



Antiangiogenes- behandling vid maligna gliom

Senaste nytt från ASCO

**Bot för KML utan
stamcellstransplantation**

**Dags för barn-
prövningscentrum**

Effektiv antiemetikabehandling från början

Aloxi® palonosetron – Endos dag 1¹

Rekommenderat av NCCN² och MASCC³

NCCN har Aloxi som förstahandsval före de andra 5-HT₃-receptorantagonisterna för att förhindra akut och fördröjt illamående vid både måttlig och högemetogen kemoterapi²

MASCC:
"Vid måttlig emetogen kemoterapi (förutom när cyklofosamid+antracyklin kombineras) rekommenderas en profylaktisk behandling mot akut illamående och kräkningar med Aloxi i kombination med flera dagars steroider"³



HELSINN
www.helsinn.com

Referenser: 1. Aloxi produktresumé 2010-12. 2. National Comprehensive Cancer Network guidelines version 1 2012 www.nccn.org. 3. MASCC/ESMO Antiemetic Guidelines 2011, www.mascc.org.

Aloxi, Palonosetron. **Indikation:** profylax mot akut illamående och kräkningar i samband med högemetogen kemoterapi vid cancer och profylax mot illamående och kräkningar i samband med måttligt emetogen kemoterapi vid cancer. Aloxi skall endast användas före administrering av kemoterapi. Försiktighet ska iaktas vid samtidig användning av palonosetron och läkemedel som förlänger QT-intervallet, eller hos patienter som har eller sannolikt kan utveckla en förlängning av QT-intervallet. Inte vid någon av de testade dosnivåerna inducerade palonosetron kliniskt relevant förlängning av QTc-intervallet. **Dosering:** 250 µg palonosetron ges som en enstaka intravenös bolusdos ungefär 30 minuter innan kemoterapin påbörjas. Injektionen av Aloxi skall ta 30 sekunder. **Förpackningar:** Injektionsvätska, lösning 250 µg, 5 ml injektionsflaska. A04AA05. R_x, EF. Uppdatering av produktresumén 2010-12. För fullständig information vid förskrivning se fass.se. BP-2011-08

sobi
SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM

112 76 Stockholm, Tfn 08-697 20 00
www.sobi.com

ledare



Fullmatat inför hösten

Hoppas att ni alla fått njuta av ledighet, sol och aktiviteter som laddat er inför hösten. Höstens första utgåva har traditionsenligt ett stort innehåll från ASCO. I år med ett antal positiva resultat. Exempelvis nya principer för behandling av kastrationsrefraktär prostatacancer och genombrott i behandlingen av malignt melanom.

Vi tackar Novartis för att vi fått möjlighet att delge er valda delar ur deras snabbrapport från årets kongress skriven av svenska specialister.

Men, det finns självklart mer att läsa. En intressant text om tankar på ett barnprövningscentrum vid Astrid Lindgrens barnsjukhus. Och artikeln om framtidens KML-behandling, som inger hopp om ett definitivt bot med tidsbegränsad läkemedelsbehandling.

Jag vill avsluta med att tacka Pär Stattin för uppskattade insatser i redaktionsrådet under åren.

Trevlig läsning!

Patrik Gustavsson
Chefredaktör

redaktionsråd



Sören Lehmann
Överläkare, Docent
Hematologiskt Centrum
Karolinska Universitets-
sjukhuset, Huddinge



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



Mikael Johansson
Överläkare, Universitetslektor
Cancercentrum, Onkologi
Norrlands Universitets-
sjukhus



Elisabet Lidbrink
Överläkare
Radiumhemmet
Karolinska Universitets-
sjukhuset

Ansvarig utgivare: Patrik Gustavsson
Vd: Niclas Ahlberg
Grafisk form: Nina Roegind
Redigering: Lars Ringberg
Tryck/Repro: Trydells Tryckeri, Laholm
Papper inlaga: 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 nödvändigt-
vis med redaktionens åsikter.
ISSN1653-1582© Pharma Industry Publis-
hing AB 2005



VID RECIDIV eller efter första progression

Ge din patient **TID!**

HORMONAL CARE BY

AstraZeneca 

151 85 Södertälje tel: 08-553 260 00

FASLODEX™ 500_{mg}
fulvestrant

Faslodex 500 mg förlänger tid till progress.*
Mediantid till progress 6,5 månader.¹

*Förlänger tid till progress jämfört med 250 mg (HR 0,8, p-value 0,006).

Ref 1. Di Leo A et al. J Clin Oncol 2010; 28(30):4594-600.

FASLODEX™ (fulvestrant) Rx, EF. Antiöstrogen, 500 mg (2 x 250 mg)/2 x 5 ml injektionsvätska. 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. Senaste översyn av Produktresumén 2010-10-26. För övrig information se www.fass.se.



Snabbarport från ASCO

Gynekologisk cancer

Stort intresse för VEGF-hämmare vid ovarialcancer 14

Karin Boman

Hematologi

Hämning av dysreglerade signalvägar ger kliniska svar 24

Leif Stenke

Lungcancer

EGFR- och ALK-data viktiga för terapivalet vid lungcancer 34

Gunnar Wagenius

Malignt Melanom

Genombrott i behandlingen 40

Gunnar Wagenius

Molekylär onkologi

Fler nya läkemedel – mot en fond av oroande tumörheterogenitet 46

Arne Östman

Neuroendokrina tumörer

Två nya preparat registrerade för pNET 50

Kjell Öberg

Bröstcancer

Strålning av regionala lymfkörtlar lönande 66

Elisabet Lidbrink

Barnonkologi

Många nya rön om maligna tumörer hos barn 74

Susan Pfeifer

Hjärntumör

Antiangiogenesbehandling provas vid maligna gliom 82

Maria Sandström

Hematologi

Bot för KML även utan stamcellstransplantation? 88

Johan Richter

Palliativ vård

Dignity Therapy provas i Sverige 94

Åsa Johansson

Barnonkologi

Nu behövs ett barnprövningscentrum 96

Sten Erik Jensen

Utbildning

HER 2 SoTA 102

Ledare

3

Redaktionsråd

4

Notiser

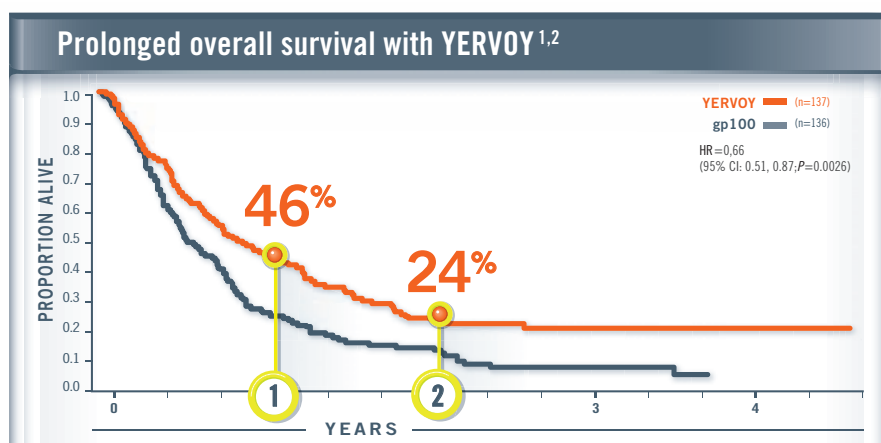
8



NOW APPROVED

YERVOY™ (ipilimumab) is indicated for the treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adults who have received prior therapy.¹

YERVOY™ is the first approved agent to demonstrate prolonged overall survival benefit in pre-treated adults with advanced melanoma, in a phase 3, randomised controlled trial.²



Adapted from Hodi FS *et al.* 2010

YERVOY™: a novel T-cell potentiating therapy that activates the immune system to destroy tumours¹

- YERVOY™ does not target the tumour directly, but specifically blocks the inhibitory signal of Cytotoxic T Lymphocyte Antigen 4 (CTLA-4) mediated T-cell suppression to enhance the immune response against tumours.^{1, 3}

For important safety information, please refer to the YERVOY™ Summary of Product Characteristics or visit www.yervoy.se



Bristol-Myers Squibb
www.bms.se

YERVOY™
(ipilimumab)
Concentrate for solution for infusion

1. YERVOY™ Summary of Product Characteristics. 2. Hodi FS *et al.* *N Engl J Med* 2010 Aug 19;363(8):711-23. 3. Fong L, Small EJ. *J Clin Oncol* 2008;26(32):5275-83.

YERVOY™ (ipilimumab) 5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L01XC11. **Indikation:** YERVOY™ är indicerat för behandling av avancerat (inoperabelt eller metastaserande) melanom hos vuxna som genomgått tidigare behandling. **Varningar och försiktighet:** Behandling ska initieras och övervakas av specialtläkare med erfarenhet av cancerbehandling. YERVOY™ är associerat med inflammatoriska biverkningar till följd av förhöjd eller alltför hög immunaktivitet (immunrelaterade biverkningar). Tidig diagnos av dessa och lämplig behandling är nödvändig för att minimera livshotande komplikationer. **Förpackningar:** 1 injektionsflaska om 10 ml eller 40 ml. **Övrig information:** Receptbelagt. För fullständig information, se www.fass.se. Texten är baserad på produktresumé: 13 juli 2011. Bristol-Myers Squibb AB, Box 15200, 167 15 Bromma, Tel. 08-704 71 00.



Ny bok om multiprofessionella teamet i cancervården

Boken Perspektiv på onkologisk vård är en bred introduktion och översikt över området onkologisk vård. Den är skriven med det multiprofessionella teamet i cancervården i åtanke och kan användas inom specialistutbildningen i onkologisk vård för sjuksköterskor, som inledande orientering för läkare som startar sitt ST-block på onkologisk klinik och för sjukgymnaster eller psykologer som är verksamma i cancervården.

Boken tar upp områden som är angelägna inom onkologisk vård: onkologiska behandlingsprinciper, symtom och biverkningar, vårdinsatser, rehabilitering, teamarbete och patientens perspektiv.

Alla författare är kliniskt verksamma i cancervården och bedriver aktiv forskning inom sina respektive specialområden. Boken lyfter i ett särskilt avsnitt fram patientperspektivet, bland annat har Ingrid Kössler, tidigare ordförande i Bröstcancerföreningarnas riksorganisation, bidragit med ett kapitel.

Ny blodcancerbehandling ett steg närmare nationellt godkännande i Sverige

I den europeiska godkännandeprocessen för läkemedel har nu ett utökat ömsesidigt erkännande för Ribovact (bendamustin), ett cytostatikum för behandling av indolent non-Hodgkins lymfom (iNHL), kronisk lymfatisk leukemi och multipelt myelom (MM) givits i flera länder. Det svenska väntas inom kort och väntas omfatta:

- Första linjens behandling av KLL (Binet stadium B eller C) hos patienter där kombinationsbehandling med fludarabin inte är lämplig.
- Behandling av iNHL som monoterapi för patienter vars sjukdom inte svarat på sex månaders behandling med rituximab eller en rituximabinnehållande kombinationsterapi.
- Första linjens behandling av MM (stadium II med progress eller stadium III) i kombination med prednison för patienter äldre än 65 år som inte kan få autolog stamcellstransplantation eller behandling med talidomid eller bortezomib på grund av klinisk neuropati. (Källa: Mundipharma)

Genetisk screening vid cancer – fråga för forskningspropositionen

– Genom att rutinemässigt screena alla cancerpatienter genetiskt och samordna med våra erkända goda sjukdomsdata-baser kan Sverige återta tätt positionen i världen bland länder som ägnar sig åt kliniska cancerstudier.

Det förslaget presenterade Bengt Gustavsson, medicinsk chef för Novartis Onkologi i Almedalen i sommar.

Förslaget får stöd av Yvonne Andersson (KD), som lovar att slåss för frågan inför den kommande forskningspropositionen. Ingela Nylund Watz (S) säger att det tyvärr har funnits en beröringsskräck mellan politiken, näringslivet och ekonomin. Även hon är försiktigt positiv till genetisk screening.

Bengt Gustavsson menar att det finns ett period på cirka fem år fram i tiden där Sverige kan ta tätt platsen i världen genom att kombinera rutinemässig genetisk screening av cancerpatienter, efter patientens samtycke, med de välutvecklade sjukdomsdata-baser Sverige har.

Genom att kunna erbjuda ett unikt koncept där man kan bedriva studier bland små patientgrupper, subpopulationer av subpopulationer, kan svensk sjukvård och forskning bli högt intressant ur ett internationellt perspektiv. (Källa: Novartis)



Ny hjärntumörigen identifierad för meningiom

I ett internationellt samarbete har man nu funnit en genetisk variation som medför ökad risk för hjärntumören meningiom. Genvarianten sitter nära MLLT10 på kromosom 10, en gen som man vet är involverad i de signalvägar som utvecklar tumörer. Denna gen har tidigare inte varit kopplad till ökad risk för tumörer.

Ungefär 1 400 personer drabbas årligen av tumörer i hjärnan i Sverige, tjugo procent av dessa drabbas av meningiom. Tumören är i sig självt ofta godartad men kan ge svåra symtom på grund av sitt växtsätt och är i en del fall elakartad. Den uppkommer från hjärnhinnorna och det är vanligare att kvinnor drabbas. Kända riskfaktorer för att drabbas är högre doser av joniserande strålning som vid strålbehandling för cancersjukdomar. (Källa: Umeå universitet)

Nu ingår Afinitor[®] (everolimus) i det svenska nationella vård- programmet för njurcancer¹ – med högsta rekommendationsgrad (A) vid sekventiell behandling.



**Everolimus kan övervägas efter svikt på behandling med
tyrosinkinashämmare mot VEGF vid metastatisk njurcancer.¹**

Referenser: 1. Nationellt vårdprogram 2010. Nationella arbetsgruppen för njurcancer.

R F ATC kod: L01XE10. Indikationer: Afinitor (everolimus) är indicerat för behandling av patienter med avancerad njurcancer, där sjukdomen har progredierat under eller efter behandling med VEGF-hämmare. Beredning: tablett 5 och 10 mg. Kontraindikationer: Överkänslighet mot rapamycinderivat. Graviditet. Varningar och försiktighet: Afinitor har immunsuppressiva egenskaper. Afinitor skall ej ges vid gravt nedsatt leverfunktion eller vid samtidig behandling med levande vaccin. Hos patienter med galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption bör Afinitor undvikas. Försiktighet bör iaktas före och efter kirurgiskt ingrepp pga. försämrad sårhäkning. För ytterligare information beträffande: pris, dosering, varningar, försiktighet, biverkningar och hantering se, www.fass.se. Senaste översyn av Produktresumè: 2010-05-10

Novartis Sverige AB | Box 1150 | 183 11 Täby | Tel 08-732 32 00 | www.novartis.se


AFINITOR[®]
(everolimus) Tabletter
Byt spår



Positiva fas III-resultat från interimsanalys vid äggstockscancer

En interimsanalys som omfattar cirka 400 patienter av en pågående fas III-studie vid cirka 80 kliniker i 16 länder runt om i Europa och som planerar att inkludera 650 patienter visar att Paclical har en förväntad god effekt i jämförelse med Taxol. Resultaten uppfyller därmed det kliniska krav som ställts att Paclical är minst lika effektivt som Taxol vid behandling av äggstockscancer och Oasmia kan därför ansöka om marknadsföringstillstånd. (Källa: Oasmia)

Ingen ökad risk för hjärntumör bland unga mobilanvändare

Ett internationellt forskarnätverk, där forskare vid Karolinska institutet ingår, publicerar nu den första studien om eventuella samband mellan mobiltelefonanvändning och risk för hjärntumör bland barn och ungdomar. Resultatet av den så kallade CEFALO-studien visar inte på någon ökad risk för hjärntumör bland unga mobiltelefonanvändare. Forskarna bakom studien betonar dock vikten av att fortsätta att följa hur förekomsten av hjärntumörer hos unga utvecklas under de närmaste åren.

Tidigare studier har enbart inkluderat vuxna och har sammantaget inte visat någon ökad risk för hjärntumör, även om en viss osäkerhet finns avseende mycket omfattande mobiltelefonanvändning. Användning av mobiltelefon har på senare år blivit mycket vanligt även bland barn och ungdomar, och det har funnits en oro för att barn och ungdomar skulle kunna vara mera känsliga för de radiofrekventa fält som uppstår då man pratar i mobilen.

Studien som nu publiceras i den välrenommerade vetenskapstidskriften Journal of the National Cancer Institute är gjord på barn och tonåringar mellan 7 och 19 år i Danmark, Norge, Sverige och Schweiz. Totalt inkluderade studien 352 barn och ungdomar som insjuknat i hjärntumör under 2004–2008. Deras mobiltelefonvanor jämfördes med 646 slumpvis utvalda friska kontrollpersoner i samma ålder. Information om mobiltelefonanvändning inhämtades genom standardiserade intervjuer. (Källa: Karolinska institutet).

Hundar upptäcker cancer

Tidigare studier har visat att cancersjukdom ger i från sig dofter som hundar kan känna igen. Men nu hävdar ett tyskt forskarlag att man för första gången lyckats visa att hundar verkligen på ett tillförlitligt sätt kan upptäcka lungcancer. Forskarna tränade fyra vanliga hundar att i utandningsluften från människor markera om det fanns doftspår av lungcancer.

Liknande försök har gjorts tidigare bland annat på flera sjukhus i Sverige bland annat på lungcancer och prostata, men doktor Enole Boedeker vid Schillerhoehe hospital säger till Vetenskapsradion att det här är första gången man kunnat visa att hundar känner skillnad på om personen har lungcancer eller om den är drabbad av KOL.

