva godkända inhibitorer av tyrosinkinaser, varav fyra antikroppar och sju småmolekyler (tabell 1). Under årets möte presenterades inte någon fas III-studie med någon ny substans, medan flera positiva fas III-studier med redan godkända läkemedel rapporterades.

TYROSINKINASINHIBITORER

Störst uppmärksamhet väckte en fas III-studie i lungcancer som undersökte effekten av EGFR-antikroppen cetuximab i kombination med cisplatin och vinorelbin som första linjens behandling i

avancerad lungcancer (abstrakt 3). En signifikant överlevnadsvinst på 1,2 månader noterades.

I diskussionen kring denna studie noterades att av de 15 senast genomförda fas III-studierna i lungcancer hade endast två gett positiva resultat; den nu rapporterade studien och Hurwitz' studie med VEGF-antikroppen bevacizumab.

Thomas Lynch, som diskuterade ovanstående abstrakt, noterade dock att enligt en överslagsberäkning skulle kostnaderna för denna potentiella nya behandling uppgå till 3-4 miljoner kro-

FDA-GODKÄNDA LÄKEMEDEL SOM BLOCKERAR TYROSINKINASSIGNALERING, MAJ 2008

Substans	Antikropp/småmolekyl	Målprotein (målcell)	Första indikation
trastuzumab	antikropp	HER-2 (tumörepitel)	HER-2+ bröstcancer
panitumumab	antikropp	EGFR	kemoresistent kolorektalcancer
cetuximab	antikropp	EGFR (tumörepitel)	kemoresistent kolorektalcancer
bevacizumab	antikropp	VEGF (endotelceller)	kolorektalcancer
sorafenib	småmolekyl	VEGFR (endotelceller) PDGFR (pericyter) c-raf (?) (tumörepitel) (?)	njurcancer
sunitinib	småmolekyl	VEGFR (endotelceller) PDGFR (pericyter) c-kit (tumörepitel)	imatinibresistent GIST njurcancer
dasatinib	småmolekyl	bcr-abl (leukemiceller)	imatinibresistent KML
lapatinib	småmolekyl	EGFR/HER2 (tumörepitel)	trastuzumabresistent bröstcancer
imatinib	småmolekyl	bcr-abl (leukemiceller)	KML
erlotinib	småmolekyl	EGFR (tumörepitel)	kemoresistent lungcancer
nilotinib	småmolekyl	bcr-abl (leukemiceller)	imatinibresistent KML

Tabell 1.

nor per vunnet levnadsår. Det kommer sannolikt därför att bli nödvändigt att bättre identifiera de patientgrupper som har nytta av behandlingen innan den kan nå vidare bruk. Bland tumöregenskaper som verkar rimliga att pröva, enligt de resultat som diskuteras nedan, är mutationer i RAS och EGF-receptoramplifiering.

Två fas III-studier som i huvudsak bekräftade tidigare fynd rapporterades också. Bröstcancerstudien AVADO visade signifikant men begränsad effekt på progressionsfri överlevnad (PFS) av bevacizumab vid första linjens behandling av spridd bröstcancer (abstrakt LBA1011).

Effekterna var något mindre än de som rapporterades för något år sedan i E2100-studien. I den andra studien (abstrakt 4509) bekräftades fjolårets rapport om överlevnadsvinst i levercancer efter behandling med sorafenib. Årets studie, som genomförts enbart på asiatiska patienter, redovisade en medianöverlevnad på 6,2 respektive 4,1 månader i sorafenib- och kontrollgruppen.

MTOR-HÄMMAREN RAD001

mTOR är ett enzym som ingår i de signalvägar som aktiveras av tillväxtfaktorer och tyrosinkinaser. Detta enzym är också viktigt för immunceller, och blockering av mTOR är orsaken till

att rapamycin ger immunsuppression. mTOR verkar nedströms flera signalproteiner, till exempel PTEN, RAS och PI3-kinas, och det har därför föreslagits att tumörer som har mutationer i dessa enzymer skulle vara speciellt känsliga för mTOR-hämmare.

Dessa har också föreslagits ha en roll som inhibitorer av kärlbildning genom att kontrollera uttrycket av den pro-angiogena transkriptionsfaktorn HIF1-alfa. Flera mTOR-hämmare som utgör modifierade varianter av rapamycin är under klinisk utveckling för behandling av tumörsjukdomar.

De tre besläktade substanser som nått längst i utvecklingen är temsirolimus, everolimus och deforolimus. Baserat på en positiv fas III-studie i njurcancer blev temsirolimus (CCI-779/Torisel) 2007 den första godkända mTOR-hämmaren. På årets ASCO presenterades den andra positiva fas III-studien med en mTOR-hämmare. I detta fall prövades effekten av everolimus (RAD001) i njurcancerpatienter som utvecklat resistens mot sunitinib eller sorafenib (abstrakt 5026). I jämförelse med placebo-behandling synetes en förlängning av PFS från 1,9 till 4 månader.

Fas II-studier med mTOR-hämmare har också visat lovande effekter av dessa läkemedel i andra tumörformer. Höga

svarsfrekvenser har setts vid till exempel endometrie- och neuroendokrina tumörer.

NYTTAN AV EGFR-ANTIKROPPAR

Parallellt med introduktionen av de nya cancerläkemedlen har ett ökande intresse riktats mot att bättre förstå vad som bestämmer känslighet och resistens. En viktig drivkraft för denna process har varit strävan att öka kostnadseffektiviteten i behandlingen. Eftersom de biologiska verkningsmekanismerna är relativt väl kända, har det också funnits skäl att tro att den molekylära basen för resistens och känslighet kan identifieras.

Angående tumöregenskaper som bestämmer känslighet för de nya läkemedel, som verkar genom att blockera de maligna cellernas tillväxt, har två huvudbegrepp etablerats (figur 1). För det första råder samstämmighet om att bäst effekt är att vänta i de fall där målproteinet förekommer i överaktiv form efter amplifiering, punktmutationer eller translokationer.

Vidare tyder också mer och mer data på att mutationer i signalproteiner nedströms ger upphov till låg eller ingen känslighet för läkemedel riktade mot tillväxtfaktorreceptorer. Detta är biologiskt rimligt, eftersom växten av tumörceller då drivs av dessa signalproteiner

och följaktligen är oberoende av de receptorer som blockeras av läkemedlen (figur 1).

På årets ASCO presenterades en serie stora markörstudier som kan väntas ha direkt effekt på det kliniska bruket av EGF-receptorantikroppen cetuximab vid kolorektalcancer. Huvudbudskapet från abstrakt 2, 4000 och 4001 var att denna behandling saknar nytta hos den grupp av patienter som har muterat RAS i sina tumörer, och att RAS-diagnostik därför ska föregå behandling.

Dessa tre studier redovisade ett samband mellan RAS-status och överlevnad från randomiserade studier där cetuximab prövats som första linjens behandling (abstrakt 2; CRYSTALstudien och abstrakt 4000; OPUSstudien) eller i senare stadier (abstrakt 4001; EVERESTstudien).

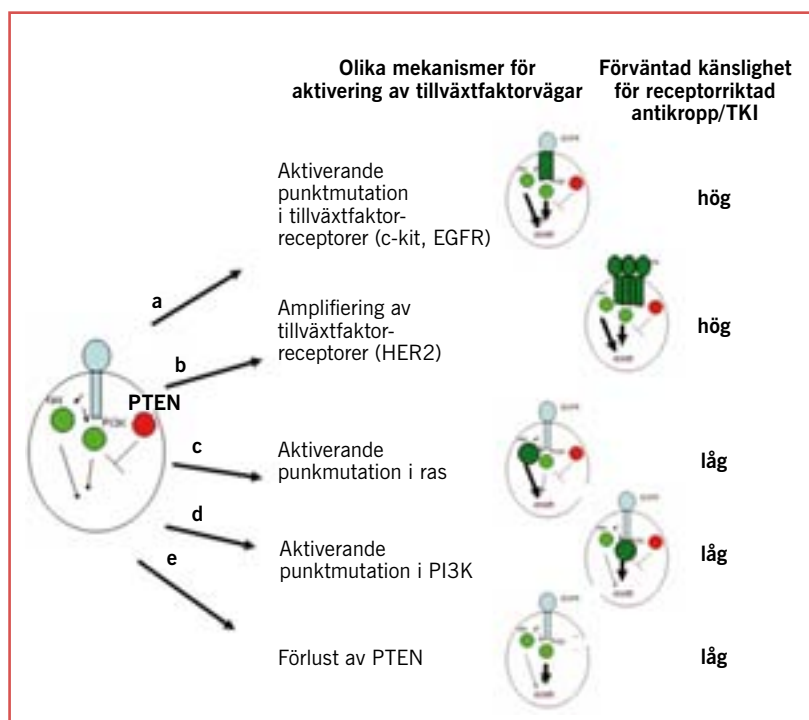
SAMSTÄMMIGA RESULTAT

Resultaten var samstämmiga på så sätt att ingen nytta sågs hos patienter med muterat RAS. Studier gav också en relativt enhetlig bild av att RAS-mutationer förekommer i cirka 30–40 procent av kolorektaltumörer. I diskussionerna av dessa studier hänvisades också till liknande fynd som nyligen publicerats vid analyser av kopplingen mellan RAS-status och känslighet för en annan EGFR-antikropp; panitumumab¹.

Även denna studie visade att panitumumabs effekter vid andra och tredje linjens behandling var begränsade till de patienter som saknade RAS-mutationer. Tillsammans har dessa fynd alltså lett till att det nu finns indikationer för två olika EGF-receptorhämmare som båda kräver tillgång till RAS-diagnostik. En utmaning väntar alltså patologkliniker, som kommer att få uppgiften att etablera standardiserade metoder för denna analys. Förhoppningsvis kommer det nätverk av molekylärpatologer som redan etablerats i Sverige att utgöra en stark och produktiv kraft i denna process.

En annan markör som flitigt nämndes var PTEN, som är en tumörsuppressor (figur 1). Data från modellsystem har visat att förlust av PTEN leder till att tumörceller blir tillväxtfaktorberoende. Senaste året har också några kliniska studier publicerats som visar att förlust av PTEN leder till minskad känslighet för trastuzumab i bröstcancer liksom en

SAMBAND MELLAN OLIKA ONKOGENA MEKANISMER OCH KÄNSLIGHET FÖR TILLVÄXTFAKTORRIKTADE TERAPIER



Figur 1. Aktivering av tillväxtfaktorvägar är vanligt i solida tumörer. Detta kan ske till exempel genom aktivering av receptortyrosinkinaser som c-kit, HER2 eller EGF-receptorn (a, b), aktivering av nedströms stimulerande signalproteiner som RAS och PI3K (c, d) eller förlust av inhibitoriska signalproteiner som PTEN (e). Aktivering av signalproteiner kan ske genom punktmutationer (a, c, d) eller amplifiering (b). Förlust av inhibitoriska komponenter orsakas av till exempel punktmutationer, deletioner eller epigenetiska förändringar (e). I de fall där aktivering skett på receptornivå (a, b) har receptorriktade läkemedel viss effekt genom att de förmår blockera den komponent som driver celledelningssignalerna. När celler i stället drivs av förändringar i signalvägar nedströms (c, d, e) förmår inte receptorriktade läkemedel att blockera de överaktiva celledelnings-signalerna eftersom dessa signaler är oberoende av receptoraktivitet.

minskad känslighet för EGFR-blockerare i bröstcancer^{2,3,4}.

Dessa fynd fick vidare stöd i en studie som analyserat kopplingen mellan PTEN-status och cetuximabkänslighet hos 55 patienter (abstrakt 4003). Gennomsnittstiden till progression var cirka 30 procent kortare hos dem som förlorat PTEN. En viktig komponent i denna studie var att PTEN-status bestämdes på metastaser, eftersom stor diskrepans förelåg mellan PTEN-status i primärtumör och metastas.

KOMBINATIONSBEHANDLINGAR

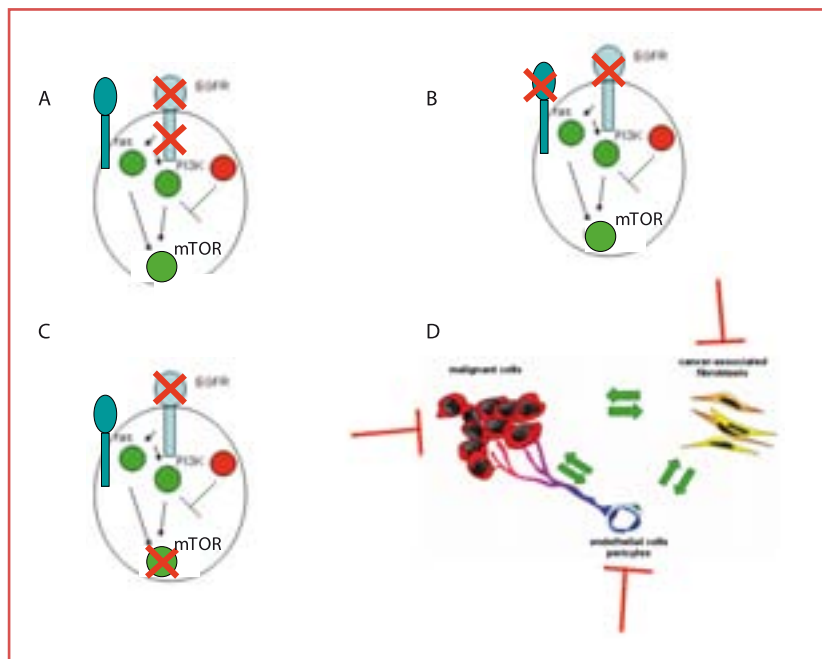
Stora förhoppningar har knutits till kombinationsbehandlingar med olika målriktade läkemedel. Några kombinationer med olika biologiska principer, som alla har visst stöd från prekliniska modeller, är redovisade i figur 2.

Två fas III-studier med kombinationer av bevacizumab och EGF-receptor-

hämmare, och flera randomiserade fas II-studier med andra kombinationer väckte därför nyfikenhet och intresse bland årets abstrakt. CAIRO-studien (abstrakt LBA 4011) undersökte effekten i avancerad kolorektalcancer av EGFR-antikroppen cetuximab som tillägg till en behandling med capecitabin, oxaliplatin och bevacizumab. Resultaten för responsfrekvens och medianöverlevnad var närmast identiska mellan grupperna, medan PFS var cirka en månad sämre med tillägg av cetuximab.

Den andra fas III-studien undersökte effekten av bevacizumab och EGFR-hämmaren erlotinib i pankreascancer (abstrakt 4507). Tillägg av bevacizumab till den tidigare prövade kombinationen erlotinib/gemcitabin förmådde inte ge signifikant överlevnadsvinst, även om en vinst på en månad noterades i PFS. Liknande resultat redovisades också från en randomiserad fas II-studie som jämförde

EXEMPEL PÅ KOMBINATIONSBEHANDLINGAR



Figur 2. Kombinationsbehandlingar kan vara exklusivt riktade mot tumörcellen (a-c) eller eftersträva blockering av olika celltyper i tumören (d). Bland den förra kategorin finns som i (a) exempel med kombination av HER2-riktad antikropp (trastuzumab) och EGFR/HER-riktad småmolekyl (lapatinib). En annan variant (b) är att kombinera läkemedel riktade mot två olika celltyper, som IGF-1-receptorn och HER2. Vidare prövas kombinationer (c) där en receptorblokerare, som trastuzumab, kombineras med inhibitorer av signalvägar nedströms, som mTOR-hämmarna everolimus och temsirolimus. Som exempel på strategier som riktar in sig på olika celltyper i tumören (d) kan nämnas kombinationen av EGFR-antikroppen cetuximab och den VEGF-riktade bevacizumab. Sannolikt erhålls de terapeutiska effekterna av sorafenib och sunitinib, som båda blockerar ett relativt brett spektrum av kinaser, genom en kombination av de mekanismer som illustreras i a-d.

effekten av cetuximab eller erlotinib som tillägg till gemcitabin och bevacizumab (abstrakt 4502).

Säkert var många besvikna över resultaten från dessa första fas III-studier där den biologiskt rimliga kombinationen av antiangiogen behandling med bevacizumab och blockering av EGF-receptorn prövats. Kanske kan dock dessa kombinationer visa bättre effekt i andra tumörtyper.

Fas III-studier i lungcancer med liknande kombinationer är initierade och resultat väntas inom ett till två år. Det är också tänkbart att bättre resultat kan komma att erhållas efter ett markörbaserat och mer rationellt urval av patienter för behandling. Effekten av kombinationer med trastuzumab och andra målriktade läkemedel redovisades också i en serie bröstcancerstudier.

I tre studier, som alla innefattade trastuzumabresistenta fall, prövades effekten av trastuzumab tillsammans med antingen mTOR-hämmaren everolimus

(RAD001), EGFR/HER-hämmaren lapatinib eller den nya HER2-antikroppen pertuzumab (abstrakterna 1003, 1015 och 1026). Effektdata är hittills mycket tidiga, men samtliga rapporter redovisar responser efter kombinationsbehandling.

Sannolikt kommer dessa studier att utvecklas. Givet de olika verkningsmekanismerna för everolimus, lapatinib och pertuzumab ter det sig också sannolikt att nyttan av dessa tillägg kommer att skilja sig åt mellan patientgrupper, beroende på den underliggande resistensmekanismen.

Efter årets resultat finns nu alltså positiva fas III-studier med fem olika substanser i njurcancer – sorafenib, sunitinib, bevacizumab, everolimus och temsirolimus.

Kombinationsstudier har redan startats. Bland annat redovisades en fas II-studie med everolimus och bevacizumab som rapporterade imponerande siffror med uppmot 90 procent stabil sjukdom

eller respons i en blandad population av tidigare behandlade och obehandlade patienter (abstrakt 5010).

Vid sidan om effektdata kommer uppenbarligen också biverkningsprofiler att bli viktiga för dessa kombinationers utveckling.

Bland nya tyrosinkinashämmare och antikroppar diskuterades bland annat en serie IGF-1-receptorantikroppar som nu nått fas II-nivå efter att ha visat effekt i bland annat sarkom och lungcancer (exempelvis abstrakt 8000, 8015, 10501).

Andra tyrosinkinaser som är föremål för läkemedelsutveckling är de två receptorerna MET och RET. Den sistnämnda är ofta muterad och aktiverad i medullär tyreoidcancer. Tidiga studier med en kombinerad MET/RET-hämmare, XL184, visade viss aktivitet i denna sjukdom (abstrakt 3522). Bland de signalproteiner som är aktiverade av tyrosinkinaser har hittills endast mTOR etablerat sig som "drug target". Ett annat signalprotein, som ofta är aktiverat genom mutationer i olika solida tumörer, är PI3-kinas (PI3K). Flera PI3K-hämmare har nu passerat preklinisk utveckling och på mötet rapporterades till exempel om fas I-studier av en av dessa substanser, XL765 (abstrakt 3510).

BLANDAT NYTT ATT HOPPAS PÅ

Alla de nya läkemedel som diskuterats ovan har sin utgångspunkt i två grenar av tumörbiologi; tillväxtfaktorsignalering och tumörkärlbildning. Framöver är det sannolikt att läkemedel kommer att dyka upp som har andra biologiska utgångspunkter. Något av detta kunde också skymtas på ASCO, och några exempel ges i detta avslutande stycke.

Störningar i apoptos-signalering är en vanlig egenskap hos tumörer och aktivering av apoptotiska signalvägar eller blockering av antiapoptotiska system ter sig därför som en attraktiv strategi.

En grupp kontrollproteiner i dessa system är "inhibitor of apoptosis proteins" (IAPs). Ett av dessa IAPs heter survivin och är ofta uttryckt i högre nivåer i tumörceller än i normalceller.

Blockering av survivin har därför förväntats kunna inducera tumörcellspecifik apoptosis. Denna idé är nu på väg att testas i kliniska sammanhang genom till exempel bruk av antisense-molekyler

riktade mot survivin (abstrakt 3 519). Växt av primärtumörer och metastaser innefattar båda ett samspel mellan de maligna cellerna och värdmiljön. Följaktligen utgör blockering av detta samspel en terapeutisk möjlighet. Antiangiogen behandling är det bästa exemplet hittills på detta.

En annan variant på detta tema utgör blockering av de osteoklaster som är aktiva vid vissa sarkom och vid benmetastasering. En viktig komponent i spelet i aktivering av osteoklaster är tillväxtfaktorn RANKL. En antikropp mot RANKL, denosumab, finns nu tillgänglig.

På mötet rapporterades om signifikanta effekter av denna antikropp på "giant cell tumors" som är en typ av os-

teolytiska bentumörer (abstrakt 10 500). Prövningar pågår också för att undersöka om denna antikropp har en skyddande effekt mot benmetastasering i bröstcancer.

Defekter i DNA-reparation är en av de mest framträdande egenskaperna hos tumörceller. En ny klass av läkemedel som utnyttjar denna särart hos tumörceller är PARP-inhibitorer. Försök i modellsystem har visat att dessa substanser uppvisar en anmärkningsvärd selektivitet för celler som förlorat tumörsuppressorna BRCA1 eller BRCA2, som båda är inblandade i DNA-reparation. Dessa prekliniska studier är nu på väg att följas upp i kliniska studier. En fas II-studie i bröstcancer är redan initierad, och enligt ett abstrakt på årets möte (ab-

strakt 5 510) kommer även större studier att genomföras på ovarialcancer med förlust av BRCA1 eller BRCA2.

Till sist kan noteras att även viss biologi diskuterades som ännu inte hunnit mogna till läkemedelsutveckling. Några ämnen som där nämndes var tumörstamceller, exploatering av tumörcellers speciella energimetabolism, terapier riktade mot tumörstroma och möjligheter att utnyttja tumörcellers anpassning till hypoxi.

Kanske kan något verkningsfullt växa ur detta.

Referenser

1. Amado et al. JCO, 2008
2. Nagata, Cancer Cell 2004
3. Bernards, Cancer Cell 2007
4. Frattini, Br J Cancer 2007

ARNE ÖSTMAN, PROFESSOR, CANCER CENTRUM KAROLINSKA INSTITUTET, SOLNA



multiferon®

human leukocyte interferon-alpha

Six α -subtypes in play

- Sex interferon α -subtyper: $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 8$, $\alpha 10$, $\alpha 14$, $\alpha 21$ ¹
- Potential för synergier mellan flera subtyper^{2,3}
- Låg risk för resistensutveckling^{3,4}
- Nu som förfylld spruta med reducerad nåldiameter och specialslipning för optimal hudpenetration och minskad smärta

Multiferon® humant leukocyt interferon-alfa.

Indikationer: Malignt melanom: Adjuvant behandling av högriskpatienter med kutant melanom, stadium IIb-III, efter initialt 2 cykler av dacarbacin (DTIC). Andra indikationer: Behandling av patienter, som initialt svarat på behandling med rekombinant interferon-alfa men uppvisar terapivikt, sannolikt orsakad av neutraliserande antikroppar.

För fullständig information samt priser och förpackningsstorlekar se www.fass.se. Senaste översynen av informationen 2008-01-30.

Referenser: 1. Stadler, R., et al. Acta Oncologica 2006;45:389-399. 2. Yamamoto, S., et al. Hepatology Research. 2002;24:99-106. 3. Ruuth et al, Anticancer research 2007;27:2109-2114. 4. Santantonio T et al. Journal of Hepatology 2006;45:758-761.



SWEDISH ORPHAN
INTERNATIONAL

Drottninggatan 98, 111 60 STOCKHOLM
Tel: 08-412 98 00, www.swedishorphan.com

Biologiska markörer och molecular imaging

BIOLOGISKA MARKÖRER MÅSTE UTVECKLAS

De nya målriktade terapierna ställer krav på utveckling av nya känsliga detektions- och uppföljningsmetoder. Årets ASCO ifrågasatte de gamla kriterierna på terapisvar. Nya känsliga metoder som biologiska markörer och så kallad "molecular imaging" måste utvecklas. Jose Baselga från Spanien poängterade dock att "biomarkers should not be a fishing expedition". Det är viktigt att definiera typ av markör för tumörtyp och för terapityp och inte använda något brett screeningprogram. Professor Kjell Öberg rapporterar.

Nyttan av att utveckla biologiska markörer är att dels identifiera den optimala biologiska dosen, dels identifiera subpopulationer av tumörer som är känsliga för den insatta terapin. Dessutom skynas processen att ta fram nya droger på och den effektiva substansen kan plockas ut tidigare.

Ur klinisk synpunkt är det också viktigt att ha markörer som påvisar klinisk känslighet, men också resistens. För den som har arbetat med neuroendokrina tumörer låter detta som ljuv musik, eftersom vi på 80-talet började arbeta med biologiska "response-modifiers" som somatostatinanaloger och alfa-interferoner, där traditionella svarskriterier inte kunde göra sig gällande. Inom gruppen neuroendokrina tumörer har vi utvecklat en hel rad biomarkörer som kan följas under terapi och även påvisa såväl terapisvar som resistens.

Det vanligaste är att man kopplar ihop en biomarkör med en cirkulerande peptid eller protein i blodet, men det påpekades att det finns andra biomarkörer som är väl så ändamålsenliga. Hudbiopsi är utmärkt för att påvisa EGF-receptoruttryck. Uttrycket kan följas under

pågående terapi med upprepade hudbiopsier. En annan källa till information är hårfolliklar, som exempelvis visar sig användbara vid terapi med mTOR-inhibitorer som RAD001, där man kan mäta p-AKT i hårfolliklar.

Andra markörer som är viktiga under terapi med mTOR-inhibitorer är p-S6, Ki-67, p-EIFY2. Vid presentationen poängterades att biomarkörer måste vara validerade och kliniskt utvärderade. Man har givit den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA i uppdrag att utveckla dokument för utvärdering av nya biomarkörer. Det finns redan utarbetade instruktioner för användandet av erb-B2/HER2-testning för att selektera patienter för behandling med trastuzumab.

CIRKULERANDE TUMÖRCELLER

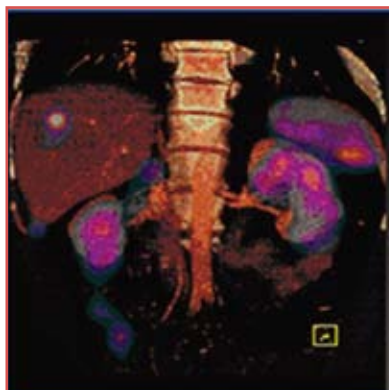
Intressant att notera var att man numera kan isolera, separera och ansamlar cirkulerande tumörceller (CTC:er) som anses representera den så kallade leukemiska fasen av solida tumörer. CTC diskuteras för mer än hundra år sedan, men initiala studier var behäftade med dålig känslighet och otillförlitliga assays.

Påvisande av cirkulerande CTC:er är numera en robust och validerad biomarkör för prognos vid sjukdomar som prostata-, bröst- och koloncancer. Förändringar i antalet CTC:er förutsäger svar på en viss typ av behandling och har potentialen att utgöra en surrogatmarkör för överlevnad. Analys av CTC kan också underlätta utveckling av nya droger i tidig fas genom att erbjuda möjligheter till patientselektion och farmakodynamiska studier. Randomiserade fas III-studier är nu planerade för att prospektivt utvärdera CTC som en potentiell surrogatmarkör för overall survival (OS).

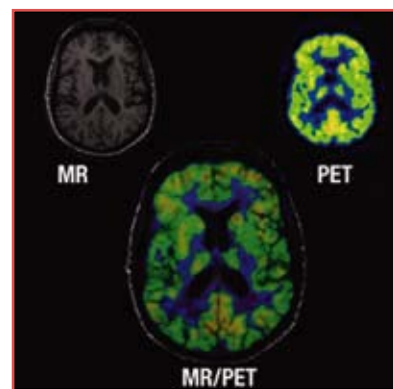
MOLECULAR IMAGING

David Mankoff öppnade en session om molecular imaging med orden "Nu har vi fått verksamma redskap för diagnostik och uppföljning av behandling, vilket dramatiskt kan ändra en patients behandlingsplan". Ett av slagorden under årets ASCO var "Personalized medicine".

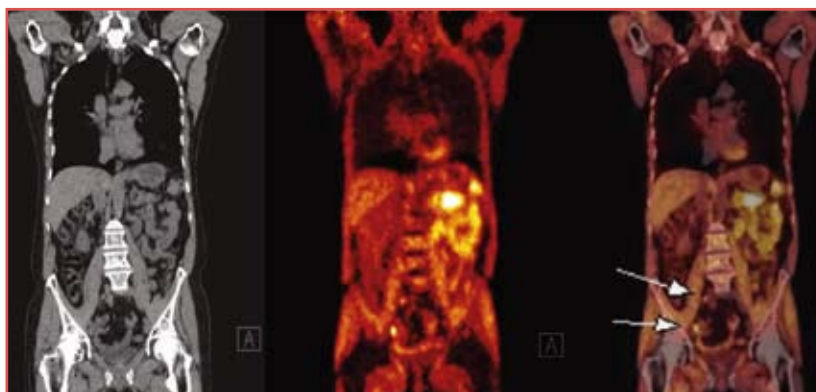
Mankoff menade att om vi skulle komma i närheten av personalized medicine måste vi skaffa oss verksamma verktyg som till exempel molecular imaging, som han också tolkade som en bio-



Figur 1



Figur 2



Figur 3

Biologiska markörer "No fishing expeditions"

- Identifiera optimal biologisk dos.
- Snabba upp och förenkla utveckling av nya läkemedel (Early pick the winner).
- Avslöja känslighet respektive resistens för en viss drog på ett tidigt stadium.

Faktabara 1.

markör. Han poängterade nyttan av metodologin i kliniska studier för att snabbare komma fram till om en drog är aktiv eller inte i en viss tumörform.

Varför är "in vivo imaging" överlägsen andra analytiska metoder? I jämförelse med en histopatologisk undersökning av vävnadsprov erbjuds man i den bara en ögonblicksbild av ett aktuellt tumörförlopp, medan man med in vivo imaging kan följa en tumörfenotyp ut-

veckling i realtid. Han menar att molekylära terapier som nu lanseras för en rad olika cancerformer kräver molekylär diagnostik och där är molecular imaging redan en möjlighet.

Molecular imaging omfattar inte bara positronemissionstomografi (PET) utan även MRI med spektroskopi och nya kontrastmedel. Inom området ultraljud sker en snabb utveckling med ny metodik och nya kontrastmedel. Fortfarande är dock PET-tekniken den mest utvecklade inom de flesta cancerformer och FDG har visat sin potential, såväl i studier av bröstcancer med trastuzumab som vid GIST-tumörer som behandlats med imatinib.

Det poängterades att på många center är FDG/PET en standardmetod vid behandling med de nya målsökande drogerna. Det är dock viktigt att en standardisering sker av PET-tekniken för att möjliggöra jämförelser mellan undersökningar vid olika center.

I dag utförs PET/CT-undersökningar huvudsakligen i samma maskin för att få god anatomisk upplösning (figur 1 och 2). Det senaste är PET/MRI (figur 3). Självt har jag varit inblandad i PET-ut-

veckling sedan mer än 15 år tillbaka, där vi utvecklat specifika "tracers" för neuro-endokrina tumörer. Jag behöver bara nämna ^{11}C -5HTP, liksom ^{68}Ga -DOTA-Octreotate.

I en session kallad "Beyond FDG" påpekades det att PET kan utgöra ett viktigt instrument för att välja ut rätt typ av behandling och utvärdera tidigt svar. Det är viktigt att inse att PET inte bara är en avbildande teknik (som avbildar hela kroppen på en gång), utan i högsta grad påvisar tumörbiologi, biokemi och blodflöde direkt i tumören. Man poängterade även att specifika tracers kan identifiera mål för en viss typ av behandling och även identifiera den typ av behandling som mest troligt kan påverka överlevnaden.

Man gav exempel på några nya tracers som är under utveckling; 18F-fluoroestradiol (FES) är utvecklad för att mäta östrogenreceptoruttrycket i bröstcancer. Den har en känslighet som gör att den kan detektera receptoruttryck med känsligheten 1 nM. Fördelen förutom den höga känsligheten är också att den detekterar uttryck av receptorer utan att störa dess konfiguration.

En annan tracer som används vid prostatacancer är ^{18}F -fluor-dehydrotestosteron (FDHT) som anses ha hög känslighet och även kan detektera så kallade hormonrefraktära prostatacancer på ett tidigt stadium. ^{68}Ga -DOTA (T_{ab})²-trastuzumab används för att påvisa uttryck av HER2. Denna isotop kommer att evalueras i större bröstcancerstudier.

Molecular Imaging – PET

- Indikera val av cancerterapi.
- Cancerfenotyp kan avbildas i nanomolär koncentration direkt i patienten.
- Karakterisera in vivo tumörbiologin.
- Identifiera mål som förutsäger tumorsvar (exempelvis receptor).
- Påvisa tidigt tumorsvar av en terapi.
- Påvisa resistensfaktorer som KRAS-mutation eller hypoxi.

Faktaruta 2.

För att detektera tumörhypoxi, vilket är ett resistensfenomen hos många cancer, har man utvecklat PET med ^{18}F -fluoromisonidazole (FMISO), en diffunderbar molekyl som fångas upp i vävnaden i frånvaro av O_2 , vilket ger en bild av regional hypoxi. Om man kombinerar FDG/PET med FMISO/PET, vilket kan göras samma dag, får man en uppfattning av aktuell tumörstorlek, men också information om områden med nedsatt syrgastrick. Detta leder till möjligheten att sätta in alternativ behandling.

Att mäta proliferation hos tumörer direkt in vivo har varit en länge närdröm och man har använt sig av ^{14}C -märkt tymidin, exempelvis vid behandling med ^3FU .

Numera har man utvecklat en analog till tymidin, FLT, vilken inte degraderas på samma snabba sätt. Man kan därför direkt i tumören studera proliferation och få en snabb uppfattning om en viss behandlingseffekt. Vidare kan man nu också studera apoptos genom en tracer som heter TC99m annexin V. Toxicitet av insatt terapi kan övervakas, exempelvis hjärttoxicitet av trastuzumab med ^{89}Zr -trastuzumab som tracer.

SAMMANFATTNING

Sammanfattningsvis kan sägas att PET-tekniken inte enbart är en avbildande teknik utan att den dynamiskt i realtid kan visualisera aktuell tumörstatus, inklusive proliferation, apoptos och blodflöde. Det sistnämnda inte minst viktigt med användande av nya antiangiogena substanser.

Undertecknad, som har följt ASCO under några år, noterar att diskussioner om alternativa utvärderingsmetoder av tumorsvar har ökat för varje år. RECIST-kriterier räcker inte längre. I år har flera sessioner, där molecular imaging diskuterades i relation till specifika tumörgrupper, givit en indikator på att biologiska markörer och molecular imaging kommer att spela en allt större roll i den framtida handläggningen av olika cancer.