I försöket ingick 220 personer, både friska personer, patienter med lungcancer och patienter med KOL. Och hundarna lyckades identifiera 70 procent av dem som hade lungcancer. Studien publiceras i European Respiratory Journal. Forskningen vid Schillerhoehe hospital går nu vidare med att ta reda på om hundarna kan känna doftskillnad på olika typer av cancer till exempel mellan lungcancer och bröstcancer. (Källa: SR/Vetenskapsradion)



FDA har godkänt Zelboraf vid melanom

I mitten av augusti godkände den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA Zelboraf (vemurafenib) och ett diagnostiskt test för behandling av patienter med positiv BRAF-mutation vid metastaserat melanom. BRAF-mutation hittas i cirka femtio procent av alla melanomfall. Registreringsansökan är inlämnad i EU. (Källa: Roche)

Avastin får utökad bröstcancerindikation

Avastin har godkänts av den europeiska läkemedelsmyndighet EMA för utökad indikation vid behandling av metastaserad bröstcancer. Indikationen gäller för behandling med Avastin i kombination med Xeloda (capecitabin). Godkännandet baseras på den internationella RIBBON 1-studien som visar en signifikant ökad progressionsfri överlevnad bland de kvinnor med HER2-negativ bröstcancer som behandlats med Avastin som tillägg till Xeloda. (Källa: Roche)



För patienter med skelettmetastaser
VARDAGEN ÄR VÄRDEFULL
BEHANDLA med **ZOMETA**

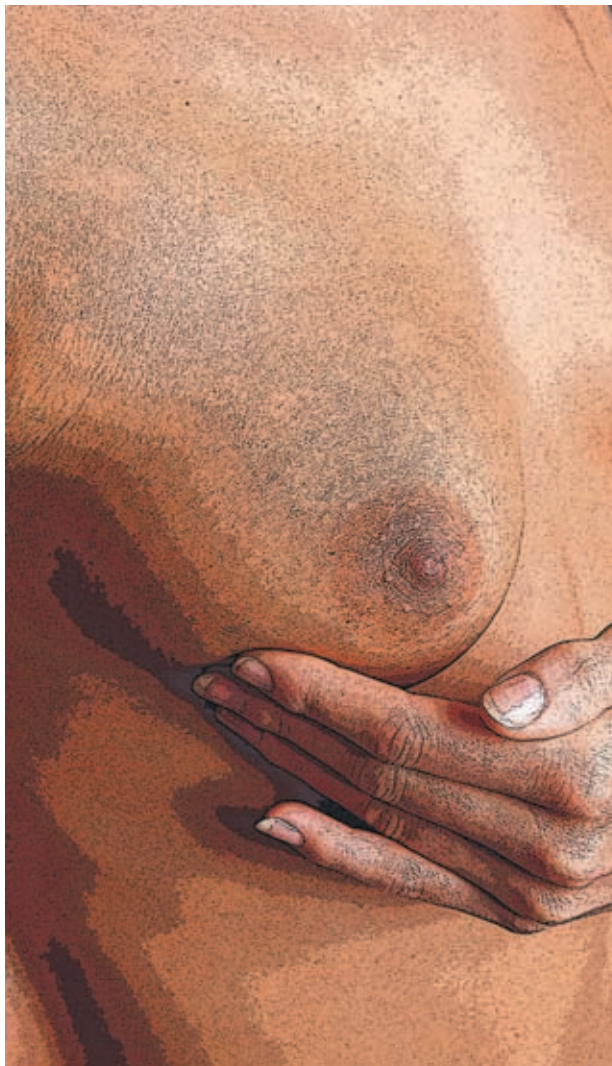
*Skelettkomplikationer kan försämra
livskvaliteten och förkorta överlevnaden,
ge därför dina patienter en skyddande
behandling för skelettet*

Indikationer: Förebyggande av skelettrelaterade händelser (patologiska frakturer, ryggradskompression, strålning av eller kirurgiskt ingrepp i benvävnad eller tumörinducerad hypercalcemi) hos patienter med avancerade benvävnadsmetastaser. Behandling av tumörinducerad hypercalcemi. **Kontraindikationer:** Graviditet och amning. Kliniskt betydelsefull överkänslighet mot zoledronsyra, andra bisfosfonater eller ingående hjälpämnen. **Varningar och försiktighet:** Vid behandling för att förebygga skelettrelaterade händelser bör kontroll ske med avseende på serumkreatinin och kreatininclearance före behandlingsstart och serumkreatinin bör kontrolleras fortlöpande före varje behandling. Dosen bör reduceras vid mild till måttligt nedsatt njurfunktion och Zometa rekommenderas inte för patienter med gravt nedsatt njurfunktion ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$). Patienter som behandlas för att förebygga skelettrelaterade händelser bör ges ett dagligt tillägg av kalcium 500 mg och 400 IE av vitamin D. Försiktighet skall iakttas när Zometa används tillsammans med andra potentiellt nefrotoxiska läkemedel. Osteonekros i käken har rapporterats hos patienter, huvudsak cancerpatienter som erhållit behandling med bisfosfonater, inklusive Zometa. En tandundersökning med lämplig förebyggande tandvård bör övervägas innan behandling med bisfosfonater påbörjas hos patienter med samtidiga riskfaktorer. **Dosering:** Rekommenderad dos är 4 mg var 3:e-4:e vecka, koncentratet ska ytterligare spädas med 100 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml eller glukoslösning 50 mg/ml. **Förmån, förpackning:** Rx, F. ATC-kod: M05BA08. För fullständig information se www.fass.se. Baserad på SPC daterad 2010-01-25.



Novartis Sverige AB | Box 1150 | 183 11 | TÄBY
Tel 08-732 32 00 | Fax 08-732 32 01 | www.novartis.se

ZOMETA
zoledronic acid 



Tumörcellsdödande mekanismer kartlagda

HAMLET (human alpha-lactalbumin made lethal to tumour cells), ett ämne som finns i bröstmjölk, har väckt uppmärksamhet genom sin förmåga att döda cancerceller av många olika slag utan att påverka intelligande friska celler. Ämnet har i laboratorieförsök givit effekt på över 40 olika typer av cancerceller – tumörer från lungor, njurar, prostata, äggstockar och tarm liksom melanom och leukemier. Det har i djurförsök visat sig minska tillväxten av hjärntumören glioblastom, och i försök på människor givit god effekt mot papillom (en sorts hudtumörer) och cancer i urinblåsan.

I en nyligen publicerad artikel i tidskriften *Oncogene* visar författarna att HAMLET siktar in sig på en av de mest grundläggande "onkogenerna", de gener som är inblandade i uppkomsten av cancer. Genen kallas c-Myc och är välkänd för alla cancerforskare. HAMLET påverkar också cellens ämnesomsättning så att glykolysen, förmågan att få energi av socker, stoppas.

– Alla tumörceller har en förändrad ämnesomsättning som gör dem mycket sockerberoende. HAMLET:s effekt på ämnesomsättningen är väldigt snabb. På bara en timma har man stängt av cellens energitillförsel, förklarar professorn och forskningsledaren Catharina Svanborg. (Källa: Lunds universitet)

Avancerad studie om läkemedelsresistens vid cancer

Nu samlas flera framstående forskargrupper kring en ny avancerad cancerstudie. Målet är att förstå vilka tumörer som kommer att svara på behandling och ta reda på varför vissa cancerläkemedel mister sin effekt efter en tids behandling. Studien leds av Tobias Sjöblom, docent i tumörbiologi, vid Uppsala universitet.

I studien ingår ett hundratal cancerpatienter, drabbade av antingen tjocktarmscancer eller kronisk lymfatisk leukemi. Prover tas från patienterna både före och efter läkemedelsbehandling. Syftet är att ta reda på vad det är som gör att så många tumörer blir motståndskraftiga mot behandling – ett stort problem inom cancervården i dag.

– Med den här satsningen får vi en unik möjlighet att studera tumörernas utveckling på nära håll. Flera forskargrupper kommer att undersöka proven med olika analysmetoder för att få en samlad bild, berättar Tobias Sjöblom, docent i tumörbiologi vid Uppsala universitet och ansvarig för studien.

Vad som orsakar motståndskraften vet man inte i dag, men den antas uppkomma då tumören förändras över tid, muterar. Då förändras också den ursprungliga angreppspunkten för behandlingen. I studien kommer man att leta efter förändringar i alla gener i tumörerna.

Studien genomförs av uppsalaforskare tillsammans med forskare från KTH, SLU och Umeå universitet. Den möjliggörs genom finansiering från SciLifeLab, sammanlagt 4,5 miljoner under två år. Alla analyser kommer att göras på SciLifeLab, som är ett nationellt resurscentrum för medicinsk och biovetenskaplig forskning.

– Det här är en modell för hur vi vill jobba med större projekt inom SciLifeLab. Forskare som får finansiering av oss får ta del av våra resurser i form av tekniskt avancerad apparatur och kompetens samtidigt som deras expertis inom det specifika forskningsområdet gör att rätt frågor kan besvaras. Det ger oss möjligheter att snabbare få fram ny viktig kunskap om sjukdomar, säger Kerstin Lindblad-Toh, föreståndare för SciLifeLab, Uppsala. (Källa: Uppsala universitet)

Gratis
Cancernyheter
veckovis!

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

Onkologi i sverige



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Dagens cancerforskning

leder fram till morgondagens
medicinska
framsteg



Trots att det har skett flera stora medicinska framsteg när det gäller behandlingen av cancer finns det fortfarande mycket kvar att göra när det gäller förbättringen av diagnostisering och behandling. Vår forskning och produktutveckling är inriktad på att identifiera nya terapier samt kartlägga viktiga cellmekanismer och härigenom få en bättre förståelse för varför cancer uppstår.

Vi är som företag dedikerade när det gäller att så snabbt som möjligt få fram framtidens individanpassade cancerbehandlingar för att kunna rädda liv och undvika onödigt lidande.

Våra ledord är *passion*, *innovation* och *engagemang*, och vår vision är att cancer ska vara en kronisk eller botbar sjukdom.

Vår forskningspipeline är inriktad på nya, specialiserade behandlingsområden. Därför värderar vi löpande alla nya och pågående projekt med potential att förbättra behandlingen av de som drabbas av cancer.

På Bayer anser vi att läkemedel ska vara effektiva, säkra och tillgängliga för alla patienter. Vi arbetar inte bara för att läkemedel ska nå ut på marknaden, utan även för att de ska hamna hos dem som bäst behöver behandlingen.

Oncology @ Bayer

Passion. Innovation. Dedication.

Bayer AB, Box 606 SE-169 26 Solna. Tel: +46 8-580 223 00,
Fax +46 8-580 223 01. www.bayerscheringpharma.se

Gynekologisk cancer

Höstens första utgåva har traditionsenligt ett stort innehåll från ASCO. Vi vill som vanligt tacka Novartis för att vi fått tillgång till materialet från deras snabbarport från svenska specialister från årets kongress. Av utrymmesskäl har vi inte med alla delar från rapporten och de som är med har vi i vissa stycken kortat ner. För dig som vill ha den kompletta rapporten kan den beställas från Novartis på www.novartis.se.



Vid årets ASCO presenterades tre randomiserade fas III-studier som late breaking-presentationer: Överlevnadsdata från ICON 7, som undersökt värdet av tillägg av bevacizumab som underhålls- efter primärbehandling. OCEAN-studien, som utvärderat nyttan av bevacizumab som underhålls- efter andra linjens behandling hos platinum-

sensitiva patienter och MIMOSA-studien, som undersökt värdet av en antikropp riktad mot bland annat CA125 och dess potential att "vaccinera" mot återfall. Därutöver dominerade fas II-studier med olika målriktade agens. mTOR-hämmare för endometrieccancer kan bli ett viktigt tillägg vid avancerad sjukdom. PARP-hämmarna är också fortsatt heta. Det visade en stor fas II-studie med spännande resultat.

Stort intresse för VEGF-hämmare vid ovarialcancer

Bakgrunden till det stora intresset för tillväxtfaktorn VEGF och dess receptor i ovarialcancer är dess naturliga roll i ovariet. VEGF-hämning blir därmed av intresse vid malignitet. VEGF medierar bildning av ascites och är överuttryckt i ovarialcancer. Mikrokärldensitet är en indikator för angiogenes och har visat sig vara en markör för dålig prognos vid cytostatikabehand-

"Bakgrunden till det stora intresset för tillväxtfaktorn VEGF och dess receptor i ovarialcancer är dess naturliga roll i ovariet."

ling av ovarialcancer. Därutöver finns indikation att VEGF-receptorn (VEGFR) inte uttrycks enbart på endotelceller

utan även på tumörceller och där gynnar en autokrin antiapoptotisk effekt som leder till tumörcellsöverlevnad.

ASCO 2011

ASCO 2011

ASCO 2011

ASCO

PROSPEKTIVA FAS II-STUDIER AV BEVACIZUMAB I OVARIALCANCER

TABELL 1 – PROSPECTIVEPHASE II TRIALS OF BEVACIZUMAB IN OVARIAN CANCER						
Trial	Treatment	No. of Patients	Prior Lines of Treatment (% P-resistant)		Response Rate by RECIST (%)	PF at 6 Months (%)
			No.	% P- resistant		
Single-agent bevacuzimab						
Burger 2007	Bev 15 mg/kg q21	62	≤2	42	21	40
Cannistra 2007	Bev 15 mg/kg q21	44	2 or 3*	100	16	28
Combination trials						
Micha 2007	Bev 15 mg/kg q21 + CP	20	0	0	80	NR
Penson 2010	Bev 15 mg/kg q21 + CP → Bev maintenance	62	0	0	75	58
Chura 2007	Bev 10 mg/kg q14 + continuous cyclo	15	≥5		33	18
Garcia 2008	Bev 10 mg/kg q14 + continuous cyclo	70	≤2	40	24	56
Nimeiri 2008	Bev 15 mg/kg q21 + erlotinib	13	≤2	46	15	NR

Tabell 1. Förkortningar: GOG, Gynecologic Oncology Group; PFS, progressionsfri överlevnad; NA, not applicable; NR, not reported; Bev, bevacizumab; CP, karboplatin plus paklitaxel; RECIST, response evaluation criteria in solid tumors; CA, cancer antigen; mos, månader; GI, gastrointestinal perforation; RPLE, reversible posterior leukoencephalopathy. *p .05 vs. chemotherapy alone.

JÄMFÖRELSE MELLAN GOG-218 OCH ICON7

TABELL 2 – DIFFERENCES BETWEEN THE TWO PHASE III TRIALS OF CHEMOTHERAPY ALONE OR IN COMBINATION WITH BEVACIZUMAB (GOG-218 AND ICON7)		
Trial Element	GOG-218	ICON7
Design	3 arms CP versus CP + Bev versus CP + Bev → Bev maintenance; blinded, placebo-controlled	2 arms CP versus CP + Bev → Bev maintenance; open-label
Patients	Stage III-IV; 34% optimally debulked III or IV; patients with subacute bowel obstruction excluded	Stage I-IIA (grade 3 or clear cell), stage IIB-IV; 73% optimally debulked; inoperable disease allowed if no further surgery planned
Dose of bevacizumab	15 mg/kg q21	7.5 mg/kg q21
Duration of maintenance	16 cycles	12 cycles
Protocol definition of progression	RECIST or rising CA-125 (after completion of chemotherapy)	RECIST only

Tabell 2. Skillnader mellan de två fas III-studierna GOG-218 och ICON7, som jämför kemoterapi enbart med kemoterapi i kombination med bevacizumab. Förkortningar: GOG, Gynecologic Oncology Group; Bev, bevacizumab; CP, karboplatin plus paklitaxel; RECIST, Response evaluation criteria in solid tumors; CA, cancerantigen.

Bevacizumab är det hittills mest använda och studerade preparatet för VEGF-hämning, dock är många andra angreppspunkter under utredning. Bevacizumab är en humaniserad monoklonal antikropp med antiangiogen effekt som binder till VEGF och förhindrar dess bindning till VEGFR. Denna har visat antitumoral effekt i ett flertal tumörtyper inklusive ovarialcancer. Första positiva resultaten kom 2005 och visade effekt av bevacizumab som singeldrog till tidigare tungt cytotostatikbehandlade patienter. Därefter har många fas II-studier följt (tabell 1).

GOG-218- OCH ICON7-STUDIERN

Nu finns resultaten från två stora randomiserade fas III-studier som utvärderat bevacizumab som tillägg till första linjens standardkemoterapi.

- GOG-218 var en trearmad studie, där patienter fick bara kemo, kemo plus

ASCO 2011

konkomitant bevacizumab eller kemo plus bevacizumab, följt av underhållsbehandling med bevacizumab i ett år. I denna studie användes doseringen 15 mg/kg av bevacizumab. Resultat från denna studie visade progressionsfri överlevnad (PFS) på 14,1 månader för kemo plus bevacizumab jämfört med 10,3 för de som bara fick kemo ($p<0,0001$), men ingen signifikant fördel för kemo plus bevacizumab utan underhållsbehandling. Studien visade dock ingen överlevnadsvinst. Kombinationen tolererades sammanfattningsvis väl (tabell 2).

- ICON7-studien undersökte säkerhet och effektivitet vid tillägg av bevacizumab 7,5 mg/kg till en standardregim av karboplatin (AUC 5 eller 6) och paklitaxel (175 mg/kvm) vid tidig högrisk ovarialcancer (FIGO stadium I eller IIA, grad 3 eller klarcellscancer) eller avancerad (stadium IIb-IV) epitelial ovarial-, tubar- och primär peritoneal cancer.

Patienterna i studien erhöjll alla 5–6 kurer cytotatika. Armen med tillägg av angiogeneshämmaren erhöjll dels bevacizumab konkomitant med cytotatika och därefter var tredje vecka som singeldrog i tolv cykler eller till progress.

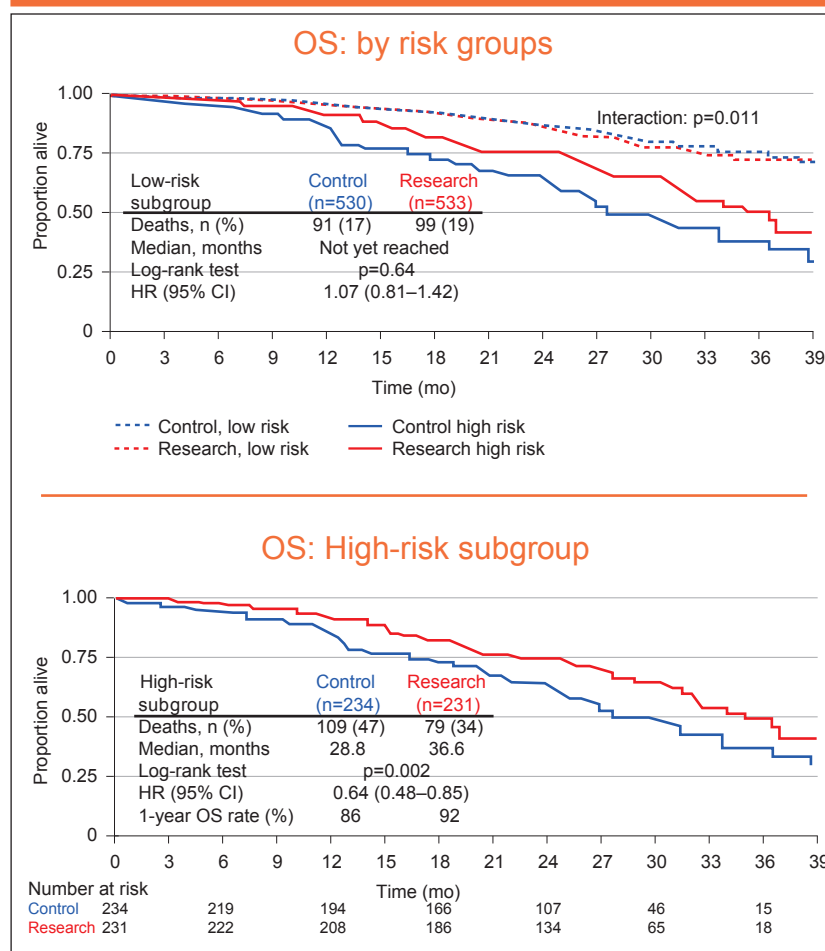
Totalt 1 528 patienter inkluderades i studien mellan december 2006 och februari 2009, baskaraktäristika var balanserade mellan armarna. Vid ESMO 2010 presenterades en interimsanalys avseende PFS, där man initialt såg en vinst i PFS i bevacizumabarmen, men att kurvorna korsades efter knappt två år.

De slutgiltiga resultaten förväntas vara klara under 2013 men en interimsanalys av total överlevnad (OS) presenterades (figur 1).

Vid denna interimsanalys ses alltså en trend för numeriskt större överlevnad i armen med tillägg av bevacizumab, även om det inte är signifikant för hela studiepopulationen. Behandlingseffekten hos patienter med högrisktumörer tycks dock vara större i denna analys, frågan är vad detta kommer få för klinisk relevans.

INTERIMSANALYS TOTAL ÖVERLEVNAD ICON7-STUDIEN

FIGUR 1



Figur 1. Källa: Gourney et al.

OCEAN-STUDIEN

- Ytterligare en stor randomiserad fas III-studie presenterades, men nu på recidiverande platinumkänslig ovarialcancer. OCEAN-studien (LBA 5007) är en randomiserad, dubbelblindad och placebokontrollerad fas III-studie där man undersökt vinster i progressionsfri överlevnad (PFS), överlevnad (OS) och objektiv respons (OR) med tillägg av bevacizumab till cytotatika för behandling av kvinnor med recidiverande, platinumkänslig epitelial ovarialcancer, primär peritoneal och tubarcancer.

Patienterna behandlades med karboplatin (AUC=4) dag 1 och gemcitabin 1 000 mg/kvm dag 1 och 8 med eller utan tillägg av bevacizumab 15 mg/kg konkomitant med cytotatika och vidare var tredje vecka till progressiv sjukdom eller oacceptabel toxicitet (figur 2).

Totalt inkluderades 484 patienter som fördelades 1:1 mellan armarna. Uppföljning efter median 24 månader visade en median PFS på 8,4 månader i kontrollarmen och 12,4 månader i bevacizumabarmen, (HR=0,484; 95 procent CI 0,388–0,605; $p<0,0001$). OR mätt

Removab[®]

CATUMAXOMAB

DEN FÖRSTA TRIFUNKTIONELLA ANTIKROPPEN FÖR BEHANDLING AV MALIGN ASCITES

Signifikant längre effekt jämfört
med standardbehandling (paracentes)¹

- Förlängd punktionsfri överlevnad 46 vs. 11 dagar
- Förlängt punktionsfritt intervall 77 vs. 13 dagar



Referens: 1. Heiss et al. Int J Cancer 2010; 127: 2209-2221.

Indikation: Removab är indicerat för intraperitoneal behandling av malign ascites hos patienter med EpCAM-positiva karcinom när standardbehandling saknas eller inte längre är möjlig. Removab (katumaxomab) finns som 10 mikrogram och som 50 mikrogram koncentrat till infusionsvätska, lösning. L01XC09. RX. EF. Senaste översyn av SPC: 2011-02-08. För övrig information: www.fass.se

 **sobi**
SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM

SE-112 76 Stockholm, Sweden
Phone: +46 8 697 20 00
www.sobi.com

med RECIST var 21,1 procent högre i bevacizumabarmen (från 57,4 till 78,5 procent), $p < 0,0001$. Responstiden ökade från 7,4 till 10,4 månader (HR=0,534, $p < 0,0001$). Vad gäller eventuell överlevnadsvinst var data inte mogna för analys, men tillgängliga data visade OS 29,9 månader för placebo- och 35,5 månader för bevacizumabgruppen.

Sextiofem procent av placebogruppen togs ur studien på grund av progress, jämfört med behandlingsgruppens 41 procent. Omvänt fick 21 procent i bevacizumabgruppen avbryta på grund av biverkningar jämfört med 5 procent i placebogruppen. Skillnaden berodde delvis på grad 3 eller mer av hypertoni och proteinuri relaterat till bevacizumab. Övrig toxicitet som sågs motsvarade den som setts i tidigare studier. C Aghajanian sammanfattade med att detta är den första fas III-studien med en angiogeneshämmare som visat statistisk signifikant och klinisk nytta för denna patientgrupp.

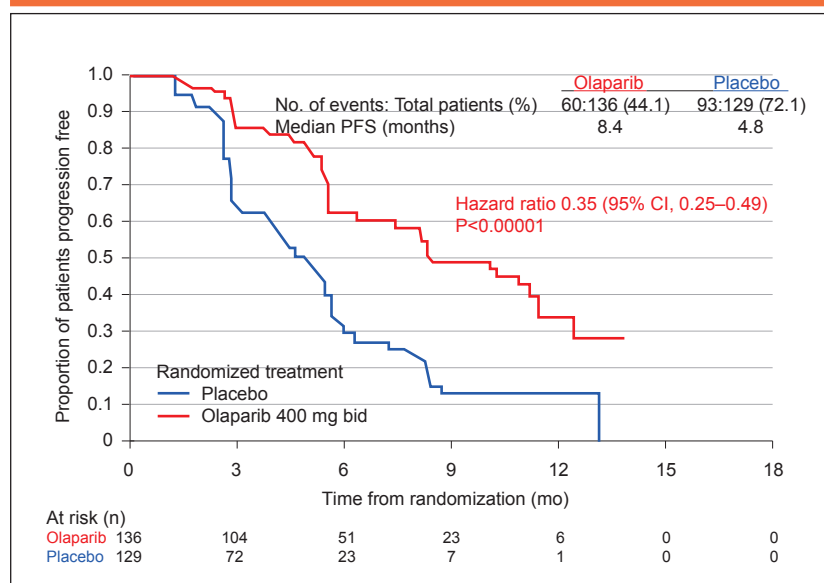
Hur skall man använda bevacizumab för att få bäst nytta utifrån nu kända resultat? Primärt effektmått, PFS, uppnåddes i GOG och ICON7 (PFS-skilnaden 3,8 respektive 2,4 månader), men räcker detta för att ändra standardterapi? Skillnaden i PFS är för modest för att svara tveklöst ja och de negativa resultaten för OS har inte givit något ytterligare stöd. Vad som framgår av ICON7 är att en subgrupp med högrisk ovarialcancer dock kan vara de patienter som skall stöttas med underhållsterapi. Även för patienter som reciderat indikerar studier nytta med tillägg av bevacizumab till cytostatika och kanske även som singelbehandling (tabell 1).

Den randomiserade OCEAN-studien ger tillsammans med fas II-studier, som dock inte varit randomiserade och med små patientmaterial, stöd för tanken.

Viktiga frågor finns det många. Vilken dos? Hur länge? Till vilka patienter? Vilken kostnad i både toxicitet och pengar? Mer utredning behövs innan svaren är fler än frågorna.

OCEANSTUDIEN – DESIGN OCH PRELIMINÄR PFS-ANALYS

FIGUR 3– PROGRESSION-FREE SURVIVAL



Figur 2. Förkortningar: OC, ovarialcancer; C, karboplatin; G, gemcitabin; BV, bevacizumab, PL, placebo. Källa: Gourney et al.

POSITIV STUDIE PARP-HÄMNING

Strategier för att behandla cancer har historiskt varit att inducera DNA-skada, antingen med cytostatika eller strålbehandling, och därmed starta apoptos. En ny farmakologisk strategi är att hämma det kroppsegna enzymet poly(ADP-ribos)polymeras, PARP.

Dessa läkemedel skadar inte DNA i sig, men dock möjligheten för cellen att reparera enkelsträngsbrott genom basutskärningsreparation (base excision repair). BRCA1- och BRCA2-muterade celler kan inte använda sig av en av de viktigaste vägarna att reparera dubbelsträngsbrott i DNA, via homolog rekombination, och får därför förlita sig på basutskärningsreparation via PARP. Icke reparerade enkelsträngsbrott konverteras då till dubbelsträngsbrott och leder till tumörcellsdöd om även denna väg hämmas. PARP-hämmare har prekliniskt och kliniskt visat sig förbättra effekten av kemoterapi.

• J A Lederman presenterade en randomiserad fas II-studie där patienterna randomiserades till olaparib, alternativt placebo som underhållsterapi (abstrakt 5003). Olaparib har visat aktivitet hos serösa adenocarcinom oavsett BRCA-mutation eller inte. Inklusionskriterierna var seröst adenocarcinom grad 2 och 3 där patienterna fått två eller fler platinuminnehållande behandlingar tidigare.

Tvåhundrasextiofem patienter inkluderades. Primärt effektmått var progressionsfri överlevnad (PFS), sekundärt effektmått tid till progression (TTP) mätt med CA-125 eller RECIST, total överlevnad (OS) och säkerhet. PFS var signifikant bättre i olaparibarmen, median 8,4 mot 4,8 månader (HR 0,35; $p < 0,00001$). TTP var också signifikant bättre i olaparibarmen, median 8,3 mot 3,7 månader (HR 0,35; $p < 0,00001$). Vid databasens stängning var inte data klara för OS.

Oönskade händelser (AE) var vanligare i olaparibarmen, skillnader större

Nytt cytostatikum

JEVTANA® första 2nd line behandlingen vid mHRPC

- tar vid när docetaxel inte längre har effekt¹
- andra linjens cytostatikabehandling vid mHRPC¹
- ger signifikant längre total överlevnad jämfört med mitoxantron¹
- har en förutsägbar säkerhetsprofil²

Referenser:

1. SPC JEVANA® (cabazitaxel) 110317.

2. Sartor O, abstract 9, 2010 Genitourinary Cancer Symposium.

JEVTANA® (cabazitaxel), Rx, EF, cytostatikum som ges intravenöst. **Indikation:** JEVANA® i kombination med prednison eller prednisolon är indicerat för behandling av patienter med hormonrefraktär metastaserande prostatacancer som tidigare behandlats med docetaxel. **Dosering:** Den rekommenderade dosen av JEVANA® är 25 mg/m² administrerat som en 1-fimmes intravenös infusion var tredje vecka i kombination med oralt givet prednison eller prednisolon 10 mg dagligen under hela behandlingen. **Styrkor och förpackningar:** JEVANA® 60 mg koncentrat och vätska till infusionsvätska, lösning. **Datum för senaste översyn av SPC:** 110317. **För varnings- och försiktighetsföreskrifter** samt ytterligare information se SPC för JEVANA® www.fass.se. Vid frågor om våra läkemedel kontakta: infoavd@sanofi-aventis.com. www.sanofi-aventis.se. SE-CAB-11-04-04

sanofi-aventis, Box 14142, 167 14 Bromma. Tel 08-634 50 00. www.sanofi-aventis.se

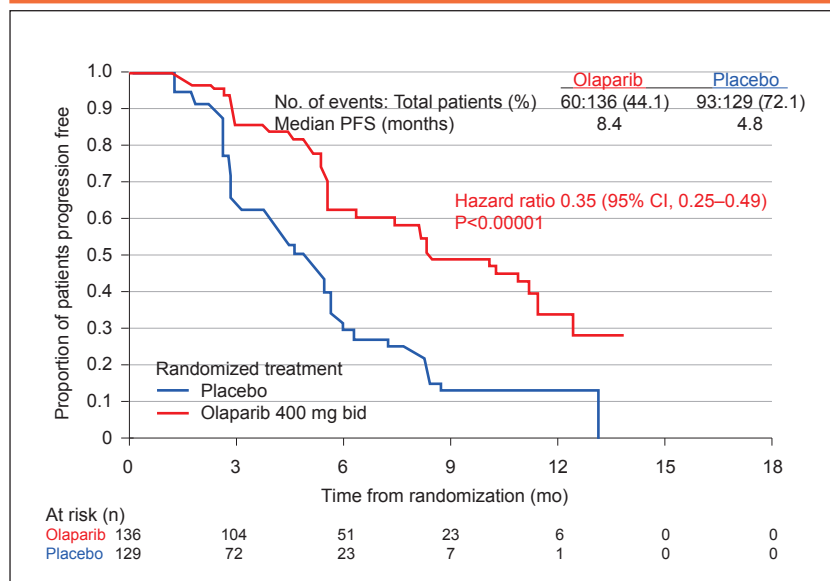
sanofi aventis

Because health matters

JEVTANA®
(cabazitaxel)

PFS OLAPARIB JÄMFÖRT MED PLACEBO VID SERÖST ADENOCARCINOM

FIGUR 3– PROGRESSION-FREE SURVIVAL



Figur 3. Källa: Gourney et al.

än 10 procent rapporterades. Illamående 68 procent jämfört med 35 procent, fatigue 49 procent jämfört med 38 procent, kräkning 32 procent jämfört med 14 procent och anemi 17 procent jämfört med 5 procent. Majoriteten av AE var grad 1 och 2 (CTCAE). Vanligaste grad 3 var fatigue, nio patienter, och anemi, sju patienter, för olaparib. Trettio patienter i olaparibgruppen (23 procent) mot 9 i placebogruppen (7 procent) hade dosreduktion och uppehåll.

Man anser kliniskt att olaparib var väl tolererat. Ingen skillnad mellan de två armarna avseende livskvalitet framkom. Median behandlingstid var 207 dagar för olaparib och 141 för placebo, vilket understryker sjukdomskontroll i behandlingsarmen. Således en underhållsstudie som visar positiv effekt vid PARP-behandling av serös ovarialcancer (figur 3).

STUDIER AV INIPARIBTILLÄGG

I två fas II-studier har man jämfört värdet av tillägg av PARP-hämmaren ini-

"Mikrokärldensitet är en indikator för angiogenes och har visat sig vara en markör för dålig prognos vid cytostatikabehandling av ovarialcancer."

parib (I) till kemoterapikombinationen gemcitabin (G) och karboplatin (C) som är en vedertagen kombination vid återfall av ovarialcancer. Gemcitabin-karboplatinkombinationen är inte standard i Sverige vid andra linjens behandling (abstrakt 5004 och abstrakt 5005).

Hypotesen är att iniparib skall potentiella effekten av C+G. Kombinationen har tidigare studerats på bröstcancerpatienter med låg ökad toxicitet vid tillägg av iniparib. Man använde en Simon tvåstegsdesign för statistiken (stage 1 = 17; totalt = 41).

• I abstrakt 5004 inkluderades patienter med diagnos epitelial ovarial-, tubar- eller peritonealcancer som var platinum-

sensitiva (relaps 6 månader eller senare efter primär behandling).

Karboplatin och gemcitabin gavs på sedvanligt sätt: C (AUC 4) dag 1 och G 1 000 mg/kvm kroppsyta, dag 1 och 8 i 21 dagars cykler. Iniparib gavs 5,6 mg/kg intravenös dag 1, 4, 8 och 11. Primärt effektmått var overall response rate (ORR). Sekundärt effektmått var PFS och säkerhet. Resultaten för de 40 evaluerade patienterna visade ORR hos 65 procent (0 komplett respons, CR, 26 partiell respons, PR), stabil sjukdom (SD) 32 procent.

Median PFS var 9,5 månader. Ingen skillnad i ORR mellan BRCA-muterade och icke muterade. Man bedömde det som att kombinationen var aktiv med en ökad ORR jämfört med historiska studier, 65 procent mot 47,2 procent. Ingen oväntad toxicitet rapporterades. Vanligast var trombo- och neutropeni.

• I abstrakt 5005 redovisas resultat från en studie med exakt samma upplägg, men i detta fall var det platinumresistenta patienter som inkluderades. Trettio två patienter var utvärderade; ORR 31,6 procent, SD 50 procent och PFS 5,9 månader.

Historisk jämförelse med tidigare studier med enbart pegylerat liposomalt doxorubicin (PLD) där man såg ORR 11,7 och PFS 3,1 månad (Mutch et al. JCO 2007). Inte heller här någon oväntad toxicitet. Med all den kritik som kan riktas mot historiska kontroller uppfattades resultatet tillräckligt intressant för att gå vidare med en fas III-studie, framför allt för sensitiva patienter.

MTOR- OCH VEGF-HÄMNING VID OC

- Ovarialcancer och mTOR-hämning presenterades i abstrakt 5015. Med hypotesen att en kombination av mTOR-hämning och hämning av VEGF skulle kunna ge en ökad effekt gjorde att man i en tvåstegs fas II-studie undersökte en kombination av temsirolimus (TEM) och bevacizumab (BEV).

I studien ingick många tumörgrupper, men den subgrupp som presenterades vid mötet var patienter med epitelial ovarialcancer som fått två eller fler kemoterapier. Effektmått var effektivitet och säkerhet vid behandling med temsirolimus plus bevacizumab. Patienten fick temsirolimus 25 mg intravenöst varje vecka och 10 mg/kg intravenöst varannan vecka i 28 dagars cykler.