KJELL ÖBERG, PROFESSOR, KLINIKEN FÖR ENDOKRIN ONKOLOGI, AKADEMISKA SJUKHUSET, UPPSALA





Förläng nyttan av endokrin terapi

Faslodex –

- endokrin verkningsmekanism – det första rena antiöstrogenet¹
- för patienter som progredierar på endokrin behandling
- injektion en gång per månad garanterar god compliance

Faslodex är ett rent antiöstrogen som nedreglerar östrogenreceptorn. Faslodex har god effekt när tamoxifen inte längre är verksamt. Kvinnan erbjuds en behandling som tolereras väl². Faslodex kan således förlänga nyttan av endokrin behandling vid avancerad bröstcancer.

Flera goda skäl att använda Faslodex

- Kvinnor som progredierar på tamoxifen ges möjlighet att få en effektiv endokrin behandling².
- Kvinnor som tidigare behandlats med endokrin behandling ges ytterligare en möjlighet till respons.
- Vid tumörer som är känsliga för låga nivåer av östrogen
 - Faslodex har ingen östrogenagonistisk effekt.

FASLODEX[®]
fulvestrant

– förläng nyttan av endokrin terapi

Referens: 1. Jordan V C et al. The Breast 2003;12:432-41. 2. Robertson J et al. Cancer 2003;98:229-38. **Faslodex[®] Rx (EF) (fulvestrant) SPC 2006-10-20.** Antiöstrogen, ATC-kod LO2BA03. 250mg/5 ml injektionsvätska, lösning. **Indikation:** Behandling av postmenopausala kvinnor med östrogenreceptorpositiv lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer vid återfall under eller efter adjuvant antiöstrogenbehandling eller vid sjukdomsprogression under behandling med antiöstrogen. **Försiktighet** bör iaktas vid användning till patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion och till patienter med svårt nedsatt njurfunktion, samt till patienter med känd blödningsrubbnings eller trombocytopeni eller patienter som använder antikoagulantia (p g a administreringsättet). **Kontraindicerat** vid svår leverfunktionsnedsättning.

För information om kontraindikationer, försiktighet, biverkningar, pris och dosering se www.fass.se

AstraZeneca Sverige AB. Terapiområde onkologi. 151 85 Södertälje. Telefon 08-553 260 00

Bröstcancer

TILLÄGG AV ZOLEDRONSYRA FÖRBÄTTRAR ÖVERLEVNADEN DRAMATISKT

Tillägget av zoledronsyra två gånger per år till redan insatt hormonbehandling förbättrade signifikant sjukdomsfri överlevnad med 36 procent. Det visar den österrikiska adjuvanta hormonstudien ASBCSG-12. Att uppnå en sådan effekt med en nästintill biverkningsfri behandling som ges två gånger om året är remarkabelt! Spännande kombinationer av målrikta droger kan betyda att man kan avstå från cytostatika för vissa patienter. Här följer lite axplock från bröstcancer-symposierna sammanställt av överläkare **Elisabet Lidbrink**.

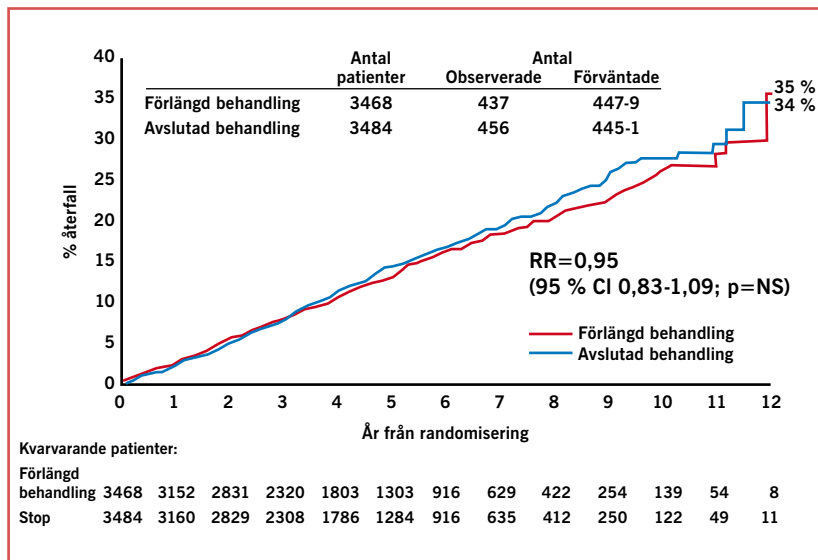
Är det värt den ökade risken för uterus-cancer och andra biverkningar att medicinerar med tamoxifen i sammanlagt tio år? Den randomiserade Attom-studien (abstrakt 513) omfattar 6 934 kvinnor varav hälften avslutade behandlingen efter fem år enligt nuvarande riktlinjer och de resterande fortsatt med tamoxifen efter fem år.

Rationalen för studien är vetenskapen om att många kvinnor får återfall även efter fem och till och med efter tio år. Förväntad effekt av förlängd hormonbehandling är cirka två procents förbättrad överlevnad och för att man ska ha möjlighet att hitta någon skillnad måste kvinnorna följas i 15 år.

En stor miss i den här engelska studien är att så många som 60 procent av tumörerna var otestade avseende hormonreceptorstatus. Detta innebär sannolikt att cirka 15 procent av tumörerna var hormonreceptornegativa, vilket medför att det sker en underestimering av den sanna effekten hos hormonreceptorpositiva. Om man räknar med 80 procents följsamhet och att 85 procent av tumörerna är receptorpositiva uppnår man bara cirka 68 procent av den sanna effekten av fem års extra tamoxifenbehandling.

Efter en uppföljningstid på drygt fyra år i median fann man färre återfall med förlängd behandling, 415 versus 442

ÅTERFALL I BRÖSTCANCER, JÄMFÖRELSE MELLAN TIO OCH FEM ÅRS BEHANDLING MED TAMOXIFEN



Figur 1. Efter Gray RG et al.

(RR=0,94, CI 0,81–1,09, p=0,4), således ingen signifikant skillnad. Överlevnadsdata var inte mogna för presentation ännu. Risken för endometrie-cancer var fördubblad med den förlängda behandlingen. Man hade också gjort en analys av ett större material där Attomstudien slagits ihop med liknande studier, bland annat ATLAS-studien, och då fann man en starkare indikation på att det förelåg en minskad risk för återfall med längre hormonbehandling.

Sammanfattningsvis kan man säga att man ännu inte kan rekommendera tio års behandling med tamoxifen utanför studier. Man måste tålmodigt följa kvinnorna och vänta på säkra data, framför allt avseende överlevnad (figur 1).

RISKEN ATT DÖ MINSKADE

Zoledronsyra minskar risken för återfall i bröstcancer. Michael Gnant från Wien presenterade ASBCSG-12-studien som nu har en median uppföljningstid på fem år (abstrakt LBA 4). 1 803 premenopausala kvinnor med hormonreceptorpositiv bröstcancer stadium I och II deltog, alla fick goserelin för att hämma äggstocks-funktionen under tre år. Därefter randomiserades de i fyra likvärdiga grupper som alla fick tre års behandling. Två av grupperna fick tamoxifen, en med zoledronsyra två gånger per år och en utan. De två andra grupperna fick anastrozol, en med zoledronsyra två gånger per år och en utan.

Studiens primära endpoint var sjukdomsfri överlevnad (DFS) och sekundära endpoints var återfallsfri överlevnad (RFS), allmän överlevnad (OS) och säkerhetsdata. Dessutom monitorerades benmetastastfri överlevnad.

Studien rekryterade deltagare från 1999 till 2006 och i mars 2008 hade 137 händelser inträffat och 42 dödsfall skett. Kanske något förvånande fanns det ingen skillnad i DFS mellan tamoxifen och anastrozol. En trolig förklaring är nog att goserelin i sig själv är en kraftfull behandling och studien är underdimension-

nerad för att besvara frågan om anastrozols eventuella överlägsenhet över tamoxifen. Zoledronsyra minskade signifikant risken för återfall (DFS) med 36 procent (HR=0,64, p=0,01) (figur 2).

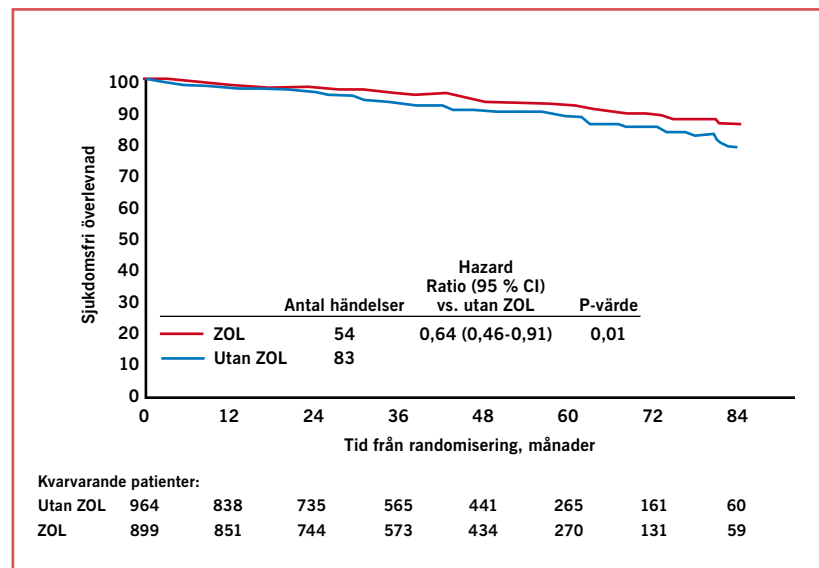
Mycket intressant var att alla typer av händelser, som död, kontralateral bröstcancer, fjärrmetastaser, andra primärtumörer och lokoregionala återfall, minskade hos de zoledronatbehandlade kvinnorna. Att effekten av zoledronsyra blivit så påtaglig kan bero på flera saker; zoledronsyra har antiangiogen effekt, minskar cancer-cellsinvasion, minskar "homing" (att cancer-cellerna slår sig ner i mörget), hindrar att tumör-cellerna fäster vid ben och minskar benresorption.

RFS minskade signifikant med 35 procent till förmån för zoledronat. Ingen statistisk säkerställd skillnad sågs avseende OS i grupperna. Inga svåra biverkningar uppträdde, framför allt inte bennekros eller njursvikt.

Innan man börjar behandla alla premenopausala bröstcanceropererade kvinnor med zoledronsyra bör man invänta mer resultat av liknande studier, som Big 1-04-Azure-studien, som troligen kommer att presenteras i år i San Antonio.

Zoledronsyra var tredje månad minskar risken för benförlust hos kvinnor som är premenopausala och som får adjuvant kemoterapi i CALGB 70809-studien (abstrakt 512). Risken för osteoporos är större för premenopausala kvinnor

PRIMÄR ENDPOINT: SJUKDOMSFRI ÖVERLEVNA



Figur 2. Zoledronsyra minskar risken för återfall (DFS) signifikant jämfört med endokrin terapi enbart. Efter Gnant M et al.

som får adjuvant kemoterapi än för dem som går in i klimakteriet på ett naturligt sätt och för de postmenopausala kvinnor som står på aromatashämmare.

I studien jämförde man tidig insättning av zoledronsyra senast tre månader efter start av kemoterapi, med insättning ett år efter avslutad kemoterapi. 38 procent av kvinnorna var postmenopausala ett år efter kemoterapi och ingick i studien, 81 kvinnor randomiserades till tidig behandling och 85 fick behandling efter ett år, det vill säga studiens slut. De som fått zoledronsyra tidigt uppvisade signifikant bättre bentäthet efter ett år (i medel en uppgång på 2,6 standarddeviationer) jämfört med dem som inte fick behandling (i medel en nedgång på 6,4 standarddeviationer, $p < 0,0001$). En av kvinnorna fick miss-tänkt bennekros i käkbenet. Det hände efter två doser zoledronsyra och efter trauma mot käken.

ADJUVANT KEMOTERAPISTUDIE

En stor välgjord adjuvant kemoterapistudie, Tango (abstrakt 506), från Storbritannien som omfattar 3 052 kvinnor med högrisk bröstcancer som randomiserats mellan EC (epirubicin/cyklofosfamid) följt av T (docetaxel) och EC följt av T+G (gemcitabin) visade att tillägget av gemcitabin inte innebar någon som helst fördel för DFS eller OS.

En tidigare liknande studie, men med spridd sjukdom (O Shaunessy), visade på klinisk nytta av gemcitabintillägget, men eftersom Tangostudien visade så klart negativa resultat lär inte den behandlingen ha någon framtid. Det är viktigt att också negativa studier presenteras på en stor konferens så att kunskapen om en onödig behandling sprids och kvinnor besparas överbehandling.

En annan negativ studie som presenterades var Calgb/CTSU-49907-studien (abstrakt 507). Ett lovligt försök att hitta en fungerande enkel behandling till äldre kvinnor som är i behov av adjuvant kemoterapi. Mer än 600 kvinnor över 65 år deltog i studien och randomiserades till antingen standardbehandling i form av CMF (cyklofosfamid, metotrexat, 5Fu) sex cykler eller AC adriamycin/cyklofosfamid) fyra cykler. Experimentbehandlingens bestod av capecitabin sex cykler.

Studien avbröts efter att det blivit uppenbart att capecitabinbehandlingen var sämre än standardbehandling. AC eller CMF var överlägsen capecitabin, både avseende återfallsfri överlevnad och allmän överlevnad. En oplanerad subgruppsanalys visade att nyttan av AC eller CMF var störst för de receptornegativa tumörerna.

Är det rimligt att behandla körtelnegativ bröstcancer med docetaxel? Enligt Sveriges nationella riktlinjer är taxanbehandling bara rekommenderad för körtelpositiv bröstcancer. I GEICAM 9805-studien (abstrakt 542) där 1 059 kvinnor med högrisk körtelnegativ bröstcancer ingick fann man att TAC (docetaxel, adriamycin och cyklofosfamid) var associerad med en signifikant förbättring av DFS jämfört med FAC (fluorouracil, adriamycin och cyklofosfamid) (HR=0,67, 95 procent CI 0,48–0,94, $p=0,0181$). En förutsättning för att kunna ge TAC är dock att man stöttar mårngen med granulocyststimulerande faktor, annars får 25 procent av patienterna neutropen feber.

ASCO:s nya riktlinjer för att motverka tromboembolisk sjukdom hos cancerpatienter

Följande patienter rekommenderas profylaktisk trombosbehandling:

- Alla som har cancer och vårdas på sjukhus
- Alla som har cancer och som ska opereras
- Alla cancerpatienter som haft återkommande trombos

ANTRACYKLINBEHANDLING

Har antracyklinerna fortfarande en plats i den adjuvanta behandlingen av bröstcancer? Karen Gelmon, Angelo di Levi och Eric Winer försökte bringa klarhet i frågan. Fyra fallbeskrivningar presenterades och auditoriet tillfrågades om sin åsikt visavi antracyklinbehandling. Åsikterna om de aktuella kvinnorna skulle ha antracykliner eller inte gick helt isär. Gelmon gjorde en historisk tillbakablick över antracyklinernas frammarsch genom åren. Det finns en uppsjö av olika regimer med antracykliner som försvårar jämförelserna. Det vi tror i dag kan vara fel i morgon (faktaruta 1).

Att CMF numera är en bortglömd regim ifrågasätts knappast, men bör man helt övergå till taxanbaserad terapi?

Taxanbehandling singel eller i olika kombinationer har i flera studier visat sig överlägsen gängse antracyklinkombinationer. Både ER⁺ och ER⁻ har signifikant nytta av taxanterapi.

I Oxford overview, tio års uppföljning, var risken för återfall i absoluta tal 5,1 procent lägre för ER⁺ och 5,7 procent lägre för ER⁻. Äldre kvinnor har också signifikant nytta av taxanbaserad terapi (US Oncology 9735). I samma studie fann man att DFS förbättrades för både HER2-positiva och negativa tumörer med taxanbehandling, jämfört med antracyklinbaserad behandling.

Angelo di Levi fördjupade sig i topisomeras II:s betydelse för antracyklinbehandlingens effekt. Topo II alfa är ett nyckelenzym för DNA-replikation. Analys av topo II alfagen och protein är komplicerad men är av vikt för bedömning av känsligheten för antracykliner. Topo II-genamplifikation ses sällan hos HER2-negativa tumörer.

CYTOSTATIKABEHANDLINGENS UTVECKLING FRÅN ÅR 1975 TILL 2008

1970-talet CMF

1980-talet AC, FAC

1990-talet Tredje generationens egimer: FEC, dosfrågor, sekventiella taxaner, kombinationer med taxaner. Vilken taxan? Vilket schema?

2000-talet Prediktiv era: trastuzumab tillägg, vilka ER⁺-tumörer ska ha tillägg med kemo? Är antracykliner nödvändiga?

Se KLL i ett helt nytt ljus...

MabCampath nu godkänt för första linjens behandling vid B-KLL



MabCampath indikation

För behandling av patienter med kronisk lymfatisk leukemi av B-cellstyp (B-KLL) för vilka kombinationen fludarabin och annan kemoterapi inte är lämplig.

MabCampath® (alemtuzumab) Rx

Koncentrat till infusionsvätska, lösning 30 mg/ml. Monoklonal antikropp. Indikation: MabCampath är indicerat för behandling av patienter med kronisk lymfatisk leukemi av B-cellstyp (B-KLL) för vilka behandling med kombinationen fludarabin och annan kemoterapi inte är lämplig. Kontra-indikation: Överkänslighetsreaktion eller anafylaktisk reaktion mot alemtuzumab, murina proteiner eller något av hjälpämnen; patienter med aktiva systemiska infektioner; HIV-infektion; pågående sekundära maligniteter; graviditet och amning. För övrig information, inklusive varningar, pris och villkor i förmånssystemet, se www.fass.se. Materialet granskat januari 2008.



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Bayer AB Box 606, 169 26 Solna. Tfn: +46 8 580 223 00, fax: +46 8 580 223 92.

MabCampath®
Alemtuzumab
illuminating possibilities

RIKTLINJER FÖR VILKA TUMÖRMARKÖRER MAN SKA ANVÄNDA VID BRÖSTCANCER

Bröstcancertyp	Tumörmarkör
Nydiagnostiserad bröstcancer	HER2 och ER/PgR
Metastatisk bröstcancer	HER2 och ER/PgR, för monitorering under behandling; CA 15-3, CA27.29, CEA (dessa tre ska ej användas ensamma)
Nydiagnostiserad ER och PgR-positiv och lymfkörtelnegativ bröstcancer	Oncotype DX, uPA, PAI-1 test
Nydiagnostiserad ER och PgR-negativ och lymfkörtelnegativ bröstcancer	uPA, PAI-1 test
Återfall av primär invasiv bröstcancer	HER2

Tabell 1.

I trippelnegativa tumörer hos BRCA I-positiva patienter kan antracyklinerna vara effektiva. Prekliniska data visar att BRCA I- och II-celler är särskilt känsliga för topo II-hämmare. HER2-negativa tumörer är mycket heterogena. En del patienter med HER2-negativa tumörer kan förväntas svara bra på antracyklinbehandling.

Hyperproliferation leder till överuttryck av topo II alfa-protein oavsett topo II-genstatus. Topo II alfa-proteinnivåer kan möjligen vara den bästa responsprediktorn för antracyklinskänslighet oavsett HER2 och topo II genstatus.

Ett riktigt pålitligt test för analys av topo II alfa-protein saknas i dagens läge, även om Di Levi ansåg att VERA tag assay var en tämligen säker metod att mäta proteinet med. BRCA I/II-tumörer som överuttrycker topo II alfa-protein är troligen extra känsliga för antracyklinbehandling. Slutsatsen från symposiet blev att det ännu inte är dags att sluta behandla med antracyklinerna men att större ansträngningar bör göras för att selektera fram de rätta tumörerna för behandling.

I samma symposium rapporterade Eric Winer om antracyklinernas biverkningar, speciellt hjärttoxicitet. En genomgång av mer än 43 000 kvinnor 66–80 år gamla med bröstcancer i stadium II–III (SEER medicare data) visade att endast 20 procent fick kemoterapi varav 11 procent antracyklinbaserad terapi och 9 procent annan kemoterapi. Efter fem år var incidensen av hjärtsvikt 15 procent (ingen kemo), 18 procent (icke antracyklinbaserad), respektive 19 procent (antracyklinbaserad). Efter tio år var motsvarande siffror 29, 32 respektive 38 procent. Det finns en klar

trend att äldre och tidigare hjärtsjuka kvinnor inte erbjuds antracyklinbehandling, även om deras tumörer motiverar en sådan behandling. Leukemi drabbar cirka 1 på 200 efter sedvanlig antracyklinbehandling.

UPPDATERADE RIKTLINJER

Hur pålitliga är markörer för att förutsäga och utvärdera respons av terapi för bröstcancer? Daniel D Hayes är ordförande i kommittén som ställer upp riktlinjer för vilka tumörmarkörer man ska använda. En uppdaterad version av riktlinjerna presenteras i tabell 1.

Ett exempel på användning av schemat: Den nya prediktiva markören Oncotype DX är en genexpressionsanalys med multiparametrar som kan användas för att förutsäga återfall hos patienter med körtelnegativ, hormonreceptorpositiv bröstcancer och som erbjuds tamoxifen. Beroende på hur testet utfaller kan man avgöra om patienten bara ska ha tamoxifen eller tillägg av kemoterapi.

Vidare betyder positivt överuttryck av uPA och PAI-1 en två till åtta gånger

högre risk för återfall och död. En körtelnegativ cancer med överuttryck av uPA och PAI-1 bör sannolikt erbjudas kemoterapi. Riktlinjerna gäller för USA och om de kommer att implementeras i Europa är ovisst i dagens läge.

Fish-negativ tumör med polysomi bör ej behandlas med trastuzumab

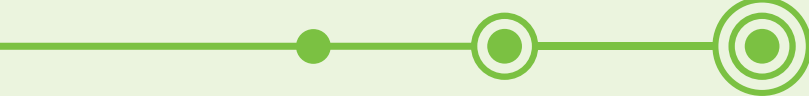
Vad innebär kromosom 17 polysomi vid Fish-negativ bröstcancer för känsligheten för trastuzumab? Polysomi innebär att alla kromosomer finns, några i mer än två exemplar (som trisomi 21 vid Downs syndrom). En ökning av kromosom 17 resulterar i fler genkopior av HER2 utan att amplifiering föreligger och Fishtesten är således negativ.

Den tidigare studien CALGB 9840 visade att Fish-negativa tumörer med kromosom 17 polysomi (>2,2) hade nytta av trastuzumab. RB Livingston redogjorde för den randomiserade fas III pak

ÖVERUTTRYCK AV HER2-PROTEIN I HER2 FISH-NEGATIVA TUMÖRER

Författare (institution)	Total FISH-negativ	IHC3+, %
Ma (Jules Bordet)	453	1,5
Lai (MSKCC)	426	3,5
Present series	406	1,2
Total	1 285	2,1

Tabell 2. Efter Livingston RD et al.



Minst lika effektivt som 5FU.

Men friare.^{1,2}

- ⊙ Vid kolorektalcancer är Xeloda minst lika effektivt som traditionellt 5FU både vid metastaserad sjukdom och som adjuvant behandling.^{3,4}
- ⊙ Vid metastaserad bröstcancer visar Xeloda i kombination med docetaxel en överlevnadsvinst på 3 månader jämfört med enbart docetaxel.⁵
- ⊙ Xeloda ger möjlighet till effektivt resursutnyttjande.¹
- ⊙ Dessutom ger Xeloda din patient ökad frihet. 9 av 10 patienter föredrar nämligen den frihet en peroral behandling ger framför en intravenös, under förutsättning att den är lika effektiv. Och det är den.²



Xeloda[®]
capecitabin
VERKSAM DÄR DET BEHÖVS

Ref. 1) Cassidy J et al, BJC, 2006;94:1122 - 29. 2) Liu G et al, J Clin Oncol 1997;15:110 - 15. 3) Twelves C et al, N Eng J Med 2005; 352:2696-704. 4) van Cutsem E et al, BJC 2004;90:1190-97. 5) O'Shaughnessy J et al; J Clin Oncol 2002;20:2812-23. XELODA är ett peroralt cytostatikum, en pyrimidinanalog som har indikation som första linjens monoterapi vid metastaserad koloncancer; i kombination med docetaxel vid behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer som sviktat på cytostatika (tidigare terapi bör ha inkluderat ett antracyklinpreparat); och som monoterapi för patienter med lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer som sviktat på taxan- och antracyklininnehållande kemoterapi eller då fortsatt antracyklinbehandling inte är lämplig. Xeloda ges som tabletter 150 eller 500 mg. Fullständig produktinformation finns på www.fass.se

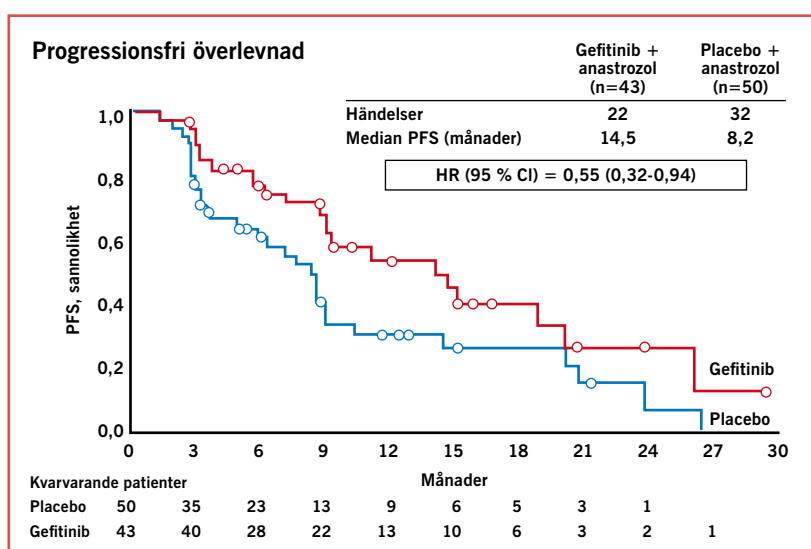
litaxel+lapatinibstudien (EGF30001) (abstrakt 1006) där man randomiserade mellan paklitaxel+lapatinib versus paklitaxel+placebo. I studien ingår både HER2-positiva och -negativa patienter. Det var bara de HER2-positiva som hade nytta av lapatinibtillägget.

Bland de 405 Fishnegativa hade 44 (11 procent) tumörer polysomi. PFS förbättrades inte med lapatinibtillägget hos de Fishnegativa med polysomi, se tabell 2. Svansfrekvensen blev inte heller bättre för de med polysomi. Analysen kunde alltså inte stötta tidigare hypoteser om att Fish-negativa med polysomi har nytta av trastuzumab, även om studien inte var anpassad för denna fråga och inte har tillräcklig power för att säkert besvara frågan. Enligt talaren finns det ingen anledning till ytterligare studier med HER2-riktad terapi till tumörer med polysomi och det är ej kliniskt relevant att bry sig i om en tumör uppvisar polysomi. Förhöjda nivåer av HER2-protein är ovanligt vid Fishnegativa tumörer även om kromosom 17 polysomi föreligger.

- Gefitinib förstärker effekten av anastrozol.
- Bevacizumab förstärker effekten av docetaxel.
- Lapatinib och pazopanib samverkar.
- Prognosen för HER2-positiv bröstcancer är bättre än för HER2-negativ förutsatt att patienterna får trastuzumab.
- D-vitaminbrist är associerat med dålig prognos för bröstcancerpatienter.

GEFITINIB PLUS ANASTROZOL

M Christofallini presenterade en fas II-studie där 94 kvinnor med tidigare obehandlad spridd bröstcancer randomiserats till anastrozol plus gefitinib eller anastrozol plus placebo (abstrakt 1012).



Figur 3. Efter Cristofanilli M et al.

Studien stängdes i förtid på grund av att det märkligt nog var svårt att hitta patienter. Primär endpoint var PFS och DFS och man fann en icke signifikant fördel för gefitinib-armen (figur 3). 48,4 procent av patienterna i gefitinib-armen hade klinisk nytta av sin behandling jämfört med 34 procent av dem som fick placebo.

Även om det är en liten fas II-studie är det intressant att se att hormonbehandling av spridd sjukdom kan få bättre effekt när man kombinerar med en tyrosinkinashämmare. Det kommer större randomiserade studier framöver som belyser aspekten.

Vad betydde tillägget av bevacizumab till standardkemoterapi för 736 kvinnor med spridd bröstcancer? AVADO-studien är en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas III-studie där man givit docetaxel med bevacizumab eller placebo som första linjens terapi vid spridd bröstcancer (abstrakt LBA 1011).

I en tidigare studie med liknande upplägg fann man att kombinationen paklitaxel och bevacizumab var överlägsen enbart paklitaxel. Den aktuella studien var trearmad med samma dos docetaxel i alla armarna, 100 mg/kvadratmeter, i arm A placebo, i arm B och C bevacizumab 7,5 mg respektive 15 mg/kg per tre veckor.

Bevacizumab förlängde signifikant tiden till progression framför allt med den högre dosen efter en medianuppföljning på tio månader. Ingen signifikant skill-

nad sågs avseende OS. Svansfrekvensen (RR) var signifikant högre i bevacizumab-armarna, 55 procent för lågdos och 63 procent för högdos bevacizumab jämfört med 44 procent i placebo-armen. Grad 3- och 4-toxicitet var vanligare i bevacizumab-armarna.

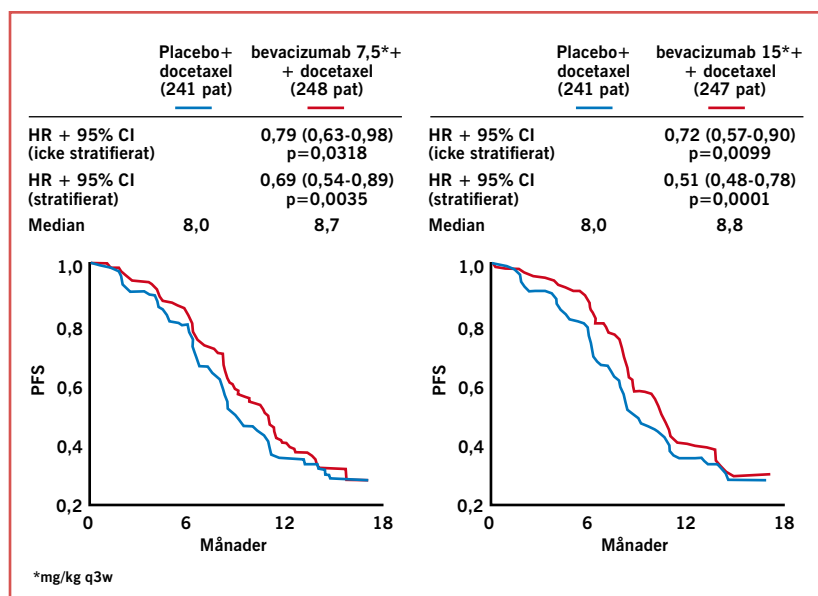
En intressant observation var att 11 procent av patienterna i placeboarmen upphörde med behandlingen på grund av biverkningar (figur 4). Ska detta vara standardterapi eller bör man vänta på OS-data och kräva att skillnaden där är signifikant?

För en tilläggsbehandling som inte ökar på toxicitet av standardbehandlingen kan det vara acceptabelt att nöja sig med att PFS varit signifikant överlägsen, tyckte Kathy Albain, som ledde diskussionen efteråt.

Resultaten av den här holländska fas II-studien HERTAX (abstrakt 1014), där man randomiserat mellan kombinationen trastuzumab/docetaxel och enbart trastuzumab visar att man inte fann någon skillnad i PFS eller OS för dem som fick påbörja kombinations-armen efter progress på enbart trastuzumab, PFS HR=1,21 (0,76-1,94) p=0,42. Föreläsaren tolkade sina resultat som att det inte skadar att påbörja behandling med enbart trastuzumab och att kombinera med docetaxel först vid progress.

I den tyska studien GBG 26/BIG 3-05 ingick 156 kvinnor med antingen lokalt avancerad eller spridd HER2-positiv bröstcancer (abstrakt 1025). Sjukdomen hade progredierat på första linjens

AVADO-STUDIEN: PROGRESSIONSFRI ÖVERLEVAD (ITT-POPULATION)



Figur 4. Efter Miles D et al.

behandling med kemoterapi och trastuzumab. En randomisering till enbart capecitabin eller capecitabin+trastuzumab genomfördes efter progress på första lin-

jens behandling. Efter en medianuppföljning på 11,8 månader var PFS 5,6 månader med enbart capecitabin och 8,5 månader för kombinationen. Respon-

frekvensen var 24,6 procent respektive 49,1 procent (komplett och partiell respons) (figur 5). Slutsatsen blir att man bör behålla trastuzumab-behandlingen vid progress och byta kemoterapi, vilket också är standard i Sverige i dag.

LAPATINIB PLUS TRASTUZUMAB

Kombinationen lapatinib och trastuzumab förbättrade progressionsfri överlevnad. Den hittills största studien, EGF 104900, där behandling med två målsubstanter givits till kvinnor med HER2-positiv spridd bröstcancer presenterades av Joyce Shaughnessy (abstrakt 1015). Alla var tungt förbehandlade och hade progredierat på trastuzumab. 148 kvinnor randomiserades till enbart lapatinib och lika många till en kombination av lapatinib och trastuzumab.