Biverkningslistan var lång. Hos 25 patienter sågs grad 3 fatigue hos fyra patienter, stomatit hos fyra, hypertension hos två, neutropeni hos tre och dehydrering hos två. Därutöver sågs grad 4 rash hos en patient, och två patienter fick kolonperforationer. Vid sex månader var 14 av 25 patienter progressionsfria. Utifrån detta fortsätter studien in i sitt andra steg. Studien visar lovande responsiffror och slutresultatet av detta andra steg skall bli spännande att se, även om toxiciteten tycks något skrämmande.

OV-301 TILLÄGG AV TRABEKTEDIN

- Slutresultaten från OV-301 presenterades av B J Monk (abstrakt 5046). Kombinationen trabektedin (T) och pegylerat liposomalt doxorubicin (PLD) har visat förbättrat PFS och ORR jämfört med enbart PLD vid behandling av recidiverande ovarialcancer (J Clin Oncol 28:3107-14, 2010).

Den slutliga OS-analysen gjordes i november 2010. Medianuppföljningen var 47,4 månader. Av 672 randomiserade patienter var 522 döda; 258 i T+PLD och 265 i PLD-armen. Median OS för kombinationsarmen var 22,2 mån och för singelarmen 18,9 månader (HR=0,86; p=0,0835). Mellan grupperna fanns en skillnad avseende progressionsfritt

intervall (PFI) som var längre för PLD-armen. För att utreda denna skillnads betydelse för behandlingen utfördes en multivariatanalys på prognostiska faktorer inklusive PFI. I analysen framkom en signifikant fördel i OS hos patienter som behandlats med T+PLD (HR 0,82; p=0,0285). Förbättring av OS sågs i samtliga PFI-grupper, men mest uttalad hos PFI i 6–12 månader, 22,4 mot 16,4 månader.

Här har vi en studie med enbart cytostatika som visar lovande effekt på en svårbehandlad grupp. Trabektedin har fram till nu främst använts vid sarkombehandling. Subgruppsanalysen var inte planerad initialt, men resultaten är så intressanta att kombinationen går vidare till en fas III-studie, INOVATYN, där nordiska länder kommer att vara med.

SCREENING FÖR OVARIALCANCER

- En stor amerikansk studie för att undersöka värdet av screening för ovarialcancer presenterades (abstrakt 5001). Totalt 78 216 kvinnor randomiserades mellan 1993–2001 till att antingen screenas årligen med CA-125 och transvaginalt ultraljud eller att erhålla sedvanlig vård. Man tittade primärt på dödlighet i ovarialcancer, sekundärt på incidens och komplikationer av undersökningar och

uppföljning av positiva screeningfynd.

Studien konfirmerade det man tidigare sagt, att screening på detta sätt inte reducerar mortaliteten hos kvinnor i en allmän population, utan däremot skapar faktisk skada hos de patienter som genomgår diagnostiska ingrepp vid falskt positiva screeningfynd.

Studien kritiserades dock för att ha haft för lång inklusionstid och att det därmed skulle kunna finnas en "utspädningsseffekt", att ultraljudsundersökningarna inte var kvalitetssäkrade samt att inklusionen var godtycklig och att de läkare som rekryterade till studien alltså kan ha haft tendens att selektera patienter med högre risk för ovarialcancer.

- Behandling av endometriecancer var ämnet för en av två educational sessions inom gynekologisk onkologi. En utmärkt genomgång av nuvarande kunskapsläge presenterades. Genomgång av adenocarcinom i endometriet baserat på histologi och klinisk och genetisk skillnad som leder till uppdelning i typ I- och typ II-cancer presenteras i tabell 3.

Typ I-tumörer, som är kopplade till östrogen, är ofta högt differentierade och associerade med hög andel mutationer i PTEN, K-ras och betakatenin samt mikrosatellitinstabilitet. Typ II-tumörer

JÄMFÖRELSE ENDOMETRIECANCER TYP I OCH TYP II

TABELL 3 – TYPE I COMPARED WITH TYPE II ENDOMETRIAL ADENOCARCINOMAS		
	Type 1	Type 2
Histology	Endometrioid	Serous, clear cell
Cell differentiation	Low grade	High grade
Precursor lesion	Hyperplasia	Atrophy
Age at presentation	60s	40–50s
Genetic alterations	PTEN inactivation Microsatellite instability K-ras mutation β-catenin alteration	p53 mutation p16 inactivation HER-2/neu overexpression

Tabell 3.

GOG-STUDIER MED ANDRA LINJENS CYTOSTATIKABEHANDLING

TABELL 4 – SECOND-LINE CHEMOTHERAPY TRIALS CONDUCTED BY GOG			
Author	N	Agent (Schedule)	ORR (%)
Sutton	52	Ifosfamide (1.2 g/m ² daily for 5 d every 4 wk)	15
Miller	22	Topotecan 0.5–1.5 mg/m ² daily for 5 d every 3 wk	9
Muggia	42	Pegylated liposomal doxorubicin 50 mg/m ² every 4 wk	9.5
Lincoln	44	Paclitaxel (110–200 mg/m ² over 3 h, every 3 wk)	27
Fracasso	54	Oxaliplatin 50 mg/m ² every 4 wk	13.5
Garcia	27	Docetaxel 36 mg/m ² weekly	7.7
Dizon	50	Ixabepilone 40 mg/m ² every 3 wk	12

Tabell 4. Förkortningar: GOG, Gynecologic Oncology Group; ORR, overall response rate.

har atrofiskt endometrium och är inte östrogenberoende, är lågt differentierade och associeras med P53-mutationer, P16-inaktivering, HER2/Neu-övertryck och minskat E-cadherinuttryck.

Patienter med typ II-tumörer har hög risk för recidiv efter kirurgi och får ofta adjuvant behandling med cytostatika, vilket leder till att behandlingsmöjligheterna vid återfall är reducerade. Aktuell forskning söker därför målriktade biologiska terapier för att förbättra behandlingen till denna grupp.

Ixabepilone ingår i familjen epotiloner som har en mikrotubulistabiliserande effekt. För närvarande pågår en fas III-studie för patienter med lokalt avancerad sjukdom eller recidiv. Ett flertal center i Sverige medverkar. Tidigare GOG-129P fas II-studie med 50 patienter visade 1 komplett respons (CR), 5 partiell respons (PR) och ORR 12 procent. PFS 2,9 månader och median OS 8,7 månader, resultat som står sig väl jämfört med tidigare studier avseende andra linjens behandling med cytostatika genomförda av GOG (tabell 4).

MTOR-HÄMNING INTRESSANT

PTEN-mutationer leder till uppreglering av PI3KCA/AKT/mTOR-signalvä-

gen och har gjort mTOR-hämning intressant vid endometrieccancer typ I. Ett flertal abstrakter fanns, varav fyra refereras nedan samt ett om ovarialcancer och mTOR. I det arbetet hade man kombinerat mTOR med en angiogeneshämmare. mTOR (mammalian target of rapamycin) har en central roll i cellens proteinsyntes och styrs intracellulärt av tillväxtfaktorer som VEGF, EGF och östrogen samt metabola faktorer som glukos och ATP. I cancerellen fås en dysreglering som leder till förändrad proteinsyntes med ökad celledelning och kärnbildning.

- En fas II-studie med kombinationsbehandling av mTOR-hämmaren everolimus och aromatashämmaren letrozol till patienter med recidiverande endometrieccancer presenterades (abstrakt 5012). Med utgångspunkt från prekliniska resultat där man visat att mTOR-hämning kunnat vända hormonresistens kombinerade man i denna studie everolimus med letrozol. Tjugoåtta patienter ingick, primärt effektmått var "clinical benefit response" (CBR), som inkluderar komplett respons (CR), partiell respons (PR) och förlängd stabil sjukdom i åtta veckor eller mer (SD).

Vid analysen var 28 patienter inkluderade. Av 24 evaluerbara patienter visade 13 patienter CBR varav fyra hade CR, tre PR och sex SD. Toxicitet samtliga grader: fatigue 50 procent, illamående 45 procent, stomatit 45 procent, hypertriglyceridemi och hyperglykemi hos 27 procent. Onekligen intressanta responssiffror men toxiciteten är annorlunda och förefaller hög för en kliniker som är van vid singelbehandling med progesteron alternativt aromatashämmare.

- Förlorad PTEN-funktion ses ofta vid endometrieccancer (23–83 procent) och leder till förändrad (ökad) p13K/AKT/mTOR-signalering. Ridaforolimus är en rapamycinanalog med påvisad mTOR-hämning. Ridaforolimus ges peroralt, i en dos av 40 mg fem dagar i veckan. Trettiofem patienter med recidiverande endometrieccancer inkluderades, varav 26 kunde utvärderas för respons. Primärt effektmått var objektiv respons, OR. PR sågs hos två patienter (7,7 procent, svarstid 7,9 respektive 8,3 månader) och SD hos 15 patienter (58 procent, median svarstid 6,6 månader). Nio patienter hade progressiv sjukdom (35 procent).

Trettiofyra patienter kunde utvärderas för toxicitet: mukositis 64 procent, fatigue 64 procent, anorexi 48 procent, diarré 45 procent, illamående 42 procent, smaksförändringar 42 procent och rash 36 procent. Dessa procenttal innefattar alla grader. Grad 3 lymfopeni sågs hos sju patienter, fyra SAE (allvarlig oönskad händelse) ansågs möjligen drogrelaterade och inkluderade en fatal lung- och tarmlödnad.

Tretton patienter avbröt behandlingen på grund av toxicitet. Endast 59 procent av den planerade terapin gavs på grund av dosreduktion och behandlingsuppehåll. Författarna sammanfattar med att ridaforolimus visar aktivitet vid återfall men frekvensen AE (oönskade händelser) var hög. I denna grupp hade 7/35 tidigare hormonbehandlats, det vill säga 28 var inte behandlade med hormone-

ASCO 2011

ASCO 2011

rapi. För vissa av dessa patienter, receptorpositiva, kan progesteron vara värt att prova först.

- I abstrakt 5009 presenterade A M Oza resultaten från en randomiserad fas II-studie med ridaforolimus där man jämfört med klassisk progesteronbehandling, 200 mg dagligen. I studiens senare del hade även kemoterapi använts i kontrollarmen. Primärt effektmått var progressionsfri överlevnad. Av de 130 inkluderade patienterna randomiserades 64 till ridaforolimus (R) och 66 till progesteron eller kemoterapi (P/KT).

Ingen skillnad i död relaterat till SAE fanns mellan armarna, R-armen avbröt behandlingen i högre grad och biverkningarna var fler. Biverkningsprofilen avseende grad 3 och 4 visade i R-armen hyperglykemi 19 procent, anemi 9 procent, diarré 9 procent och ryggsmärta 8 procent, vidare sågs stomatit och anorexi hos 5-6 procent, i P/KT-armen sågs buksmärta 5 procent och anemi 3 procent.

I interimanalysen för PFS ingick 48 i R-armen och 47 i P/KT-armen. PFS för R-armen var 5,6 månader och för P/KT-armen 1,9 månader (HR=0,39; $p<0,008$). Vid oberoende röntgenologisk eftergranskning visade PFS en skillnad på två månader (3,6 mot 1,9; HR 0,53; $p=0,008$).

Tumörsvår med PR respektive SD sågs hos R-armen i 0 procent respektive 35 procent och hos P/KT-armen i 4,3 procent respektive 17 procent. Progressiv sjukdom 25 procent för R-armen och 47 procent i P/KT-armen. Median OS var i R 9,6 månader jämfört med P/KT 90 månader, ingen signifikant skillnad.

Studien var således positiv med avseende på att primärt effektmått, PFS, var

signifikant längre, 3,7 månader utifrån klinisk bedömning. Biverkningar av ridaforolimus är betydligt mer uttalade och får ställas mot PFS-vinsten. Tre månader utan att sjukdomen förvärras kan vara värdefullt för många.

- Ytterligare en fas II-studie, GOG-248, undersökte mTOR-hämning kombinerat med hormonterapi till patienter med avancerad epitelial ovarialcancer (EOC) (abstrakt 5014). Studien inkluderade både patienter som erhållit och som inte erhållit tidigare cytostatikabehandling. Randomiseringen skedde mellan temsirolimus 25 mg intravenöst varje vecka eller temsirolimus samma dos med tillägg av megestrolacetat 80 mg x 2 i tre veckor, därefter övergång till tamoxifen 20 mg x 2 tre veckor (komb).

Primärt effektmått var objektiv respons (OR). Dock fick man stänga kombinationsarmen på grund av allvarliga biverkningar i form av trombosor och embolier, 7 av 22 patienter drabbades. Därtill hade man en plötslig död i denna arm. Orsaken till den höga trombos-/embolirisk kan förklaras med att temsirolimus ger ödem i kombination med progesterons kända ökade risk för tromboembolism. Inga ventrombosor sågs i temsirolimusarmen och inklusionen till denna arm fortsatte.

Vid analys kunde 20 av 49 patienter utvärderas och man såg hos dem med singel temsirolimusbehandling 2 komplett respons, 4 partiell respons, 11 stabil sjukdom och 3 progressiv sjukdom. Responsen var jämförbar mellan patienter som erhållit cytostatika och de som var kemonaiiva. Detta gör att temsirolimus kan vara ett intressant tillägg i

återfallsbehandling, även för tidigare cytostatikabehandlade patienter.

ATT STUDERA RÄTT

- En viktig, men gissningsvis underfinansierad, aspekt av läkemedelsstudier presenterades av en kanadensisk grupp (abstrakt 5036). Denna undersökte tillförlitligheten i förhållande till de förutsägelser man gjort kring utfallet för kontrollgruppen i kliniska fas III-studier. Man tittade på 30 kliniska studier där 13 hade OS och 17 PFS som primärt effektmått.

Man betraktade estimationen som korrekt om det verkliga utfallet var 0,75–1,25 gånger det beräknade. Den estimation man gjort av OS i dessa studier visade att endast fem av 13 var korrekta. Övriga åtta studier underskattade utfallet för kontrollgruppen. I de studier som hade PFS som primärt effektmått var tio av 17 korrekta, fyra underskattade och tre överskattade kontrollgruppen. Underskattas utfallet för kontrollgruppen kan detta konkurrera ut eventuella positiva effekter i den experimentella armen.

Sammantaget är osäkerheten i estimationen stor, endast hälften av studierna faller inom ramen för korrekt beräkning, och kontrollgruppen underskattas ofta. Detta har implikationer för designen av framtida studier och hur man skall tolka tidigare publicerade data. Man måste ta hänsyn till potential för variationer i utfall med standardterapi i statistisk design och storleken av kontrollgruppen i kliniska fas III-studier.

KARIN BOMAN, UNIVERSITETSLEKTOR, ÖVERLÄKARE, CANCERCENTRUM, NORRLANDS UNIVERSITETSSJUKHUS, UMEÅ

ASCO 2011



ASCO 2011 lockade med ett attraktivt och varierat smörgåsbord av nyheter. Jämfört med förra årets möte hade programmet minskat något, vilket gjorde tillställningen än mer greppbar. Under de två rubrikerna "Leukemia, Myelodysplasia, and Transplantation" respektive "Lymphoma and Plasma Cell Disorders" noterades 133 respekti-

ve 86 publicerade abstrakter. Nedan ges en summering och kommentarer av några subjektivt utvalda presentationer från det förstnämnda diagnosområdet. Ett rad intressanta och viktiga nyheter noterades inom ett flertal sjukdomsgrupper. En urskiljbar trend är att den målriktade behandlingen, där hematologin länge legat i cancerområdets frontlinje, snabbt fortsätter att vinna mark.

Hämning av dysreglerade signalvägar ger kliniska svar

Utvecklingen från muterad gen till klinisk patientnytta går allt fortare. Från tidiga, lovande resultat ser vi allt fler validerande uppföljningar av större patientgrupper. Efterfrågan ökar nu på translationella studier med målstyrning på flera nivåer. Denna dynamiska utveckling skapar ett behov av ett ökat engagemang och deltagande, även från svenska kliniker.

AGGRESSIV MYELOISK MALIGNITET

Hela fyra av de nio presentationerna vid "Leukemia, Myelodysplasia, and Transplantation"-sessionen handlade om kliniska studier av läkemedel till patienter med aggressiva myeloiska maligniteter.

- S Faderl och medarbetare rapporterade från fas III-studien CLASSIC1 (abstrakt 6503). Studien jämför clofarabin plus cytarabin med cytarabin enbart hos äldre patienter med relaps eller refraktär akut myeloisk leukemi (AML). Det jämförande studieupplägget är numera ganska välkänt för denna svårt sjuka patientkategori, experimentarmen mot ett varierande antal best available therapy (BAT) där ofta, som här, lågdos ara-C ingår.

Totalt randomiserades 320 patienter över 60 års ålder, tyvärr med likartat dystert utfall vad gäller överlevnad (median drygt sex månader för bägge grupperna), trots att experimentarmen inducerade tydligt fler remissioner (komplett remission 35 procent jämfört med 18

procent), men också högre tidig mortalitet.

- I en annan fas III-studie med ett brett internationellt deltagande studerade X G Thomas et al decitabin jämfört med understödjande vård eller lågdos cytarabin till äldre patienter med nyligen diagnostiserad AML (abstrakt 6504). Sålunda en likartad patientgrupp (äldre än 65 år) och ett likartat upplägg.

Bland 485 inkluderade patienter sågs en trend mot bättre överlevnad för decitabingruppen (median 7,7 månader jämfört med 5 månader, ingen signifikant skillnad) med en högre andel komplett och inkomplett remission (CR/CRi) (18 procent jämfört med 8 procent), det se-

ASCO 2011

ASCO 2011

ASCO 2011

ASCO

NU TILLGÄNGLIGT: Endos IVEMEND® 150 mg

Starta med antiemetisk regim som inkluderar **Endos IVEMEND med 5 dagars prevention**

Hjälp till att förebygga cytostatikainducerat
illamående och kräkningar innan de uppstår

EMEND och IVEMEND ges som en del av kombinationsterapi med följande indikationer:

- Profylax mot tidigt och sent illamående och kräkningar vid högemetogen cisplatinbaserad cytostatikabehandling vid cancer hos vuxna.
- Profylax mot illamående och kräkningar i samband med måttligt emetogen cytostatikabehandling vid cancer hos vuxna.