Kombinationen av de två behandlingarna visade på en signifikant förbättrad PFS (p=0,008), en dubblad grad av nytta (clinical benefit) till 25 procent och en trend till förbättrad överlevnad. Studien konfirmerade lapatinibs effekt på trastuzumabresistent bröstcancer

Denna symbol står för effektivitet

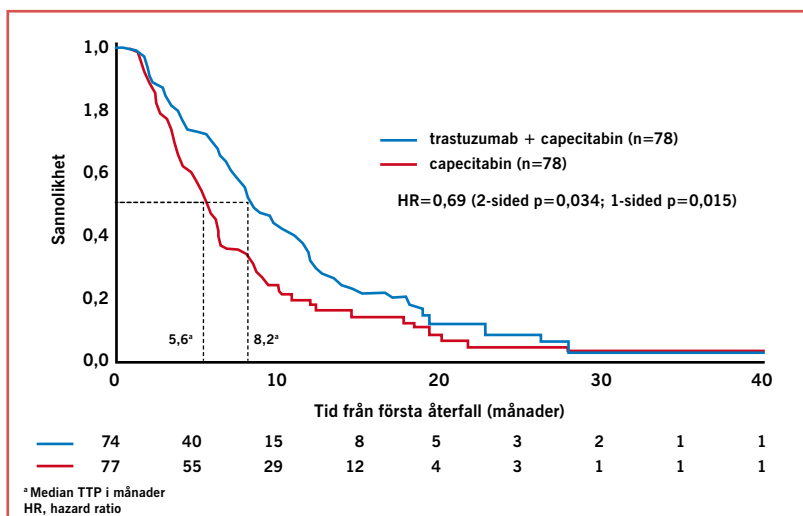


OxyContin® (oxikodon) är en stark opioid för effektiv behandling av långvarig svår opioidkänslig smärta såsom smärta vid cancer.¹ Nya experimentella studier visar att oxikodon kan ha bättre effekt än morfin på visceral smärta.^{2,3}

Indikation: Långvarig svår opioidkänslig smärta såsom smärta vid cancer. Narkotiskt analgetikum, NO2A A05. ♦ Beroendeframkallande medel. Iakttag största försiktighet vid förskrivning av detta läkemedel. Vid behandling med OxyContin® (oxikodon) kan reaktionsförmågan nedsättas. Detta bör beaktas då skärpt uppmärksamhet krävs, t ex vid bilkörning. OxyContin® depottabletter 5 mg, 28 st (172 kr), 10 mg, 28, 50 och 98 st (172, 270.50 resp 467.50 kr), 20 mg, 28, 50 och 98 st (298.50, 493.50 resp 885 kr), 40 mg, 28, 50 och 98 st (542.50, 926 resp 1609.50 kr) och 80 mg, 28, 50 och 98 st (1034, 1796.50 resp 3160.50 kr). R_s, F. Texten är baserad på produktresumé: 2003-07-04. ©: OxyContin är ett registrerat varumärke. För mer info se www.fass.se OxyContin® depottabletter ska sväljas hela, får ej tuggas, delas eller krossas.

Ref: 1. Mucci-LoRusso P et al. Eur J Pain. 1998; 2:239-49. 2. Staahl C et al. Pain. 2006; 123:28-36. 3. Staahl C et al. Scand J Gastroenterol. 2007; 42:383-90.

FORTSATT BEHANDLING MED TRASTUZUMAB EFTER PROGRESS (GBG-26 STUDIEN)



Figur 5. Efter von Minckwitz et al.

(clinical benefit 12,4 procent). Toxiciteten var tolerabel.

Resultaten innebär att man kanske kan avstå från kemoterapi i vissa fall. Den pågående adjuvanta ALTO-studien med en arm med kombinationen lapatinib och trastuzumab kommer också att vara betydelsefull för frågan.

Dennis Slamon redogjorde för en annan intressant kombinationsstudie: lapatinib+pazopanib till HER2-positiv bröstcancer, metastatisk eller lokalt avancerad (stadium III b eller mer) (abstrakt 1016). Studien baserar sig på kunskapen från microarraydata som indikerar att HER2-positiva bröstcancerceller signifikant uppreglerar VEGF.

Studien evaluerar den dubbla blockaden av både HER2 och VEGF. Primär endpoint var hur många som uppvisade progressiv sjukdom efter tolv veckor. Bland de 72 kvinnor som randomiserats till bara lapatinib hade 36,8 procent progredierat efter tolv veckor, motsvarande siffra för kombinationsbehandlingen var 15,9 procent, HR= 0,41 (p=0,0091). Bedömning av eventuell progress var gjord av prövaren. Pazopanib-tillägget ökade diarréfrekvensen av grad 3–4 från 5 till 9 procent.

Francisco Esteva kommenterade studien med att standardbehandlingen fortsatt är trastuzumab tillsammans med kemoterapi, men att kombinationen av dessa två tyrosinkinashämmare är intressant och bör studeras vidare.

MINSKAD RISK FÖR DÖD

En grupp forskare från MD Anderson gick igenom kvinnor med spridd bröstcancer där HER2-status var känt (abstrakt 1018). Fallen var diagnostiserade mellan 1991 till 2007. Ingen hade fått adjuvant trastuzumab. I den slutliga analysen ingick 2 091 patienter, 5,6 procent med HER2-positiv sjukdom som inte fick trastuzumab, 9,1 procent med HER2-positiv sjukdom som fick trastuzumab och 85,3 procent hade HER2-negativ sjukdom. Medianuppföljningen var 16,9 månader (tabell 3).

De kvinnor som hade en HER2-positiv bröstcancer och fick trastuzumab uppvisade en 44-procentig minskning av risken för död jämfört med de med HER2-negativ tumör (p<0,0001). D-vitaminbrist är ett vanligt tillstånd och är associerat med dålig prognos för bröstcanceropererade kvinnor (abstrakt 511).

ÖVERLEVNADSDATA I RELATION TILL HER2-STATUS (PROCENT)

Överlevnadsdata i relation till HER2-status

HER2-status	1 år	2 år	3 år
HER2-negativ	75,1 %	54,9 %	24,5 %
HER2-positiv, inget trastuzumab	70,2 %	41,3 %	13,2 %
HER2-positiv, trastuzumab	86,6 %	63,2 %	23,4 %

Tabell 3.

FDA och ASCO varnar för överanvändande av erytropoetin

- Erytropoetin försämrade resultaten (överlevnad och/eller tid till progression) när Hb gick upp över 120 (gäller bröstcancer bland annat). Man kan inte utesluta att samma sak kan ske även om Hb inte går upp till över 120. För att minska dessa risker och riskerna för svåra hjärt- och tromboemboliska komplikationer ska minsta möjliga dos erytropoetin användas.
- Erytropoetin ska endast ges vid cytostatikainducerad anemi.
- Erytropoetin ska sättas ut när kemoterapi avslutats.

Pamela Goodwin hade studerat en kohort av 512 bröstcancerkvinnor diagnostiserade under åren 1989–1996. Man mätte D-vitaminhalten på frysta blodprover och delade in i tre grupper: 24 procent hade normala värden, 39 procent måttligt låga värden och 38 procent hade signifikant D-vitaminbrist.

DFS var signifikant sämre för de med låga D-vitaminhalter (HR 1,94, 95 procent CI 1,16–3,24, p=0,02). Även OS var sämre (HR 1,73, 95 procent CI 1,05–2,86, p=0,02). Resultaten var oberoende av ålder, BMI, stadium och grad och vilken behandling som givits. Ska man nu börja rekommendera provtagning på bröstcancerkvinnor? Nej knappast, men givetvis bör man gå vidare med nya studier eftersom resultaten är så tydliga.



UPPTÄCK MÖJLIGHETERNA MED SUTENT VID FÖRSTA LINJENS METASTASERANDE NJURCANCER.

M-PRO-07-SUT07.1.05

EUROPEISKA RIKTLINJER FÖR NJURCANCERBEHANDLING

- Sunitinib (Sutent) är rekommenderat som **första linjens** behandling av låg/medel risk (MSKCC) patienter (Grad A rekommendation)

Riktlinjer enligt European Association of Urology 2007.

 **SUTENT**[®] kapsel
sunitinibmalat

Sutent (sunitinibmalat). Rx. Ingår i läkemedelsförmånerna. Metastaserad njurcellscancer (mRCC): "SUTENT är indicerat för behandling av avancerad och/eller metastaserad njurcellscancer (mRCC)". Gastrointestinal stromacellstumör (GIST): "SUTENT är indicerat för behandling av ej resektabel och/eller metastaserad malign gastrointestinal stromacellstumör (GIST) efter terapisvikt med imatinibmesylat på grund av resistens eller intolerans". Förpackningar och priser: kapslar 12,5 mg 30 st (12 791 kr), 25 mg 30 st (25 414, 50 kr), 50 mg 30 st (50 662 kr). Pfizer AB. Tel 08-550 520 00. www.pfizer.se
För mer information se www.fass.se. November 2007.

Urologisk cancer

HORMONREFRAKTÄR PROSTATACANCER – ETT FÖRÅLD RAT BEGREPP

Charles B Huggins grundläggande principer gäller fortfarande. Intracellulär hormonbehandling av prostatacancer-cellen kan inom en snar framtid leda till framgångsrik behandling av prostatacancerpatienter i sekundärprogress efter kastrationsbehandling. De nya preparaten abirateron och MDV3100 presenterades vid årets ASCO. De illustrerar en ny mycket lovande behandlingsprincip. Vid en njurcancersession presenterades resultat från en "late breaking" fas III-studie med övertygande bevis att everolimus är en säker och effektiv behandling av metastaserande njurcancer och befäster mTOR-blockad som etablerad cancerbehandling. Docent **Magnus Fovaeus** rapporterar.

Det har nu gått 67 år sedan Charles Huggins publicerade sin nobelprisbelönade upptäckt att prostatacancer är hormonberoende. Det är därför anmärkningsvärt att man i samma stad som Huggins verkade fortfarande diskuterar varianter och förbättringar av hans grundläggande principer.

Det som är mest spännande inom prostatacancerforskningen just nu är upptäckten att androgener spelar en stor roll vid hormonrefraktär prostatacancer. Efter kastrationsbehandling finns det paradoxalt höga intraprostatiska testos-

teronnivåer. Det finns mycket som talar för att prostatacancer-celler strävar att upprätthålla androgenreceptorsignaler i kastratmiljö och att reaktivering av androgenreceptorer är en gemensam underliggande mekanism vid sekundär progress.

Prostatacancer-celler anpassar sig till lågt testosteron genom ökat androgenreceptoruttryck, genom intracellulärt upptag/syntes av testosteron (abstrakt 5066) och genom multipla andra "pathways" som leder till att androgenreceptorer aktiveras redan av låga nivåer androgen.

Den sekundära hormonbehandling som finns tillgänglig i dag (total androgen blockad, "withdrawal", diethylstilbestriol, ketokonazol etc) har måttlig effekt, men effekten kanske kan öka med mera potenta läkemedel. Det intressanta är att mer potenta medel sannolikt redan finns.

Det föreligger fas I/II-studier med två mycket uppmärksammade preparat. Abirateron är en androgensynteshämmare som har påvisat stora effekter både på kemonaiiva patienter och på post-docetaxelpatienter i sekundärprogress (abstrakt 5005, 5018). 70 procent av patienterna svarade med PSA-nedgång med mer än 50 procent och radiologisk utvärdering (RECIST) visade respons hos 80 procent. Behandlingen bör kompletteras med kortikosteroider för att undvika ACTH-medierad produktion av andra steroider med androgenreceptoreffekt. Patienter har redan börjat randomiseras i en kommande fas III-studie.

Det andra läkemedlet är MDV3100 en "super"-androgen-receptorblockare som i sin doseskaleringssstudie (abstrakt 5006) påvisar mycket imponerande tumöreffekter hos samma typ av patienter som i abirateronstudien. Det finns de som tycker att det aktuella forskningsläget inom hormonbehandlad prostatacancer är det mest spännande som hänt sedan Charles Huggins.

Vad är det då som talar för att de nya fynden kan omsättas i klinisk nytta för patienten? Vi minns ju alla hur total androgen blockad floppade för 15 år sedan. Det som skiljer sig är att nu har vi betydligt mer kunskap om de biologiska mekanismerna vid "hormonresistens". Dessutom finns det nya mycket lovande målriktade läkemedel. En intressant iakttagelse är att man i nomenklaturen börjat ta hänsyn till forskningsrönen. Det engelska begreppet "androgen independent prostate cancer" (AIPC) är ju i det här sammanhanget missvisande och ersätts numera ofta av "castration resistant", "castrate metastatic" eller liknande. Någon passade svensk översättning återstår att komma överens om.

NYA TAXANKOMBINATIONER

Då docetaxel sedan 2004 är helt etablerad som första linjens behandling vid hormonrefraktär metastaserande prostatacancer är det framför allt genom tax-

ankombinationer och second line-behandling man försöker förbättra resultaten. Ett stort antal fas I- och fas II-studier med sekventiell kombinations- eller naiv behandling med både målriktade läkemedel, taxaner och platinumanaloger vid avancerad prostatacancer pågår. En del principer kommer att gå vidare till fas III-studier och möjligen resultera i etablerade regimer i framtiden.

Två oberoende arbeten presenterades där man kombinerade docetaxel med 153Sm vid symtomgivande skelettmetastaser (abstrakt 5001, 5131). Man konstaterade att det är möjligt att uppnå fulldosbehandling utan att säkerheten påverkas nämnvärt. En del hematologisk toxicitet noterades av förklarliga skäl. Preliminärt ser man god effekt både på progressionsfri överlevnad (PFS) och smärta. Vi väntar på fas III-studier.

Problemet vid studier av andra linjens behandling efter docetaxel är att det inte finns någon bra definition av "docetaxelrefraktäritet". Vi vet ju inte ens vilken duration av docetaxelbehandling som är optimal eller om det är bäst att behandla kontinuerligt eller intermittent.

SMÅCELLIG PROSTATACANCER

William K Oh, Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, fäste vår uppmärksamhet på den småcelliga prostatacancern, en något ovanlig cancer som åtminstone jag har intryck av att vi möter allt oftare i den kliniska vardagen. Den beskrevs först 1977 och resultaten från den största serien patienter är nyligen publicerad från Johns Hopkins Hospital i Baltimore. Där har man samlat 95 patienter och beskriver en del gemensamma karakteristika.

Hälften av patienterna uppvisar en blandad histologisk bild där ofta lågt differentierat adenocarcinom är uppblandat med både neuroendokrint differentierad tumör och insprängd småcellig cancer. Det mest tydliga särdraget som gör att man kommer ihåg de här egendomliga fallen är ju att tumören är så lågt differentierad att den inte ens förmår producera PSA. Endast 19 procent färgas med PSA-immunofärgning och median PSA inte är högre än fyra ng/ml.

Ett annat särdrag är att det ofta förefaller vara en "vanlig" prostatacancer som så småningom "dedifferentieras" till en småcellig cancer, då en prostatacan-

cerdiagnos ofta föregår fynd av småcellig cancer med en mediantid på 25 månader (1–300 månader).

Ett arbete som anknyter till detta presenterades från Seattle (abstrakt 5129). Man finner att 13 procent av lokaliserad prostatacancer med Gleasonsumma 7 även har tertiär grad 5. Detta fynd har samma dåliga prognos som Gleasonsumma 8–10. Det är vanligare att man hittar tertiär grad 5 vid Gleason 4+3 än 3+4.

Det är inte osannolikt att det är några av dessa låga differentieringsmönster som så småningom hos en del patienter utvecklas till en småcellig cancer. De vanligaste kliniska fynden vid småcellig cancer är en stor prostata kombinerat med lågt PSA, fynd av visceral metastaser och ofta lytiska skelettmetastaser.

Den här canceren har som ni säkert märkt en usel prognos, i typiska fall en överlevnad på mellan 5–18 månader. Den svarar i bästa fall mycket kortvarigt på hormonbehandling. Även om det knappast finns "level 1"-evidens för behandling bör man sannolikt tidigt gå in med cisplatinbaserad kemoterapi snarare än docetaxel, eller som William Oh uttryckte det:

"Fråga era lungläkare vad de skulle ha använt vid småcellig lungcancer".

BLÅSCANCER

Cisplatinbaserad kemoterapi är effektiv vid metastaserad sjukdom men ger bara förlängd överlevnad hos den minoritet av patienter som enbart har lymfkörtelmetastaser och är friska i övrigt. Det finns ett stort behov av effektiva läkemedel som man vågar använda hos patienter med påverkat allmäntillstånd, rökningssassocierad komorbiditet och/eller med dålig njurfunktion. Karboplatinbaserad behandling är sannolikt mindre effektiv – men bättre tolererad – än både GC och MVAC. Vid årets möte presenterades en uppdatering av EORTC30986 där man prövat att ersätta cisplatin med karboplatin både i GC och MVAC i behandlingen av patienter som bedömdes inte klara av cisplatinbaserad terapi (abstrakt 5031).

Man påvisar aktivitet med båda kombinationerna men de allra sjukaste patienterna i studien, framför allt de med påverkad njurfunktion, far illa då de både svarar dåligt på behandlingen och

Systemisk behandling vid metastaserande njurcancer som i dag har "level 1"-evidens

Utan föregående behandling	Låg eller intermediär risk	sunitinib bevacizumab + IFN α
	Hög risk	temsirolimus
Tidigare behandling	Cytokiner	
	VEGF-hämmare	sorafenib
	mTOR-hämmare	everolimus

Faktaruta 1.

uppvisar oacceptabelt hög toxicitet. Slut-satsen blir att andra behandlingsmodaliteter måste utvecklas för denna subgrupp.

Adjuvant och neoadjuvant kemoterapi vid muskelinvasiv blåscancer är fortfarande en kontroversiell fråga. Då 50 procent av patienter med muskelinvasiv blåscancer utvecklar metastaser efter cystektomi finns ett stort behov att förbättra utfallet. Det har under många år funnits en strävan att överföra behandlingsregimer från metastaserad blåscancer till perioperativ behandling i syfte att öka andelen botade patienter genom att förhindra recidiv av de mikrometastaser man förutsätter finns vid tidpunkten för cystektomin.

Sannolikt finns det en överlevnadsvinst för adjuvant behandling men uppenbarligen inte tillräckligt stor för att kunna detekteras vid de inledande studierna för fem till tio år sedan. Dessa har beskyllits för att vara för små och dessutom behäftade med många metodologiska felaktigheter.

Nya studier och metaanalyser har på senare år visserligen visat statistisk signifikans för både marginellt ökad sjukdomsspecifik och total överlevnad (OS) men både neoadjuvant och adjuvant behandling har hittills bemötts med skepsis bland många opererande urologer. Många hävdar att det inte finns tillräckligt stöd för rutin användning av perioperativ kemoterapi.

I nuläget är det bara en procent av cystektomier i USA som föregås av kemoterapi. De som hoppades att ASCO 2008 skulle ge något beslutsstöd i denna fråga åkte från Chicago besvikna.

Det presenterades en treårsuppföljning av en randomiserad studie från Italien (abstrakt 5023) som jämförde adjuvant gemcitabin+cisplatin hos 200 cystektomerade patienter jämfört med ke-

moterapi vid relaps. Ingen effekt av adjuvant kemoterapi kunde ses på vare sig sjukdomsspecifik eller total överlevnad. Det klagades högljutt att studien var för liten för att säkert kunna utesluta adjuvant effekt.

Sammanfattningsvis kan man kanske öka överlevnaden vid muskelinvasiv blåscancer genom att konsekvent både ge neoadjuvant cisplatinbaserad kemoterapi och därefter genomföra cystektomi med utvidgad lymfkörtelutrymning. Dock återstår det att övertyga omvärlden om att så är fallet genom nya prospektiva studier.

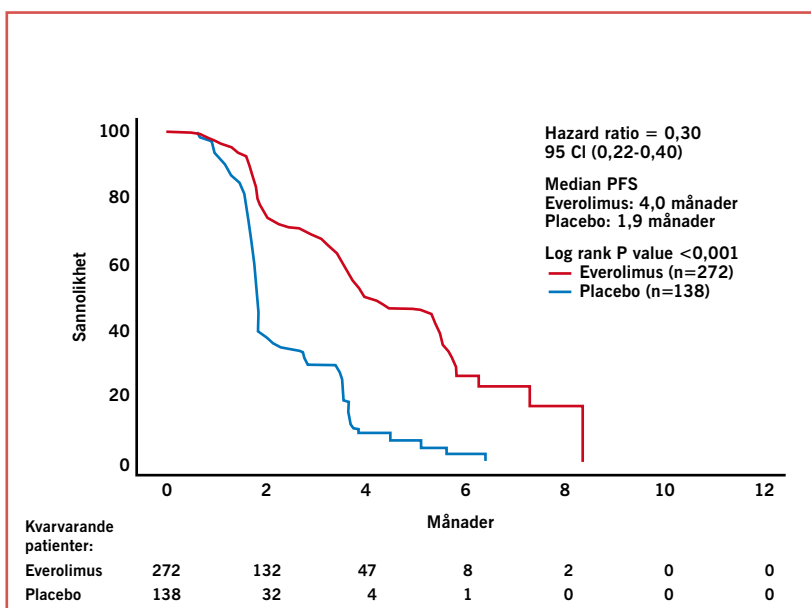
En prospektiv randomiserad studie från Egypten (abstrakt 5033) visade effekt av zoledronsyra på skelettrelaterade händelser hos blåscancerpatienter med skelettmetastaser. Dessutom påvisade man överlevnadsvinst vid ett års uppföljning.

NJURCANCER

När man återvänder till ASCO-mötet efter några få års bortovaro slås man av en genomgripande förändring. Medicinska onkologer är numera mycket intresserade av njurcancer. Det beror naturligtvis på att det inom området hänt mer sedan 2005 än under föregående 30-40 år. När jag senast besökte ASCO var det fortfarande bara kniven som gjorde nytta. De njurcancerarbeten som presenterades då var en ganska dyster och ointressant läsning, då konventionell kemoterapi och hormonbehandling saknar effekt vid avancerad sjukdom (faktaruta 1).

Efter att tidigare fört en tynande tillvaro på utkanten av någon postersession är i år njurcancer i fokus och de största föreläsningssalarna är sprängfyllda. Helt plötsligt är det inte frågan om det finns något medel att ta till utan i vilken ord-

PROGRESSIONSFRI ÖVERLEVAD (ENL CENTRALISERAD RADIOLOGISK EFTERGRANSKNING)



Figur 1. Everolimus förlänger signifikant progressionsfri överlevnad (PFS) hos patienter med metastaserande njurcancer som tidigare behandlats med sunitinib eller sorafenib. Efter Motzer RJ et al.

ning och i vilka kombinationer vi ska ge de nya läkemedlen.

Sedan ASCO 2005 har det varje år presenterats åtminstone ett eller två nya preparat vid avancerad njurcancer. Vid ASCO 2008 är det dags för ytterligare en målriktad terapi. Som "late breaking abstract" presenterades en fas III-studie med mTOR-hämmaren everolimus (RAD001) mot placebo vid andra linjens behandling av njurcancer som tidigare behandlats med sunitinib eller sorafenib (abstrakt LBA5026). Everolimus förlänger signifikant PFS i den här gruppen med flera månader (figur 1).

Dessutom har everolimus till skillnad från temsirolimus effekt i alla stratifierade MSKCC-riskgrupper. Uppdateringen av studien sunitinib mot IFN- α (tidigare publicerad i NEJM) med överlevnadsdata befäste sunitinibs ställning som referensbehandling vid första linjens behandling av metastaserande (klarcellig) njurcancer. En medianöverlevnad på 23–32 månader är imponerande vid behandling av avancerad njurcancer och det blir intressant att se om den kan överträffas (abstrakt 5024).

FRONTLINE THERAPY

Det dilemma vi står inför är att vi nu har så många effektiva substanser att välja mellan. Potentiella kombinations- och sekventiella terapier ökar dessutom nästan exponentiellt.

Inte alla kombinationer visar sig vara lyckade. Både studier med bevacizumab + everolimus (abstrakt 5010) och sorafenib + bevacizumab (abstrakt 5011) visade inte bättre effektivitet utan bara ökad toxicitet.

Det uppmärksammades också vid årets möte att de nya målriktade läkemedlen ofta har unika biverkningar som skiljer sig från dem man möter med konventionell kemoterapi. Det kan röra sig om interstitiella lungförändringar, förhöjda pankreasenzymer och triglycerider och ibland udda kardiovaskulära effekter. Dessa biverkningar kräver ofta också en unik handläggning och dagens onkologer har ännu inte skaffat sig tillräcklig erfarenhet.

Då de nya läkemedlen förefaller vara bättre på att stabilisera cancer än att bota den krävs det i många fall kontinuerlig behandling under lång tid. Optimal handläggning av sideeffekter är där-

KLINISKA MARKÖRER ELLER PROGNOSTISKA RISKFAKTORER VID METASTASERANDE NJURCANCER ENLIGT MSKCC*

Ej nefrektomi

Karnofskyindex < 80%

Laktat dehydrogenas > 1,5 x övre normalvärde

Hb < nedre normalvärde

Högt (korrigerat) S-Ca (> 2,5)

Låg risk: Inga riskfaktorer

Intermediär risk: 1-2 riskfaktorer

Hög risk: ≥ 3 riskfaktorer

*Memorial Sloane-Kettering Cancer Center

Faktaruta 2.

* Memorial Sloane-Kettering Cancer Center

"Då de nya läkemedlen förefaller vara bättre på att stabilisera cancer än att bota den krävs det i många fall kontinuerlig behandling under lång tid."

för naturligtvis viktigare än någonsin. Framtida ansträngningar bör inte bara fokusera på att ta fram nya läkemedel eller effektiva behandlingskombinationer utan även att utveckla metoder att individualisera ändamålsenlig behandling för den enskilda patienten.

Sannolikt kommer vi i framtiden att även vid njurcancer se indelningar och subklassifikationer av tumör- och patientfaktorer som påminner om klassificeringen vid Non-Hodgkins lymfom. Vid metastaserad njurcancer är individuellt utformad behandling viktig av flera skäl. Många läkemedel och kombinationer är tillgängliga och därför måste man välja rätt från början, då sjukdomsprogressen ofta är snabb för de patienter som inte svarar på första linjens terapi.

Även om man genom de nya principerna nu, jämfört med tidigare, har effektiv behandling att erbjuda patienter med metastaserande njurcancer måste man inse att patienterna inte blir botade med nuvarande regimer. Tillförlitliga

prognostiska markörer skulle kunna vara oerhört användbara som beslutsstöd när man tillsammans med patienten både ska försöka förutsäga nyttan av och optimera taktiken vid intervention.

De potentiella prediktorer som finns (VHL- och mTOR-associerade, histologiska, funktionella radiologiska) är ofullständigt validerade (abstrakt 5008, 5009) och många prospektiva studier behövs.

TESTISCANCER

Till plenary session hade valts en uppdatering av en MRC/EORTC-studie som jämförde singeldos karboplatin mot adjuvant strålbehandling vid stadium I-seminom (abstrakt 1) (faktaruta 2). Den publicerades ursprungligen 2004 med fyra års medianuppföljning. Man drog nu slutsatsen att man med förlängd uppföljning (6,5 år) fortfarande inte ser någon skillnad avseende recidivrisk, men att man dessutom spårar en sänkt risk för tumör i kontralateral testikel till förmån för karboplatin.

SVENOTECA presenterade uppdaterade data från 874 patienter med stadium I icke-seminom behandlade i Norge eller Sverige 1995–2005. Materialet stratifierades efter förekomst av kärlinvasion (VASC +/-). Patienterna erbjöds adjuvant BEP 1–2 cykler eller enbart monitoring.

Man drar slutsatsen att patienter med kärlinvasion i primärtumören bör behandlas med åtminstone en cykel BEP

RISKGRUPPER VID METASTASERANDE TESTISCANCER ENLIGT IGCCC

	Lågrisk	Intermediärrisk	Högrisk
Icke seminom	56 % Alla av följande kriterier: Primärtumör Testis/retroperitonealt Inga visceral metastaser AFP < 1 000 HCG < 5 000 LD < 1,5 x n Femårsöverlevnad 92 %	28 % Alla av följande kriterier: Testis/retroperitonealt Inga visceral metastaser AFP 1 000-10 000 eller HCG 5 000-50 000 eller LD 1,5 – 10 x n Femårsöverlevnad 80 %	16 % Någon av följande kriterier: Mediastinum Viscerala metastaser AFP > 10 000 HCG > 50 000 LD > 10 x n Femårsöverlevnad 48 %
Seminom	90 % Alla av följande kriterier: Alla primärlokalisationer Inga visceral metastaser AFP normalt HCG högt eller normalt LD högt eller normalt Femårsöverlevnad 86 %	10 % Någon av följande kriterier: Alla primärlokalisationer Inga visceral metastaser AFP normalt HCG högt eller normalt LD högt eller normalt Femårsöverlevnad 72 %	Inga patienter

*International Germ Cell Cancer Consensus Criteria, 1997

Faktaruta 3.

*International Germ Cell Cancer Consensus Criteria, 1997

då relapsrisken på 50 procent i denna grupp i stort sett kan elimineras. Därigenom kan man hos en stor andel undvika obehaget med framtida fulldos cisplatinbaserad terapi.

VASC-patienter ska erbjudas valet mellan monitorering eller en cykel BEP. Craig Nichols, Portland, Oregon, sammanfattade en del fallgror man ska se upp med i handläggningen av testiscancerrecidiv. Att upptäcka och utvärdera eventuella recidiv kan vara svårare än man tror! Det gäller speciellt att se upp med falska tecken på recidiv, vilket kan leda till helt onödigt cytostatikabehandling som för den enskilde patienten kan vara en tragedi.

Om patienten primärt tillhör en lågriskgrupp enligt IGCCC (International

germ cell cancer consensus criteria) är risken naturligtvis högre att de förhöjda serummarkörer och röntgenfynd man påträffar är "falska" (faktaruta 3).

Falskt förhöjda markörer förekommer av olika anledningar och vid tveksamhet ska man inte vara rädd för att expektera. Falska röntgenfynd kan i lungorna röra sig om sarkoidos eller bleomycinrelaterade förändringar. I buken kan den synliga residualltumören vara icke behandlingskrävande teratom.

Man ska vara generös att biopsa misstänkta fynd. Vid etablerat recidiv behandlar man lågriskpatienter vanligtvis med konventionell salvagebehandling, till exempel VIP (VePesid, ifosfamid, Platinol) medan trenden vid högriskpatienter är att behandla med hög-

dos kemoterapi+stamcellstransplantation tidigt i de flesta fall.

En annan trend är att nordamerikaner numera gör färre rutinmässiga lymfkörtelstagingar vid stadium I. Vid åtminstone de största centren närmar man sig europisk behandlingsrekommendation och observerar patienterna i större utsträckning. I en studie från Portland, OR (abstrakt 5037) drar man också slutsatsen att patienter med metastaserade icke seminom som går i komplett remission på standard BEP enbart behöver observeras utan rutinmässig lymfkörtelutrymning efter kemoterapi då sena recidiv är mycket sällsynta.

MAGNUS FOVAEUS, DOCENT, ÖVERLÄKARE, UROLOGSEKTIONEN, KIRURGIKLINIKEN, BLEKINGESJUKHUSET, KARLSKRONA



Ny indikation för Alimta® vid 1:a linjens behandling av icke-småcellig lungcancer*

Det är nu möjligt att selektera de patienter, som svarar bäst på behandling¹.

Alimta + cisplatin ger till den godkända patientgruppen **signifikant längre överlevnad** än Gemzar + cisplatin (Diagram 1)¹.

Förlängd överlevnad ses också om man enskilt analyserar grupperna **adenocarcinom** och **storcellig cancer** (Diagram 2)¹.

Längre överlevnad med Alimta kombineras med **färre biverkningar**¹.

LÄNGRE ÖVERLEVAD¹

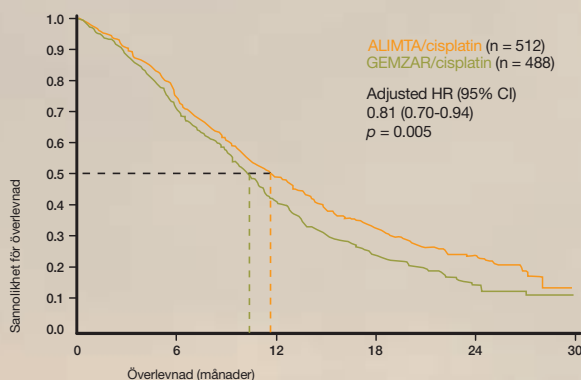


Diagram 1: adenocarcinom och storcellig cancer²

Medianöverlevnad: **11.8 ALIMTA/cisplatin** vs **10.4 GEMZAR/cisplatin**

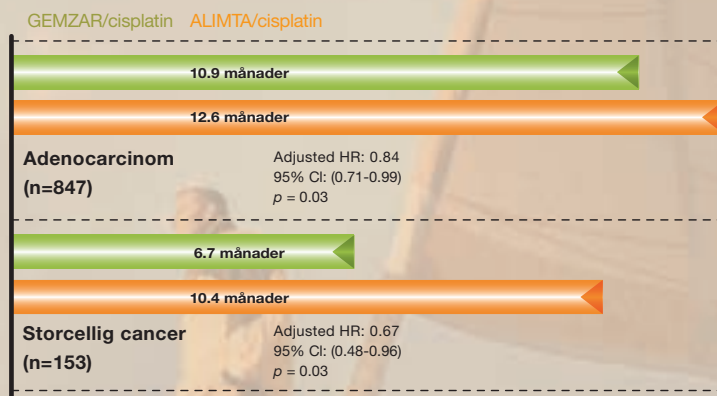


Diagram 2: Medianöverlevnad (Diagram utarbetat av Eli Lilly)²

FÄRRE BIVERKNINGAR¹

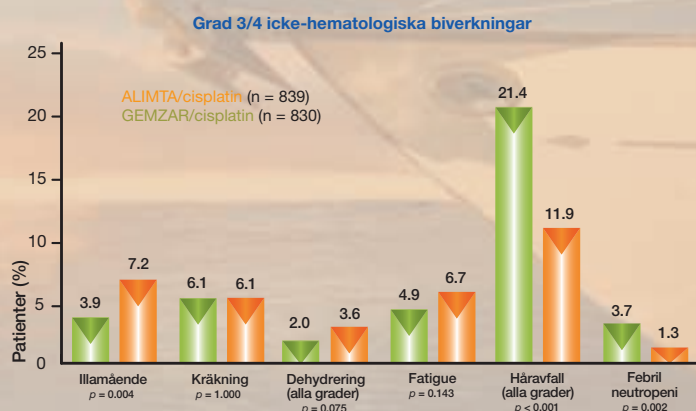
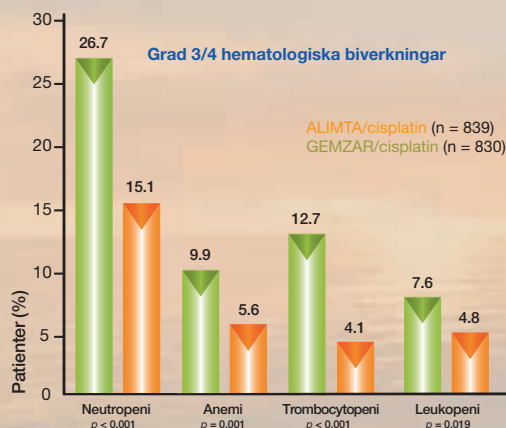


Diagram 3 & 4: Biverkningar (Diagrammen är utarbetade av Eli Lilly)²

Note: Diagrammen visar endast biverkningar som rapporterats hos över 3% av patienterna².
Det sågs ingen klinisk relevant skillnad i säkerhetsprofilen för Alimta + Cisplatin i de histologiska undergrupperna¹.

* ALIMTA används i kombination med cisplatin som initial behandling av kemoterapi-naiva patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer av annan histologi än den dominerande skivepitelcellstypen.

Referenser:
1. SPC Alimta
2. Scagliotti GV et al., JCO (accepted for publication), 2008

Gynekologisk onkologi

ATT STRÅLA ELLER INTE STRÅLA ENDOMETRIECANCER, DET ÄR FRÅGAN!

Inte heller i år fick vi något svar på denna till synes omöjliga fråga. Årets ASCO-möte gav oss snarare en bekräftelse på etablerad kunskap än nya revolutionerande insikter. Även om forskning som befäster det vi redan vet, eller tror att vi vet, inte är lika glamorös som helt ny kunskap, så är dessa studier minst lika viktiga att göra, rapporterar specialistläkaren **Maria Bjurberg**.

Förra årets möte, där resultaten från både NSGO:s högriskstudie och ASTEC/EN.5 presenterades, blev startpunkten för en intensiv och världsomspännande debatt om adjuvant behandling av endometriecancer. Diskussionen blev inte lika livlig i år, men nya viktiga data kom ändå fram.

Huvudsessionen inom gynekologisk onkologi vid årets möte inleddes med Nouts presentation av resultat från PORTEC-2 (abstrakt LBA 5503). I denna hol-

ländska fas III-studie inkluderades kvinnor med tidig endometriecancer och vad man kallade för hög intermediär återfallsrisk. Man har dock i PORTEC-2 studerat en grupp med generellt något lägre risk för återfall jämfört med tidigare stora studier inom området (för översikt av studiepopulationerna, se faktaruta).

Mellan 2002–2006 randomiserades 427 patienter till endera extern radioterapi (EBRT), 46 Gy/23 fraktioner eller vaginal högdoserat brachyterapi (VBT), 21 Gy/3 fraktioner. Primärt effektmått var vaginala recidiv. Med en medianuppföljningstid på tre år kunde man visa att VBT gav något färre vaginala återfall än EBRT (0,9 procent jämfört med 2,0 procent, $p=0,97$). Antalet bäckenrecidiv var dock högre i VBT-gruppen, men dessa patienter hade oftast även fjärrmetastaser och man menade då att inte heller EBRT hade kunnat förebygga dessa återfall.

Andelen patienter med metastaser utanför strålat område som första recidiv var lika i de båda grupperna. Resultaten återfinns i figur 1. Man fann inte någon skillnad i progressionsfri överlevnad (PFS) eller totalöverlevnad (OS), men studien var inte dimensionerad för att

STUDIEPOPULATIONER I STÖRRE STUDIER AV ADJUVANT BEHANDLING AV ENDOMETRIECANCER

PORTEC-2:

- Ålder > 60 år och antingen st IC grad 1-2 eller st IB grad 3
- Alla åldrar st IIA grad 1-2 eller st IIA grad 3 med < 50 % myometrieinvasion

ASTEC/EN.5:

- St I-II

NSGO-EC-9501:

- St I-II
- St IIIA enbart positiv cytologi
- St IIIC enbart pelvina körtelmetastaser

GOG99:

- St IB-II

PORTEC:

- St IB grad 2-3
- St IC grad 1-2

Faktaruta 1.

kunna värdera dessa effektmått. De brachybehandlade patienterna rapporterade bättre livskvalitet både under och efter behandling, vilket inte är oväntat. Några siffror rörande sexuella biverkningar presenterades dock inte.

Vad kan man dra för slutsatser av PORTEC-2? Resultaten är samstämmiga med fynden i liknande studier från PORTEC, GOG och ASTEC. Väger man samman dessa resultat innebär det i korthet att om man behandlar ett-hundra kvinnor med VBT jämfört med att inte ge någon postoperativ behandling alls, kan man spara åtta återfall, men nittiotvå kvinnor har fått biverkningar i onödan.

Till saken hör även att vaginala recidiv ofta är möjliga att bota. Gillian Thomas diskuterade fynden och menade att vi bör låta dessa resultat påverka våra principer för adjuvant behandling. Är det rätt riskgrupp som ingår i PORTEC-2? Majoriteten av de ingående patienterna hade på många center inte erbjudits någon adjuvant behandling.

Därmed kommer vi åter till det största bekymret vad gäller tidig endometrie-cancer, nämligen att man inte har en enhetlig definition av riskgrupperna. Svaret på frågan om vilka patienter som ska erbjudas adjuvant behandling och hur denna behandling i så fall ska utformas, låter vänta på sig tills vi kan enas om stora internationella studier med enkla och tydliga riskgrupperingar.

OVARIALCANCER

Två stora fas III-studier i första linjens behandling av ovarialcancer presenterades vid årets möte. Från Japan rapporterade Isonishi lovande resultat från en välgjord studie av veckovis paklitaxel i kombination med karboplatin givet var tredje vecka (abstrakt 5506). Man randomiserade på kort tid 637 patienter med ovarialcancer stadium II-IV till att er-hålla antingen paklitaxel 80 mg/kvadratmeter dag 1, 8 och 15 med ny cykel dag 21 eller till en kontrollarm med paklitaxel 180 mg/kvadratmeter var tredje vecka.

Båda grupperna fick karboplatin AUC=6 med tre veckors mellanrum. I enlighet med behandlingsprinciperna i Japan gav man totalt nio cykler i båda grupperna, till de patienter som uppvisade respons vid utvärdering i samband med cykel 6.

Patientkaraktistika som ålder, stadium och histologi var jämnt fördelade

mellan grupperna liksom andelen optimalt opererade patienter. Anemi grad 3–4 förekom i signifikant högre grad hos de veckobehandlade patienterna och neurotoxicitet grad 3–4 hade en tendens till att vara mer frekvent i kontrollgruppen, men för övrigt var toxiciteten likartad i de båda grupperna.

Trots detta fullföljde endast 60 procent av patienterna i experimentgruppen alla sex behandlingscyklerna jämfört med 72 procent i kontrollgruppen. Anledningen till detta framgick inte fullt ut, men behandlingseffekten är utvärderad enligt "intention-to-treat"-principen. Efter avslutad behandling noterades inte några signifikanta skillnader i andelen responser. Däremot kunde man efter en medianuppföljningstid på drygt två år konstatera en PFS på 28 månader för gruppen som fått veckobehandling jämfört med 17 månader för kontrollgruppen, se figur 2.

Överlevnad var ett sekundärt effektmått i studien och mogna data finns ännu inte. Tvåårsdata visar dock en stark tendens till bättre OS hos den veckobehandlade gruppen. Denna studie visar på ett intressant koncept som diskuteras tidigare, även inom NSGO. Att ta tillvara den annorlunda och möjligen angiogeneshämmande effekten som uppnås av paklitaxel givet veckovis och kombinera detta med "grundbulten" karboplatin är tilltalande.

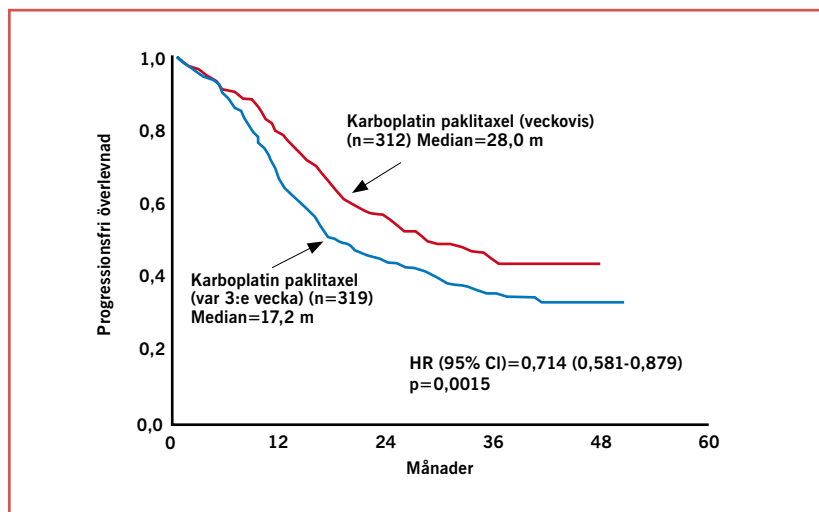
RESULTAT I PORTEC-2-STUDIEN (UPPFÖLJNING, MEDIAN 36 MÅNADER)

	EBRT		VBT		p
	No.	3-year %	No.	3-year %	
Vaginala recidiv	3	1,9	3	0,9	0,97
Bäckenrecidiv	1	0,6	7	3,5	0,03
Lokoregionala recidiv	4	2,5	9	4,0	0,15
Fjärrmetastaser	11	5,7	15	6,3	0,37
Första recidiv					
Vaginala recidiv	2	1,4	1	0	0,58
Bäckenrecidiv	1	0,6	2	1,2	0,54
Fjärrmetastaser	11	5,7	15	6,3	0,37

SE of
difference
=1,3%

Figur 1. Efter Not RA et al.

OV.16



Figur 2. Efter Isonishi S et al.

Man måste dock ha i åtanke att detta behandlingsupplägg konsumerar betydligt mer sjukvårdsresurser än dagens standardbehandling. Även om vi inte kommer att ändra våra behandlingsprinciper efter dessa resultat, så bör man absolut initiera fler studier med liknande upplägg.

FÖRSÖK MED TOPOTEKAN

Resultaten från den stora OV.16-studien, utförd inom ramen för Intergroup-samarbetet, presenterades av Hoskins (abstrakt LBA 5505). Studien är utformad för att besvara frågan om huruvida topotekan har en plats i första linjens behandling av ovarialcancer eller inte.

Mellan 2001 och 2004 randomiserades drygt åttahundra patienter med ovarialcancer stadium II–IV till att endera behandlas med standard paklitaxel och karboplatin i åtta cykler alternativt att behandlas med cisplatin och topotekan i fyra cykler följt av paklitaxel och karboplatin i fyra cykler. Behandlingsupplägget kan ses i figur 3. Primärt effektmått var PFS.

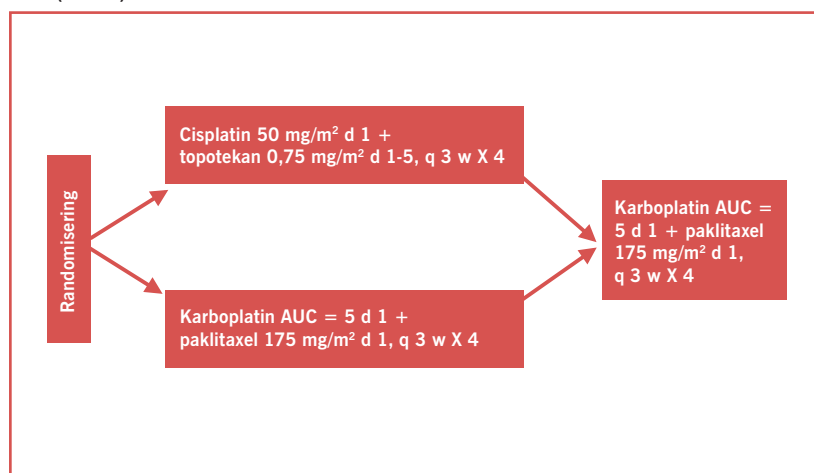
Liksom i den japanska studien var patientkaraktäristika väl balanserat mellan grupperna. Toxiciteten i experimentgruppen var mer uttalad framför allt vad gäller hematologiska biverkningar. Det förelåg inte någon större skillnad mellan grupperna i hur stor andel av patienterna som fullföljde den planerade behandlingen.

Median PFS för gruppen som randomiserats till behandling med topotekan

var 14,6 månader jämfört med 16,2 månader för kontrollgruppen men skillnaden var inte signifikant. Dessa resultat från OV.16 bekräftar fynden från tidigare studier av topotekan i första linjen (GOG, MITO med flera). Således finns det i dag inga skäl att överväga en kombinationsbehandling med topotekan i första linjens behandling eftersom man nu visat att det leder till extra toxicitet utan att ge bättre resultat.

Det är intressant att tvingas konstatera att sedan studierna som på 90-talet visade förbättrad överlevnad med paklitaxel och platinumpreparat, har inga nya cytostatikakombinationer visat bättre resultat. Paklitaxel och karboplatin i treveckorsintervall är alltså fortfarande standardbehandling och frågan om hur vi går vidare är långt ifrån besvarad.

PFS (JGOG)



Figur 3. Efter Hoskins PJ et al.

Kvinnor med platinumresistent ovarialcancer är en svår grupp att behandla. Effekten av tillgängliga terapier är dålig och det finns ett stort behov av en palliativ tumörbehandling utan svåra biverkningar. I detta läge har man under många år använt tamoxifen som ett sista alternativ.

Data från mindre studier som visat effekt av hormonell behandling vid ovarialcancer finns, men större randomiserade studier som jämför effekten av hormonell behandling med effekten av cytostatikabehandling har lyst med sin frånvaro. För NSGO:s räkning redovisade Gunnar Kristensen de första resultaten från den så kallade Recist-studien, NSGO-OC-0101 (abstrakt 5508).

Flera svenska center har medverkat i denna studie av 236 patienter med ovarialcancer vilka antingen progredierat under pågående behandling med paklitaxel och karboplatin eller som återkommit inom sex månader från avslutad behandling med samma preparat. Patienterna randomiserades 2:1 till behandling med antingen cytostatika eller tamoxifen 40 mg/dag.

Före randomisering valde behandlande läkare vilken typ av cytostatika som skulle ges; antingen paklitaxel 80 mg/kvadratmeter veckovis eller liposomalt doxorubicin 40 mg/kvadratmeter med 28 dagars cykel. Primärt effektmått i studien var livskvalitet, men dessa data är ännu inte analyserade.

Resultat avseende behandlingseffekt presenterades och kan ses i tabell 1 tillsammans med vissa patientkaraktäristika. Sammanfattningsvis fann man att

SAMMANFATTANDE PATIENTDATA NSGO-OC-0101 (PROCENT)

	Tamoxifen (n=73)	Paklitaxel (n=68)	Liposomalt doxorubicin (n=74)
Tidigare ≥ 2 regimer	40	55	40
Andel med serös histologi	87	74	64
Toxicitet: PPE ≥ G2	0	0	21
Neuropati ≥ G2	2	20	9
Illamående ≥ G2	15	9	28
Dosreduktion pga hematologisk toxicitet	0	4	1
Respons: CR + PR	7	24	15
SD	33	34	40

Tabell 1.

cytostatikabehandling medförde ett signifikant men litet förbättrat PFS jämfört med tamoxifenbehandling. Median tid till progress var 62 dagar för tamoxifen-gruppen och 87 dagar för cytostatika-gruppen (HR 0,72, CI 0,55–0,96, p=0,024). Samtliga behandlingsregimer tolererades väl, men patienter som fått liposomalt doxorubicin rapporterade fler biverkningar.

Studien var dock enbart dimensionerad för att hitta skillnader mellan tamoxifengruppen och cytostatikagruppen och inte för att påvisa skillnader mellan de olika typerna av cytostatika. Dr du Bois sammanfattade diskussionen med att tamoxifen definitivt har en plats, om än liten, i behandlingen av platinumresistent ovarialcancer eftersom man har en påvisad effekt, som endast är något sämre än cytostatika, hos en liten grupp av dessa patienter. Biverkningarna är dessutom lindrigare med hormonell behandling, vilket är en viktig faktor i ett palliativt läge.

Enligt du Bois försvarar tamoxifen fortfarande sin plats i behandlingsarsenalen, men snarare på grund av den begränsade effekten av cytostatika i denna patientgrupp än tack vare en överlägsen effekt av tamoxifen. En annan studie med svenskt deltagande är CALYPSO-studien som genomförts inom ramen för Intergroup-samarbetet (abstrakt 5565). I denna fas III-studie har man randomiserat patienter med platinumkänslig reci-

diverande ovarialcancer mellan liposomalt doxorubicin+karboplatin och paklitaxel+karboplatin.

TOXICITETSDATA

I posterform presenterade Elisabeth Åvall Lundqvist toxicitetsdata från den planerade interimsanalysen av de första 500 randomiserade patienterna. Inte oväntat såg biverkningsprofilen olika ut för de båda behandlingsgrupperna. Värt att notera är att man såg fler avbrutna behandlingar till följd av biverkningar hos gruppen som fått paklitaxel+karboplatin och att man hade mindre förekomst av allergiska reaktioner än förväntat i gruppen som fått liposomalt doxorubicin+karboplatin.

Vad detta senare fynd står för är oklart. Vi ser fram emot att resultaten avseende effekt ska presenteras. En intressant framtida behandlingsmöjlighet för patienter med BRCA1/2-mutationer presenterades av Fong (abstr 5510). Hos patienter med dessa mutationer fungerar inte DNA-reparationen normalt. Genom att attackera den enda återstående fungerande reparationsmekanismen hos BRCA-muterade cancerceller kan man med PARP-hämmare (polyADPribose polymerashämmare) uppnå behandlings-effekt. Fas I-data med den perorala PARP-hämmaren AZD2281 visar lovande resultat hos tungt behandlade kvinnor med recidiverande ärftlig ovarialcancer. Fas II-studier pågår och vi ser

med spänning fram emot resultaten.

Berek och kolleger från Los Angeles har vid flera tillfällen under senare år presenterat lovande data rörande immunterapi vid ovarialcancer. Den monoklonala musantikroppen oregovomab har i tidigare fas II-studier visats kunna binda till cirkulerande Ca-125 och därigenom stimulera immunförsvaret till att angripa ovarialcancerceller med tumör-reducerande effekt.

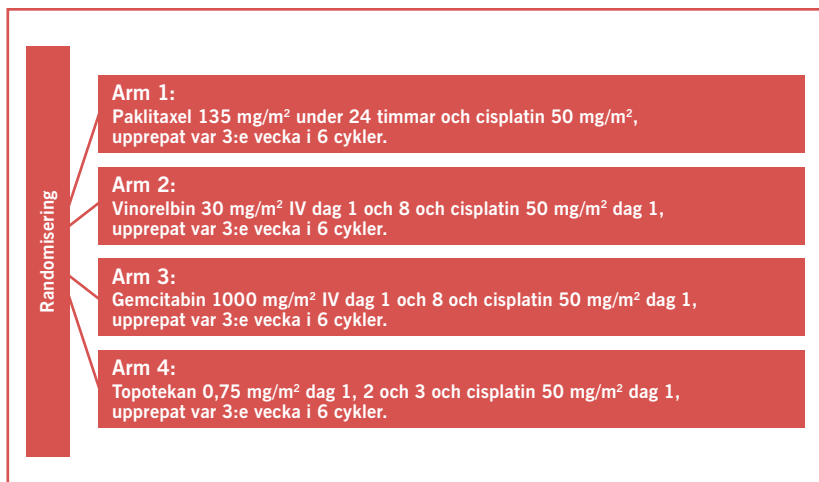
På årets möte presenterade Berek resultat från en dubbelblind fas III-studie där man randomiserat knappt 400 patienter med optimalt opererad ovarialcancer stadium III–IV till att erhålla antingen placebo eller oregovomab som konsolidering efter avslutad första linjens kemoterapi (abstrakt 5507).

Någon skillnad i tid till progression kunde inte påvisas. Inte heller noterades några skillnader i förekomst av biverkningar eller livskvalitet mellan de båda grupperna. Slutsatsen blev helt foljdriktigt att konsoliderande monoimmunterapi inte verkar vara en framkomlig väg vid ovarialcancer. Som åhörare kan man enbart konstatera att det känns tryggt att även negativa resultat får presenteras i stora sammanhang.

KOMBINATION VID CERVIXCANCER

När det gäller behandling av generaliserad eller recidiverande cervixcancer har cisplatin sedan decennier varit grundbult i behandlingen. Flera studier har

GOG 204



Figur 4. Efter Monk BJ et al.

undersökt värdet av diverse kombinationsbehandlingar. Oftast har man funnit en förbättrad respons men utan att se någon effekt på överlevnaden. GOG179 var den första studie som, med kombinationen cisplatin+topotekan, kunde visa en liten men signifikant förbättrad OS jämfört med cisplatin som singel-drog. Denna kombination har nu blivit en allmänt accepterad standard för patienter i gott allmäntillstånd.

Som ett av huvudnumren vid årets ASCO-möte presenterade Monk resultat från GOG204 (abstrakt LBA 5504). Detta är en randomiserad fas III-studie av fyra olika cisplatinkombinationer vid stadium IVB, recidiverande eller persisterande cervixcancer.

Randomiseringsgrupperna kan ses i figur 4. Kombinationen cisplatin och paklitaxel används som kontrollgrupp i studien. Anledningen till att man valde denna kontrollgrupp hänförde man till de goda responssiffror som kombinationen med paklitaxel visat i GOG169. För en sammanfattning av de senaste stora randomiserade studierna vid metastaserad cervixcancer hänvisas till tabell 2.

I den nu föreliggande GOG204 hade man planerat för inklusion av 600 patienter. Den protokollsenliga interimanalys som utfördes resulterade dock i att studien tvingades stänga i förtid eftersom man inte skulle kunna påvisa att någon av experimentgrupperna var signifikant bättre än kontrollgruppen. To-

talt 513 patienter kom att ingå i studien. Toxiciteten hade något olika karaktär i de fyra grupperna.

Livskvalitetsdata presenterades i ett separat abstrakt (5529) och inte heller där fann man någon säkerställd skillnad mellan grupperna. Monk menade i sitt föredrag att kombinationen cisplatin+paklitaxel bör bli kontrollarm i framtida studier av denna patientpopulation eftersom man såg en tendens till bättre PFS och OS.

Gillian Thomas som ledde den efterföljande diskussionen manade dock till försiktighet i att dra allt för långtgående slutsatser av denna studie. För det första uppnådde man inte signifikanta resultat, vare sig för PFS eller OS, och för det andra är det stora skillnader i behandlingseffekt mellan de patienter som är kemo-naiva och de som tidigare erhållit radio-kemoterapi. För den senare gruppen är responssiffrorna mycket nedslående oavsett vilken cytostatikaregim som används.

Eftersom en klar majoritet av patienterna med lokalt avancerad cervixcancer i dag behandlas med radiokemoterapi, kommer cisplatinresistens i recidivsituationen att bli ett allt större problem. Detta framgår tydligt av resultaten från GOG204, som alltså är den första större studie där flertalet patienter fått konkomittant cisplatin i primärbehandling.

Thomas spekulerade i hur vi bäst går vidare i våra försök att förbättra behand-

STUDIER AV BEHANDLING VID METASTASERAD CERVIXCANCER

Studie	Regim	Tidigare radiokemo	PFS mån	OS mån
GOG 169 Moore JCO 2004	A: Cisplatin B: Cisplatin + paklitaxel	A: 30 % B: 24 %	2,8 vs 3,8 p < 0,001	8,8 vs 9,7 p = ns
GOG 179 Long JCO 2005	A: Cisplatin B: Cisplatin + topotekan	A: 56 % B: 58 %	2,9 vs 4,6 p = 0,014	6,5 vs 9,4 p = 0,017
GOG 204 Monk Abstr 5504	A: Cisplatin + paklitaxel B: Cisplatin + vinorelbin C: Cisplatin + gemcitabin D: Cisplatin + topotekan	A: 70 % B: 73 % C: 64 % D: 73 %	A vs övriga 5,5 vs 4,4 p = ns	A vs övriga 12 vs 9 p = ns

Tabell 2.



Campto vid avancerad kolorektalcancer.

- Effektivt
- Hanterbara och icke kumulativa biverkningar
- Enbart Campto är rekommenderat tillsammans med bevacizumab i första linjens behandling och cetuximab i andra linjens behandling av metastaserande kolorektalcancer.

Campto® (irinotecan-hydroklorid-trihydrat) Rx: Campto 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. **Indikation:** Campto är indicerat för behandling av patienter med avancerad kolorektal cancer. I kombination med 5-fluorouracil (5-FU) och folinsyra till patienter utan tidigare kemoterapi för avancerad sjukdom. Som monoterapi till patienter som har sviktat på etablerad 5-fluorouracilbaserad behandlingsregim. Campto i kombination med cetuximab är indicerat för behandling av patienter med metastaserande kolorektalcancer efter svikt av irinotekaninnehållande cytostatikabehandling om tumören uttrycker epidermal tillväxtfaktor (EGFR). Campto i kombination med 5-fluorouracil (5-FU), folinsyra och bevacizumab är indicerat som första linjebehandling av patienter med metastaserande kolorektalcancer. Campto ingår i läkemedelsförmånen. **Förpackningar:** Koncentrat till infusionsvätska finns i 2ml respektive 5 ml. **Pris:** 2 ml; 837,50 SEK, 5 ml; 2005,50 SEK. Datum för senaste översynen av produktresumén var 2007-03-16. För mer information se www.fass.se

Referenser: Tournigand et al. J Clin Oncol. 2004; 22:229-237. Köhne CH et al. J Clin Oncol 2005;23 (22):4856-65. Hurwitz H et al. N Engl J Med 2004; 350:2335-42. Hedrick EE et al. J Clin Oncol 2004; 22:145:3517. Cunningham D et al. N Engl J Med 2004;351(4):337-345.

Användning av Campto bör endast ske vid enheter som är specialiserade på administrering av cytostatika och läkemedlet bör endast administreras under överinseende av läkare med specialistkompetens inom onkologi.

lingen för dessa patienter. Kanske bör de nya biologiska terapierna studeras i gruppen som recidiverat trots tidigare konkomittant cisplatin? Sådana studier diskuteras inom flera samarbetsgrupper för närvarande. Kanske man bör låta patienterna välja mellan de olika cisplatin-kombinationerna utifrån biverkningsprofil?

Som svensk åhörare är det svårt att föreställa sig hur en sådan valsituation skulle se ut i praktiken under våra förhållanden. Faktum kvarstår dock att för patienter som tål kombinationsbehandling är cisplatin+topotekan den enda regim med bevisad bättre överlevnad än singel cisplatin. Kombinationen cisplatin+paklitaxel är dock också ett bra, och möjligen likvärdigt, alternativ.

LIVSKVALITET HOS ÖVERLEVARE

"Survivorship" är ett ämne som, med all rätt, fått större plats på agendan under senare år. Termen survivorship innefattar i princip alla de problem som möter canceröverlevare efter avslutad behandling.

Inte minst viktigt i detta sammanhang är sena biverkningar efter strålbehandling. Två viktiga studier på detta tema presenterades i posterform på årets möte. Kumar rapporterade resultat från en stor genomgång av data från SEER-databasen (surveillance, epidemiology and end-result, en databas som drivs av National Cancer Institute i USA) (abstrakt 5539).

Drygt 90 000 kvinnor med endometriecancer som första cancerdiagnos identifierades i registret och delades in i två grupper; de som strålbehandlats (n=31 643) och de som inte strålbehandlats (n=52 182). Förekomst av sekundär cancer jämfördes mellan grupperna och man fann en signifikant ökad risk för strålbehandlade kvinnor att drabbas av en ny cancer med en relativ risk beräknad till 1,25 (CI 1,20–1,29). Föga förvånande var risken störst att drabbas av en ny cancer inom strålbehandlat område, men man fann även en signifikant ökad incidens av lungcancer.

Vidare på detta tema rapporterade Schmeler resultat från en retrospektiv genomgång av 300 patienter som strål-

behandlats på grund av cervixcancer vid MD Anderson (abstrakt 5530). En och samma radiolog hade eftergranskat alla CT- och MR-bilder och funnit att nyttkomna bäckenfrakturer förekom hos 10 procent av patienterna efter strålbehandling. Endast hälften av fallen var dock symtomatiska.

Vanligaste frakturlokal var sacrum. Majoriteten av frakturerna (86 procent) diagnostiserades inom två år efter avslutad radioterapi och de drabbade kvinnorna var något äldre, var oftare postmenopausala före cancerdiagnosen och hade i genomsnitt ett lägre BMI. Noterbart var även att det inte fanns någon skillnad mellan grupperna vad gäller andelen rökare.

Survivorship handlar naturligtvis ytterst om patientens egen upplevelse och dessa subjektiva värden är svåra, för att inte säga omöjliga, att mäta och redovisa. Westin och kolleger visade resultat från ett lovligt projekt om livskvalitet efter avslutad behandling (abstrakt 5527). Från drygt tusen enkäter fann man att kvinnorna upplevde en avsevärd påverkan på livskvaliteten flera år efter avslutad behandling och att problemen var av vitt skild karaktär. Trötthet, sexuell dysfunktion, blås- och tarmstörningar, neurologiska symtom, sömnsvårigheter och minnesstörningar var vanligast förekommande. Författarna manade till ett multidisciplinärt och teambaserat omhändertagande av canceröverlevare för att kunna möta dessa kvinnors behov.

ALLERGI MOT CYTOSTATIKA

Allergiska reaktioner mot cytostatika är ett delikat problem i vardagen. En poster från Castells och kolleger i Boston (abstrakt 5526) redogjorde för ett stan-

dardiserat och snabbt program för desensibilisering.

Nittioåtta patienter som reagerat med varierande grad av allergi mot något av paklitaxel, karboplatin, cisplatin, oxaliplatin, liposomalt doxorubicin, adriamycin eller rituximab genomgick ett desensibiliseringsprogram som inleddes på intensivvårdsavdelning för att sedan kunna skötas i öppenvård. Allergolog monitorerade hela processen.

Endast 6 procent av patienterna fick allvarliga allergiska reaktioner, men ingen reaktion bedömdes som livshotande. Samtliga 98 patienter kunde efter avslutad desensibilisering behandlas med önskat cytostatikum i full dos och till önskat antal cykler. Detta systematiska angreppssätt är något att överväga för de svenska center som inte redan har sådana rutiner. Framför allt bör det kunna bli aktuellt för patienter med platinum-känsliga recidiv av ovarialcancer och konstaterad överkänslighet mot platina-preparat.

Ett annat vardagsproblem som ökar i aktualitet ju tyngre befolkningen blir, är huruvida man ska dosera cytostatika per faktisk kroppsytta eller ha en övre maxgräns. I en retrospektiv studie från USA visade Schwartz och medarbetare (abstrakt 5570) att kvinnor med kroppsytta >2 kvadratmeter som fått adjuvant behandling med paklitaxel och karboplatin doserat enligt sin faktiska kroppsytta tolererade detta väl och uppvisade samma frekvens och grad av biverkningar som de kvinnor med kroppsytta > 2 m² som fått motsvarande behandling doserad utifrån en maxgräns på 2 m². För att inte riskera att underbehandla denna växande patientgrupp rekommenderade författarna att cytostatika doseras utifrån faktisk kroppsytta.

NSGO:	Nordic Society of Gynecologic Oncology. Vår nordiska samarbetsorganisation.
PORTEC:	Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. Studier från Nederländerna.
ASTEC/EN.5:	Studiesamarbete mellan Storbritannien och Kanada.
GOG:	Gynecologic Oncology Group. Den amerikanska studieorganisationen.
JGOG:	Den japanska studieorganisationen.
Intergroup:	Internationellt samarbetsorgan för studiegrupper.
MITO:	Italiens studiesamarbete för multicenter ovarialcancerstudier.
SEER:	Surveillance, Epidemiology and End-Result. Databas som drivs av National Cancer Institute i USA.

MARIA BJURBERG, SPECIALISTLÄKARE, ONKOLOGISKA KLINIKEN, UNIVERSITETSSJUKHUSET I LUND



Resultaten från ATAC-studien*
har analyserats vid 100 månaders
medianuppföljning och visar

Fortsatt goda nyheter

Arimidex är statistiskt signifikant bättre än tamoxifen
vad gäller:

- minskad risk för alla typer av återfall med **24%**
(absoluta tal 4,8 % HR 0.76 (0,67–0,87), $p=0.0001$)
- ökad sjukdomsfri överlevnad med **15%**
(absoluta tal 4,1% HR 0.85 (CI 0,76–0,94), $p=0.003$)
- minskad risk för kontralateral bröstcancer med **40%**
(absoluta tal 1,7% HR 0.60 (0,42–0,85), $p=0.004$)
- minskad risk för fjärrmetastaser **16%**
(absoluta tal 2,4% HR 0.84 (0,72–0,97), $p=0.022$)

Vinsterna med Arimidex kvarstår och ökar även efter
lång tids uppföljning. Det läkemedelsval du gör från
start har betydelse de kommande nio åren.



Arimidex® R_x (F) (anastrozol) SPC 2007-10-11. Aromatashämmare. Tablett 1 mg.
Indikation: Bröstcancer. Adjuvant behandling av östrogenreceptorpositiv bröstcancer
hos postmenopausala kvinnor. Behandling av hormonberoende avancerad bröstcancer
hos postmenopausala kvinnor. Anastrozol rekommenderas inte till patienter med
östrogenreceptornegativa tumörer. **För information om kontraindikationer, försiktig-
het, biverkningar, pris och dosering se www.fass.se**

*Referens: ATAC Trialists' Group, Published Online December 15, 2007
DOI:10.1016/S1470-2045(07)70385-6

AstraZeneca Sverige AB • Terapiområde onkologi • 151 85 Södertälje
Telefon 08-553 260 00 • www.cancer.nu



GI-cancer

MOLEKYLÄRGENETISK ANALYS (KRAS) STYR BEHANDLINGSSVALET

Värdet av KRAS-genen (vild eller muterad) som prediktiv faktor bekräftades i flera studier, liksom värdet av adjuvant behandling efter radikalt opererad pankreascancer. Mycket av fokus låg på målriktad behandling och de många substanser som är under utveckling. Att ge både cetuximab och bevacizumab tillsammans med XELOX är dock förutom dyrt även dåligt. Cetuximab verkar fungera lika bra i kombination med oxaliplatin som med irinotekan. Överläkare **Jan-Erik Frödin** rapporterar från GI-sessionerna.

Amery DeGramont presenterade vid ASCO 2005 en analys om sambandet mellan tre års sjukdomsfri överlevnad (DFS) och fem års total överlevnad (OS) vid adjuvant behandling av koloncancer. Baserat på ett stort antal studier som omfattade 20 898 patienter och 43 behandlingsarmar kunde man konstatera en nästan hundra procentig korrelation mellan de två överlevnadsmåtten. Studien hade dock genomförts på 1990-talet och baserades på enbart 5Fu-behandling (fluorouracil).

DeGramont väckte nu (abstrakt 4007) tanken att man borde ifrågasätta effektmåttet femårsöverlevnad vid adjuvant behandling av koloncancer eftersom

behandlingen av metastatisk sjukdom blivit så mycket effektivare. Den förväntade överlevnaden vid avancerad sjukdom har ökat från cirka tolv månader på 1990-talet till närmare det dubbla i dag, vilket påverkar den förväntade OS. Om dödligheten inom fem år minskar behöver man förlänga observationstiden för att behålla korrelationen till treårs sjukdomsfri överlevnad och beskriva det korrekta värdet av behandlingen.

Relevansen av denna invändning underströks av Norman Wolmark (abstrakt LBA4005) som presenterade en uppdatering av NSABP C-07. Patienter med koloncancer i stadium II (28 procent) och stadium III (72 procent) erhö

ÖVERLEVNAD EFTER RECIDIV

Studie	Startår	Överlevnad efter recidiv
C-04	1989	12,7 mån
C-05	1991	12,6 mån
C-06	1997	16,4 mån
C-07	2000	19,6 mån

Tabell 1. Överlevnaden efter recidiv har successivt förbättrats i NSABP:s studier med adjuvant behandling av koloncancer.