EMEND (aprepitant) Antiemetikum efter kemoterapi – substans P-antagonist (Rx; F; SPC Januari 2010) hård kapsel 80 mg, 125 mg, 80 mg + 125 mg. **Dosering EMEND:** Dag 1: Emend 125 mg oralt en gång dagligen en timme före påbörjande av cytostatikabehandling. Dag 2 och 3: Emend 80 mg oralt dagligen.

IVEMEND (fosaprepitant) Antiemetikum efter kemoterapi – substans P-antagonist (Rx; EF; SPC September 2010) Pulver till infusionsvätska 150 mg. **Dosering IVEMEND:** Dag 1 (endast): IVEMEND 150 mg administreras som infusion under 20-30 minuter och inleds cirka 30 minuter innan cytostatikabehandling.

Kontraindikationer: Överkänslighet mot fosaprepitant, aprepitant, polysorbat 80 eller något annat hjälpämne. EMEND/IVEMEND skall ej administreras samtidigt med pimoqid, terfenadin, astemizol eller cisaprid. Aprepitants respektive fosaprepitants hämning av cytochrom P450 isoenzym 3A4 (CYP 3A4) kan resultera i förhöjda plasmakoncentrationer av dessa läkemedel, vilket eventuellt kan orsaka livshotande reaktioner.

Graviditet och Amning: (B:2 och IVa) EMEND/IVEMEND skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt. De potentiella effekterna på reproduktion av förändringar av neurokininregleringen är okänd. Amning rekommenderas inte under behandling med EMEND/IVEMEND eftersom data saknas på människa.

Vid förskrivning och för aktuell information om villkor i förmånssystemet, förpackningar och priser se www.fass.se.



Box 7125, 192 07 Sollentuna, 08-578 135 00

EMEND® (aprepitant, MSD) **IVEMEND®** (fosaprepitant dimeglumin, MSD)

Prevention från start

nare kanske inte helt oväntat då kontrollarmen torde ge svagare behandlingssintensitet.

- I en mindre studie av D A Pollyea et al analyserades sekventiell terapi med demetylerare och immunmodulerare (azacytidin och lenalidomid i 7+21 dagars cykler) för nydiagnosticerade AML över 60 år (abstrakt 6505). Den bakomliggande idén bygger på att hypermetylering inte är ett ovanligt fynd just hos äldre AML, att både azacytidin och lenalidomid uppvisat antileukemisk aktivitet som singelpreparat och att kombinationen borde ge lindrigare toxicitet än reguljär 3+7-induktionsregim, något dessa sköra patienter ofta har svårt att tåla.

Endast sexton evaluerbara patienter med minst åtta månaders uppföljningstid kunde redovisas. Ingen DLT (dose limiting toxicity) noterades, trots eskalerande lenalidomiddos.

Sju patienter (44 procent) uppnådde CR/CRi, medianöverlevnad 246 dagar (21–482). Ingen benmärgsaplasi noterades hos responders. Författarna kunde också med individuella metyleringsprofiler av patientceller studerade före respektive efter given behandling de facto påvisa uppnådd demetylering, främst hos responders, något som inger hopp om att kunna styra framtida behandling mer individuellt via denna biomarkör. Fortsatta studier planeras med denna terapikombination som underhåll till äldre AML.

- I samma session redovisade G Borthakur med kollegor resultat från en fas I/II-studie av MEK1/2-hämmaren GSK1120212 hos 45 patienter med relapsad/refraktär AML/MDS-AML som behandlats med en ny peroral MEK-hämmare (abstrakt 6506). Signalering via RAS/RAF/MEK är uppreglerad vid ett flertal cancerformer, inklusive akut leukemi. Här screenades patienter för KRAS- och NRAS-mutationer och erbjöds sedan studiedeltagande med syfte

ANTIKROPPSKONJUGERADE LÄKEMEDEL

TABELL 1 ANTUKROPPSKONJUGERADE LÄKEMEDEL				
Agent	Target	Drug class	Indication	Status
Brentuximab vedotin	CD30	Auristatin	Hodgkin Lymphoma	Ph II
CDX-011	GPMNB	Auristatin	Melanoma, Breast Ca	Ph II
SgN-75	CD70	Auristatin	B-cell Lymphoma, RCC	Ph I
PSMAADC	PSMA	Auristatin	Prostate Ca	Ph I
MEDI-547	EphA2	Auristatin	Solid Tumors	Ph I
MN Immunoconjugate	MN	Auristatin	Solid Tumors	Ph I
Trastuzumab-DM1	Her2	Maytansine	Breast Ca	Ph III
IMGN901	CD56	Maytansine	Myeloma, Solid Tumors	Ph I
IMGN388	AlphaV	Maytansine	Solid Tumors	Ph I
SAR3914	CD19	Maytansine	B-cell Lymphoma	Ph I
BT-062	CD138	Maytansine	Myeloma	Ph I
BLIB015	Cripto	Maytansine	Solid Tumors	Ph I
Gemfuzumab ozogamicin	CD33	Calicheamicin	Withdrawn from market	Approved
Inotuzumab ozogamicin	CD22	Calicheamicin	B-cell Lymphoma, ALL	Ph III
MEDX-1203	CD70	Duocarmycin	B-cell Lymphoma, RCC	Ph I

Tabell 1. Ett flertal immunkonjugat är för närvarande under kliniska prövningar för såväl hematologiska som solida cancer.

att finna en rekommenderad fas II-dos (RP2D).

Hämmarens effekt på individuell MEK-signalering analyserades parallellt med terapisvar. Här rapporterades främst oönskade händelser (AE), där de vanligaste var diarré och hudutslag. Någon myelosuppression sågs inte, dock enstaka fall av misstänkt MEK-associerad biverkan med ögon- och hjärtpåverkan av grad 3. Under en begränsad uppföljningstid har man hittills noterat CR/CRi hos tre av 13 (23 procent) patienter med påvisad RAS-mutation, men inga CR-svar alls hos 26 patienter utan denna mutation.

Studien är ett bra exempel på en klok och genomtänkt behandlingsstrategi,

där resultat från individuell subdiagnostik ger ökad kunskap om prognos- och riskfaktorer, kunskap som sedan styr målriktad terapeutisk intervention på individnivå, förhoppningsvis med minskad sjuklighet och ökad överlevnad som slutkonsekvens.

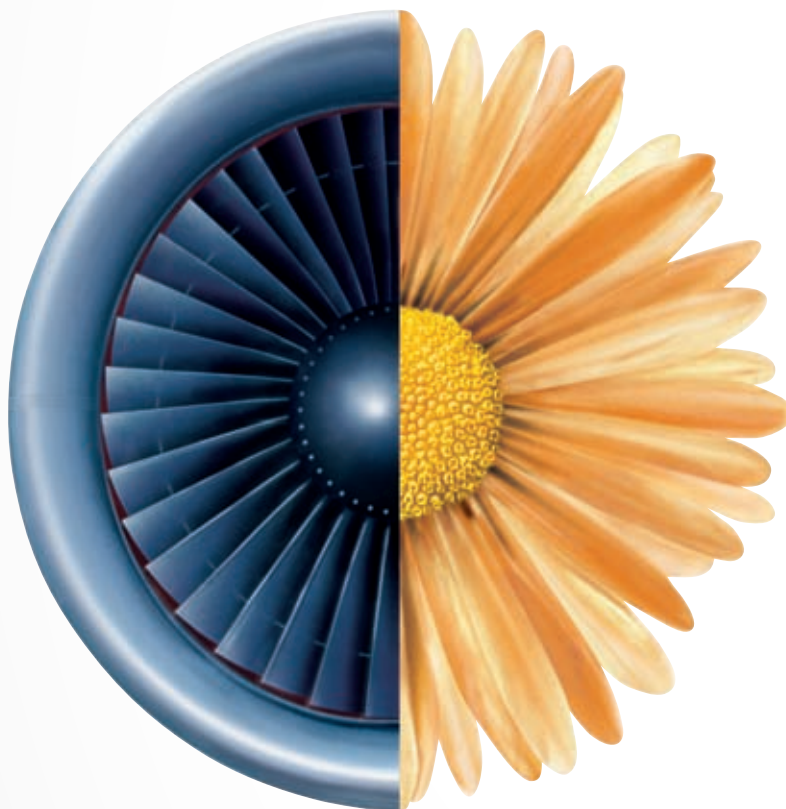
MER AKUT LEUKEMI

Vid förra årets möte (och vid ASH 2010) presenterades intressanta data kring panyrosinkinashämmaren ponatinib och KML. Det handlade främst om patienter med den fruktade mutationen T315I, som vanligen är helt resistent mot alla andra kända TKI:er, men som uppvisat svar med ponatinib. Fortsatta studier kring detta pågår nu (med medverkan

ASCO 2011

ASCO 2011

**EFFEKTIVT MOT SVÅR SMÄRTA
MOTVERKAR OPIOIDINDUCERAD OBSTIPATION**



KRAFTFULL MOT SMÄRTA

i balans med naturliga funktioner

Targiniq® (oxikodon/naloxon) är ett läkemedel mot svår opioidkänslig smärta. **Targiniq®** innehåller två verksamma substanser, agonisten oxikodon och dess antagonist, naloxon. Oxikodon behandlar effektivt svår smärta medan naloxon motverkar opioidinducerad obstipation.^{1,2}

Targiniq® (oxikodon/naloxon) innehåller en opioid.

Indikation: Svår smärta där endast opioider erbjuder tillräcklig analgetisk effekt. Med opioidantagonisten naloxon motverkas opioidinducerad förstoppning genom att oxikodons lokala effekt i tarmen blockeras. N02AA55. ♦ Beroendeframkallande medel. Iakttag största försiktighet vid förskrivning av detta läkemedel. **Targiniq®** depottabletter 5 mg/2,5 mg, 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg och 40 mg/20 mg, 28 och 98 st. **R_s, (F)**. Texten är baserad på produktresumé: För depottabletter 10 mg/5 mg och 20 mg/10 mg 10-03-12, för depottabletter 5 mg/2,5 mg och 40 mg/20 mg 11-01-31. För mer viktig information och pris se www.fass.se. Begränsning av subvention: Begränsas till patienter som redan behandlas med oxikodon och trots pågående laxativ behandling har besvärande förstoppning.

Referenser: 1. Vondrackova D et al. J Pain 2008; 9(12):1144-54. 2. Simpson K et al. Curr Med Opin 2008; 24(12):3503-12.



Mundipharma AB • Mölndalsvägen 30B • 412 63 Göteborg
Telefon 031-773 75 30 • www.mundipharma.se



från bland annat Lund, Karolinska och Uppsala. För ponatinib har även påvisats in vitro-effekter mot AML-celler med FLT3/ ITD-mutation.

- Vid mötet rapporterade M Talpaz om en fas I-studie med ponatinib till patienter med AML (abstrakt 6518). Man redovisade här tolv patienter med relapsad/refraktär AML. Singelbehandling gav måttliga svar (två CRi, en PR), men vid subgruppsanalys noterades att alla svaren sågs i gruppen FLT3/ITD-muterade utan tidigare exponering för FLT3-hämmare (det vill säga respons hos 3/7, 43 procent), medan inget svar sågs bland de övriga fem patienterna (två utan FLT3-mutation, tre med tidigare FLT3-hämmarbehandling). Fortsatta studier pågår.

- Ett flertal immunkonjugat är för närvarande under kliniska prövningar för såväl hematologiska som solida cancrar (tabell 1). Vid årets ASCO-möte presenterades data från en ALL-studie av E Jabbour et al med immunkonjugatet inotuzumab ozogamicin (IO) (abstrakt 6507). Den toxiska komponenten från GO, caliceamycin, har här konjugerats med en monoklonal antikropp mot CD22 (i stället för mot CD33, som vid GO). Medlet gavs som singelinfusion, var tredje vecka om svar. Resultat från totalt 36 patienter (medianålder 35, spridning 6–80 år) som erhållit minst en infusion redovisades: nio (25 procent) uppnådde CR, ytterligare elva (31 procent) mCR, 16 var resistenta.

Svaret var inte associerat med andelen CD22-positiva blaster (analogt med tidigare visad avsaknad av koppling mellan kliniskt svar på GO och andelen CD33-positiva blaster vid AML), men patienter med högre serumkoncentration av IO 3 timmar efter infusion hade tydligt bättre svar.

Av de som svarade levde 70 procent efter sex månader, bland övriga var medianöverlevnaden 2,5 månad. Biverkingspanoramat känns igen från GO: allergiska reaktioner i anslutning till in-

PREKLINISK/KLINISK UTVECKLING AV JAK-HÄMMARE

FIGUR 1 – PREKLINISK/KLINISK UTVECKLING AV JAK-HÄMMARE

Preclinical/Clinical Development of JAK inhibitors

- Agents in Current Clinical Development:
 - INCB18424: Potent dual JAK1/JAK2 inhibitor (phase III completed)
 - TG101348/SAR302503: Most JAK2 selective, has FLT3 inhibitory activity (phase I completed)
 - CYT387: JAK1/JAK2/TYK2 inhibitor (phase I completed)
 - SB1518: fairly JAK2 selective (phase I completed)
 - AZD1480: JAK2/JAK1 inhibitory activity (phase I)
 - LY2784544: phase I trial
 - Others in earlier phase development
- XL019: discontinued due to neurotoxicity → not clear if this is a JAK dependent effect or due to off-target effects

Figur 1. Alltsedan upptäckten av JAK2V617F-mutationen vid myeloproliferativa neoplasier 2005 har vi sett ett växande antal kliniska fas I/ II-studier med en rad olika JAK-hämmare. Källa: Levine et al.

”Utvecklingen från muterad gen till klinisk patientnytta går allt fortare. Från tidiga, lovande resultat ser vi allt fler validerande uppföljningar av större patientgrupper.”

fusion, trombocytopeni och neutropeni, leverpåverkan samt venoocklusiv sjukdom (det sistnämnda hos tre av tolv patienter som gick vidare till allo-SCT).

Författarnas egen slutsats av studien var spektakulär: ”IO is likely the single most active single agent tested so far in R-R ALL.” Det verkar onekligen som att vi nu fått ett nytt, viktigt behandlingsalternativ att kunna erbjuda denna svårt sjuka patientgrupp.

- Ett annat immunkonjugatkoncept vid akut leukemi presenterades av J G Jurcic et al. (abstrakt 6516). Denna tålmodiga grupp från Memorial Sloan-Kettering har under ett flertal år arbetat med högener-

getiska alfastrålares antileukemiska potential och har nu bytt ut snabbt avklingande vismut-213 ($t_{1/2} = 46$ min) mot mer stabila och mindre svårarbetade aktinium-225 ($t_{1/2} = 10$ dgr), som kopplats till en monoklonal CD33-antikropp.

I denna first-in-man-studie hade man behandlat 12 patienter (45–80 år) med relapsad/refraktär AML. En utdragen myelosuppression och sepsisrelaterad död noterades hos tre patienter (de med högst erhållen stråldos, upp till 390 mikrocurie), men man såg även reduktion av blastandel i benmärg till mindre än 5 procent hos två patienter och elimination av perifera blaster hos totalt sju av elva evaluerbara patienter.

ASCO 2011

ASCO 2011

ASCO 2011

Författarna drog slutsatsen att "This is the first study to show that therapy with a targeted-particle generator is feasible in humans." Man instämmer i att denna patientgrupp onekligen behöver alla goda uppslag för en förbättrad framtida terapi.

MPN/MDS

Den orala sessionen innehöll även presentationer av de två fas III-studierna COMFORT I och COMFORT II med JAK-hämmaren INC424 (ruxolitinib) vid MPN (myeloproliferativa neoplasier), presentationer som sedan kommenterades av Ross Levine. Levine noterade att vi alltsedan upptäckten 2005 av JAK2V617F-mutationen vid MPN har sett ett växande antal kliniska fas I/ II-studier med en rad olika hämmare (figur 1), varav några nämndes vid mötet.

- Nu vid ASCO 2011 beskrevs alltså även de första fas III-data. S Verstovsek et al presenterade resultaten från COMFORT-I, en randomiserad dubbelblind studie av JAK1/2-hämmaren INCB18424 jämfört med placebo för patienter med myelofibros (abstrakt 6500).

- C N Harrison et al. med deltagande från ett flertal center, däribland Karolinska och Sahlgrenska, presenterade resultaten av en randomiserad studie av JAK-hämmaren INC424 jämfört med bästa tillgängliga vård (BAT) vid primär myelofibros (PPV-MF) eller post-essentiell trombocytemi myelofibros (abstrakt 6501).

I den första studien randomiserades 309 patienter mellan ruxolitinib och placebo, i den andra 219 mellan ruxolitinib och BAT (2:1). Primärt effektmått var mer än 35 procent reduktion av mjältstorlek vid 24 respektive 48 veckor. Byte till aktiv drog (ruxolitinib) var tillåten efter sex månader respektive vid sjukdomsprogress, något som är etiskt tilltalande men som självklart begränsar studiernas möjlighet att påvisa eventuella överlevnadsfördelar med hämmaren.

Levine sammanfattade resultaten: 42 procent respektive 28 procent uppnådde

primärt effektmått med ruxolitinib (en respektive noll procent i kontrollarmarna), konstitutionella symtom minskade tydligt, anemi/trombocytopeni (grad 3) noterades som biverkan hos cirka 30 procent medan man såg "no notable" icke-hematologiska biverkningar, fler än 80 procent av ruxolitinibbehandlade kvarstod på drogen under observationsperioden.

Levine betonade att splenomegali och systemsymtom utgör ett stort kliniskt problem för många MPN-patienter. Han kallade dessa data "det första påvisandet av effekt av målriktad terapi i myelofibros" och ansåg att det "sannolikt kommer att leda till JAK-hämning som standardbehandling för patienter med myelofibros eller splenomegali".

Fortsatta studier måste dock även svara på frågan om denna typ av riktad behandling också kan påverka själva sjukdomsförloppet, det vill säga risken för progression och död. Dessa JAK-hämmare synes minska systemsymtom genom att normalisera nivåerna av inflammatoriska cytokiner, men det är ännu oklart genom vilken eller vilka mekanismer detta sker (hämning av STAT/NFkB-medierad cytokintranskription?) och vi vet fortfarande inte om det är cytokinbildningen i MPN- eller normala celler som hämmas.

Detta kan avgöra om denna typ av hämmare även kan vara framgångsrika vid olika icke-maligna inflammatoriska sjukdomar. Levine önskade också se data om förekomst/avsaknad av molekyllära aberrationer påverkade det individuella svaret på JAK-hämning och han efterlyste kompletterande kliniska studier av andra MPN-patientgrupper.

KML

Frågan om vilken/vilka tyrosinkinashämmare (TKI) som är bäst vid KML diskuteras vidare. Nilotinib och dasatinib har nyligen (i tillägg till tidigare imatinib, "den målriktade cancerterapiens moder") formellt godkänts som förstahandsmedel för KML i kronisk fas.

Godkännandet baseras på att de nya medlen ger en snabbare och djupare reduktion av leukemiklonen under den första behandlingsperioden samt på data som stöder minskad risk för tidig sjukdomsprogression, jämfört med imatinib.

Mötet bjöd på uppdateringar av flera större, randomiserade studier där imatinib, jämförs med andra generationens TKI:

- R A Larson et al. (inklusive Karolinska och ett flertal andra svenska och nordiska center) redovisade en jämförelse mellan nilotinib och imatinib hos patienter med nyligen diagnostiserad kronisk myeloisk leukemi i kronisk fas (CML-CP), en tvåårsuppföljning av ENESTnd (abstrakt 6511).

- H Kantarjian (Houston) et al presenterade en studie av dasatinib eller imatinib i nyligen diagnostiserad kronisk myeloisk leukemi i kronisk fas (CML-CP), en tvåårsuppföljning av DASISION (abstrakt 6510).

- C Gambacorti-Passerini (Milano) et al presenterade en studie av bosutinib jämfört med imatinib hos patienter med kronisk myeloisk leukemia i kronisk fas (CML-CP), som en 18-månadersuppföljning av BELA (abstrakt 6509).

Dessa rapporter kommenterades av Olatoyosi Odenike. Hon ansåg bland annat att de presenterade uppdateringarna bekräftar de nya medlens snabbare anslag (vad gäller bosutinib snabbare uppnående av MMR), utan någon tydligt förvärrad biverkningsprofil, men att "långtidsfördelar med andra generationens TKI:er över imatinib återstår att bevisa". Det återstår också att se om och hur de internationellt ledande KML-grupperna utifrån dessa data eventuellt kommer att revidera sina riktlinjer.

Vi förväntar oss inom det närmaste året exempelvis en ny bedömning från European Leukemia-Net (ELN), som i dag fortfarande formellt förordar imatinib som första linjens behandling. Sannolikt kommer, utöver de rent medicin-

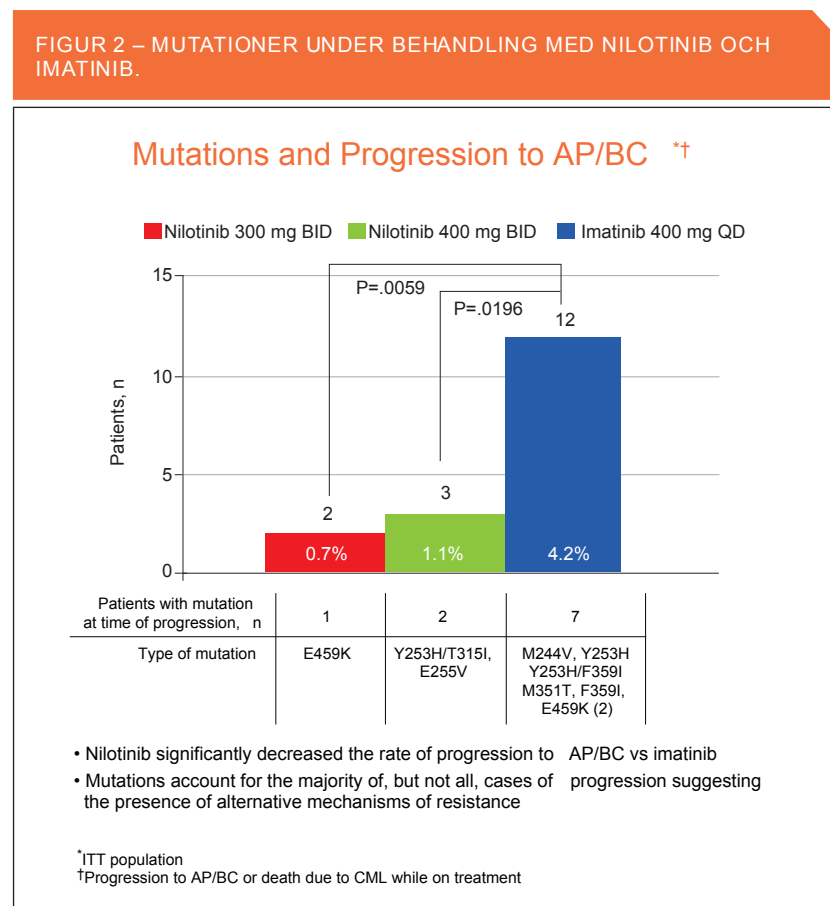
ASCO 2011

MUTATIONER UNDER BEHANDLING MED NILOTINIB OCH IMATINIB

TABELL 2 – MUTATIONER UNDER BEHANDLING MED NILOTINIB OCH IMATINIB				
Patients with any newly detectable mutations on treatment, n	Total	Nilotinib 300 mg BID n=10	Nilotinib 400 mg BID n=8	Imatinib 400 mg QD n=20
By Sokal score group				
Low, n	3	1	1	1
Intermediate, n	14	4	2	8
High, n	21	5	5	11

Tabell 2. En majoritet av mutationerna uppstod hos patienter i medel och hög Sokal riskgrupp.

MUTATIONER UNDER BEHANDLING MED NILOTINIB OCH IMATINIB



Figur 2. Generellt fler mutationer noterades i imatinibarmen. Källa: Saglio et al.

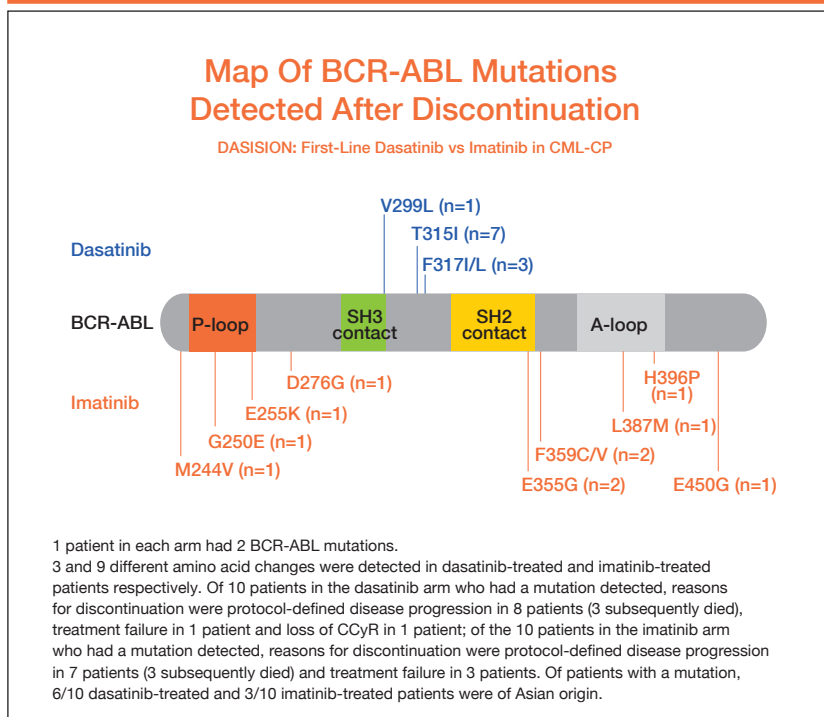
ska, även hälsoekonomiska aspekter att i ökad utsträckning vägas in vid denna typ av terapival, något som bland annat svenska TLV för närvarande begrundar för nilotinib och dasatinib visavi imatinib. Den svenska KML-gruppen följer noga denna utveckling.

- En faktor som tycks vara kopplad till ökad risk för sjukdomsprogression vid KML är uppkomsten av nya punktmutationer under initial TKI-behandling. G Saglio presenterade - tvåårsuppföljningen av ENESTnd-studien som undersökte incidensen av BCR-ABL-mutationer hos patienter med nyligen diagnoserad kronisk myeloisk leukemi i kronisk fas som behandlas med nilotinib eller imatinib (abstrakt 6502). Det totala antalet patienter som med PCR och/eller sekvensering befanns ha fått nya mutationer var, bland cirka 800 behandlade patienter, relativt blygsamt (n=38). Flertalet patienter, oavsett behandling, var "negativa" och svarade mycket bra. Dock sågs en påtagligt stor andel av uppkomna mutationer i hög Sokal riskgrupp och generellt fler mutationer noterades i imatinibarmen (tabell 2 och figur 2).

Bland de patienter som progredierade till accelererad fas eller blastkris under behandling uppvisade en majoritet nya mutationer (figur 3). Ross Levine, som även kommenterade detta arbete, ansåg att Saglios data stödde hypotesen att djupare hämning av BCR-ABL leder till bättre totalresultat (outcome). Levine efterlyste dock, något som nu diskuteras flitigt i KML-kretsar, interventionsstudier som analyserar om ett tidigt byte från imatinib till andra generationens TKI hos patienter med långsamt initialt terapisvar verkligen minskar mutationsrisken, och därmed förbättrar långtidsresultaten.

- I Kantarjians presentation av DASISION-studien (abstrakt 6510 enligt ovan) redovisades också en del mutationsdata. I direkt sekvensering av majoriteten av

FIGUR 3 – MUTATIONER I SAMBAND MED BEHANDLING MED DASATINIB OCH IMATINIB



Figur 3. Bland de patienter som progredierade till accelererad fas eller blastkris under behandling uppvisade en majoritet nya mutationer. Källa: Kantarjian et al.

de cirka 60-tal patienter i vardera armen (dasatinib respektive imatinib) som avbröt behandlingen (vilket utgjorde cirka 24 procent av de initialt randomiserade) uppvisade elva patienter i vardera gruppen nytillkomna mutationer. Notabelt är att ingen överlappning sågs mellan grupperna och att sju av de elva i dasatinibgruppen upptäckta mutationerna utgjordes av T315I. Några långtidsdata för kliniskt utfall för dessa individer har ännu ej presenterats.

KRONISK LYMFATISK LEUKEMI

Inom B-cellens signalvägar för aktivering påvisas alltför och alltmer komplicerade, förvärvade förändringar (dock svårt att påvisa klara mutationer!) som tycks sammanhålla med utvecklingen

"Efterfrågan ökar nu på translationella studier med målstyrning på flera nivåer."

mot KLL/lågmalignt lymfom. Upptäckterna väcker hopp om fler målriktade behandlingar via fler påverkbara "targets". Brutons tyrosinkinase (Btk) spelar en viktig roll i B-cellens utveckling och funktion och är kraftigt uttryckt vid KLL (kronisk lymfatisk leukemi).

- J C Byrd, med ett flertal amerikanska medförfattare, förärades presentationen av interimistiska data från en klinisk fas Ib/II-studie med en ny Btk-hämmare, PCI-32765, hos patienter med kronisk

lymfatisk leukemi/småcelligt lymfocytiskt lymfom (abstrakt 6508).

Inkluderade patienter var både tidigare helt obehandlade (n=23) och de med resistent/refraktär sjukdom (n=60; 80/83 KLL). I kohorten som fått minst 420 mg PCI-32765/dag uppvisade gruppen tidigare obehandlade 67 procent respons (5 procent komplett respons, 62 procent partiell respons), medan man för resistent/ refraktära noterade 81 procent progressionsfrihet vid sex månader. Mest anmärkningsvärt ("quite amazing") ansåg Byrd vara den stora andelen (mer än 80 procent) av patienterna som kvarstod på terapien ännu efter median 4,6–7,8 månader (tabell 3 och figur 4).

Toxiciteten beskrevs som "modest". Studien kommenterades av Thomas Kipps. Han poängterade bland annat det överraskande goda svaret hos enstaka del 17p-patienter och menade att verkningmekanismen för PCI-32765 (och andra medel av denna typ) sannolikt är helt olik "traditionella" cytostatika/monoklonala antikroppar och att detta väcker förhoppningar om goda svar hos "resistenta" patienter, och kanske även vid framtida kombinationsterapiförsök.

TRANSPLANTATION

Stamcellstransplantationsområdet (SCT) var ganska sparsamt representerat vid kongressen. Vid diagnosgruppens poster session belystes dock bland annat den viktiga frågan om och när det kan vara klokt att allotransplantera äldre AML-patienter samt om alternativa stamcellskällor kan fungera bra vid allo-SCT för patienter som saknar HLA-kompatibla givare.

- D Niederwieser presenterade resultat av relapsincidens och leukemifri överlev-

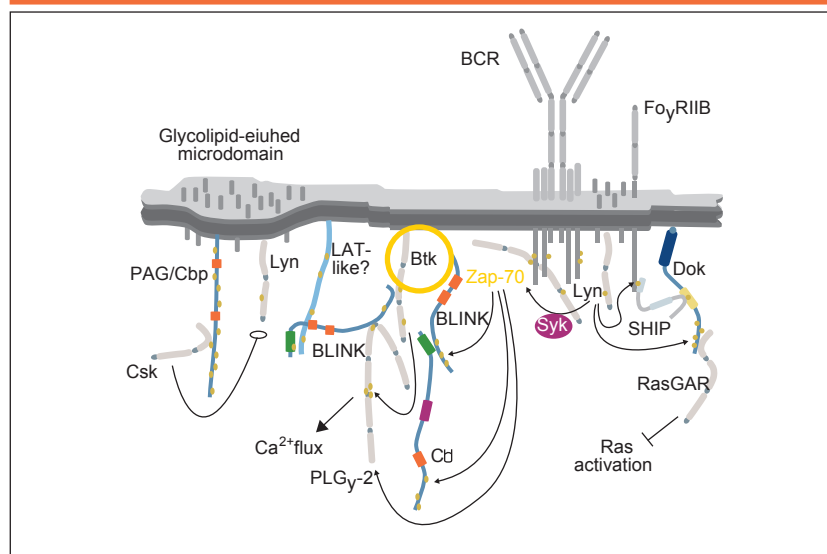
INTERIMISTISKA DATA FRÅN FAS IB/II-STUDIE MED BTK-HÄMMAREN PCI-32765

TABELL 3 – SUBJECT DISPOSITION			
	Treatment-Naïve 420 mg/d (N=23)	Relapsed/Refractory 420 mg/d (N=27)	Relapsed/Refractory 840 mg/d (N=33)
Number of subjects	23	27	33
Follow up Median (months) Range	6.3 1.4–9.2	7.8 0.7–9.5	4.6 0.3–6.5
Subjects still on study	21 (91%)	22 (81%)	28 (85%)
Subjects Discontinued	2 (9%)	5 (19%)	5 (15%)
Primary Reasons for Discontinuation			
Disease Progression	0 (0%)	2 (7%)	1 (3%)
Death	0 (0%)	0 (0%)	2 (6%)
Adverse Event	1 (4%)	1 (4%)	1 (3%)
Other	1 (4%)	2 (7%)	1 (3%)

Tabell 3. Mer än 80 procent av patienterna kvarstod på terapin ännu efter median 4,6–7,8 månader.

B-CELLSRECEPTORSIGNALERING VID KLL

FIGUR 4 – B-CELLRECEPTOR-SIGNALERING VID KLL



Figur 4. Inom B-cellsens signalvägar för aktivering påvisas alltför förändringar som tycks sammanhänga med utvecklingen mot KLL. Upptäckterna väcker hopp om fler målriktade behandlingar via fler påverkbara "targets". Källa: Kipps et al.

nad (LFS) hos patienter äldre än 60 med AML som fått SCT (abstrakt 6523). Denna grupp från östra Tyskland studerade 76 patienter med, respektive 129 utan, stamcellsdonator efter uppnådd CR efter konventionell 3+7-induktion. Den transplanterade gruppen (något yngre än den kemoterapi-konsoliderade gruppen, median 65 mot 68 år) uppvisade bättre LFS efter tre år (39 procent mot 27 procent), vilket sammanhörde med lägre relapstal (45 procent mot 73 procent).

SCT och god cytogenetisk riskgrupp var oberoende faktorer för lång LFS, men SCT (liksom högt LPK vid diagnos) var också associerat med ökad behandlingsrelaterad mortalitet. Författarna noterade även bland annat att de största skillnaderna i LFS och relaps mellan SCT och kemo sågs bland patienter med hög cytogenetisk riskprofil.

- K van Besien presenterade resultat för patienter som saknar en HLA-kompatibel donator och som här gavs CD34-positiva stamceller (SC) från en haploidentisk familjemedlem tillsammans med SC från navelsträngsblod (UCB) (abstrakt 6525). Totalt 39 patienter (ålder 20–69 år) med högrisk hematologisk sjukdom behandlades. Konditionering med fludarabin, melfalan och ATG. Mediantid till ANC över 500 (absolute neutrophil count) elva dagar (hos 37 av de 39 patienterna), akut GVHD grad II-IV hos 26 procent. Vid medianuppföljningstid 298 dagar var fortfarande 19 av 39 patienter vid liv, mortalitet inom 100 dagar 21 procent. Författarna drog slutsatsen att behandlingskombinationen gav en snabb neutrofil återhämtning via de haploidentiska cellerna, medan UCB gav en låg grad av GVHD och en god långsiktig sjukdomskontroll.