5Fu+LV (kaliumfolinat) (5Fu 500 mg/kvadratmeter; LV 500 mg/kvadratmeter per vecka, 6 veckor av 8 x III) ± oxaliplatin (85 mg/kvadratmeter v.a.v). Tillskottet av oxaliplatin gav en signifikant bättre treårig sjukdomsfri överlevnad, vilket presenterades vid ASCO 2005.

Nu presenterades den planerade analysen för femårig total överlevnad. Studien inkluderade 2 409 patienter under perioden februari 2000–november 2002 och man hade beräknat att det skulle ha inträffat 700 dödsfall. Emellertid hade endast 590 patienter avlidit. Detta är en glädjande illustration av förlängd överlevnad, men konsekvensen är att antalet händelser är för få varför skillnaden i överlevnad mellan grupperna inte blir statistiskt signifikant. Det finns dock all anledning att räkna med att studien kommer att bli statistiskt säkrad med längre uppföljning.

Vinsten av tillägg av oxaliplatin i denna studie är nästan identiskt lika stor som i den tidigare MOSAIC-studien och bekräftar därmed rationalen för att använda oxaliplatin vid adjuvant behandling av koloncancer stadium III, se tabell 1.

Säkerhetsdata från NSABP C-08 (abstrakt 4006) presenterades. 2 710 patienter inkluderades under perioden september 2004–oktober 2006 för adjuvant behandling av koloncancer i stadium II (25 procent) och stadium III (75 procent). FOLFOX 6 x XII±bevacizumab 5 mg/kg v.a.v. Toxiciteten var den förväntade med FOLFOX 6 (för cytostatikakombinationer, se faktaruta 1) enbart och tillägget av bevacizumab gav också förväntade biverkningar, men dessa var fullt hanterbara och ingen ökad behandlingsrelaterad död (vid 6 månader 0,96 procent respektive 0,90 procent och vid 18 månader 1,33 procent respektive 1,35

procent) observerades. Effektdata väntas först vid ASCO 2011.

TIDIG START HAR BETYDELSE

Vid ASCO 2007 presenterades resultaten av EPOC, där patienter med resektabla levermetastaser randomiserades mellan kirurgi enbart eller FOLFOX 4 pre- och postoperativt. Studien visade signifikant bättre sjukdomsfri överlevnad för de cytostatikabehandlade.

I vardagen möts vi emellanåt av frågan om vi ska ge enbart postoperativ adjuvant behandling när patienten redan är opererad. Här är kunskapsläget mera oklart. I en europeisk studie (abstrakt LBA4013) hade man givit adjuvant cytostatika 5Fu + LV (LV 400 mg/kvadratmeter; 5Fu bolus 400 mg/kvadratmeter; 5Fu 46 tim infusion 2 400 mg/kvadratmeter)±irinotekan (180 mg/kvadratmeter).

Studien rekryterade 321 patienter under perioden december 2001–juli 2006. Median för sjukdomsfri överlevnad var 21,6 mån jämfört med 24,7 mån och för två års sjukdomsfri överlevnad var den 46 procent jämfört med 51 procent, med de lite bättre siffrorna för tillägget av irinotekan. Skillnaderna var dock icke signifikanta. En intressant observation är att i gruppen av patienter som startat behandling mindre än 42 dagar efter kirurgi var effekten signifikant bättre för de mer intensivt behandlade. Ytterligare en indikation, men inte bevis, på att tidig start av adjuvant behandling är av betydelse.

CLOCC-studien som gick i EORTC:s regi testade värdet av lokalbehandling vid levermetastaser från koloncancer (abstrakt 4012). Patienter med begränsade men icke resektabla levermetastaser randomiserades mellan sedvanlig cytostatikabehandling, FOLFOX 6 och att starta med RFA (radiofrekvensablation) och eventuell leverresektion följt av FOLFOX 6. Studien rekryterade 119 patienter under perioden april 2002–juni 2007.

Komplikationer knutna till RFA observerades hos 22 procent av patienterna, men endast en behandlingsrelaterad död. Primärt effektmått är total överlevnad 30 månader och detta är inte nått.

Progressionsfri överlevnad (PFS) var dock tio månader för cytostatika enbart jämfört med 16,8 månader för dem som

CYTOSTATIKAKOMBINATIONER

5Fu = Fluorouracil, LV = kalciumfolinat

FOLFOX 4: [Oxaliplatin 85 mg/m² (dag 1) LV 200 mg/m²; 5Fu bolus 400 mg/m²; 5Fu 24 tim infusion 600 mg/m² (dag 1+2)]

FOLFOX 6: (Oxaliplatin 85 mg/m²; LV 400 mg/m²; 5Fu bolus 400 mg/m²; 5Fu 46 tim infusion 2 400 mg/m²)

FOLFIRI: (Irinotekan 85 mg/m²; LV 400 mg/m²; 5Fu bolus 400 mg/m²; 5Fu 46 tim infusion 2 400 mg/m²)

XELOX: [Oxaliplatin 130 mg/m² (dag 1; capecitabin 1 000 mg/m² x 2 (dag 1-14)]

XELIRI: [Irinotekan 180 (-200) mg/m² (dag 1; capecitabin 800 (-1 000) mg/m² x 2 (dag 1-14)]

Faktaruta 1.

också lokalbehandlats. Detta indikerar att maximal tumörreduktion är av värde men vi får vänta på studiens slutrapport.

KOMBINATIONSBEHANDLINGAR

En nederländsk studie, CAIRO 2, hade prövat att använda både bevacizumab och cetuximab (abstrakt LBA4011). Patienterna erhöLL XELOX+bevacizumab±cetuximab.

Studien var öppen juni 2005–december 2006 och inkluderade 755 patienter varav 140 alltså behandlas. Svarsfrekvensen (RR) var lika 40,6 procent jämfört med 43,9 procent liksom den totala överlevnaden 20,4 mån jämfört med 20,3 mån. Studiens primära effektmått var dock progressionsfri överlevnad och där var tillägget av cetuximab signifikant sämre, 10,7 mån jämfört med 9,8 mån ($p=0,019$, HR 1,22). Studien ger alltså inte stöd för att använda de båda antikropparna samtidigt.

Hypotesen att cetuximab skulle potentiella irinotekanbaserad terapi men inte på samma sätt oxaliplatinbaserad har framkastats.

Två studier presenterades som postrar där man som första linjens behandling vid avancerad koloncancer hade jämfört de två alternativen. I en östeuropeisk studie (abstrakt 4032) jämfördes FOLFOX 6+cetuximab med FOLFIRI+cetuximab och effekten mellan de två grupperna var lika, se tabell 2.

I en tysk studie (abstrakt 4033) jämfördes XELOX+cetuximab med XELIRI+cetuximab, se tabell 3. Ingen av dessa studier ger något som helst stöd för teorin att oxaliplatin skulle vara en sämre partner till cetuximab än irinotekan.

	XELOX + cetuximab	XELIRI + cetuximab
Antal evaluerade patienter	68	74
CR+PR (%)	59	54
CR+PR+SD (%)	97	83
PFS	9,2 mån	8,4 mån

Tabell 3.

Den främsta dosbegränsande toxiciteten vid oxaliplatinbehandling är neurotoxicitet och det är få patienter som kan genomföra en adjuvant behandling med tolv cykler oxaliplatin i fulldos. Man har övervägt flera metoder för att begränsa denna biverkan. Gamelin presenterade 2004 hypotesen att tillförsel av calcium (Ca) och magnesium (Mg) före och efter oxaliplatininfusionen skulle kunna ha en skyddande effekt.

I en studie från bland annat Mayo-kliniken (abstrakt 4009) har man testat detta koncept. Patienter som genomgick adjuvant behandling efter opererad koloncancer med FOLFOX 6 randomiserades

till att erhålla tillägg med Ca+Mg alternativt placebo. Studien rekryterade endast 102 patienter och stängdes i förtid eftersom en annan studie sett en antydning till att tillförsel av Ca+Mg kunde minska den antitumorala effekten, se tabell 4.

Studien antyder en skyddande effekt, men användning kan i nuläget inte rekommenderas förrän risken för en försämrad antitumoral effekt klarlagts.

KRAS-STATUS OCH EGFR-HÄMMARE

Under 2007 presenterades två retrospektiva analyser, en avseende behandling med cetuximab och en med panitumumab.

NEUROTOXICITET VID OXALIPLATINBEHANDLING

Primärt effektmått var andelen patienter som någon gång erfor ≥ grad 2-neurotoxicitet

Toxicitetsskala	Ca + Mg	Placebo	P-värde
NCI-CTC	22 %	38,5 %	0,07
Oxaliplatinskala	28 %	52 %	0,01

Tabell 4. Primärt effektmått var andelen patienter som någon gång erfor grad 2-neurotoxicitet eller högre.

	FOLFOX 6 + cetuximab	FOLFIRI + cetuximab
Antal patienter	77	74
CR+PR (procent)	43	45
CR+PR+SD (procent)	83	77
Andel PFS vid 9 mån (procent)	47	34
Andel PFS vid 12 mån (procent)	18	18

Tabell 2.

mab. Båda analyserna visade att patienter med muterad KRAS svarade mycket dåligt eller inte alls på behandling med EGFR-hämmare. Under detta år har våra patologavdelningar utvecklat tekniken för att bestämma förekomst av KRAS-mutation och därmed öppnat för möjligheten att låta KRAS-status selektera patienter som inte ska behandlas med cetuximab respektive panitumumab.

Vid årets ASCO presenterades flera retrospektiva studier som bekräftade tidigare slutsats. CRYSTAL-studien presenterades på ASCO 2007 FOLFIRI±cetuximab

DATA FRÅN OPUS-STUDIEN

KRAS status	Median PFS FOLFOX + cetuximab	Median PFS FOLFOX		Respons (%) FOLFOX + cetuximab	Respons (%) FOLFOX	
Vild	7,7 (n=61)	7,2 (n=73)	HR: 0,57 p=0,02	61 (n=61)	37 (n=73)	p=0,01
Muterad	5,5 (n=52)	8,6 (n=47)	HR: 1,83 p=0,02	33 (n=52)	49 (n=47)	p=0,11

Tabell 5.

som första linjens behandling till patienter med metastaserande koloncancer. Studien var positiv, tillägget av cetuximab gav bättre resultat. [RR: 38,7 procent jämfört med 46,9 procent. PFS 8,0 mån jämfört med 8,9 mån (HR: 0,85, p=0,048)]. Nu har man gått tillbaka och analyserat materialet med avseende på KRAS (abstrakt 2).

Vidare var andelen resecerade patienter högre i den cetuximab-behandlade gruppen. 233 av patienterna kunde analyseras med avseende på KRAS-status, se resultat i tabell 5.

EVEREST-studien hade en intressant ansats. Patienter med avancerad koloncancer som progredierat på irinotekan behandlades med irinotekan+cetuximab.

EMEA förväntas snart godkänna cetuximab som första linjens behandling vid koloncancer med samma inskränkning.

PANKREASCANCER

En tysk studie, CONKO-001 (abstrakt LBA4504), visade en signifikant förbättrad överlevnad med adjuvant gemcitabin under sex månader. Under perioden juli

EVEREST-STUDIEN

KRAS-status	Respons arm A	Respons arm B
Vild	4/19 (21,1 %)	13/28 (46,4 %)
Muterad	0/19	0/11

Tabell 6.

Totalt inkluderades 1 198 patienter i CRYSTAL-studien varav 540 kunde analyseras för KRAS, vilket visade att 64,4 procent var av vild typ och 35,6 procent muterade. De två grupperna skilde sig inte avseende patientkaraktistika vid baslinjen. För vild typ-patienterna innebar tillägg av cetuximab en vinst [RR: 43 procent jämfört med 59 procent, p=0,0025. PFS 8,7 mån jämfört med 9,9 mån (HR: 0,68, p=0,017)]. För patienter med muterad KRAS gav tillägget inget [RR: 40,2 procent jämfört med 36,2 procent. PFS 8,1 mån jämfört med 7,6 mån (HR: 1,07)].

Data från OPUS-studien (abstrakt 4000) har också analyserats. 337 tidigare obehandlade patienter med metastaserande koloncancer randomiserades till FOLFOX+cetuximab. Studien har tidigare presenterats som negativ. Dock noterades att patienter i gott allmäntillstånd (ECOG 0/1) hade bättre respons.

Efter tre veckors behandling analyserades hudtoxiciteten. De med grad 2 eller mer fortsatte med oförändrad terapi. Patienter med grad 0–1 randomiserades till oförändrad behandling (arm A) eller doseskalering (arm B) av cetuximab till hudtoxicitet eller max 500 mg/kvadratmeter.

Studien antydde bättre effekt med denna individuella anpassning. Av 89 inkluderade patienter kunde 77 analyseras med avseende på KRAS (abstrakt 4001), se tabell 6.

Sammanfattningsvis stärker dessa presentationer slutsatsen att patienter som övervägs för EGFR-hämmare bör analyseras med avseende på KRAS. Patienter med mutation ska inte erhålla sådan behandling. Den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA har godkänt panitumumab till patienter med koloncancer som inte har muterat KRAS. Den europeiska läkemedelsmyndigheten

1998–december 2004 inkluderades 368 patienter som genomgått radikal resektion (R0, R1) av pankreascancer.

Efter stratifiering för R0/R1, N och T randomiserades patienterna till observation eller gemcitabin (1 000 mg/kvadratmeter dag 1, 8, 15 var 4:e vecka x 6). Av de inkluderade patienterna hade 86 procent T3/T4 och 72 procent N+. Den sjukdomsfria överlevnaden var 13,4 mån jämfört med 6,9 mån (p<0,001) och den totala överlevnaden 22,8 mån jämfört med 20,2 mån (p=0,005), se tabell 7.

En intressant observation är att kurvorna överlappar varandra under de första två åren och först därefter separerar. Detta indikerar att patienter med aggressiv sjukdom får snabbt recidiv oavsett behandling eller inte och alltså inte har någon nytta av adjuvant gemcitabin. Patienter med mindre aggressiv sjukdom får senare recidiv och verkar då också ha nytta av adjuvant gemcitabin.

ÖVERLEVNAD EFTER RADIKAL OPERATION (PROCENT)

	Gemcitabin	Kontroll
1 år	72,0	72,5
2 år	48,5	40
3 år	36,5	19,5
5 år	21,0	9,0

Tabell 7.

Om man analyserar stratifieringsgrupperna verkar såväl R0 som R1 liksom N0 som N+ ha nytta av behandling. Kommentatorns slutsats var att studien är tillräckligt övertygande för att denna terapi ska vara standardbehandling i framtida studier. Med stöd av denna studie och den tidigare EORTC-studien måste slutsatsen bli att det är rimligt att i rutinsjukvård erbjuda patienter radikalt opererade för pankreascancer adjuvant gemcitabin.

Från USA rapporterades ACOSOG Z05031 (abstrakt 4505), en fas II-studie som inkluderade 89 patienter radikalt opererade (R0/ R1) för cancer i caput pancreatis, exkluderande de periampullära, 83 procent var T3/T4, 46 procent lågt diff och 73 procent N+. Behandling startade senast 56 dagar postoperativt och bestod av radioterapi (RT) 50,4 Gy/28 fraktioner i kombination med cytostatika (cisplatin 30 mg/kvadratmeter dag 1, 8, 15, 22, 29, 36; 5Fu 175 mg/kvadratmeter kontinuerlig infusion dag 1–38; a-INF 3x106 U/kvadratmeter mån, ons, fre under radioterapibehandlingen).

Efter radioterapi gavs 5Fu 200 mg/kvadratmeter kontinuerlig infusion vecka 11–16 och 19–24. Behandlingen var påfrestande och 96 procent erfor någon minst grad 3-toxicitet, men ingen toxisk död förekom. Sjukdomsfri överlevnad var 14,1 mån, total överlevnad 27,1 mån, tvåårsöverlevnad 58 procent. Patienter som kunnat genomföra behandlingen fullt ut hade en total överlevnad på 33,4 mån. Frekvensen lokalrecidiv var 47 procent och metastasrecidiv 38 procent. Slutsatsen var att denna behandling är aktiv och borde bekräftas i en fas III-studie.

LOKALT AVANCERAD SJUKDOM

Under perioden april 2003–december 2005 inkluderades i en amerikansk studie 74 patienter (abstrakt 4506), vilket var väsentligt lägre än beräknade 316, men studien är likväl intressant och värd att nämnas. Patienter med lokalt avancerad pankreascancer som inte var möjliga att reseccera randomiserades mellan radiokemoterapi (RCT) eller enbart gemcitabin (G). RCT gavs med 50,4 Gy/28 fraktioner i kombination med gemcitabin (600 mg/kvadratmeter varje vecka x 6). Därefter gavs gemcitabin (1 000 mg/kvadratmeter, 3 veckor av 4 x 5).

I den andra gruppen gavs gemcitabin (1 000 mg/kvadratmeter, 3 veckor av 4 x 7) enbart. Grad 3/4-toxicitet drabbade 93 procent av RCT-patienterna respektive 82 procent av G-patienterna med ett behandlingsrelaterat dödsfall i vardera gruppen.

Medianöverlevnaden var 11,0 mån för RCT respektive 9,2 mån för G (HR=0,574, p=0,034). Tvåårsöverlevnaden var 21 procent jämfört med 11 procent. Slutsatsen från referenten var att RCT är ett intressant koncept, men patienterna måste väljas ut noggrant. Ett förslag är att inleda med kemoterapi enbart. De patienter som tidig metastaserar hade med största säkerhet inte haft någon nytta av RCT och kan därmed besparas detta. De patienter som efter denna inledande behandlingsperiod fortfarande bara har lokal sjukdom bör kunna övervägas för RCT.

METASTASERANDE SJUKDOM

2007 publicerades data som visar att tillägg av erlotinib till gemcitabin marginellt ökar effekten vid behandling av

avancerad pankreascancer. I AVITA-studien (abstrakt 4507), där också Sverige deltog, gick man ett steg längre. Gemcitabin (1 000 mg/kvadratmeter, 7 veckor av 8 x 1 + 3 veckor av 4 till progress)+erlotinib (100 mg per dag peroralt) gavs tillsammans med bevacizumab (5 mg/kg v.a.v) eller placebo. Under perioden juli 2005–september 2006 inkluderades 607 patienter.

Tillägget av bevacizumab gav något längre progressionsfri överlevnad, 4,6 mån jämfört med 3,6 mån (p=0,0002), däremot påverkades inte primärt effektmått, total överlevnad, 7,1 mån jämfört med 6,0 mån. Svarsfrekvensen var 13,5 procent jämfört med 8,6 procent. Toxiciteten var likvärdig i de båda grupperna. Effekten av bevacizumab-tillägget var således mycket begränsad liksom det tidigare varit med erlotinib, och man måste beakta att det rör sig om två mycket dyrbara behandlingar.

Den tyska gruppen presenterade resultat från CONKO 003 (abstrakt 4508), vilket är en av få studier som prövat andra linjens behandling vid avancerad pankreascancer. Under perioden februari 2004–juni 2006 inkluderades 168 patienter som hade progredierat på gemcitabin. De gavs antingen 5Fu LV (5Fu 2 000 mg/kvadratmeter kontinuerlig infusion 24 tim; kalciumfolinat 200 mg/kvadratmeter en gång per vecka) eller detsamma med tillägg av oxaliplatin (85 mg/kvadratmeter dag 8+22). Behandling gavs fyra veckor av sex och upprepades till progress.

Oxaliplatintillägget ökade både progressionsfri överlevnad, 13 veckor jämfört med 9 veckor (p=0,012) och total överlevnad, 26 veckor jämfört med 13 veckor (p=0,014). Behandlingsarmarna var stratifierade bland annat för behandlingstid i första linjen och man såg en oxaliplatinvinst oavsett detta. Ett halvt års medianöverlevnad vid andra linjens behandling av avancerad pankreascancer är onekligen imponerande och pekar på att andra linjens behandling kan vara motiverad till patienter i gott allmäntillstånd.



Retacrit™ är ett nytt erythropoietin läkemedel

– Hospiras första biosimilarar



retacrit
epoetin zeta

Retacrit är ett rekombinant humant erythropoietin läkemedel.

Sortiment

Retacrit 1000 IE/0,3 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta, Retacrit 2000 IE/0,6 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta, Retacrit 3000 IE/0,9 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta, Retacrit 4000 IE/0,4 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta, Retacrit 5000 IE/0,5 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta, Retacrit 6000 IE/0,6 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta, Retacrit 8000 IE/0,8 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta, Retacrit 10000 IE/1,0 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta, Retacrit 20000 IE/0,5 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta, (finns tillgänglig fr. o m. aug 2008), Retacrit 30000 IE/0,75 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta, (finns tillgänglig fr. o m. aug 2008), Retacrit 40000 IE/1,0 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Indikationer

- Behandling av anemi vid kronisk njursvikt hos vuxna och pediatrika patienter i hemodialys samt vuxna patienter i peritoneal dialys.
- Behandling av svår anemi av renalt ursprung åtföljt av kliniska symptom hos vuxna patienter med njurinsufficiens som ännu ej påbörjat dialys.
- Behandling av anemi och reducering av transfusionsbehovet hos vuxna patienter som genomgår kemoterapi för solida tumörer, malignt lymfom eller multipelt myelom och som bedöms löpa risk för behov av transfusion utifrån allmäntillståndet (t.ex. hjärt-/kärlstatus eller anemitillstånd före kemoterapins början).
- Retacrit kan användas för att öka uttaget av eget (autologt) blod hos patienter vid förbehandling inför donation. Sådan användning måste vägas mot den rapporterade risken för tromboembolier. Behandling bör endast ges till patienter med måttlig anemi (hemoglobin (Hb) 10-13g/dl [6,2-8,1 mmol/l], utan järnbrist) och då blodsparande åtgärder ej finns tillgängliga eller anses otillräckliga inför planerad större elektiv kirurgi som bedöms kräva stor mängd blod (4 eller fler enheter blod för kvinnor och 5 eller fler enheter för män).

För ytterligare information se: www.fass.se

FINJUSTERING AV GENUTTRYCKET GÖR CANCERCELLER OBEROENDE AV SIN OMGIVNING

Celler som transformerats till cancerceller är i allmänhet beroende av sin omgivning. Ibland minskar beroendet, vilket kan leda till metastaser. För att bättre förstå denna mekanism har molekylärbiologen **Linda Zander** i sitt doktorandarbete vid avdelningen för mikrobiologi och immunologi på Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet, bland annat studerat de förändringar som sker när en B-cellinje fås att överleva helt utan yttre stimulans. Under handledning av Mats Bemark har hon lyckats adaptera en cellinje till en långsiktig överlevnad helt utan stimulans från tillväxtfaktorer och hormoner. Cellerna tycks växa tack vare en finjustering av ett antal gener som bland annat bidrar till autokrin stimulans.

När celler omvandlas, transformeras, till cancerceller börjar de växa okontrollerat i stället för att styras av kroppens tillväxtfaktorer och hormoner. Detta sker genom att onkogener aktiveras och suppressorgener inaktiveras. Vissa sådana förändringar påverkar proteiner som är involverade i cellcykeln eller i celldöd, men även receptorer för tillväxtstimulerande signaler kan uppregleras och cellen kan påverka omgivningen till att överproducera tillväxtstimulerande signaler.

Transformerade celler är därför i allmänhet fortfarande beroende av sin omgivning, även om de inte kontrolleras av den. I vissa fall minskar dock detta beroende, vilket kan bidra till metastasspridning. För att bättre förstå dessa cellers oberoende tillväxtsätt har vi studerat de förändringar som sker när en B-cellinje fås att överleva helt utan yttre stimulans.

In vitro-odling av primära celler sker i ett näringsmedium som kompletteras med tillväxtfaktorer och hormoner i form av ett serum. Detta för att miljön i möjligaste mån skall påminna om den i kroppen. Utan stimulering från serumet avstannar celldelningen, och cellerna stannar i G1-fasen av cellcykeln. Om cellerna saknar serum under en längre tid kommer de slutligen att dö genom apoptos. Genom att tillsätta serum till odlingsmediet innan celldöden inträffat kan man åter få cellerna att dela sig.

Även transformerade cancercellinjer odlas i medium med 5–15 procent serum. Många sådana linjer fortsätter dock att dela sig utan stimulans från externa tillväxtfaktorer, men de kräver serum-innehållande medium för överleva på sikt.

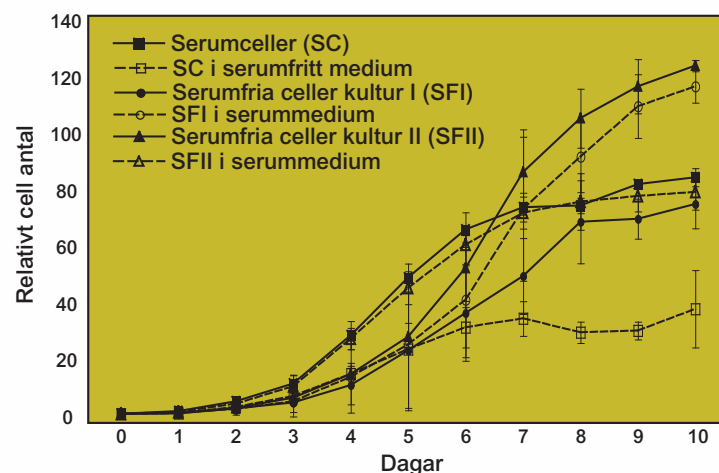
SERUMFRIA KLONER

Vi har adapterat en cellinje (Burkittlymfomatos Ramos) till att överleva i serumfritt medium genom att successivt sänka nivåerna av serum¹. Burkittlymfomatos är en cancerform som bildas genom transformation av B-lymfocyter som befinner sig

i ett germinalcentrum. Germinalcentrum bildas under ett immunsvär i kroppen, och består av snabbt prolifererande B-lymfocyter i en lymfnod. I dessa utvecklas B-lymfocyterna till att bli minnesceller eller plasmaceller som producerar antikroppar med hög affinitet.

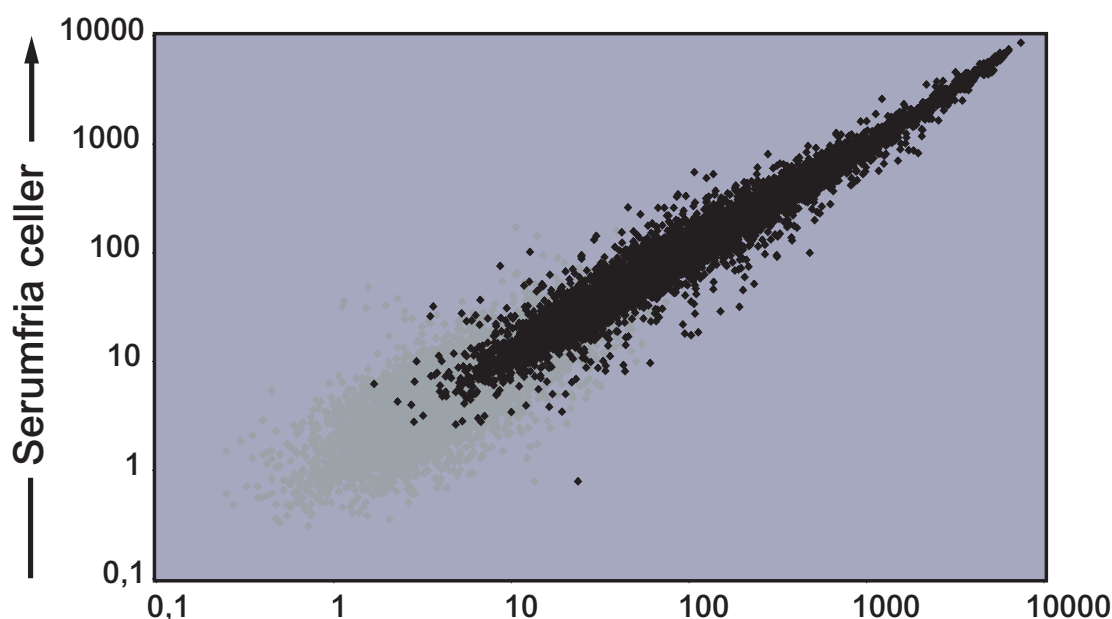
När vi sänkte mängden serum i näringsmediet slutade cellerna till att börja med att dela sig. Detta följdes av en omfattande celldöd. Till slut växte dock två olika serumfria kloner fram, vars tillväxt var jämförbar med de celler som odlats i serum-innehållande medium (figur 1). När man tillsatte serum igen

PROLIFERATION AV SERUMBEROENDE OCH SERUMFRIA RAMOSCELLER



Figur 1. Serumberoende celler odlades dels i serum-innehållande medium (fyllda fyrkanter) och dels i serumfritt medium (öppna fyrkanter). De två serumfria klonerna odlades i serum-innehållande medium (fyllda triangelar och cirklar) och i serumfritt medium (öppna triangelar och cirklar). Antalet celler relativt de som från början fanns i odlingsbrunnen bestämdes sedan under tio dagar.

MIKROARRAYANALYS AV SERUMINNEHÅLLANDE OCH SERUMFRIA CELLER



Figur 2. Varje prick i plotten motsvarar en gen och man kan avläsa uttrycket av denna i de celler som lever i seruminnehållande medium i förhållande till genuttrycket i de serumfria klonerna. Genuttrycket i de serumfria cellerna liknar det som ses för celler som växer i seruminnehållande medium, vilket visas genom att de flesta punkter ligger nära diagonalen i plotten. De gråmarkerade generna har värden så nära noll att det inte anses vara säkert att dessa gener är uttryckta. De svartmarkerade generna är de gener vi gjort analys på.

fanns det ingen signifikant skillnad i proliferation. Däremot leder ett byte från seruminnehållande medium till serumfritt till att celltillväxten för celler som normalt växer med serum stannar av efter cirka fem dagar.

För att förstå de förändringar en cell måste genomgå för att överleva utan extern stimulans, bestämde vi sedan uttrycket av över 14 000 kända gener i de olika cellkulturerna med hjälp av mikroarray-teknik. Resultatet från detta försök demonstreras i en scatterplott där RNA-produktionen av varje gen som undersöktes är utmärkt (figur 2). De celler som är beroende av serum och de celler som kan växa utan serum är på det hela taget väldigt lika varandra, vilket syns på att de flesta punkterna ligger nära diagonalen i plotten. Endast ett fåtal förändringar i genuttryck kan urskiljas (de punkter som avviker från diagonalen).

Resultatet av våra mikroarray analyserades sedan ytterligare genom att vi bestämde vilka förändringar som berodde direkt på avsaknad av serum och vilka förändringar som är stabila, det vill säga inte direkt påverkas av serum men som kan vara de genetiska egenskaper

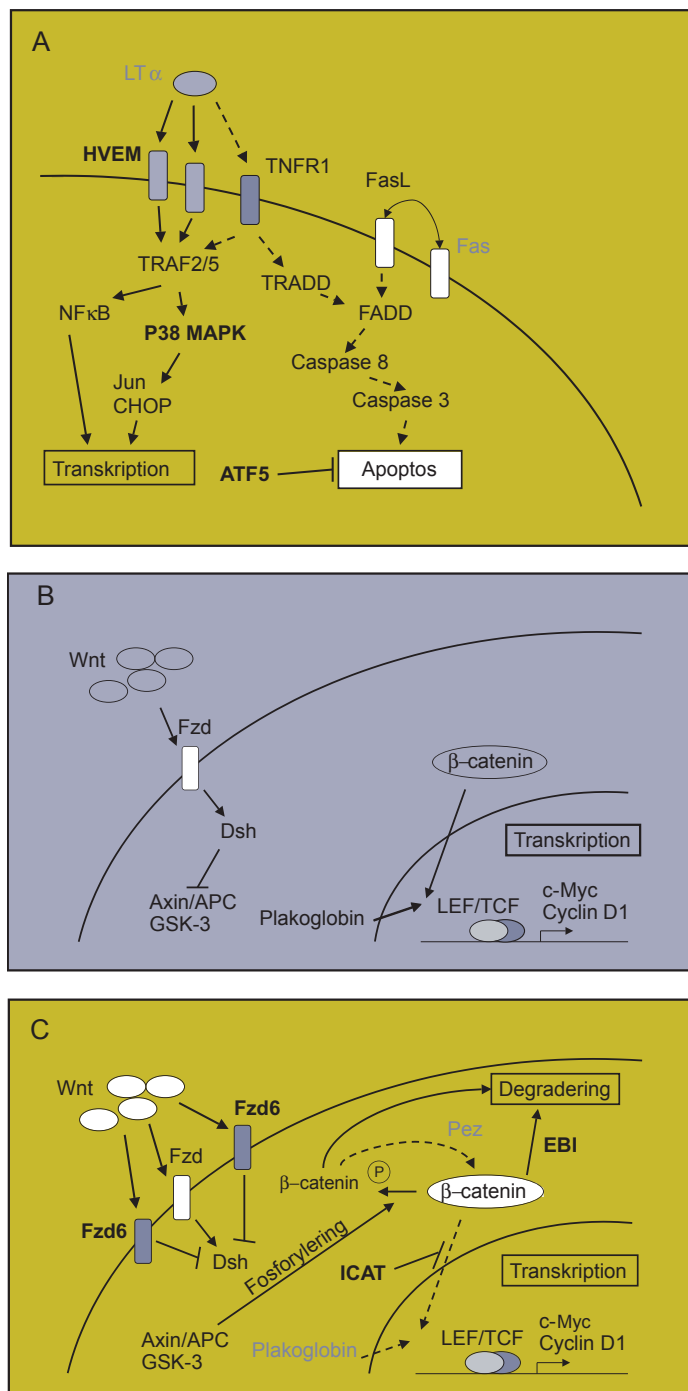
"För att bättre förstå transformerade cellers oberoende tillväxtsätt har vi studerat de förändringar som sker när en B-cellinje fås att överleva helt utan yttre stimulans."

som möjliggör en överlevnad i serumfritt medium. Detta gjorde vi genom att åter tillföra serum till våra serumfria celler. De förändringar som var direkt beroende av serum, och därför förmodligen inte inblandade i att tillåta överlevnad av celler, återvände då till normala värden, medan de stabila förändringarna inte påverkades. Bland de senare fann vi gener som är involverade i cellcykelreglering, apoptos och cellsignaler.

De celler som växer i serumfritt medium har någon gång under adaptationen förvärvat egenskaper som möjliggör en fortsatt celledelning trots den stress som de utsatts för genom att sakna serum. För att undkomma celledöd kan pro-apoptotiska gener (gener som leder till celledöd) nedregleras, anti-apoptotiska gener uppregleras eller gener involverade i cellcykelregleringen förändras, så att cellerna får möjlighet att dela sig trots den ofördelaktiga miljön.

Vi hittade inte någon enskild genförändring som kan förklara hur apoptos och celledelning har förändrats. Snarare ser vi en finjustering av många olika gener som främjar överlevnad. Vi kunde till exempel i våra serumfria celler se en

SCHEMATISK BILD AV FÖRÄNDRINGAR I CELLERNA



Figur 3a. Förändringar i TCF/LEF-receptorfamiljen. Gener som är uppreglerade markeras med fet stil medan nedreglerade gener är markerade i grått. Likaså är uppreglerade signalvägar markerade i feta linjer och nedreglerade signalvägar i streckade linjer.

Figur 3b. Normal Wnt-signalering.

Figur 3c. Förändringar i Wnt-signaleringssystemet i de serumfria cellerna. Positiv och negativ reglering markeras som i A.

nedreglering av den pro-apoptotiska receptorn Fas och av signaleringsmolekylen $LT\alpha$ som kan orsaka apoptos genom att binda till $TNFR1^2$.

Däremot var Herpesvirus entry mediator (HVEM), en annan $LT\alpha$ -receptor, uppreglerad. $LT\alpha$ -signalering genom HVEM leder, till skillnad från $TNFR1$, snarare till en inhibering av inducerad celldöd, genom aktivering av NF- κ B (figur 3a). Också activating transcription factor 5 (ATF5), som kan inhibera apoptos, är uttryckt i en högre nivå i de serumfria cellerna än i de celler som är beroende av serum.

FÖRÄNDRADE SIGNALERINGSVÄGAR

Vidare försökte vi identifiera förändrade signaleringsvägar som vanligtvis inte förknippas med lymfoid canceromvandling. Wnt-signalering är ett transkriptionsaktiveringssystem som är förändrat i många olika cancerformer genom en inaktivering av proteinet APC³. Wnt är ett lösligt protein som binder olika Fzd-receptorer i cellmembranet (figur 3b). Denna bindning aktiverar en signaleringskaskad där Dsh-protein aktiveras, vilket i sin tur inhiberar funktionen av proteinkomplexet Axin/APC och GSK-3.

GSK-3 fosforylerar proteinet β -catenin till en form som degraderas i frånvaro av Wnt. Wnt-signalering innebär därmed att β -catenin förblir aktivt och att det, tillsammans med Plakoglobin, kan initiera transkription genom aktivering av transkriptionsfaktorerna TCF/LEF.

I våra serumfria celler kunde vi se en uppreglering av de signaler som inhiberar Wnt-signalering och en nedreglering av de signaler som aktiverar. Den inhibitoriska Wnt-receptorn Fzd6 var till exempel uppreglerad, vilket innebär att Dsh inte i samma utsträckning aktiveras. Därmed skulle β -catenin degraderas i större omfattning än normalt (figur 3c). Vi såg också ett ökat uttryck av EBI, som också inducerar degradering av β -catenin, och en nedreglering av Pez, som skyddar β -catenin från degradering genom defosforylering^{4,5}.

ICAT är ett protein som hindrar β -cateninets aktivering av transkriptionsfaktorerna TCF/LEF⁶. Även ICAT var uppreglerat i de serumfria cellerna medan plakoglobin var nedreglerat. Alla dessa förändringar innebär en minskad Wnt-signalering i de serumfria cellerna,

och med det en minskad transkription av gener som är reglerade av transkriptionsfaktorerna TCF/LEF. Många cancerformer har en ökad TCF/LEF-reglerad transkription. Detta leder till ökad transkription av gener som c-Myc och cyklin D1, gener som normalt är involverade i en ökad celledelning.

Vad en minskad Wnt-signalering skulle kunna ha för betydelse i de serumfria cellerna är oklart då en uppreglering av cyklin D1 snarare skulle underlätta celledelning. c-Myc å andra sidan har visat sig vara involverat i både celledelning och apoptos, och det är möjligt att de pro-apoptotiska signalerna påverkar våra cellinjer mest. Dessutom är endast ett fåtal av de gener som regleras av TCF/LEF kända och möjligen kan helt andra gener vara målet för denna nedreglering.

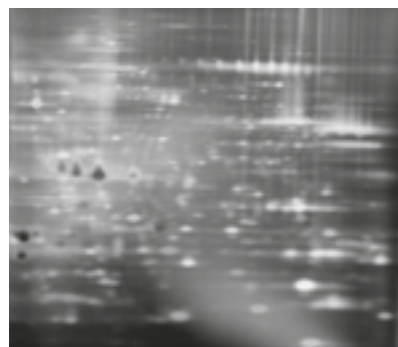
KÄNSLIGA FÖR UTSPÄDNING

De serumfria klonerna är, till skillnad från de Ramosceller som odlas i serum-innehållande medium, känsliga för utspädning. Cellerna slutar dela sig och kan till och med dö. Tillsätter man konditionerat medium, det vill säga medium som samlats från välmående serumfria cellkulturer, ses inte denna effekt.

Detta är en indikation på att de serumfria cellerna är beroende av en autokrin stimulans för att kunna överleva och proliferera. Vi har därför letat efter gener som skulle kunna innehålla en autokrin funktion. Bland de gener som var högt uttryckta i de serumfria cellerna kunde vi dock inte hitta någon uppenbar gen med autokrin funktion.

Vi har därför isolerat extracellulära

EXTRACELLULÄRA PROTEINER FRÅN SERUMFRIA RAMOSCELLER SEPARERADE PÅ EN 2D-GEL



Figur 4. 2D-gel av proteiner som produceras och avges från serumfria Ramosceller. Proteiner som återfinns i mediet från Ramos koncentreras och separeras på en 2D-gel enligt proteinstorlek och isoelektrisk punkt. Vi har nu identifierat cirka 150 av dessa genom nanoLC-FT-ICR MS-teknik (linear ion trap – Fourier transform ion cyclotron resonance mass spectrometry).

proteiner som avges från våra serumfria Ramosceller och proteomiskt identifierat dessa (figur 4). Genom att jämföra resultatet från denna studie med uttrycket i B-celler från tonsill, har vi kunnat identifiera två extracellulära proteiner som produceras av våra celler, men som inte uttrycks i normala B-celler (opublicerade data). Den ena av dessa har tidigare identifierats som en tillväxtestimulerande signal i andra cancerformer, medan funktionen av det andra inte är känd i transformerade celler.

Båda proteinerna kan ha en roll i de transformerade cellernas överlevnad. Kanske kan de även vara involverade i de serumfria cellernas förmåga att växa och överleva utan extern stimulans.

1. Zander, L. & Bemark, M. Identification of genes deregulated during serum-free medium adaptation of a Burkitt's lymphoma cell line. *Cell Prolif* 41, 136-55 (2008).

2. Schneider, K., Potter, K. G. & Ware, C. F. Lymphotoxin and LIGHT signaling pathways and target genes. *Immunol Rev* 202, 49-66 (2004).

3. Morin, P. J. beta-catenin signaling and cancer. *Bioessays* 21, 1021-30 (1999).

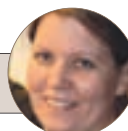
4. Matsuzawa, S. I. & Reed, J. C. Siah-1, SIP, and Ebi collaborate in a novel pathway for beta-catenin degradation linked to p53 responses. *Mol Cell* 7, 915-26 (2001).

5. Wadham, C., Gamble, J. R., Vadas, M. A. & Khew-Goodall, Y. The protein tyrosine phosphatase Pez is a major phosphatase of adherens junctions and dephosphorylates beta-catenin. *Mol Biol Cell* 14, 2520-9 (2003).

6. Tago, K. et al. Inhibition of Wnt signaling by ICAT, a novel beta-catenin-interacting protein. *Genes Dev* 14, 1741-9 (2000).

7. Dang, C. V. c-Myc target genes involved in cell growth, apoptosis, and metabolism. *Mol Cell Biol* 19, 1-11 (1999).

LINDA ZANDER, MOLEKYLÄRBIOLOG, SAHLGRENSKA AKADEMIN, GÖTEBORGS UNIVERSITET



GENOM- BROT!

**5-ÅRS DATA VISAR:
KOMBINATIONSBEHANDLING
MED TEMODAL® GER 5 GÅNGER
HÖGRE CHANS TILL
ÖVERLEVNAD**



Nu finns nya data* som visar att Temodal +
radioterapi ger 9,8% överlevnad efter 5 år,
jämfört med 1,9% med enbart RT.
Läs mer på www.temodal.se

*Mirimanoff PCNSM4 2008

Schering-Plough

Box 6185, 102 33 Stockholm
Tel 08-522 21 500
www.schering-plough.se

Temodal® (temozolomid). Cytotoxiskt alkyliserande medel. Temodal är godkänt vid nydiagnosticerad glioblastoma multiforme i kombination med strålbehandling och därefter som monoterapi; samt vid maligna gliom, såsom glioblastoma multiforme eller anaplastiskt astrocytom som uppvisar recidiv eller progress efter standardbehandling. Doseringsavsnittet för Temodal är mycket omfattande varför vi hänvisar till fass.se.

Förpackningar: Receptbelagt. Hårda kapslar: 20 mg: 5 st 939.50 kr. 20 st 3617 kr. 100 mg: 5 st, 4382 kr. 20 st, 17 167 kr. 140 mg: 5 st 6080.50 kr. 20 st 23827 kr. 180 mg: 5 st 7 637 kr. 20 st 30 047 kr. 250 mg: 5 st, 10 479.50 kr.

Temodal®
temozolomid
kapslar



LYDIAGÅRDEN, ONKOLOGISK REHABILITERING

Fågelsång patienten

Mitt i Skåne strax utanför Höör ligger Lydiagården, en privat stiftelse som bedriver onkologisk rehabiliteringsverksamhet enligt en modell som innehåller medicinska, pedagogiska, fysiska och psykosociala moment. Här betonar man det friska hos patienterna och vill ge dem redskap för att kunna gå vidare och hitta sin egen styrka.

Den sista kilometern slingrar sig vägen fram genom bokskogen. I en stor glänta ligger den plötsligt där, Lydiagården, där man sedan 1992 bedriver psykosocial onkologisk rehabilitering. Vi kan inte låta bli att stanna upp och njuta en stund av fågelkvittret och det lugn som platsen inger, innan vi kilar uppför den lilla trappan och in i receptionen. Där möts vi av en leende Maud Svensson. Hon är överläkare och verksamhetschef på Lydiagården och visar oss stolt runt på anläggningen där hotellkorridorerna har namn som Blomsterängen och Fågelsången.

Här är ljust och hemtrevligt och alla rum har utsikt mot den vackra naturen som verkligen är påtaglig en solig somardag som denna. Vi går igenom biblioteket, föreläsningssalen, bastun, matsalen och det kreativa rummet med hylor fulla av allt man kan önska sig i fysisk väg, rena himmelriket för den kreativa. Men var är alla gästerna?

– De är här inne och kör ett pass basall kroppskännedom med vår sjukgymnast, säger Maud Svensson och pekar mot en stängd dörr.

– Vi har bara bröstcancerpatienter denna vecka och att få lära känna sin

kropp igen och hur och vad man kan träna efter ett kirurgiskt ingrepp brukar vara mycket uppskattat.

Lydiagården är en privat stiftelse som bedriver onkologisk rehabiliteringsverksamhet enligt en modell som innehåller medicinska, pedagogiska, fysiska och psykosociala moment. Hit kommer cancerpatienter som har avslutat eller är på väg att avsluta sin primära behandling och som har behov av att återhämta sig innan de ska tillbaka till vardagen.

Men också patienter med icke botbar sjukdom, i tidig eller sen palliativ fas, som har behov av att återhämta sig och

och omsorg stärker



få hjälp att acceptera sin situation och göra bästa möjliga av den. Närstående är också välkomna och vissa delar av programmet anpassas då för dem.

Alla patienter kommer på remiss och 70 procent av dem är från Region Skåne, som har vårdavtal med Lydiagården. Rehabiliteringsverksamheten bedrivs i allmänhet två av tre veckor. Var tredje vecka är avsatt för konferens, studiebesök och utbildningsverksamhet för att öka kunskapen och öppenheten om cancer.

– Det är dessutom ett sätt att finansiera och marknadsföra verksamheten, förklarar Maud Svensson och tillägger

att patientunderlaget naturligtvis styr hur verksamheten läggs upp.

LYDIAMODELLEN

Det var Ingrid Terje, onkolog från Lund, som startade Lydiagården 1992 och utvecklade modellen som de arbetat utifrån under drygt 15 år och som de kontinuerligt utvärderar och utvecklar. Rehabiliteringspersonalen har lång erfarenhet av cancervård och för att få ett helhetsgrepp består rehab-teamet av läkare, sjuksköterskor, sjukgymnast, läkarsekreterare, kurator och präst/själavårdare.

– Rehabiliteringen innehåller insiktskapande och distansnerande metoder för att stödja patienter och närstående med krishantering och konstruktiva copingstrategier. Målet är ökad livskvalitet, förklarar Maud Svensson.

Programmet innehåller både gemensamma och individuella moment.

– Kunskapsresan är en informations- och undervisningsdel som ska ersätta myter med fakta. Här tar vi till exempel upp fakta om cancer och cancerbehandling, forskning, lust och samlevnad, tips från sjukgymnasten, smärt- och symptomlindring samt samhällets resurser.



En annan gemensam del är den fysiska träningen med lättgympa, basal kroppskännedom, bassängträning och avslappning. Det finns även möjlighet att få individuella sjukgymnastbedömningar, träningsprogram och lymfterapi.

Samtal sker såväl enskilt som i grupp. Alla patienter får en konsultationstid med Maud Svensson i form av ett enskilt samtal eller ett parsamtal med närstående. Här väljer patienten innehåll.

– Samtalen kan se väldigt olika ut, ofta är det mer medicinska frågor under de kroniska veckorna. En del tar upp andra problem eller kriser som till exempel skilsmässa och arbetslöshet, säger Maud Svensson och förklarar att samtalen ligger till grund för journalskrivning och remissvar till inremitterande läkare och kurator.

Under veckan erbjuds också samtal med präst eller annan "själavårdare" och enskilda samtal med sjuksköterska och kurator. Gruppsamtal, som leds av sjuksköterska, har man vid tre tillfällen med 5–7 patienter per grupp och med närstående i egen grupp.

Lydiamodellen

Lydiagårdens rehabiliteringsprogram har som mål att hjälpa patienter och närstående att:

- återfå livslusten
- få ökad kunskap om cancer och reaktioner i samband med cancersjukdom
- få tid att reflektera och diskutera sin situation med specialister inom cancersjukvård
- ge möjlighet till samtal i andliga och existentiella frågor
- möta och få stöd, samt att dela erfarenheter med andra i liknande situation
- ta vara på och stimulera det friska genom fysisk aktivitet, skapande och kulturell verksamhet för att locka fram krafter som behövs för att hantera en ny livssituation
- hämta krafter i en vacker, vilsam och tillåtande miljö

Skapande och kulturell verksamhet är den fjärde delen i behandlingen. Det är bland annat ett sätt att stimulera det friska för att locka fram krafter som patienterna behöver i sin nya livssituation. Den har satt sina spår på Lydiagården vars väggar här och var pryds av tidigare gästers vackra konstverk av olika slag.

SE DET FRISKA

Patienterna delas in i grupper utifrån om de har en kronisk cancer eller har fått en kurativt syftande behandling, men hänsyn tas också till vilken cancerdiagnos och bakgrund de har.

– 80 procent av våra gäster är kvinnor och den vanligaste diagnosen är bröstcancer. Därför har vi cirka sju veckor om året specifika rehabiliteringsveckor för kvinnor som är kurativt behandlade för bröstcancer, berättar Eva Nilsby, som är sjuksköterska.

Eva Nilsby håller i bokningen och har kontakt med alla patienter som anmäler sig.



Maud Svensson



– Det gäller att redan från början känna av patienterna så att de hamnar i rätt vecka. Jag tar hänsyn till många faktorer som ålder, kulturell bakgrund, erfarenheter och intressen. Sedan har vi sjuksköterskor individuella ankomst-samtal för att ta reda på vad de förväntar sig av sin vistelse här. Det är viktigt att alla blir sedda från början om vi ska kunna hjälpa dem att bygga upp sitt självförtroende igen.

När hon beskriver rehabiliteringen betonar hon vikten av att lära sig se det friska hos sig själv och att ta till vara på det i stället för att stanna kvar i sjukdomen.

Utöver bokningssamtal och patient-samtal har Eva Nilsby också sedvanliga sjuksköterskeuppgifter, som att ge en spruta eller sätta ett dropp om det be-

Lydiagården

- Lydiagården tar emot cirka 400 patienter och 100 anhöriga om året.
- I rehabiliteringsteamet ingår tre sjuksköterskor, sjukgymnast, läkare, kurator och präst/själavårdare. Det är bara läkaren som arbetar heltid. Präst och kurator arbetar en dag i veckan på konsultbasis.
- Lydiagården har även egen restaurangpersonal, städerska, vaktmästare och läkarsekreterare. Man har ingen omvårdnadspersonal, men kan ge sprutor och dropp och har en nattsköterska under de kroniska veckorna.
- Lydiagården har vårdavtal (260 platser) med Region Skåne, Landstinget Halland (inget fastställt antal, både patienter och anhöriga) och Landstinget Blekinge (12 platser). Alla avtal innehåller en egenavgift på 80 kronor/dygn för patienten. Patienter från andra landsting kan begära att deras landsting betalar vistelsen eller om så inte är fallet vända sig till Försäkringskassan, sin arbetsgivare eller söka fondmedel.
- En veckas vistelse (söndag till fredag) kostar cirka 15 000 kronor, anhöriga betalar 3 980 kronor/vecka.



Marita Dahl



Eva Nilsby

hövs. Dessutom ger hon taktil massage till de patienter som är intresserade.

– En del patienter behandlas redan med taktil massage i smärtlindrande-, ångstdämpande- eller avslappnande syfte och behöver då inte avbryta behandlingen för att de är här. Andra får möjlighet att prova på om det är något för dem, säger hon med ett leende innan hon kilar vidare för att massera en patient.

KROPP OCH TANKE

– Nu måste du prata med mig, säger en leende Marita Dahl och förklarar att hon strax ska iväg på hundraårskalas hos en av sina före detta patienter.

Marita är Lydiagårdens sjukgymnast och lymfterapeut, och det är svårt att inte smittas av hennes glada humör.



– Jag vill ge patienterna redskap att gå vidare, så att de inte blir beroende av andra för sitt välmående utan kan hitta sin egen styrka.

Hon berättar att frustrationen är stor hos många över att kroppen inte längre fungerar som de är vana vid. Med hjälp av basal kroppskänedom, avslappningsövningar och privata konsultationer hjälper Marita Dahl patienterna att lära känna sin egen förmåga och sina begränsningar och att förstå vikten av att inte bara träna utan också återhämta sig.

– Målet med den basala kroppskänedom är att koppla samman kropp och tanke. Det är ett redskap som ska hjälpa dem att koncentrera sig på något annat än tankarna som bara snurrar, som gör dem trötta, sömnlösa och ger spänningssymtom. Jag vill att de ska uppnå



en mental vila och därmed en medveten närvaro här och nu, förklarar hon.

Innan hon måste gå berättar hon målade om bassängträningen som för många av bröstcancerpatienterna är första gången de klär av sig inför andra efter operationen.

– Det brukar vara lite blygt i början, men sedan blir stämningen allt mer uppsluppen och jag har till och med fått hojta till dem att de inte får hoppa från kanten, skrattar Marita Dahl.

MINSKAD ÄNGEST OCH DEPRESSION

Lydiagården utvärderar verksamheten varje vecka genom en enkät till sina gäster. 85–100 procent svarar att de är nöjda – mycket nöjda och hela 100 procent rekommenderar rehabiliteringsvistelsen till andra.

– Dessutom använder vi oss av HAD-skalan (hospital anxiety and depression scale) för att mäta ångest och depression i början och slutet av vistelsen. De HAD-mätningar vi har gjort genom åren visar klart minskade ångest- och depressionsvärden efter rehabiliteringsveckan. Vi har dessutom med hjälp av

Cancerfonden följt upp detta och sett att effekten kvarstår efter ett halvår, vilket utöver den ökade livskvaliteten för individen sannolikt också innebär färre besök på sjukhus och i primärvården för både patienter och närstående, menar Maud Svensson.

I de enkäter som Lydiagården delar ut framgår det tydligt att deras gäster framför allt vill ha ökad kunskap om cancer och möta andra i samma situation. Och alla deras programpunkter syftar därför till detta.

Men kan man inte få motsvarande stöd och rehabilitering på sin sjukhusklinik?

– Ja och nej, säger Maud och förtydligar sitt tvetydiga svar. Det finns till exempel en jättebra kurs som heter "Lära sig leva med cancer" som man håller inom många landsting, men Lydiagårdens verksamhet är en annan typ av rehabilitering.

– Efter en intensiv tid med behandling, kaos och kris så lugnar det ner sig och patienten hamnar i en bearbetningsfas och börjar fundera och reflektera. Då är de mogna att ta emot information,

men behandlingen är avslutad och de står där ensamma. Det är här vi kommer in.

POSITIV FÖRVANDLING

Många patienter är nervösa inför vistelsen på Lydiagården. De känner ett obehag inför att prata om sig själva och sjukdomen samtidigt som de har ett behov av det.

– Det är en process som väcker mycket känslor och reaktioner. Vi försöker ta bort deras rädslor och få dem att våga prata, förklarar Maud Svensson.

– Den förvandlingen man ser på gästerna från måndagen till fredagen är nog det bästa med mitt jobb. Från att de har varit tyngda och ångestfulla ser de nu i stället hopp och möjligheter eller är på god väg att acceptera och må bra i sin nya livssituation, ler Maud.

Det går inte annat än att instämma. Det är en positiv och rofylld stämning denna torsdag med många glada skratt och leenden från gästerna som jag ser ömsom traska mellan dagens programpunkter, ömsom njuta av en promenad ute i solskenet, ett samtal eller en god bok.



Vad tycker patienterna



Mai Adielsson tog med sig en av sina närstående – spårhunden Kingen – till Lydiagården.

Mai Adielsson, Malmö och spårhunden Kingen

Hur kände du inför vistelsen på Lydiagården?

– Jag såg verkligen fram emot att komma hit, att bara få vara och ha det gott. Jag var inte alls nervös utan tänkte att de få ta mig som jag är. Att jag fick ha min vovve med mig gjorde dessutom att jag kände mig ännu tryggare. Det var min doktor, Martin Söderberg, på onkologen på UMAS i Malmö som rekommenderade mig att åka hit.

Hur har du upplevt veckan?

– Den har varit harmonisk. Här finns alltid någon man kan vända sig till om man behöver prata om något.

Jag har lärt känna trevliga människor och den vackra naturen med alla promenadstigar gör en lugn till sinnet. Det finns inte så många ställen nuförtiden där man inte kan höra bakgrundsbruset från trafiken. Här hör man bara fågelkvitter.

– Jag tror att de flesta av oss har tyckt att det varit skönt att få prata av sig, men man blir lite tagen ibland av andras berättelser. Man tror ju gärna att man själv har det värst.

Har dina förväntningar infriats?

– Ja, de var högt ställda men har absolut infriats. Personalen är fantastisk, omsorgen och maten likaså och

inte minst alla trevliga människor jag lärt känna. Det har verkligen gett mig något. Jag känner mig starkare och motiverad att sätta fart på mitt liv när jag kommer hem och har gjort min sista behandling.

Vad har du lärt dig?

– Jag har framför allt lärt mig mer om hur sjukdomen fungerar. Vi är 15 personer här och nästan alla har fått olika behandlingar. Jag hade ingen aning om att det var så, jag trodde att bröstcancer var bröstcancer. Det känns tryggt att veta att behandlingen är individanpassad.

om rehabiliteringen?



Elisabeth Engström-Franzén gick på målarskola när hon fick sin cancerdiagnos. Hon arbetar annars som psykoterapeut och använder oftast konstnärliga terapiformer i arbetet med patienter med olika problematik. Dessa tavlor gjorde hon för att bearbeta sin egen rädsla när hon fick beskedet och inför tablettbehandlingen och strålningen.

Elisabeth Engström-Franzén, Malmö

Hur kände du inför vistelsen på Lydiagården?

– Jag hörde talas om Lydiagården och eftersom jag hade känt mig lite stressad så kontaktade jag bröstkirurgen och fick en remiss.

– Jag var jättenervös inför vistelsen, rädd för att riva upp en massa känslor.

Hur har du upplevt veckan?

– Första dagen var fruktansvärd, det kan bli för mycket att se och höra alla. Jag tyckte det var jobbigt att konfronteras med andra patienter. Men sedan blev det bara bättre och

bättre. Det är skönt att kunna prata så öppet. Här förstår vi varandra, alla har gått igenom samma sak men i lite olika form.

– Personalen har varit jättebra, liksom föreläsningarna och så har jag badat för första gången på ett halvår, det var förlösande.

Har dina förväntningar infriats?

– Ja, det tycker jag. Jag ville bland annat ha hjälp med sjukgymnastik och det har jag fått. Vänskapen och kamratskapen här på Lydiagården har också betytt mycket, att träffa likasin-

nade har hjälpt mig att gå vidare.

– Jag har tidigare bearbetat mycket genom konsten, att måla har hjälpt mig när jag varit livrädd. Så det var roligt att få visa och berätta om min konst för gruppen.

Vad har du lärt dig?

– Jag har ånyo lärt mig om hur kriser fungerar. Det medicinska samtalet med Maud var bra, här får man mer tid att ställa sina egna frågor än i den vanliga vården. Den basala kroppskännedom var också jättebra och en erfarenhet jag tar med mig hem.

TEXT: SUSANNE ROMBERG, ROCCIA AB, FOTO: LENNART ROMBERG



Rapport från LIF till Utredningen om en nationell cancerstrategi

LÄKEMEDELSUTVECKLINGEN



INOM CANCEROMRÅDET

Just nu ser vi inom onkologin och hematologin en kraftigt ökad kunskap om biologin, vilket genererar ett stort antal nya läkemedel. Det viktigaste är att dessa används i klinisk praxis, utvärderas och därmed bidrar till fortsatt kunskapsuppbyggnad. Syftet med att introducera nya läkemedel måste vara att de ska erbjuda ökad bot och/eller ökad/bibehållen livskvalitet. Sjukvården spelar en central roll i att omsätta innovationer till klinisk praxis. Det framgår av detta referat av LIF:s rapport till Utredningen om en nationell cancerstrategi. Referatet har gjorts av Farm. dr **Karolina Antonov**, LIF.

LIF, de forskande läkemedelsföretagen, har ombetts att bidra med ett underlag om läkemedelsutvecklingen inom cancerområdet till utredningen om en nationell cancerstrategi. Utredningen leds av Kerstin Wigzell. LIF har anlitat docent Nils Wilking vid Karolinska institutet och professor Bengt Jönsson vid Handelshögskolan i Stockholm som författare. Rapporten har skrivits i dialog med LIF Fokusgrupp cancer, som består av representanter för LIF:s medlemsföretag med produkter inom cancerområdet. För att prognostisera kostnadsutvecklingen inom cancerområdet har LIF anlitat IMS Health som tagit fram en prognosmodell för perioden 2008–2022. Rapporten i sin helhet kan hämtas på www.lif.se.

NYA MÅLRIKTADE LÄKEMEDEL

För närvarande är den läkemedelsbaserade cancerbehandlingen inne i ett mycket expansivt skede. Det är framste-

gen inom molekylär medicin som har lett till en ökad förståelse om hur cancer uppstår och vilka egenskaper som karakteriserar cancerceller. De nya målriktade läkemedlen har utvecklats specifikt för att motverka olika typer av störningar (targeted therapies). En del av dessa läkemedel måste tas under lång tid, ofta resten av livet, vilket är en skillnad mot tidigare cytostatika som ges under en begränsad tidsperiod. Detta i kombination med ökad överlevnad innebär att behandlingen av cancer blir likartad den för andra kroniska folksjukdomar som diabetes, hjärtsjukdom och reumatoid artrit.

Det potentiella antalet mål är mycket stort och antalet läkemedel under utveckling är flera hundra. Om några år kan det vara fråga om tusentals substanser som testas. Många är avsedda för samma mål och endast ett mindre antal kommer att visa sig fungera tillfredställande och utvecklas till nya cancerläke-

medel. Sett i relation till utvecklingen sedan de första cancerläkemedlen introducerades på 1950-talet, vilken har lett till cirka 60 läkemedel mot cancer, blir det en kraftig ökning av antalet nyintroducerade läkemedel; minst 10 per år jämfört med 2–3 per år under det föregående decenniet.

STOR ANDEL CANCERFORSKNING

Fram till åttiotalet var läkemedelsutvecklingen inom onkologi dominerad av akademiska center och offentligt finansierade institutioner som National Cancer Institute (NCI) i USA. Sedan dess har läkemedelsutveckling inom onkologi blivit ett av de mest omfattande forsknings- och utvecklingsområdena inom läkemedelsindustrin. I stort sett alla stora läkemedelsföretag har i dag ett omfattande forskningsprogram inom området. Den totala summan för forskning och utveckling som läkemedelsindustrin beräknas lägga på cancerområdet var för åren 2000–2004 cirka 5 miljarder euro per år. Det motsvarar cirka 15 procent av läkemedelsindustrins totala forskningsbudget, vilket är 2–3

gånger mer än den andel som cancerläkemedel har av försäljningen (cirka 5 procent).

Kostnaden för att ta fram ett nytt läkemedel inom onkologi beräknades i början av 1990 till cirka 28 miljoner euro. Tio år senare var siffran 803 miljoner. Kunskapen om de processer som leder fram till cancer har inneburit att de traditionella onkologiska diagnoserna har fått nya mindre undergrupper. Utvecklingsprocedurerna blir mer komplicerade och antalet patienter som behandlingen riktar sig till färre. Utvecklingskostnaden är dock relativt lika oberoende av patientgruppens storlek.

EU har utvecklat ett särskilt system för utvecklingen av läkemedel mot sjukdomar som drabbar få patienter, så kallade orphan drugs, eller sällsynta läkemedel. Ett företag som får sitt läkemedel klassat som sällsynta läkemedel får gratis rådgivning av den europeiska läkemedelsmyndigheten EMEA och behöver inte betala ansökningsavgift. Om läkemedlet når marknaden får tillverkaren tio års marknadsexklusivitet, även om det inte finns ett giltigt patent.

Systemet har använts flitigt och anses allmänt vara en stor succé. Enligt EMEA utvecklas en tredjedel av alla läkemedel med status som sällsynta läkemedel mot cancer. Totalt har drygt 500 läkemedel fått status som sällsynta läkemedel. Av de 43 som godkänts för försäljning är 13 cancerläkemedel.

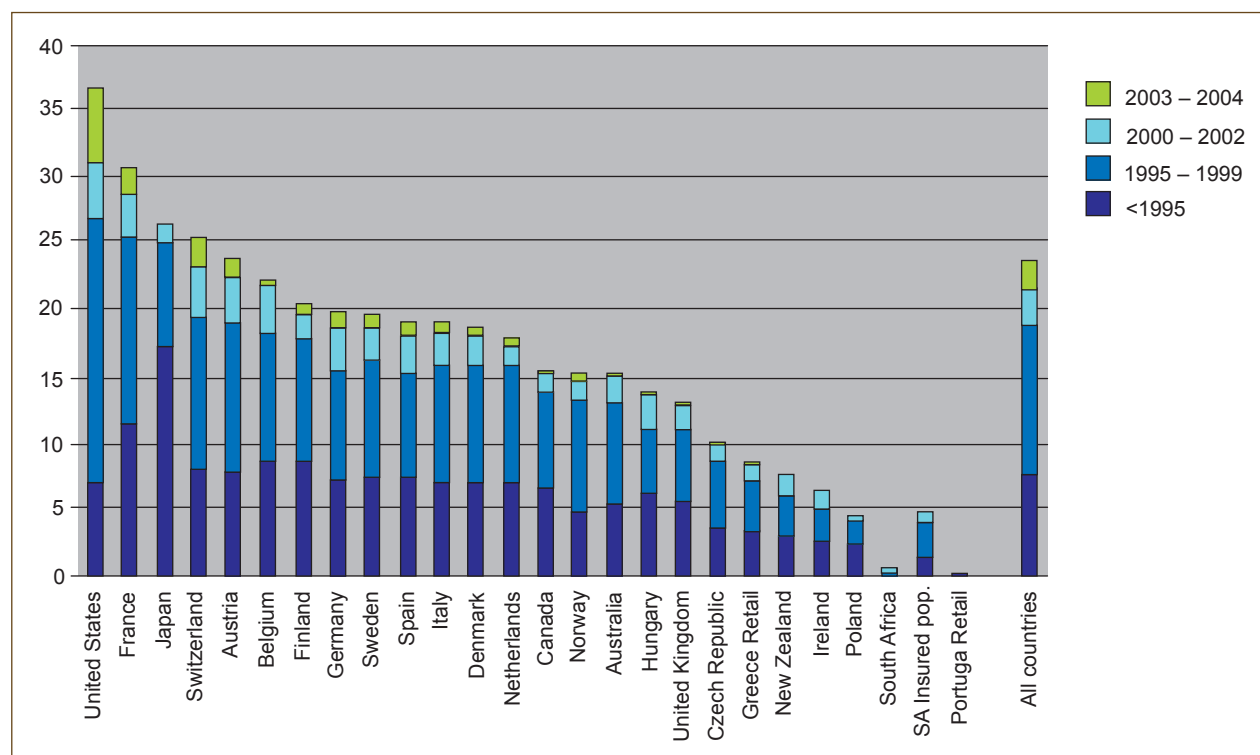
EU-kommissionen har uppmärksammat problemet med bristande och varierande tillgänglighet till sällsynta läkemedel i många av unionens medlemsländer. Det stora hindret för tillgång till vård för många sällsynta sjukdomar förefaller inte längre vara frånvaron av forskning eller nya läkemedel, utan sjukvårdssystemens oförmåga att göra terapierna tillgängliga för patienterna.

SVERIGE LIGGER I MITTEN

En nyligen publicerad studie visar hur patienter inom Europa och sex andra länder (Australien, Kanada, Japan, Nya Zeeland, Sydafrika och USA) har tillgång till nya innovativa cancerläkemedel.