LEIF STENKE, DOCENT, ÖVERLÄKARE, HEMATOLOGISKT CENTRUM, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, STOCKHOLM

ASCO 2011

ASCO 2011

ASCO 2011

Öppnar nya möjligheter för dina smärtpatienter.

PALEXIA® depot: NY behandling till patienter med svår kronisk smärta.



PALEXIA® depot:

- » En ny klass MOR-NRI*
(2 verkningsmekanismer i 1 molekyll)¹
 - » μ -agonist (MOR) och hämning av återupptaget av noradrenalin (NRI)¹
- » Likvärdig effekt som oxikodon, men med färre biverkningar och behandlingsavbrott²
- » Effekt oavsett om smärtan är nociceptiv eller neuropatisk¹

PALEXIA® depot
tapentadol

* MOR: μ -Opioid Receptor agonist, NRI: Noradrenaline Reuptake Inhibition

Namn: Palexia® Depot, ATC-kod N02AX06. **Substans och egenskaper:** Tapentadol är ett starkt centralt verkande analgetikum med μ -opioid agonism och noradrenalinåterupptagshämmande egenskaper. Receptbelagt och narkotikaklassat. **Beredningsform:** Depottabletter 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg och 250 mg. **Indikation:** Behandling av svår kronisk smärta hos vuxna där endast opioidanalgetika ger tillräcklig effekt. **Varningar och försiktighet:** Palexia® Depot har potential för missbruk och tillvänjning. Kan ge dosrelaterad andningsdepression i höga doser eller hos patienter med särskild känslighet för μ -opioidagonister. Bör ej användas till patienter med allvarligt nedsatt njur- och/eller leverfunktion. Bör undvikas till patienter som behandlas med MAO-hämmare eller har använt dessa medel de senaste 14 dagarna. **Begränsningar:** Palexia Depot subventioneras endast för patienter med svår långvarig smärta som provat, men inte tolererat, en stark opioid och avbrutit behandlingen.

Datum för den senaste godkända produktresumén: 2010-09-10. Läkemedelsföretagets ombud: Grunenthal Sweden AB, Frösundaviks allé 15, 169 70 Solna. Tel 08-643 40 60. För fullständig information och priser se: www.FASS.se

Referenser: 1) Tzschentke T et al. Drugs of Today, 2009, 45(7): 483-496. 2) Lange B et al. Adv Ther 2010, 27 (6):381-399.

Grunenthal Sweden AB, Frösundaviks allé 15, 169 70 Solna. Telefon: 08-643 40 60, www.grunenthal.se





Vid årets ASCO-möte visades data som betonade vikten av att få tillräckligt med material för att kunna utföra de tester som krävs för att kunna skraddarsy behandlingar, till exempel test av EGFR, ALK och Met. De studier som presenterades vid mötet visade på klara överlevnadsvinster för de patienter som var positiva i dessa tester och sedan behandlades med rätt drog. Ett annat tema vid mötet var underhållsbehandling. Studierna visar på

en bättre progressionsfri överlevnad och i vissa fall även bättre totalöverlevnad men svarar ändå inte riktigt på frågan om detta är det bästa sättet att behandla patienterna på eller om det skulle vara lika effektivt att gå in med samma behandling vid progress.

EGFR- och ALK-data viktiga för terapivalet vid lungcancer

• Totalöverlevnad är ett effektmått som i takt med att allt fler behandlingslinjer ges till våra patienter har blivit allt mer omdebatterat genom åren. S Michiels och medarbetare presenterade en studie som utvärderade sjukdomsfri överlevnad (DFS) som surrogatmått för totalöverlevnad (OS) med hjälp av två metaanalyser av adjuvant kemoterapi med sammanlagt 7 626 patienter inkluderade från 25 olika studier (abstrakt 7004).

I de båda analyserna skedde 79 procent respektive 84 procent av alla recidiv inom de första tre åren. En korrelationsmetod användes för att bedöma korrelationen på individnivå för att uppskatta sambandet mellan fördelningar av DFS och OS (p), och på studienivå, för att beräkna samband mellan effekter av behandlingen på DFS och OS (R). Värdet

på p och R närmare 1,0 tyder på ett starkt samband.

Korrelationen mellan DFS och OS var mycket stark, både på individuell, $p=0,91$, och på studienivå, $R = 0,96$. Om man bara tog hänsyn till de recidiv som inföll de första tre åren och de dödsfall som skedde de första fem åren var korrelationen fortfarande mycket stark ($R = 0,94$). Författarna drog slutsatsen att DFS är ett mycket bra surrogatmått för OS och därför kan användas i studier, vilket kan medföra att man mycket tidigare kan dra slutsatser från dessa.

METASTASERAD SJUKDOM

• R Rosell och medarbetare från Spanien redovisade preliminära data från en randomiserad fas III-studie, EURTAC, där man hade jämfört erlotinib med ke-

moterapi för patienter med EGFR-mutationer (epidermal tillväxtfaktor) (abstrakt 7503).

Målet med undersökningen var att studera effekten och toxiciteten vid behandling med erlotinib på kaukasiska patienter med EGFR-mutationer. Studien var en prospektiv, randomiserad fas III-studie som jämförde erlotinib med platinabaserad cytostatika på kemoterapi-naiva patienter med metastaserad icke-småcellig lungcancer med EGFR-mutationer. 1 227 patienter screenades för EGFR-mutationer, och 174 patienter randomiserades till att erhålla erlotinib eller platinumbaserad cytostatika.

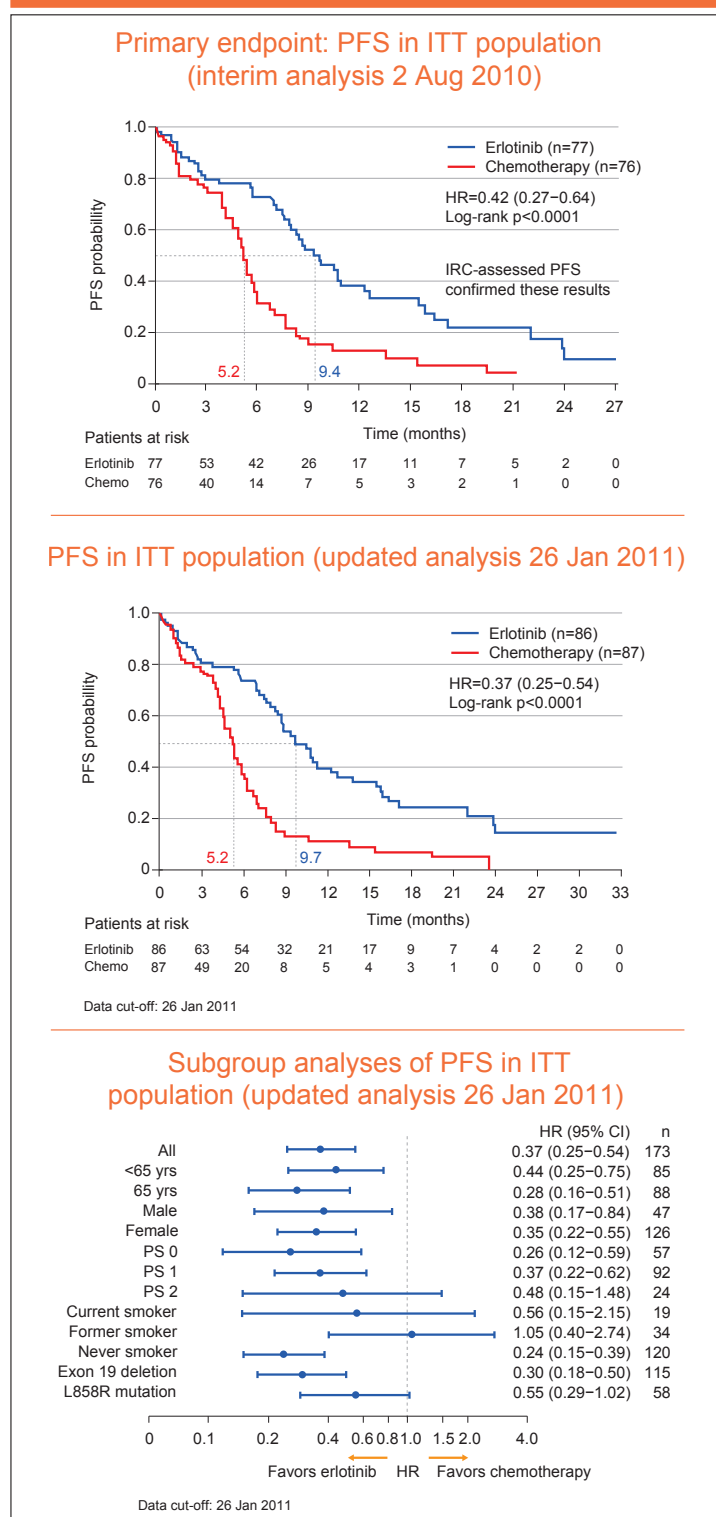
Primärt effektmått var progressionsfri överlevnad (PFS). Sekundära effektmått var respons, totalöverlevnad och toxicitet. 153 patienter var utvärderings-

ASCO 2011

ASCO 2011

ASCO 2011

FIGUR 1



bara för interimsanalys. Responsen var 10,5 procent för cytostatika jämfört med 54,5 procent för erlotinib ($p<0,0001$). PFS i cytostatikaarmen var 5,2 månader jämfört med 9,4 månader (HR 0,42; $p<0,0001$). Medianöverlevnad var 18,8 månader i cytostatikaarmen och 22,9 månader i erlotinibarmen (HR 0,80; $p=0,42$).

Vanligaste toxiciteten var asteni (68,9 procent), anemi (45,9 procent), illamående (40,5 procent) och neutropeni (36,5 procent) i cytostatikaarmen och diarré (57,3 procent), asteni (53,3 procent) och hudutslag (49,3 procent) i erlotinibarmen.

Författarna drog slutsatsen att EURTAC-studien uppnådde det primära effektmåttet i denna interimsanalys. Erlotinib som första linjens behandling vid avancerad icke-småcellig lungcancer förbättrar PFS, med acceptabel toxicitet, jämfört med platinabaserad kemoterapi. I den efterföljande diskussionen framkom att det var en betydande crossover från cytostatikaarmen till erlotinib, något som skulle kunna förklara att skillnaden i totalöverlevnad inte blev signifikant (figur 1).

• D R Spigel och medarbetare presenterade data från en randomiserad fas II-studie med erlotinib där hälften av patienterna fick tillägg med MetMAB (abstrakt 7505). Bakgrunden till studien var att en aktivering av Met dels innebär en sämre prognos men också att det utgör en resistensmekanism för erlotinib. MetMAB är en monoklonal antikropp som riktar sig mot Met-receptorn.

128 patienter randomiserades till erlotinib + MetMAB i andra/tredje linjens behandling. 54 procent av patienterna uttryckte Met och de hade som grupp en sämre prognos. Det var ingen signifikant skillnad i medianöverlevnad mellan de båda behandlingsarmarna. I gruppen som fick erlotinib var medianö-

Figur 1. Källa: Rosell et al.

verlevnaden 8,2 månader medan den i gruppen som fick tillägg med MetMab var 7,1 månader.

Om man studerade uttrycket av Met fick man dock skillnader. I gruppen som uttryckte Met förbättrade tillägget av MetMab till erlotinib medianöverlevnaden från 4,6 månader till 12,6 månader medan det i gruppen som inte uttryckte Met var omvända förhållanden med en medianöverlevnad på 9,6 månader jämfört med 5,5 månader.

Tony Mok som ledde diskussionen efter dessa abstrakter slog fast att han ansåg att erlotinib/gefitinib bör vara förstahandsval vid val av behandling i första linjen för patienter med EGFR-muterade tumörer. Han pekade också på vikten av att göra analyser av tumörvävnad innan behandling insättes, vilket illustreras i studien som presenterades av Spigel (abstrakt 7505).

- Vid förra årets ASCO-konferens var en av de stora nyheterna data från en fas II-studie med ALK-positiva tumörer och crizotinib som visade på att 64 procent av patienterna svarade på den givna behandlingen. Vid årets möte var en av de orala presentationerna en studie där överlevnaden för 82 ALK-positiva patienter som hade behandlats inom ramen för en fas III-studie redovisades (abstrakt 7507).

Som kontrollgrupp användes 37 patienter som var ALK-positiva men som inte hade behandlats med crizotinib och 253 patienter som var ALK-/EGFR-negativa. Överlevnaden för de behandlade patienterna var vid ett år 77 procent och tvåårsöverlevnaden var 64 procent medan motsvarande siffror för de ALK-positiva tumörerna som inte hade fått behandling med crizotinib 74 procent respektive 33 procent.

Bland de som fick andra/tredje linjens behandling var motsvarande siffror för ettårsöverlevnad 71 procent för de ALK-positiva tumörerna som fått behandling jämfört med 46 procent för de ALK-positiva som inte behandlats med crizoti-

nib, och tvåårsöverlevnad 61 procent jämfört med 9 procent, det vill säga en mycket stor skillnad. För de ALK-negativa kontrollerna var ett- respektive tvåårsöverlevnaden 49 procent och 33 procent, vilket talar för att ALK-positiva tumörer (cirka 5 procent av alla lungcancertumörer) i grunden har en sämre prognos än de ALK-negativa tumörerna, men en klart bättre prognos om de behandlas med crizotinib.

Författarna föreslog att crizotinib bör vara den nya standardbehandlingen för ALK-positiva tumörer. De nya läkemedlen kräver förstås att det finns tumörmaterial att analysera.

"På senare tid har flera studier på lungcancer publicerats där man har infört begreppet underhållsbehandling."

- Ett intressant projekt avseende just detta, det vill säga analys av tumörvävnad, presenterades av M G Kris och medarbetare (abstrakt CRA7506) som beskrev The NCI's Lung Cancer Mutation Consortium-projektet (LCMC). Målet med projektet är att bestämma tio olika targets för läkemedel och göra analyser av dessa. 830 patienter är inkluderade och 50 tillkommer varje månad. De har funnit mutationer i 60 procent av fallen. De testar KRAS, EGFR, HER2, BRAF, PIK3CA, AKT1, MEK1, NRAS samt rearrangemang av ALK samt Met-amplifiering.

Resultatet går tillbaka till klinikerna och patienter med EGFR-mutationer startar behandling med erlotinib/gefitinib. Övriga patienter med mutationer får förfrågan om deltagande i någon studie kopplad till LCMC, till exempel crizotinib vid EML4-ALK-fusionsgen. En mycket spännande logistik som vi borde kunna bygga upp även i Sverige.

Då det gäller lungcancer har svenska planeringsgruppen för lungcancer tagit fram ett policydokument för EGFR-test-

ning, en variabel som vi dessutom har fört in i vårt kvalitetsregister. Detta skulle vi kunna göra för flera tester och därmed på en populationsbaserad grund kunna säga hur många som testas och hur utfallet blev. Detta är en fråga som vi driver och som vi hoppas kunna få återkomma till (figur 2).

UNDERHÅLLSBEHANDLING

Underhållsbehandling är en fråga som debatteras mycket i dag. Ska detta vara standardbehandling eller hur ska vi ställa oss till det? Till skillnad från många andra tumörformer behandlas ju lungcancer initialt med 4–6 kurer cytosta-

tika och därefter görs ett behandlingsuppehåll med en aktiv uppföljning och beredskap att inleda behandling vid progress.

Vid många andra tumörformer sker den initiala behandlingen inte med ett visst antal förutbestämda kurer utan behandlingen ges tills sjukdomen progredierar. På senare tid har flera studier på lungcancer publicerats där man har infört begreppet underhållsbehandling, det vill säga där man inom ramen för en studie fortsätter att behandla de patienter som inte har progredierat på första linjens behandling även efter de inledande 4–6 cytostatikakurerna.

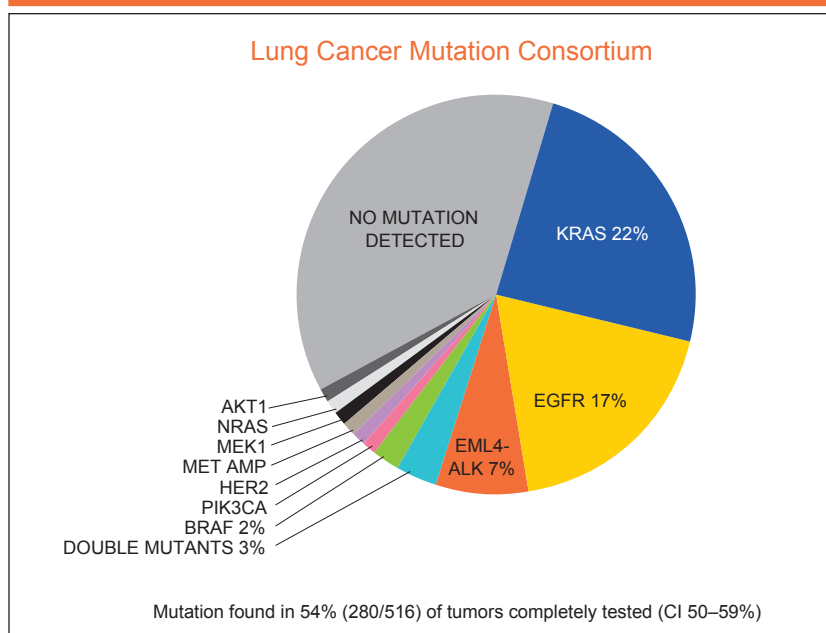
Dessa studier har visat på en längre sjukdomsfri överlevnad och i vissa fall även på en förbättrad totalöverlevnad.

- Vid årets ASCO-möte presenterades flera studier med detta koncept. PARAMOUNT-studien (abstrakt CRA7510) studerade effekten av pemetrexed som underhållsbehandling. 939 patienter ingick i induktionsfasen där de fick fyra kurer med pemetrexed (500 mg/kvm)

ASCO 2011

ASCO 2011

FIGUR 2 – INCIDENCE OF SINGLE DRIVERMUTATIONS



Figur 2. Källa: Kris et al.

och cisplatin (75 mg/kvm) givet var tredje vecka. De 539 patienterna som inte progredierade randomiserades (2:1) till pemetrexed (500 mg/kvm) och bästa understödande behandling (BSC) eller placebo och BSC.