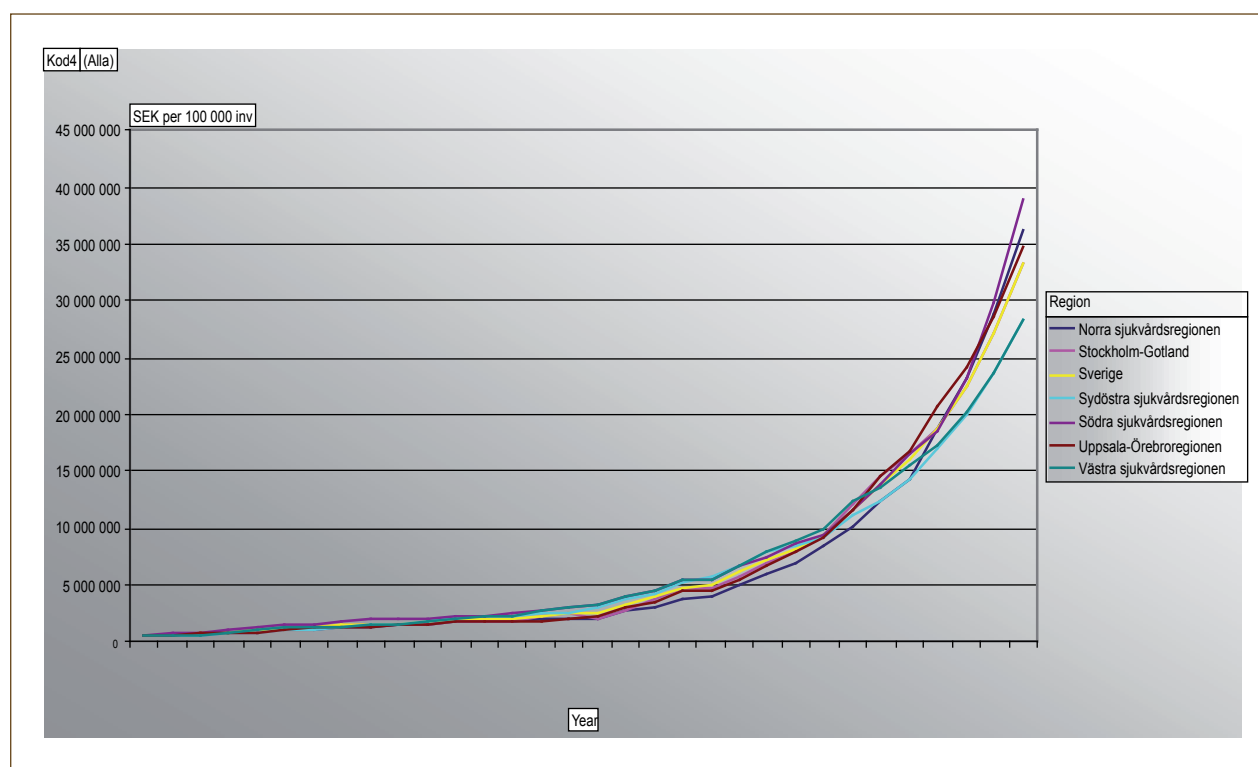
USA har den största försäljningen av cancerläkemedel, 37 euro per invånare (figur 1). Sverige ligger i mitten med cir-

FÖRSÄLJNING AV CANCERLÄKEMEDEL I VÄRLDEN (EURO/INVÅNARE)



Figur 1. Försäljningen av cancerläkemedel i olika länder räknat i euro per invånare. Fördelat efter läkemedlens introduktionstidpunkt (första försäljningsår i något land).

FÖRSÄLJNING AV CANCERLÄKEMEDEL I SVERIGE UNDER 30 ÅR



Figur 2. Försäljningsutvecklingen av ATC-grupperna L01 (cytostatika) och L02 (endokrin terapi) under tiden 1977–2007 med prognos för 2008.
Källa: Apoteket AB

ka 20 euro per invånare. I Europa är det framför allt Frankrike och Schweiz som har högre försäljning än Sverige. De nordiska länderna är relativt lika, bortsett från Norge som har en lägre total försäljning.

Det är stora skillnader mellan länder, också när det gäller tidpunkten när cancerläkemedlen blivit tillgängliga för patienterna. Frankrike, Schweiz, USA och Österrike ligger generellt i topp när det gäller användning av de nyaste cancerläkemedlen. Nya Zeeland, Polen och England ligger under genomsnittet i användning av nya cancerläkemedel för behandling av bröstcancer, koloncancer, lungcancer och Non Hodgkin lymfom.

I Frankrike och Tyskland kan kliniker ansöka hos en nationell fond för behandling med nya läkemedel som inte finns med i sjukhusets budget. I Danmark har man sedan några år tillbaka en nationell fond för nya cancerläkemedel. Australien gjorde nyligen en särskild lösning för läkemedlet trastuzumab (Herceptin), så att det blev tillgängligt för patienter i hela landet.

Figur 2 illustrerar användningen av cancerläkemedel över en 30-årsperiod i

Sverige. 1997 var försäljningen cirka 5 miljoner kronor/100 000 invånare i Sverige. 2006 hade den ökat till cirka 22,5 miljoner kronor/100 000 invånare.

Det är anmärkningsvärt att användningen skiljer sig så mycket mellan de olika regionerna som den gör (figur 3). Vad som kan te sig än mer förbryllande är att det även finns variationer mellan olika cancerformer. Användning av trastuzumab vid bröstcancer är till exempel låg i södra sjukvårdsregionen medan användningen av nyare läkemedel mot tjocktarmscancer är högre i södra sjukvårdsregionen jämfört med andra sjukvårdsregioner.

Orsakerna bakom dessa stora variationer är svåra att förstå eftersom det trots allt är samma kliniska data som ligger till grund för terapibeslut i de olika regionerna. Det skillnaderna visar är att man har olika sätt att hantera de vetenskapliga data som ligger till grund för registrering av läkemedlen.

LÄGRE KOSTNADSUTVECKLING

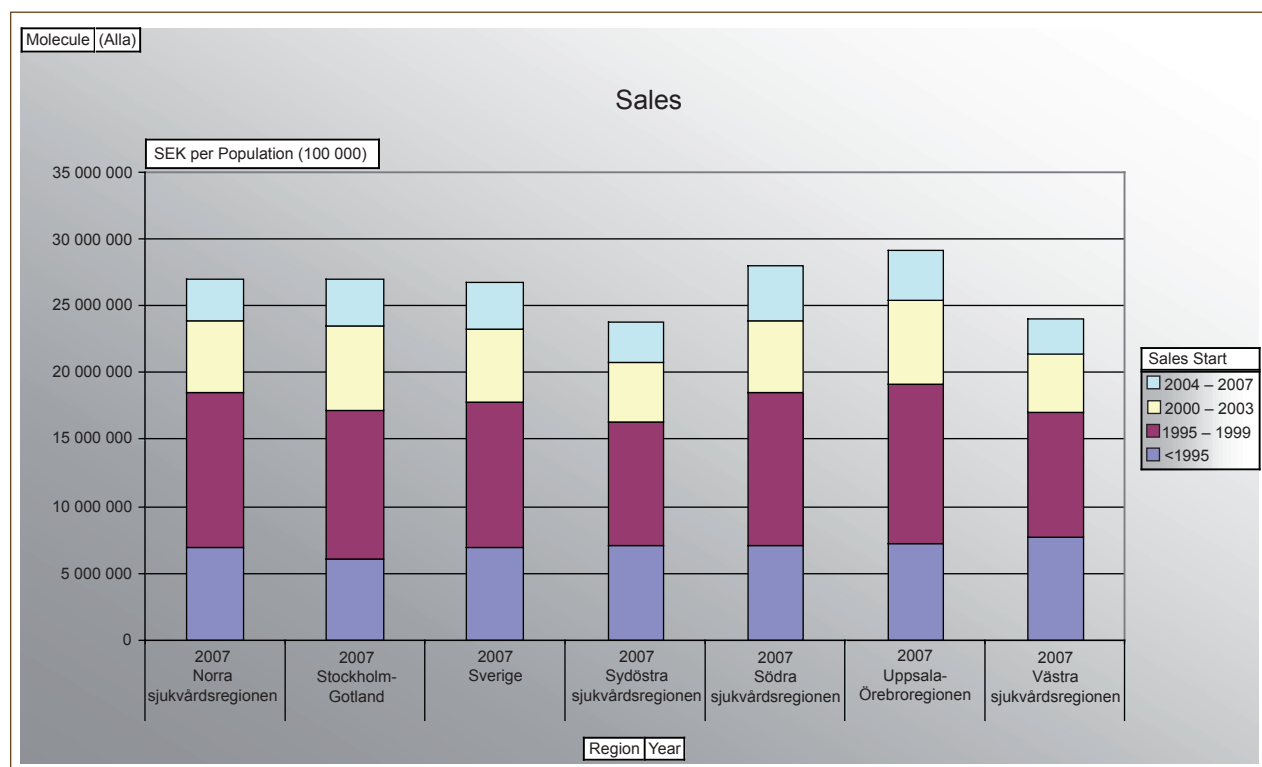
År 2006 dominerade tio läkemedel den totala kostnaden för cancerläkemedel, vilka utgör cirka 2/3 av den totala för-

säljningsvolymen. Hormonell behandling av prostatacancer utgör cirka 1/3 och bröstcancer har också höga läkemedelskostnader. Ett av de tio läkemedlen, paklitaxel, har redan tappat sitt patent och ytterligare fem kommer att tappa sina patent de närmaste tre åren. För läkemedel vars patent löper ut, uppstår vanligen snabbt generisk konkurrens med kostnadsminskningar på 70–80 procent.

Ett område av stort intresse för onkologin är introduktionen av generiska biologiska läkemedel så kallade biosimilars. Dessa bedöms av regulatoriska myndigheter vara lika säkra och effektiva som originalläkemedlen men är inte utbytbara. De kan vid terapibyte skapa problem med antikroppssvar men för nyinsättningar torde biosimilars vara intressanta. Den första erfarenheten är dock enligt IMS Health att prisskillnaden endast är ca 20 procent.

IMS Health har på LIF:s uppdrag prognostiserat utvecklingen av kostnaderna för cancerläkemedel de kommande 15 åren. Basår för prognosen är 2007 och beräkningen bygger på ett urval av de viktigaste cancerläkemedlen och de

FÖRSÄLJNING AV CANCERLÄKEMEDEL 2007 PER SJUKVÅRDSREGION I SVERIGE



Figur 3. Försäljning av cancerläkemedel år 2007 uttryckt som kronor per 100 000 invånare. Läkemedlen är indelade efter första år av försäljning (försäljningsstart tidigare än 1995; 1995-1999; 2000-2003; 2004-2007). Källa: Apoteket AB

största cancertyperna. Kostnaden räknas sedan upp till att omfatta den totala kostnaden för cancerläkemedel. Framskrivningen bygger på en uppskattning av antalet personer med cancer under de kommande 15 åren, andelen av dessa som behandlas med läkemedel och läkemedelskostnaden per patient.

De totala kostnaderna för cancerläkemedel beräknas öka från 2,5 miljarder år 2007 till 4,8 miljarder år 2022, vilket är en väsentligt lägre kostnadsutveckling än den vi sett under senare år. Den absoluta kostnadsökningen prognostiseras att minska från i genomsnitt 250 miljoner kronor per år till cirka 150 miljoner kronor per år under de kommande åren.

En bidragande faktor är att priserna inte förväntas öka till följd av patentutgångar för flera läkemedel med stor användning. Det finns stora likheter mellan denna prognos och utvecklingen när nya läkemedel introducerades för mag-sår, höga blodfetter, multipel skleros (MS) och reumatoid artrit (RA). I alla dessa fall startade man från en mycket låg kostnad för den tidigare läkemedelsbehandlingen, vilket gav en hög procent-

tuell kostnadsökning när de nya innovativa läkemedlen introducerades.

KOSTNAD I RELATION TILL ÖVRIGT

Det finns anledning att sätta kostnaderna för cancerläkemedel i relation till övriga kostnader för cancersjukvården, till de totala sjukvårdskostnaderna och till de totala kostnaderna för sjuklighet i cancer. Det finns ingen aktuell studie av cancersjukdomars kostnader i Sverige. Men i en rapport från Cancerfonden 2006 beräknades de totala kostnaderna till drygt 30 miljarder år 2004, lika fördelat mellan direkta och indirekta kostnader.

De direkta sjukvårdskostnaderna för cancer utgör 7 procent av de totala sjukvårdskostnaderna i Sverige. Det ligger väl i linje med internationella beräkningar; 6,6 procent i Tyskland, 5,6 procent i England och 5 procent i USA. Cancersjukdomarnas andel av sjukvårdskostnaderna är således mycket lägre än deras andel av dödligheten eller sjukdomsbördan.

Läkemedelskostnaderna beräknades i Cancerfondens rapport till två miljarder

kronor vilket utgjorde cirka sex procent av de totala kostnaderna för cancersjukvården. Det inkluderade alla läkemedel för personer med cancer, vilket kan jämföras med 1,4 miljarder kronor för cancerläkemedlen i ATC-grupperna L01 (cytostatika) och L02 (endokrin terapi). Om detta sätts i relation till de totala sjukvårdskostnaderna utgör cancerläkemedlen en knapp procent av de totala sjukvårdskostnaderna i Sverige.

I Sverige ökade kostnaderna för cancerläkemedel mellan 2000 och 2007 från 640 miljoner kronor till 2 450 miljoner kronor, en kostnadsökning på sammanlagt 1 810 miljoner kronor eller i genomsnitt 258 miljoner kronor per år. Cancerläkemedlens andel av den totala kostnaden för läkemedel ökade under samma period från 2,7 procent till 7,5 procent.

Av den totala kostnadsökningen för läkemedel hittills under 2000-talet svarar cancerläkemedel för 19 procent. Den av IMS Health prognostiserade kostnadsökningen för cancerläkemedel på 2,3 miljarder kronor på 15 år är lika stor som den totala ökningen av läkeme-

delskostnaderna inom den slutna vården (somatisk och psykiatrisk) mellan 2001 och 2006 (2,4 miljarder kronor). Prognosen indikerar således en ökning av kostnaderna för läkemedel under de kommande åren, men ökningen är inte på något sätt så kraftig att den i sig kommer att skapa problem för finansieringen av sjukvården.

NYTTAN KOMMER SÄLLAN FRAM

Kostnaderna för behandling med cancerläkemedel har ökat samtidigt som stora medicinska framsteg gjorts. Nyttan för de drabbade patienterna och deras anhöriga och den positiva effekten på samhällsekonomin kommer sällan fram i debatten. En redogörelse för nyttan börjar med en sammanställning av de medicinska effekterna. Ökad överlevnad är det viktigaste effektmåttet.

”Satt i relation till andra investeringar som görs i samhället för att rädda liv är kurativ behandling med cancerläkemedel oftast betydligt billigare än kostnaden för varje räddat liv i trafiksäkerhets- och arbetsmiljöarbetet.”

Andra värden som vi är villiga att betala för är mindre biverkningar och/eller bekvämare administrationsformer som kan leda till bättre livskvalitet och lägre kostnader. På en övergripande nivå har den amerikanske ekonomen Frank Lichtenberg från Columbia University i ett antal studier visat på nyttan med de nya cancerläkemedlen i form av ett positivt samband mellan tillgängligheten och användningen av nya läkemedel och förväntad livslängd efter cancerdiagnos.

I en studie under perioden 1992–2002 visar han att nya läkemedel förklarar 44 procent av den förbättrade överlevnaden i USA. I en jämförelse mellan fem europeiska länder förklarar användningen av läkemedel som introducerats efter 1985 14–19 procent av den ökade överlevnaden. Ser vi dessa vinster i relation till kostnaderna blir kalkylen mycket positiv. Satt i relation till andra investeringar som görs i samhället för att räd-

da liv är kurativ behandling med cancerläkemedel oftast betydligt billigare än kostnaden för varje räddat liv i trafiksäkerhets- och arbetsmiljöarbetet.

Beslut som rör avvägningen mellan kostnad och nytta i relation till andra angelägna behov tillhör de svåraste inom sjukvården. Olika metoder har utvecklats för att på ett objektivt sätt analysera dessa val som kompletterar de utvärderingar som görs av registreringsmyndigheterna. De nya läkemedel mot cancer som godkänns av EMEA granskas sedan igen för beslut om fördelning av ekonomiska resurser.

”Evidence based medicine” (EBM), ”Health technology assessment” (HTA) och ”Cost-effectiveness analysis” (CEA) har blivit allt viktigare instrument inom hälso- och sjukvårdspolitiken för styrning av introduktionen av ny teknologi.

Sverige har varit framgångsrikt när det gäller att utveckla kompetens för detta, på samma sätt som vi varit framgångsrika när det gäller utvecklingen av läkemedelskontrollen.

Nu sker läkemedelskontrollen huvudsakligen genom EMEA i London, med Läkemedelsverket i Sverige som viktig partner. Sverige är ett av få länder som beslutat att läkemedel skall utvärderas med den samlade samhällsekonomin – sjukskrivningar, äldreomsorg, livskvalitet och bidrag till produktivitet i förvärvslivet – för ögonen, snarare än med enbart sjukvårdens perspektiv. Detta har skett genom inrättandet av Läkemedelsförmånsnämnden (LFN) och lagen om läkemedelsförmåner med mera.

I England gör NICE på uppdrag av den brittiska sjukvårdsmyndigheten, NHS, utvärderingar och de har bland annat granskat ett fyrtiotal nya cancerläkemedel/indikationer. Till skillnad

från svenska LFN ser NICE enbart till kostnader och nytta för sjukvården. Dessutom väger NICE in den samlade effekten på sjukvårdsbudgeten (”budget impact”) av sina beslut. I endast fem fall fann man att läkemedlet inte hade tillräckligt dokumenterad effekt eller att kostnaderna inte stod i proportion till nyttan.

LFN har provat ett begränsat antal nya cancerläkemedel. Det beror dels på att LFN startade först i oktober 2002, dels på att man bara prövar läkemedel som förskrivs inom läkemedelsförmånen. Sjukhusläkemedel, det vill säga i praktiken de flesta cancerläkemedel, ingår således inte i LFN:s uppdrag.

SBU, Statens beredning för medicinsk utvärdering, granskar också nya cancerläkemedel med utgångspunkt från kostnader och nytta. SBU har som mål att göra sin värdering så tidigt som möjligt för att ge vägledning för beslutsfattandet innan praxis fastlagts. Problemet är att det ofta saknas tillräcklig kunskap för att kunna avgöra nyttan.

BEHOV AV UTVÄRDERING

Onkologin är en experimentell vetenskap och den kliniska utvecklingen är inte färdig i och med att ett läkemedel blivit godkänt av läkemedelsmyndigheterna. Det råder betydande osäkerhet om effekterna på längre sikt, vilket som är den optimala dosen och behandlingstiden och vilka behandlingsstrategier som är de optimala, inräknat andra läkemedel, parallellt eller i sekvens.

Mycket talar för att de kliniska studierna, med sina rigorösa protokoll, undervärderar nyttan av nya läkemedel i den kliniska vardagen. Det får naturligtvis ställas mot att det också kan förekomma felaktig användning, som inte ger de förväntade effekterna som redovisats i de kliniska studierna.

Det finns därför ett stort behov av utvärdering och uppföljning inom ramen för ett kliniskt forskningsprogram under tiden efter introduktionen. Denna kunskapsuppbyggnad är en viktig del av läkemedelsutvecklingen och bör vara ett gemensamt ansvar för industrin och sjukvården.

Kostnadseffektiviteten, ett viktigt kriterium för offentlig subventionering och resursfördelning, är inte främst en egenskap hos läkemedlet utan beror på

hur det används. Modeller över förväntade effekter måste följas upp och verifieras med data från den kliniska användningen. Detta innebär att klinisk forskning, inklusive hälsoekonomiska frågeställningar, är viktig under hela livscykeln av ett cancerläkemedel och resurserna måste utökas för att kostnaderna för nya cancerläkemedel skall ge maximal utdelning i form av ökad överlevnad, högre livskvalitet och större samhällsnytta.

Det finns i dag inte någon systematisk beskrivning av medicinsk kvalitet. Intresset för kvalitetsfrågor inom vården har dock vuxit de senaste åren och arbete pågår med att utforma vårdprogram och att förbättra verksamhetsuppföljningen. Olika publika databaser som till exempel Sjukvårdsdata i fokus, Vårdbarometern och Väntetider i vården är exempel på detta.

Kvalitetsbegreppet innebär bland annat att vård ska vara evidensbaserad. För att säkerställa att vården skapar största möjliga nytta, för såväl den enskilde som för samhället, är det viktigt att resultaten av de utförda behandlingarna systematiskt följs upp på individ-, grupp- och samhällsnivå. En viktig källa till information om utvecklingen av vårdens kvalitet är de så kallade kvalitetsregistren.

På cancerområdet finns ett hälsodataregister för cancervården med ingående information om patienter och tumörtyper. Registret uppdateras av regionala onkologiska center. Det är dock anmärkningsvärt att det inte sker någon registrering av behandling och heller ingen uppföljning av utfall av behandlingarna.

Sedan några år tillbaka arbetar staten, kommuner och landsting gemensamt för att förbättra kvaliteten i vården och öka patientsäkerheten. Två av de viktigaste projekten är dels de så kallade Öppna jämförelserna som bedrivs av Socialstyrelsen i nära samarbete med Sveriges kommuner och landsting, dels den Nationella ledningsgruppen för IT i vård och omsorg.

FINNS INGEN SAMSLAD BILD

Den ovan beskrivna utvecklingen ger intrycket av att sjukvården har god kontroll över kvaliteten inom vården och möjlighet att styra utvecklingen i önskad riktning. Tyvärr är nog detta inte helt korrekt.

Cancer och cancerläkemedel

- Cancer är den vanligaste dödsorsaken, näst hjärtsjukdomar. I Sverige inträffade över 50 000 nya cancerfall 2006 och ca 20 000 personer avled i cancer. Ungefär var tredje person kommer att diagnostiseras med cancer under sin livstid. I nuläget blir 50–60 procent antingen botade eller avlider till följd av annan sjukdom.
- Det har gjorts stora framsteg inom behandlingen av nästan alla tumörformer. För exempelvis testiscancer har prognosen på kort tid gått från sämsta tänkbara till att 90–95 procent av patienterna kan botas.
- Mortaliteten i bröstcancer har minskat med cirka 25 procent från 1980-talet fram till år 2000 i England och USA. I Sverige har dödligheten inte minskat lika dramatiskt. Det beror framför allt på att vi i vårt land redan under 1980-talet hade en betydligt bättre överlevnad.
- 2–2,5 nya läkemedel har introducerats per år 1995–2005. Under perioden 2006–2011 väntas cirka 10 nya cancerläkemedel introduceras per år.
- Kostnaderna för cancersjukvård utgör 5–8 procent av den totala sjukvårdsbudgeten i de flesta länderna i Europa (7–8 procent i Sverige) och cirka 5 procent i USA.
- Cancersjukvårdens andel av den totala sjukvårdskostnaden har varit stabil under de senaste 30 åren i de flesta länder.
- Inläggning på sjukhus är den dominerande direkta kostnaden vid cancerbehandling. Indirekta kostnader, såsom förlorad produktivitet, är upp till dubbelt så stora (vid till exempel bröstcancer) som de direkta kostnaderna.
- Onkologiska läkemedel står för 3,5–7 procent av den totala läkemedelskostnaden. Cancerläkemedel står för en liten, men växande del (10–15 procent) av den direkta kostnaden för cancersjukvård.
- Läkemedelskostnaderna inom onkologin ökar i dag med 15–20 procent per år. Denna ökningstakt kommer att kvarstå de närmaste fem åren, för att sedan avta till följd av ett stort antal patentutgångar.

För det första finns det ingen samlad bild av kvaliteten, som gör det möjligt att jämföra och utvärdera. För det andra saknas det en koppling mellan resursfördelning och kvalitetsutveckling. För det tredje finns ingen närmare analys av samspelet mellan kvalitetsutveckling och innovationer inom sjukvården. Det är rimligt att förutsätta att medicinska innovationer står bakom mycket av kvalitetsutvecklingen inom sjukvården, men det saknas kunskaper om sambanden och det finns ingen systematisk styrning av resurser till innovationer med syfte att öka kvaliteten.

I USA går utvecklingen i snabb takt mot användning av nya läkemedel inom specifika uppföljningssystem ("coverage

with evidence development", CED). Även i Sverige finner vi att LFN allt oftare ställer krav på ytterligare studier eller återkoppling om vilka patienter som faktiskt behandlas.

Sammantaget är det vi nu ser inom onkologin och hematologin något som vi tidigare upplevt vad gäller läkemedel inom hjärt- och kärlområdet, inom gastroenterologin med protonpumpshämmare och inom reumatologin, det vill säga att en kraftigt ökad kunskap om biologin vid en sjukdom eller för en sjukdomsgrupp genererar ett stort antal nya läkemedel.

Det viktigaste är att de innovationer vi nu ser komma fram används i klinisk praxis, utvärderas och därmed bidrar till

fortsatt kunskapsuppbyggnad. Syftet med att introducera nya läkemedel måste vara att de ska erbjuda ökad bot och/eller ökad/bibehållen livskvalitet.

Att tidigt bedöma de sammanlagda effekterna av nya innovationer är inte möjligt, eftersom dess fulla effekt på överlevnad och livskvalitet inte är kända förrän efter lång tid i klinisk användning. Därför är det viktigt att sjukvården och läkemedelsföretagen tillsammans utvecklar nya behandlingsformer.

Samhället måste även vara berett att acceptera de ökade kostnader som detta innebär, annars kommer inte patienter att kunna erbjudas nya effektivare behandlingar. Sjukvården spelar en central roll i att omsätta innovationer till klinisk praxis.

Referenser

1. Annals of Oncology, Supplement 3, 2007 Jönsson B, Wilking N. A global comparison regarding patient access to cancer drugs. Annals of Oncology 2007; 18: iii1-iii77.
2. Cancerfondsrapporten 2006; www.cancerfonden.se
3. Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, 2006
4. CMR International Pharmaceutical R&D Factbooks 2005/06 & 2007/08
5. Socialstyrelsen, Cancerrapport 2007 (<http://www.socialstyrelsen.se/Publicerat/2007/9587/2007-131-32.htm>)
6. Sikora. Development and innovation in cancer medicine. Tanaka business school. (2006)
7. M. Lidgren, N. Wilking and B. Jönsson (2007). Coost of breast cancer in Sweden 2002. European Journal of health Economics, (8) 2007, sid. 5-15
8. Annals of Oncology, suppl 3, 2007 Bernow et al Bernow M. Does cancer drug vintage affect cancer survival? Thesis Stockholm: Stockholm School of Economics 2007.
9. Bryan R. Luce, Josephine Mauskopf, Frank A. Sloan, Jan Osterman, L Clark Paramore, The Return on Investment in Health Care: From 1980-2000. Value in Health, 9(3):146-156, 2006
10. SNS rapport 2007

KAROLINA ANTONOV, FARM DR, LIF – DE FORSKANDE LÄKEMEDELSFÖRETAGEN



Procren Depot

Förfylld spruta 11,25 mg

PROCREN®
DEPOT
LEUPRORELIN

Enkel GnRH-administrering!



Indikation: Prostatacancer i avancerat stadium då orkidektomi ej anses indicerad. **Dosering:** Den rekommenderade dosen för subcutan injektion är 11,25 mg en gång var tredje månad. Behandlingen bör ej avbrytas vid remission eller förbättring. **Förpackning:** Procren Depot 11,25 mg förfylld spruta består av en förfylld spruta med 23 G nål och två st spritsuddar. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot leuprorelin, liknande nonapeptider, eller något hjälpämne. Receptbelagt läkemedel, pris 3505 kr. För fullständig produktinformation, se www.fass.se

Abbott Scandinavia AB, Box 509, 169 29 Solna, tel: 08-546 567 00, www.abbott.se

Abbott
A Promise for Life



13:e EHA-kongressen, Köpenhamn

SUCCESSIVA FRAMSTEG, MEN UTAN GENOMBROTT



European Hematology Associations 13:e årliga möte den 12–15 juni i Köpenhamn visade på successiva framsteg och en imponerande forskningsaktivitet inom de flesta forskningsfälten på hemtologiområdet, även om inget större genombrott presenterades. Mötet hölls i Bella Center inte långt från Kastrup och med närhet till Öresundsbron, vilket gjorde daglig pendling från södra Sverige möjlig. Mötet refereras här av biträdande överläkare **Sören Lehmann**, Karolinska universitetssjukhuset i Huddinge.

givetvis subjektivt men det känns ändå rimligt att kort först redogöra för dessa fem presentationer och sedan kommentera ett urval av de diagnosspecifika forskningsresultat som presenterades på mötet.

FAMILJÄR JÄRNBRISTANEMI

Dr Renzo Galanello från universitetet i Cagliari på Sardinien presenterade en ny mutation associerad till en viss typ av familjär järnbristanemi som orsakas av defekt järnupptag och järnutnyttjande. Studier baserade sig på undersökningar av en familj på Sicilien där medlemmarna tidigt i livet, oftast under första levnadsåret, drabbas av uttalad järnbristanemi.

Tillståndet är associerat med ett lågt MCV och MCH, lågt serumjärn, normalt TIBC, normalt ferritin och högt transferrin. Genom mikrosatellitstudier och SNP-arrayer fann man ett kandidat-område på kromosom 22 (22q12.3).

Detta område omfattar genen TM-PRSS6 vars murina form har visat sig vara en hämmare av hepcidinuttrycket. Sekvensering av genen visade förekomst av mutationer i familjens samtliga fall av järnbristanemi. Mekanismen för uppkomsten av järnbrist i denna familjära form anses vara mutationens effekt på hepcidinuttrycket.

TELOMERASPAVERKAN

Ett ständigt återkommande och fascinerande ämne med implikationer på såväl åldrande och livslängd som på tumör- och benmärgssjukdomar är telomerforskningen. Dr Thomas Vulliamy från London presenterade nya fynd från sin grupp med upptäckt av mutationer i NHP-genen vid dyskeratosis congenita (DC).

DC är en sjukdom som är associerat med för tidigt åldrande, osteoporos och benmärgsdysfunktion av typ "bone marrow failure". I många fall saknas fortfarande kunskap om etiologin vid denna sjukdom. Mekanismerna för hur sjukdomen uppstår skulle även kunna bidra med kunskap till hur vissa benmärgssjukdomar uppstår. NHP-genen kodar för ett protein som ingår i det så kallade telomeraskomplexet vilket bland annat har som roll att upprätthålla telomerlängden.

Dr Vulliamys grupp visade att mutationer i NPH2-genen ger en minskad telomerlängd vilket man även ser hos DC-patienter. Fynden pekar på en länk mellan telomerlängd och benmärgsdysfunktion där "korta" telomerer och ett defekt telomerkomplex skulle kunna innebära en försämrad benmärgsfunktion med "bone marrow failure" som följd.

Det 13:e EHA-mötet var välarrangerat och hade liksom förra årets möte mellan 6 000 och 7 000 deltagare. Det hade den klassiska uppbyggnaden med en dag med företagssponsrade symposier följt av själva mötet med undervisningssessioner, muntliga diagnosorienterade sessioner, postersessioner med "posterwalks" etc. Programpunkterna kändes varierade med inslag av lunchdebatter, "hematology-in-focus"-sessioner och inte minst en livlig "Molecular hematopoiesis workshop".

De fem abstrakter som bedöms ha det största värdet valdes ut för ett Presidential symposium. Vilka resultat som kan sägas vara de mest betydelsefulla är



VISTA-STUDIEN VID MYELOM

Dr Jesus San Miguel från Salamanca beskrev resultaten från VISTA-studien, en världsomspännande multicenterstudie som involverar cirka 700 myelompatienter. Studien randomiserade mellan peroralt melfalan och prednison (MP) med eller utan tillägg av bortezomib hos patienter som inte var lämpliga för högdosbehandling.

Monitoreringskommittén rekommenderade prematurt avbrott i studien då de specificerade statistiska kraven för den primära endpointen hade passerats. Studien visade, föga överraskade, att tillägg med bortezomib signifikant ökade effektiviteten vid MP-behandling. Chansen för reduktion av M-komponenten med mer än 50 procent ökade från 50 procent till 82 procent och tid till progression,

vilket var den primära endpointen, ökade från 16 till 24 månader.

Även tid till "subsequent therapy" och totalöverlevnad förbättrades. Antal SAE (serious adverse event) var högre i bortezomibarmen (46 procent mot 36 procent) men armarna var lika med avseende på grad 4-events och behandlingsrelaterad död. Tretton procent av patienterna som fick bortezomib ådrog



sig neuropatier av grad 3 eller 4. Man angav dock att 75 procent av dessa patienter var återställda eller klart förbättrade inom två månader.

ALL VID DOWNS SYNDROM

Att Downs syndrom orsakar en kraftigt ökad risk för leukemi är välkänt. Överrisken för AML (akut myeloisk leukemi) är 600 gånger och för ALL (akut lymfatisk leukemi) 20 gånger. AML och andra hematologiska sjukdomar hos patienter med Downs syndrom är till 100 procent associerat med mutationer i GATA1-genen. Detta är att betrakta som en mutation som leder till leukemiutveckling.

Vilka genetiska förändringar som utgör "second events" vid ALL vid Downs syndrom har hittills varit okänt. Dr Shai Izraeli från Sheba Medical Center i Israel visade att en viss typ av mutationer i JAK2-genen förekommer i 20 procent av ALL-fallen hos patienter med Downs syndrom. Mutationerna förekommer endast vid ALL hos patienter med Downs syndrom, och ses inte vid andra ALL-fall.

Mutationerna leder till aktivering av JAK/STAT-systemen och är känsliga för JAK2-hämmare. Man kan fråga sig hur JAK2-mutationer kan leda till så pass olika sjukdomsbilder som å ena sidan ALL, å andra sidan myeloproliferativa sjukdomar. Två faktorer som kan anges är vilka andra genetiska förändringar som förekommer och i vilka celler mutationen uppstår. En annan förklaring kan också vara att mutationerna förekommer i olika delar av genen. Mutationerna vid ALL respektive MPD (myeloproliferative disease) sitter i och för sig i samma domän, pseudokinasdomänen, men i olika delar av genen vilket kan ha olika cellulära effekter.

SOVANDE TUMÖRSTAMCELLER

Den sista presentationen inom Presidential symposium visade på mycket intressanta nya effekter av interferon-alfa med en fascinerande terapeutisk potential. Bakgrunden till studien var fenomenet med sovande ("dormant") tumörstamceller.

Liksom normala stamceller befinner sig tumör- och leukemistamceller vanligen i ett icke proliferativt tillstånd där de oftast inte är återkomliga för antitumoral substanser. Ett bra exempel på detta är leukemistamcellen vid kronisk

myeloisk leukemi (KLM) vilken anses vara svåråtkomlig för imatinib (Glivec) som ju annars inneburit ett mycket stort genombrott i behandlingen av KML.

Dr Marieke Essers från Schweiz visade hur interferon-alfa, in vivo i möss, kunde aktivera sovande normala hematopoetiska stamceller till att proliferera och på så sätt göra dem känsliga för cytostatika. När interferon-alfa gavs till möss i kombination med 5-FU eliminerades mössens hela hematopoetiska system och de dog till följd av detta. Detta fenomen sågs inte i möss med muterad och icke funktionell interferon-alfareceptor.

Att se hur denna strategi fungerar i KML tillsammans med tyrosinkinashämmare (TKI) som imatinib kan bli mycket intressant. Kanske är det detta som krävs för att KML-stamcellen skall kunna elimineras och TKI-behandlingen utsättas utan att sjukdomen kommer tillbaka. Konceptet har även potential för andra leukemisjukdomar där till exempel celcykelspecifika cytostatika inte har möjlighet att verka på sovande leukemistamceller.

KRONISK MYELOISK LEUKEMI

Behandling med tyrosinkinashämmare (TKI) intar sedan ett antal år platsen som standardbehandling vid KML. Nu fokuseras en del av intresset på effekterna av andra generationens TKI, som dasatinib och nilotinib. De är redan etablerade vid resistens eller intolerans mot imatinib och nu studeras deras effekter jämfört med imatinib vid obehandlad KML.

Fas-II-studierna ser lovande ut men vi får vänta på resultaten av fas-III-studierna innan vi kan dra några slutsatser. Den kanske större frågan framöver kommer dock att vara om, när och under vilka förutsättningar TKI-behandling ska kunna avbrytas utan att detta orsakar återfall i sjukdomen. Även om det finns vissa indikationer är dessa mycket prematura och vi får nu vänta på resultaten från bland annat nya randomiserade studier.

Bland årets KML-presentationer kan nämnas två studier som jämfört standarddos imatinib (400 mg) med högdos (800 mg) vid tidigare obehandlad KML i kronisk fas. En av studierna har också involverat den nordiska och svenska KML-gruppen. Resultaten från denna



studie presenterades av Dr Michele Bacarani från Bologna, Italien. Studien, som omfattade patienter från högriskgruppen med avseende på Sokal score, visade dock inte på någon signifikant skillnad i den primära endpointen komplett cytogenetisk remission (CCyR) efter 12 månader. Siffrorna var 20 procent mot 25 procent, 52 procent mot 52 procent och 61 procent mot 64 procent för standarddos jämfört med högdos vid tidpunkterna 3, 6 och 12 månader.

Inte heller någon skillnad i major molecular response (MMR) eller progression till accelererad fas eller blastkris kunde visas. Man fann dock ett dos-responshållande bland patienter i högdosgruppen där andelen patienter som uppnådde CCyR var högre hos dem som fick 800 mg jämfört med dem som fick under 600 mg.

Den andra studien som jämförde standarddos med högdos imatinib, den så kallade TOPS-studien, presenterades av Dr Jorge Cortes från MD Anderson i Houston. Den studien omfattade, till skillnad från den tidigare, alla riskgrup-

per med avseende på Sokal score. Inte heller denna studie visade någon statistiskt signifikant skillnad i dess primära endpoint, MMR efter 12 månader, mellan hög- och standardriskarmen. Dock såg man en statistiskt signifikant högre andel CCyR efter 6 månader och bättre MMR vid 3, 6 och 9 månader. Tiden till första MMR var 8,4 månader i högdosarmen och 13,6 månader i standardriskarmen vilket var en statistiskt signifikant skillnad.

AKUT MYELOISK LUEKMI

AML educational sessions brukar vara välbesökta vid denna typ av möten och årets EHA utgjorde inget undantag. Ruud Delwel från Rotterdam visade på möjligheter att utnyttja microarrayer för att karaktärisera AML. Under de senaste åren har studie på studie visat hur expressionsanalyser som samtidigt analyserar uttrycket av 10 000-tals gener med mycket stor säkerhet kan prediktera olika genetiska subtyper av AML.

Det är givetvis intressant att olika genetiska subtyper visar sig så uniforma

vad gäller uttrycksfenotypen, men man har ändå haft svårt att se att analysen skulle få en naturlig plats vid rutindagnostiken då man föredrar de DNA-baserade analyserna och cytogenetiken. Vissa "uttryckssignaturer" har dock nyligen visat sig kunna ge viss information utöver de nuvarande genetiska rutinanalyserna.

Ruud Delwel visade också hur man med globala uttrycksanalyser har kunnat identifiera en AML-subtyp som har en uttrycksfenotyp identisk med den för AML med mutation i CEPBA-genen. I dessa fall har man i stället funnit att promotorn till genen varit metylerad och därmed har genen haft en defekt funktion på grund av metylering, och till följd av detta ett nedsatt uttryck. Detta är ett intressant fynd som talar för att genspecifikt metylering skulle kunna ersätta en "loss-of-function" mutation vid AML.

Hartmut Döhner från Ulm, Tyskland, presenterade åter på ett mycket klart och pedagogiskt sätt de senaste årens rön kring betydelsen av olika mu-

tationer vid AML, framför allt vid AML med normal karyotyp. Mycket av dessa rön har redan omsatts i praktiken, till exempel betydelsen av mutationer i FLT3- och NPM1-generna för postkonsolideringsbehandling. Ett relativt nytt tillskott i mutationsarsenalen vid AML är mutationer i Wilms tumörigen (WT1) som har identifierats i cirka 10 procent av AML-fallen.

Två större studier av WT1-mutationer vid AML presenterades vid mötet, en hos barn och en hos vuxna. Barnsstudien omfattade cirka 300 fall och visade på en mutationsfrekvens på 12 procent hos hela AML-populationen och 22 procent hos dem med normal karyotyp. Studien visade en association med WT1-mutation och höga vita blodkroppar, förekomst av FLT3-ITD och CEBPA-mutation.

Mutationerna kan vara av många typer men hot spots finns, framför allt i exon 7. Ett intressant fynd var att 14 procent av relapserna hade förvärvat nya WT1-mutationer som inte kunde detekteras vid diagnos. Studien visade signifikanta skillnader i remissionsfrekvens, event-free survival och totalöverlevnad.

Studien på vuxna omfattade över 600 fall varav över 400 med normal karyotyp. I den senare gruppen var frekvensen WT1-mutation 12 procent. Även här fanns en association med höga vita blodkroppar, FLT3-ITD och CEBPA-mutation. Dock kunde denna studie inte visa någon prognostisk betydelse vare sig i uni- eller multivariatanalys.

Att WT1 även kan användas som MRD-markör har varit känt sedan länge. En ny studie presenterades där WT1-uttrycket analyserades före, under och efter AML-behandlingen. WT1 överuttrycks hos de allra flesta AML-patienterna. Ett lågt uttryck var associerat med mutation av genen. Patienterna med höga WT1-nivåer efter antingen induktion och konsolidering hade en signifikant högre återfallsfrekvens och sämre överlevnad, vilken var oberoende av andra riskfaktorer. De som höll i studien drog slutsatsen att WT1 var en faktor man skulle ta in i beslutet om en patient ska allogotransplanteras eller inte.

MYELOPLASTISKA SYNDROM, MDS

Vid MDS-sessionen presenterades data från en studie där man genomfört så

kallade SNP-arrayer (single nucleotide polymorphism) på 171 MDS-patienter. SNP-arrayer kan förutom att analysera status på upp till 500 000 polymorfismer också screena för genförändringar i form av så kallade "copy number changes" och "loss of heterozygosity" (LOH) över hela genomet. Metoden används ofta för att leta efter nya mutationer vid olika tumorsjukdomar.

Det mest intressanta fyndet var att man i hela 30 procent av fallen fann uniparental disomy (UPD) eller homozygoti över stora delar av vissa kromosomer. Man kan beskriva detta som att man förlorar den ena kromosomen över området och att den ersätts med en kopia av den andra kromosomen.

UPD hos dessa MDS-patienter var framförallt lokaliserade till 1p, 1q, 4q, 7q, 11q, och 17p. UPD är också associerade med homozygota mutationer av gener som ligger inom dessa områden. Ett närliggande exempel är UPD av 9p hos patienter med polycytemia vera vilket leder till homozygoti av JAK2-mutationer och därmed en överlevnadsvinst för klonen med båda allerna muterade. I denna studie fann man också en ny gen,



mds11, som var homozygot muterad i 8 av 9 fall vid UPD på 11q. Mutationen kunde också transformera hematopoetiska celler som en "gain-of-function" mutation.

LYMFOM OCH PET

Under senare år har PET-scans blivit allt vanligare vid utvärdering av behandlingseffekter hos lymfompatienter. Vid Hodgkinsessionen presenterades två studier som analyserat det prediktiva värdet av PET-scans vid Hodgkins lymfom i avancerat stadium. Uppläggen var dock olika i de båda studierna. I en studie från Köln värderades det prediktiva värdet av PET-scans hos patienter med minst en kvarvarande körtel som var minst 2,5 centimeter stor. Grupperna som var PET-negativa respektive PET-positiva skilde sig signifikant med avseende på progression och återfall. De PET-negativa hade samma prognos som de som bedömdes vara i full komplett remission efter behandlingen.

Den andra studien utvärderade det prediktiva värdet av PET efter två av totalt sex ABVD-behandlingar. Skillnaden mellan PET-positiva och PET-negativa var stor med en femårig "failure-free survival" på 24 procent i den PET-positiva och 96 procent i den PET-negativa gruppen. Studien är ett samarbete mellan de italienska och danska lymfomgrupperna.

Det intracellulära signaleringssystemet PI3K/AKT är aktiverat vid många tumorsjukdomar och mTOR, som verkar nedströms om detta system, har visat sig vara ett intressant target för antitumörsubstanser. Rapamycin (sirolimus) är en potent hämmare av mTOR och substansen har dragit till sig intresse vid många hematologiska tumörer.

En internationell multicenterstudie som presenterades av Dr Gregor Verhoef från Leuven i Belgien visade goda effekter av mTOR-inhibitorn temsirolimus vid refraktärt mantelcellslymfom och

mantelcellslymfom i återfall. Med 175 mg temsirolimus givet en gång per vecka i tre veckor följt av upprepade veckodoser på 75 mg fann man en signifikant bättre progressionsfri överlevnad och en gränssignifikant bättre totalöverlevnad jämfört med "investigators choice". När 175 mg-doserna följdes av underhållsdoser på 25 mg i stället 75 mg temsirolimus sågs inte dessa signifikanta skillnader.

En annan randomiserad studie vid indolenta lymfom presenterades av Dr Radford från Manchester. Denna utvärderade effekten av konsolidering med den radioaktivt märkta antikroppen Zevalin hos patienter med follikulärt lymfom i avancerat stadium och som svarat med PR (partiell remission) eller CR (komplett remission) på induktionsbehandling. Induktionsbehandlingen var valfri.

Progressionsfri överlevnad var signifikant högre i gruppen som erhöll Zevalin oavsett FLIPI-score. Den progressionsfria överlevnaden var 6 mot 29 månader hos patienter som uppnått PR efter induktion och 29 mot 54 hos dem som uppnått CR.. Toxiciteten av Zevalin var i huvudsak hematologisk. Även en hög andel av de som uppnått PR konverterade till CR under Zevalin-konsolideringen. Man skall dock komma ihåg att vissa patienter i studien inte fått rituximab under induktionsbehandlingen vilket riskerar att övervärdera effekten av Zevalin.

MULTIPELT MYELOM

Den myelompresentation som redogjorde för resultaten i den så kallade VISTA-studien valdes ut för Presidential symposium (se ovan). Ytterligare intresse riktades under undervisningssessionen mot denna grupp av äldre patienter som inte blir föremål för stamcellstransplantation. Dr Thierry Facon från Frankrike redogjorde för studier där MP-kurer (melfalan-prednison) givits med tillägg av an-

dra substanser som exempelvis thalidomid (MPT), bortezomib (MPV) och lenalidomid (MPR).

Genomgående presenterades fas II- och fas III-studier, de förra ofta med historiska kontroller, som visade på den ökade effektiviteten när man lägger till ytterligare en drog till MP-kurerna. Studierna med tillägg av thalidomid visade fördelar för MPT mot MP i CR-rate, oftast för progressionsfri överlevnad men inte alltid för totalöverlevnad.

Toxiciteten utgörs i huvudsak av trötthet, trombosrisk och neuropatier. Trombosrisken kunde i GIMEMA-studien kraftigt minska med antikoagulantiaprofilax. Man refererade under undervisningssessionen naturligtvis även till VISTA-studien och kompletterade bilden av MPV-behandling med en PEHTMA-studie där man dock hade använt historiska kontroller.

Denna visade en svarsfrekvensen på 70 procent bland patienter som behandlats med MPV och 42 procent hos de historiska kontrollerna som behandlats med MP-kurer. MPV var också bättre när man analyserade tid till progression, event-free survival och totalöverlevnad.

Man presenterade också fas II-data med MPR, det vill säga MP-kurer med tillägg av lenalidomid (Revlimid). Svarsfrekvensen var 81 procent med 48 procent VGPR (very good partial remission) och ettårsöverlevnaden var 100 procent. Dessa resultat ligger nu till grund för en randomiserad fas III-studie.

Liksom under senare år presenterades myelomstudier med en uppsjö av olika kombinationer som inkluderade nya substanser som bortezomib, thalidomid och thalidomidanaloger och äldre som melfalan, steroider, antracykliner med flera, de senare även i liposomala former. Tillskottet av nya effektiva substanser är givetvis mycket glädjande men det sätter också, liksom vid flera andra tillskott i behandlingsarsenalen vid hematologiska maligniteter, hälsoekonomiska frågor i fokus.

SÖREN LEHMANN, BITRÄDANDE ÖVERLÄKARE, HEMATOLOGISKT CENTRUM, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, HUDDINGE





**FÖR ATT MORFAR
EN DAG VILL
PROVA HANS
DOKTORSHATT**

**10 år med Mabthera har gett patienter
med lymfom förbättrad överlevnad.**

MabThera (rituximab) Monoklonal antikropp L01XC02 (Rx, F). Produktresumé uppdaterad 2008-07-04.
Indikationer: Behandling av patienter med CD20-positiva diffusa storcelliga B-cells non-Hodgkinlymfom i kombination med CHOP. Behandling av patienter med stadium III-IV follikulära lymfom vilka är kemoterapi-resistenta eller har minst sitt andra recidiv efter kemoterapi. Behandling av tidigare obehandlade patienter med stadium III-IV follikulära lymfom i kombination med cytostatika. Underhållsbehandling av patienter med relapserande/refraktära follikulära lymfom som svarat på induktionsbehandling med kemoterapi med eller utan MabThera. Kontraindikationer: aktiva allvarliga infektioner samt vid allvarlig hjärtsvikt eller allvarlig okontrollerad hjärtsjukdom. Graviditet och amning bör undvikas under MabThera-behandling samt 12 månader efter avslutad behandling.

Förpackningar och priser (AUP): Koncentrat till infusionsvätska 10 mg/ml (100 mg) 2x10 ml injektionsflaska. Koncentrat till infusionsvätska 10 mg/ml (500 mg) 50 ml injektionsflaska.
För priser och fullständig information se www.fass.se. För läkare med medicinska frågor 020-76 24 32.



MABTHERA®
R I T U X I M A B
REBUILDING LIVES



EAPC:s femte vetenskapliga forum för

Inga stora framsteg, MEN VÅRDKVALITETEN ÖKAR



Det var inte mycket nytt vid EAPC:s femte vetenskapliga forum för palliativ vård, även om kvaliteten på vården ökar hela tiden. Deskriptiva studier dominerar och interventionsstudierna är få. Det beror på att palliativ medicin är en ung forskningsgren och att patienterna har en kort överlevnad, skriver överläkare **Ulla Martinsson**, onkologkliniken, Akademiska sjukhuset i Uppsala, som efterlyser jämförande studier mellan nya preparat och äldre, för att säkerställa att resurserna används på rätt sätt.

Trondheim 29-31 maj 2008

Den första forskarkongressen i EAPC:s regi ägde rum i Berlin december 2000. Därefter har kongresser hållits i Stresa, Lyon och Venedig. I år styrde vi kosan västerut mot Trondheim för kongress nummer fem den 29–31 maj. Vädrets makter var mycket nådiga, med sommarvärme och strålände sol. Deltagarantalet hade stigit betydligt sedan Berlin och var nu över

1 100. Antalet antagna abstrakt var nu över 500, som representerade 32 länder.

Forskningen i palliativ medicin ligger fortfarande i sin linda. Hitills dominerar deskriptiva studier starkt, interventionsstudier står bara för en bråkdel av forskningen. Detta beror givetvis på att det är en förhållandevis ung specialitet med begränsad forskningstradition, men också på att det är svårt att hinna

med att genomföra den typen av studier eftersom patienterna har en kort överlevnad. Många anser det dessutom svårt att informera döende människor om till exempel ett randomiseringsförfarande.

KVALITETEN ÖKAR MED TIDEN

På årets kongress fanns 147 muntliga presentationer, ofta i fyra parallella sessioner. Endast tjugo av presentationerna



kunde betraktas som interventionsstudier. Av dessa var åtta randomiserade och rörde organisation av palliativ vård, kognitiv beteendeterapi och behandling med olika läkemedel. Det som framställdes som nyheter var intranasalt fentanyl som vidbehovsmedicin vid smärtgenombrott och ett naloxonderivat vid opioidinducerad förstopning.

En studie av kvaliteten på palliativa studier de senaste 20 åren redovisades. Med sökordet "palliative care" i databasen PubMed för åren 1986–2006 fann man endast 134 randomiserade studier. Av dessa var 13 gjorda under den första femårsperioden, därefter var cirka 40 studier gjorda varje femårsperiod utan någon fortsatt ökning. Man kunde kon-

statera att kvaliteten ökade med tiden: "Intention-to-treat" rapporterades i 8–54 procent av studierna, "power calculation" i 23–49 procent och "flow charts" fanns i 8–38 procent av studierna.

För att underlätta genomförandet av palliativ forskning hade man i Wales provat klusterrandomisering i stället för randomisering av enskilda patienter.

Varje center randomiseras till en viss undersökningsarm för alla patienter som inkluderas under till exempel de första 3 månaderna. Nästa tremånadersperiod får samma centers patienter den andra behandlingen och under månad 7–9 den första behandlingen igen. På så sätt slipper man ta bort tid med att randomisera varje enskild patient, men kan ändå utvärdera studien som om den var randomiserad.

Irene Higginson från King's College i London berättade om ett annat sätt att förenkla randomiserade studier på palliativa patienter ("Waiting list"). Patienterna randomiseras till att få aktuell behandling omedelbart eller efter expektans (avvakten). Man har provat detta som två fas II-studier för olika omvårdnadsprotokoll. Denna typ av studier var åtminstone tidigare vanliga på till exempel långsamväxande lymfom, där man inte nödvändigtvis måste behandla patienterna innan de får symptom utan ägnar sig åt "aktiv expektans".

Flera andra föredrag handlade om organisation av palliativ vård och om validering av olika skattningsskalor. Bland annat påpekades vikten av att hitta ett gemensamt skattningsskalor för smärta i stället för att olika center försöker hitta egna, nya skalor.

METYLPHENIDAT BÄTTRE ÄN PLACEBO

27 arbeten om läkemedel mot cancerrelaterad fatigue granskades. Metylfenidat (metaanalys av två studier) befanns vara bättre än placebo ($p=0,02$) men med mycket biverkningar. Man fann ingen evidens för att använda erythropoetin förutom vid cytostatikaorsakad anemi.

Inom ramen för Cochrane-samarbetet har man tittat på smärtlindring vid svår cancersmärta. Evidens finns för att fentanyl, hydromorfon, morfin, metadon och NSAID är effektiva mediciner vid cancersmärta. Ingen evidens finns för vilken drog som skall vara förstahandsdrog. Inte heller finns evidens för att man måste titrera fram dygnsdosen med snabbverkande opioid i stället för att sätta in slow release-preparat direkt.

Likaså saknas evidens för vidbehovsdosens storlek i förhållande till grunddosen! *Det saknas helt jämförande studier av de olika opioiderna!* Man anser också att det finns klar evidens för det smärtlindrande värdet av extern strålbehand-

ling, radionuklidterapi och bisfosfonater vid skelettmetastaser.

I en annan Cochrane-sammanställning utvärderade man användandet av psykostimulantia vid depression. Här fann man 24 randomiserade studier av amfetamin, metylfenidat, modafinil respektive pemolin. Kvaliteten var överlag dålig. Författarna anser därför att den kliniska signifikansen är tvivelaktig trots att flera studier visar en statistiskt signifikant reduktion av depressiva symptom. Större och bättre studier med längre uppföljning behövs således.

En modafinilstudie redovisades också separat i Trondheim. Den var dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad och gjord i Danmark med cross over-teknik. 28 patienter med avancerad cancer deltog. De fick 200 milligram dagligen, cross over gjordes dag 4. Effekten utvärderades objektivt och befanns vara signifikant bättre för modafinil jämfört med placebo för samtliga test ("finger tapping", "trail making test", depression respektive däsighet, $p<0,001-0,04$).

FENTANYL SOM VIDBEHOVSMEDICIN

Två industrisponsrade symposier handlade om nya snabbverkande beredningar av fentanyl. Inget av dessa preparat är ännu registrerade i Sverige. Jag lyssnade på ett av dem, vilket handlade om en intranasal beredning. Detta preparat redovisades också som ett separat föredrag. I en randomiserad dubbelblind cross over-studie jämförde man intranasalt fentanyl i tre olika doser med placebo vid genombrottsmärta. 159 patienter deltog i studien. De skulle ha stabil grundmedicinering i form av någon långverkande opioid och minst tre smärtgenombrott per vecka (högst fyra/dygn).

Varje patient fick en uppsättning om åtta sprayförpackningar (två vardera med 50, 100 respektive 200 mikrogram fentanyl och två med placebo i randomiserad ordning). Vid smärtgenombrott tog de en dos ur den första flaskan. Om smärtlindringen var otillräcklig efter 10 min tog de en dos till ur samma flaskan. Om de fortfarande inte var smärtlindrade efter ytterligare 10 min fick de ta sin vanliga vidbehovsmedicin. På samma sätt gjorde de med resten av flaskorna vid de följande sju smärtgenombrotten.

50 procent av patienterna svarade på den högsta fentanyl dosen, 42 procent på mellandosen och 29 procent på den lägsta dosen. 22 procent svarade på placebo. Samtliga fentanyldoser var signifikant bättre än placebo. Det framgår inte hur många patienter som var tvungna att ta två puffar av medicinen och inte heller hur länge effekten satt i. Biverkningar var inget stort problem (kräkningar 5 procent, illamående 4 procent, dyspné 2 procent, yrsel 2 procent, huvudvärk 1 procent och trötthet 1 procent). En allvarlig biverkan rapporterades i form av andningsdepression.

Även om det är önskvärt att ge patienterna en bra grundmedicinering, kommer av och till smärtgenombrott. Självklart skall detta lösas med snabbverkande tabletter så ofta det går. Det finns dock en given marknad för andra administrationsformer. Vissa patienter kan inte ta sin medicin via munnen. Hit hör till exempel patienter med sväljningsproblem, obstruktion i mag-tarmkanalen och de som ofta kräks upp sin medicin. Det skall dock alltid finnas en väldefinierad anledning till att frågå oral medicinering.

Ett annat symposium rörde förstoppning hos patienter under långvarig opioidbehandling. På vissa håll är det välkänt att naloxon i mycket små doser kan hjälpa dessa patienter när inget annat biter. Man har tagit fram ett derivat av naloxon (metylnaltrexon), som inte reverserar opioideffekten rakt över. Detta ämne binder framförallt till μ -receptorn, vilket anses minska risken för försämrad smärtlindring.

I en randomiserad studie på 154 patienter var metylnaltrexon signifikant bättre än placebo (60 procent respektive 14 procent fick tarmtömning inom fyra timmar, $p<0,0001$). Någon jämförelse med vanligt naloxon redovisades inte.

STUDIER MED LÄKEMEDEL

Talidomid blockerar cytokiner vid inflammation och har tidigare rapporterats förbättra många symptom hos patienter med avancerad cancer. 34 kakektiska patienter i USA hade fått denna drog i två veckor (50–100 milligram/dag). Man fann en signifikant effekt på smärta, sömnsvårigheter, vikt och livskvalitet ($p=0,004-0,043$), men inte på aptiten. Här föreslår författarna själva en rando



miserad studie med placebo som jämförelse. Ingen patient uppvisade grad 3–4 toxicitet ens för neuropati, utslag eller feber. En patient avbröt behandlingen på grund av trötthet.

För en gångs skull redovisades en studie med negativt resultat. I en placebo-kontrollerad, randomiserad studie av inhalation av furosemid vid dyspné deltog 15 patienter med lungcancer eller lungmetastaser. De fick nebuliserad furosemid, nebuliserat koksalt (dubbel-blind del av studien) eller ingen behandling alls. Alla patienterna fick alla tre typerna av behandling under tre på varandra följande dagar i en randomiserad ordning. De utvärderades subjektivt med frågor och objektivt med spirometri, och antal andetag per minut vid läsande av en standardiserad text och vid armarbete. Man fann ingen som helst skillnad mellan de olika undersökningsarmarna.

Både ketamin och S-ketamin jämfördes med placebo i en randomiserad studie på 65 engelska patienter med medelsvår till svår neuropatisk smärta. Behandlingen utvärderades med flera olika formulär. Man fann ingen signifikant förbättring av någondera av ketaminbehandlingarna jämfört med placebo. Tyvärr finns inget angivet i abstraktet angående dosering.

I en annan studie, där primär end point var att undersöka om en långsam upptitrering av ketamindosen kunde förhindra vanliga biverkningar i form av mardrömmar, hallucinationer och delirium, ansåg man dock att behandlingen hade bra effekt för 96 procent av patienterna (23/24). 24 patienter startade med 10 milligram/dygn. Sedan ökades dosen med 10 milligram/dygn var 4–6 timme. När man var uppe i 50 milligram/dygn ökades dosen med 25 milligram/dygn

var 12–24 timme till smärtfrihet. Medeldosen blev 394 milligram/dygn (plus/minus 230 milligram/dygn). Inga biverkningar förutom trötthet observerades. Kanske behövs en större randomiserad studie med adekvata doser.

ANDRA INTERVENTIONSTUDIER

Nedan visas exempel på olika interventionsstudier, där man bland annat tittat på betydelsen av utbildning av personal, att patienter blir bättre symptomlindrade när de tas om hand av specialister i palliativ vård med mera.

Dignity therapy från Canada är en psykoterapeutisk intervention som syftar till att få patienterna att reflektera över sitt liv och beskriva på vilket sätt de vill bli ihågkomna. Meningen är att man skall komma fram till ett dokument som kan visas för familjen. Denna typ av behandling var nu provad på 40 danska patienter. 28 var utvärderingsbara, resten hade antingen dött eller blivit för sjuka. 82 procent tyckte att de hade blivit hjälpta av behandlingen, 92 procent trodde att deras familj skulle bli det och 59 procent rapporterade att deras känsla av värdighet hade ökat.

Fem internationella kurser i palliativ medicin för läkare och sjuksköterskor utvärderades. Studenterna testades på ett standardiserat sätt före och efter kurserna. De kurser som förutom en veckas föreläsningar också innehöll två veckors praktik visade sig vara bättre än de som enbart innehöll en veckas föreläsningar, vilket kanske inte är så förvånande.

En studie redovisade hur symptom förbättras när 406 patienter får hjälp av ett palliativt öppenvårdsteam i Houston. Olika symptom mättes med ESAS-formulär vid inskrivning och någon gång efter 1–8 veckor. Det framgår inte hur

man hade valt tillfället när patienten fick formuläret den andra gången. Sammanställningen gjordes retrospektivt, vilket möjligen kan vara en fördel eftersom det speglar verkligheten utan att personalen är medvetna om att de granskas. Patienterna tyckte att alla symptom (trötthet, smärta, illamående, depression, ångest, sömnsvårigheter, aptitlöshet, andfäddhet) hade blivit signifikant bättre.

I en kluster-randomiserad studie av kognitiv beteendeterapi vid depression (skattad med HADS – hospital anxiety and depression scale) fick hälften av patienterna KBT (kognitiv beteendeterapi) utförd av specialutbildade sjuksköterskor. Dessa patienter fick signifikant förbättring av sin ångest ($p=0,01$) men inte av själva depressionen jämfört med gruppen utan KBT.

SAMMANFATTNING

Inga stora framstag redovisades, samtidigt är det viktigt att någon gång emellanåt komma iväg på internationella kongresser även inom området palliativ vård. Man upptäcker att vi i Sverige är lyckligt lottade, som har fri tillgång till bland annat opioider. Visserligen råder också i vårt land på många håll en utbredd opioidrädsla utanför de palliativa enheterna; men det är ingenting jämfört med i många andra länder.

Däremot har vi en hel del att lära av till exempel engelsmän och norrmän när det gäller forskningsintensitet. Man önskar dock att alla nya preparat som kommer fram skulle jämföras med de äldre preparaten i randomiserade studier, för att säkerställa att våra resurser används på bästa sätt.

ULLA MARTINSSON, ÖVERLÄKARE, ONKOLOGIKLINIKEN, AKADEMISKA SJUKHUSET, UPPSALA



Startdos
100 mg
En gång om dagen

Till patienter med KML i kronisk fas med resistens
eller intolerans mot imatinib

I was
resistant or intolerant

I am
starting with SPRYCEL®
100 mg once daily

- Förbättrad biverkningsprofil med likvärdig effekt¹
- Varaktiga hematologiska och cytogenetiska responser¹
- Enkel och lätthanterlig dosering¹

SPRYCEL®
dasatinib

SPRYCEL är indicerat för behandling av vuxna med kronisk myeloisk leukemi (KML) i kronisk fas, accelererad fas eller blastkris, med resistens eller intolerans mot tidigare behandling inklusive imatinib mesylat.

SPRYCEL är också indicerat för behandling av vuxna med Philadelphia-kromosom-positiv (Ph+) akut lymfatisk leukemi (ALL) och lymfoid blastisk KML med resistens eller intolerans mot tidigare behandling.

SPRYCEL® (dasatinib) filmdragerade tabletter innehållande 20 mg, 50 mg respektive 70 mg dasatinib.

Receptbelagt. ATC-kod: L01XE06. För fullständig indikationstext och för övrig pris-, produkt- och förskrivningsinfo, se www.fass.se

(november 2007)

¹ Produktresumé november 2007

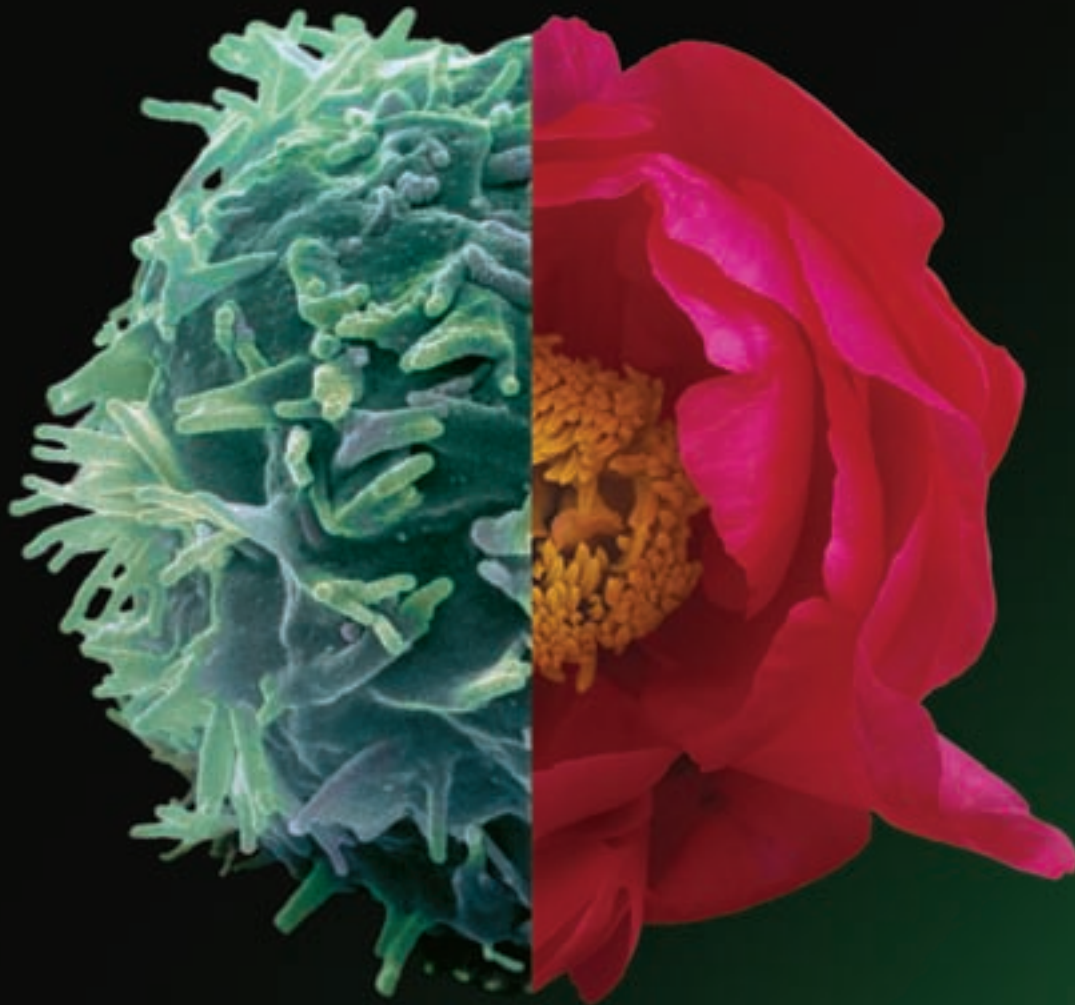


Bristol-Myers Squibb

Tel 08 – 704 71 00 www.bms.se

Nytt läkemedel för
metastaserande ErbB2 (HER2)-
positiv bröstcancer.

Tyverb[®]
lapatinib



Att blockera signalvägar på insidan ger hopp om livet på utsidan

Tyverb i kombination med capecitabin erbjuder en ny behandlingsmöjlighet för ErbB2 (HER2)-positiv avancerad eller metastaserande bröstcancer, där patienten tidigare fått antracyklin och taxan samt trastuzumab behandling vid metastaserad sjukdom.

Tyverb (lapatinib) R_x, EF

Indikation: Tyverb i kombination med capecitabin är indicerat för behandling av patienter med avancerad eller metastaserad bröstcancer, vars tumörer överuttrycker ErbB2 (HER2). Patienterna skall ha progredierat i sin sjukdom efter tidigare behandling som måste ha innehållit antracyklin, taxan och behandling med trastuzumab vid metastaserad sjukdom.
Dosering: 5 tabletter per dag kontinuerligt till progress.
Styrka och förpackning: 250mg per tablett, 70 tabletter per förpackning.
Texten är från produktresumén 080610.

För fullständning produktinformation om varningar och föreskrifter se www.fass.se

Referens:

Tyverb produktresumé, SPC 2008