Primärt effektmått var progressionsfri överlevnad (PFS). PFS var 3,9 månader i pemetrexedarmen och 2,6 månader i placeboarmen, HR=0,64 (0,51–0,81; p=0,00025). Allvarliga oönskade händelser (SAE) var 8,9 procent och oönskade händelser (AE) grad 3–4 var 9,2 procent i pemetrexedarmen. Motsvarande siffror för placeboarmen var 2,8 procent respektive 0,6 procent.

- En annan stor studie som presenterades var INFORM (abstrakt 7511), en kinesisk randomiserad fas III-studie som undersökte gefitinib jämfört med placebo som underhåll för patienter som inte hade progredierat efter fyra kurer första linjens platinumbaserad behandling. 296 patienter med såväl EGFR-muterade som icke-muterade tumörer av

Den första och enda 100% humana monoklonala antikroppen för behandling av metastaserad kolorektalcancer hos patienter med vildtyp KRAS*

 **Vectibix®**
(panitumumab)

* Vectibix® (panitumumab) R

Indikation: 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: 04/2010.

För fullständig information vid förskrivning, produktresumé och aktuella priser, se www.fass.se ATC-kod L01XC08

AMGEN
Oncology

AMGEN
Oncology

alla olika histopatologiska undergrupper kunde inkluderas i studien.

Progressionsfri överlevnad var primärt effektmått. 54,1 procent patienter var icke-rökare, 70,6 procent hade adenocarcinom och 40,9 procent var kvinnor. Median PFS var 4,8 månader för gefitinib och 2,6 månader för placeboarmen HR= 0,42 (0,32–0,54; $p<0,0001$). Man fann ingen signifikant skillnad i totalöverlevnad. Om de EGFR-muterade tumörerna studerades var skillnaden i median PFS mycket större, 16,6 månader jämfört med 2,8 månader, HR=0,17.

I den efterföljande diskussionen fastslogs att dessa underhållsstudier visar att de undersökta drogerna är verksamma och att den progressionsfria överlevna-

Då det pågår flera studier som undersöker konceptet med underhållsbehandling kommer denna fråga förhoppningsvis att få ett svar inom en inte allt för lång framtid.

SMÅTT OCH GOTT

- En kinesisk grupp hade analyserat EGFR-mutationsstatus på 61 patienter som fick neoadjuvant behandling med cytostatika och därefter hade genomgått operation (abstrakt 7031). Analysen före cytostatika visade att 41 procent var positiva men att den andelen sjönk till 29 procent i operationspreparatet, det vill säga efter cytostatikabehandlingen.

Sex procent gick från negativ till positiv och 18 procent gick från positiv till

cellig lungcancer, spridd sjukdom (abstrakt 7022). Fyra studier inkluderades som omfattade totalt 663 patienter. Man fann ingen skillnad i medianöverlevnad (median PFS var 5,3 och 5,5 månader för cisplatin respektive karboplatin) men skillnad i toxicitet med högre hematologisk toxicitet för karboplatin och mer icke-hematologisk toxicitet för cisplatin.

En poster presenterade incidensen av venös tromboembolism (VTE) bland 6 732 lungcancerpatienter och 17 284 kontroller (abstrakt 7066). Man fann att 14 procent (varav 6,5 procent fick lungemboli) av lungcancerpatienterna och en procent av kontrollerna drabbades av detta. Bland lungcancerpatienterna som fick VTE var den totala medicinska kostnaden 39 procent högre än för dem utan VTE.

- S Jeppesen och kolleger från Danmark presenterade retrospektiva data avseende precisionsstrålbehandling (SBRT) (n=51) 3 x 15 Gy och konventionell strålbehandling till 80 Gy (n=31) (abstrakt 7049). Medianöverlevnaden för patienter i PS 0–1 var 39 månader respektive 31 månader för SBRT respektive konventionell strålbehandling. För patienter i PS 2 var motsvarande siffror 25 respektive 9 månader.

Denna retrospektiva studie visar på en klart bättre överlevnad bland de som fått SBRT jämfört med konventionell behandling. I Sverige pågår för närvarande SPACE-studien som på ett prospektivt, randomiserat vis kommer att kunna svara på denna frågeställning.

”Vid många andra tumörformer sker den initiala behandlingen inte med ett visst antal förutbestämda kurer utan behandlingen ges tills sjukdomen progredierar.”

den förlängs. Genomgående för studierna är dock att få patienter i placeboarmen har fått behandling vid progress. Studierna kan därför inte ge ett svar på den viktiga frågan om det verkligen är bättre att ge underhållsbehandling med drog A direkt efter induktionsbehandling eller om resultatet skulle bli lika bra om behandlingen med drog A i stället skulle inledas då patienten progredierade, det vill säga på traditionellt vis som andra linjens behandling.

negativ, vilket författarna ansåg att man skulle ha med i beräkningen om TKI ska ges som andra linjens behandling vid recidiv efter till exempel operation eller radiokemoterapi. Karboplatin och cisplatin är ju närbesläktade med varandra och det har varit mycket diskussioner vilket som bör användas vid icke-småcellig lungcancer.

- Vid ASCO-mötet presenterades i år en metaanalys gällande den frågan vid små-

GUNNAR WAGENIUS, DOCENT, ÖVERLÄKARE, ONKOLOGKLINIKEN, AKADEMISKA SJUKHUSET, UPPSALA OCH KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, SOLNA

ASCO 2011

ASCO 2011

ASCO 2011

NYHET
Nu i
Höglösnadsskyddet


Votrient[®]
pazopanib

VOTRIENT:

Fördröjer progressen av avancerad njurcellscancer.

VOTRIENT är en ny selektiv tyrosinkinashämmare vid första linjens behandling av avancerad njurcellscancer

- 🕒 Votrient ger en signifikant förlängning av den progressionsfria överlevnaden vs placebo för:
 - 🕒 Behandlingsnaiva patienter: 11.1 månader vs 2.8 månader¹ ($p < 0.000001$)
 - 🕒 Cytokinbehandlade patienter: 7.4 månader vs 4.2 månader¹ ($p < 0.001$)
 - 🕒 Total population: 9.2 månader vs 4.2 månader¹ ($p < 0.000001$)
- 🕒 Votrient har låg incidens av grad 3 och 4 biverkningar inkluderande fatigue, hand-fot syndrom och mukosit/stomatit¹
- 🕒 Votrient bibehåller patientens hälsorelaterade livskvalité¹

Votrient (pazopanib) Rx, F, ATC KOD L01XE11

Indikation: Votrient är indicerat som första linjens behandling av avancerad njurcellscancer (RCC) och till patienter som tidigare erhållit cytokinbehandling för avancerad sjukdom.

Dosering: Den rekommenderade dosen av Votrient är 800 mg dagligen. Dosändring ska göras stegvis med 200 mg åt gången baserat på patientens tolerabilitet så att biverkningar hanteras. Votrientdosen får inte överskrida 800 mg.

Förpackningar: 400 mg x 60 tabletter och 200 mg x 90 tabletter.

Varning och försiktighet: Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. Gravyt nedsatt leverfunktion.

Texten är baserad på produktresumen 110201. För fullständig information beträffande dosering, kontraindikationer, biverkningar, försiktighet och pris se www.fass.se

Referens:

1. Sternberg CN, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized Phase III trial. JCO 2010;28:1061-1068.



GlaxoSmithKline
Oncology

GlaxoSmithKline AB, Box 516, 169 29 Solna, telefon 08-638 93 00, telefax 08-638 94 60, www.glaxosmithkline.se

Malignt melanom



Vid årets ASCO-kongress presenterades två mycket intressanta behandlingsstudier som drog till sig mycket uppmärksamhet, där en klart ökad överlevnad jämfört med standardbehandling med DTIC (dakarbazin) redovisades. Dels BRAF-hämmaren vemurafenib, som gavs till patienter vars tumörer var V600E-BRAF-muterade och

dels ipilimumab, en antikropp mot CTLA-4, en av bromsarna i immunsystemet. Det andra stora temat var resultat från adjuvantstudier med interferon som i studiepopulationen inte påverkade totalöverlevnaden men i subpopulationer möjligen kan göra det. Då det gäller adjuvant behandling hoppas man nu på de pågående adjuvantstudierna där behandling med CTLA-4-antikropp ingår.

Genombrott i behandlingen av malignt melanom

- S S Agarwala och medarbetare redovisade resultatet från en stor amerikansk adjuvantstudie som studerade ett kortare behandlingsschema med interferon till medelhög-/högriskpatienter (abstrakt 8505). Patienter med medelrisk/högrisk definierades som patienter med melanom större än 1,5 mm eller lymfkörtelmetastaser oberoende av tumörtjocklek.

Patienterna randomiserades till fyra veckors behandling med interferon (IFN) alfa2b 20 MU/kvm/dag fem dagar/vecka x 4 veckor eller till observation. 1 150 patienter inkluderades i studien. Relapsfri överlevnad var i behandlingsarmen 7,3 år och i observationsarmen 7,8 år och den totala femårsöverlevnaden var 85 procent respektive 82 procent.

På grund av att man inte skulle kunna uppnå målet med studien avbröts den i förtid.

Författarna fastslog att fyra veckors behandling inte var tillräckligt lång behandlingstid och att om adjuvant behandling med interferon ska ges ska den ges enligt tidigare rutiner, det vill säga under minst ett år. Under den efterföljande diskussionen framkom det att ulcererade tumörer var en undergrupp där interferon skulle kunna ha en positiv effekt. Gruppen planerade att gå vidare och studera denna subgrupp och de nodpositiva patienterna. Analyserna var dock inte färdiga.

- Den italienska melanomstudiegruppen redovisade en adjuvantstudie som

inkluderat 336 patienter i stadium III (abstrakt 8506). Patienterna randomiserades till antingen totalt fyra omgångar IFNa2b 20 MU/kvm intravenöst fem dagar/vecka under fyra veckor givet varannan månad (IHDI-armen) eller standardbehandling med en fyra veckors högdosbehandling åtföljt av 10 MU/kvm IFNa2b subkutant tre gånger/vecka under elva månader (HDI-armen).

Medianen och femårsöverlevnaden (OS) var 88,7 månader och 60,1 procent i IHDI-armen jämfört med 82,6 och 52,7 procent i HDI-armen, ingen signifikant skillnad. Utsättning på grund av toxicitet enligt patientens önskan var 20 procent i IHDI jämfört med 28 procent i HDI. 64 procent av patienterna full-

ASCO 2011

ASCO 2011

ASCO 2011

ASCO

följde behandlingen i IHDI jämfört med 49 procent i HDI. Författarna drog slutsatsen att den något kortare och intensivare behandlingen var mindre toxisk och lika effektiv som standardbehandlingen.

- A M Eggermont och medarbetare redovisade resultat av långtidsuppföljning på 7,6 år från EORTC-studien 18991 där effekten av pegylerat interferon (PEG-IFN) studerades (abstrakt 8506b). Studien är den största adjuvantstudien som har startats och inkluderade 1 256 patienter. Patienterna randomiserades till observation eller PEG-IFN (induktionsbehandling på 6 mikrogram/kg/vecka, subkutant i åtta veckor, följt av underhållsbehandling på 3 mikrogram/kg/vecka, subkutant under totalt upp till fem år.

Långtidsbehandling med PEG-IFN påverkade den relapsfria överlevnaden (RFS) men inte totalöverlevnaden. Den undergrupp som verkade ha störst nytta av behandlingen var de med positiv sentinel node och ulceration, där behandlingen även påverkade den totala överlevnaden (HR 0,59; 0,35–0,97). Dessa effekter har nu redovisats från två EORTC-studier med sammanlagt 2 644 patienter och fynden är konstanta.

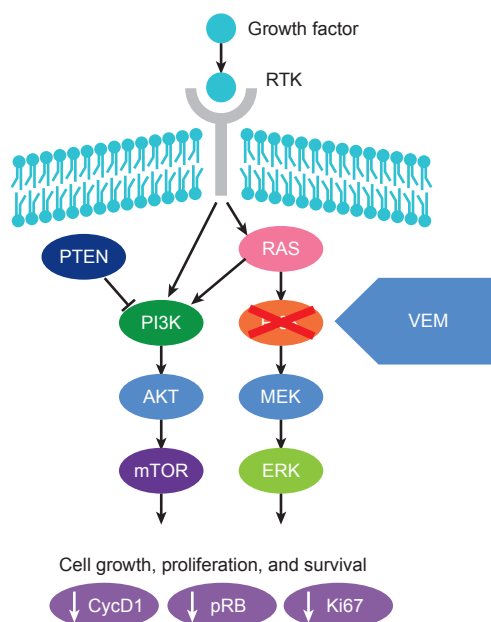
- På postersessionen presenterade Johan Hansson och medarbetare livskvalitetsdata från den nordiska trearmede adjuvantstudien med interferonbehandling under ett år jämfört med två år och observation (abstrakt 8547). Man fann en signifikant påverkan på livskvaliteten vad gäller samtliga skalor under tiden som behandlingen pågick, men att livskvaliteten i behandlingsarmarna återgick till samma nivåer som i observationsarmen efter avslutad behandling.

- Johan Falkenius och medarbetare från Stockholm presenterade data där de hade sökt efter gener för att kunna prediktera prognosen vid stadium III-melanom, det vill säga locoregional sjukdom som ofta

TOTALÖVERLEVAD STUDIERN BRIM-2 OCH BRIM-3

FIGUR 1a
TOTALÖVERLEVAD

Vemurafenib: Mechanisms of action and resistance



Figur 1a. Källa: Chapman et al.

brukar inkluderas i adjuvantstudier (abstrakt 8551). Man undersökte till sist fyra gener GAPDHS, GAPDH, PKM2 and TYRP1. Högt uttryck av minst två av dessa visade sig i multivariatanalys vara oberoende faktorer för att förutsäga prognosen.

METASTASERAD SJUKDOM

Vid årets plenary session redovisades mycket intressanta data för malignt melanom från två stora randomiserade fas III-studier.

- I den första studien, BRIM-3, randomiserades 675 patienter till antingen vemurafenib 960 mg peroralt x 2 dagligen eller till dagens standardbehandling DTIC (dakarbazin), 1 000 mg/kvm var tredje vecka (abstrakt LBA4). Vemurafenib är en hämmare av BRAF-kinas.

De patienter som inkluderades var tidigare obehandlade patienter i stadium IIIC och IV som hade tumörer som var V600E-BRAF-muterade. Denna mutation förekommer i cirka 50 procent av fallen. Vid den första planerade interimanalysen fann man en respons enligt RECIST som motsvarade 5,5 procent för DTIC och 48,4 procent för vemurafenib.

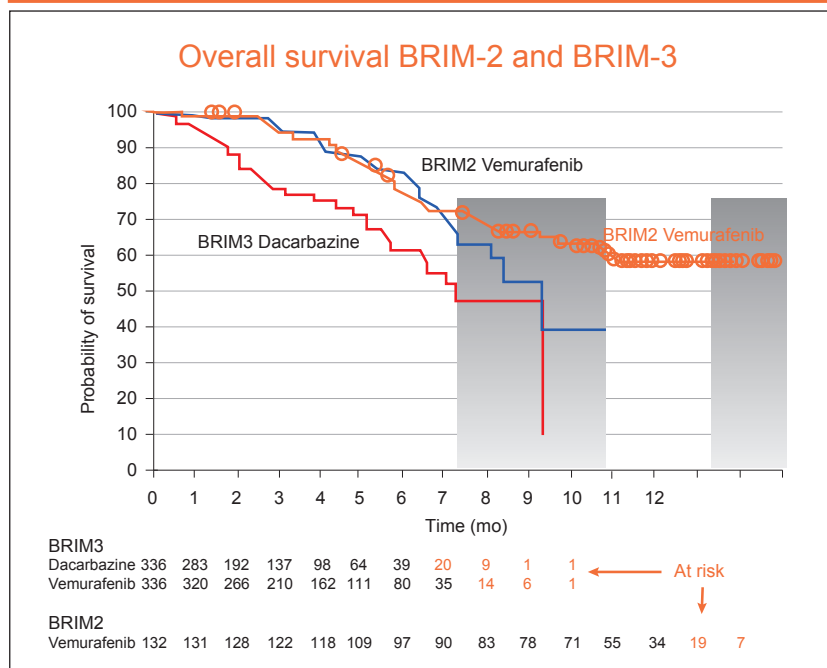
Analysen visade också att om man såg till även de som hade en tumörminskning som var något mindre än gränsen 30 procent fann man att 90 procent av patienterna som fick behandling med vemurafenib hade en röntgenologisk tumörminskning. Hazard ratios för totalöverlevnad och progressionsfri överlevnad var 0,37 (0,26–0,55; $p < 0,0001$) respektive 0,26 (0,20–0,33; $p < 0,0001$).

Genom att skillnaderna var så pass stora mellan behandlingsarmarna har de

Malignt melanom

TIDIG VERKNINGSMEKANISM AV VEMURAFENIB

FIGUR 1b
TOTALÖVERLEVNAD



Figur 1b. Källa: Chapman et al.

patienter som behandlas/behandlats med DTIC fått göra en crossover till vemurafenib. Den vanligaste biverkan för vemurafenib var diarré, rash, solkänslighet och skivepitelcancer/keratoakantom. Skivepitelcancer/keratoakantom är en speciell biverkan som kommer inom de första veckorna av behandlingen (figur 1a och b).

- Den andra studien om melanom som presenterades under plenary session var en studie med immunterapi i form av ipilimumab. Immunsystemet är ett av kroppens viktigaste system och som i alla sådana system måste det finnas både en gas och en broms. Cytotoxiskt T-lymfocytantigen-4 (CTLA-4) fungerar som en broms i immunsystemet, vilket förstås är viktigt för att systemet inte ska bli överhettat och löpa amok och därige-

"Förra året kom genombrottet för ipilimumab givet som andra linjens behandling och i år står vi nu med två nya läkemedel, vemurafenib och ipilimumab, i första linjens behandling."

nom skapa autoimmunitet. Samtidigt kan CTLA-4 då också förhindra att immunsystemet effektivt ger sig på tumörceller.

Ipilimumab är en human antikropp mot CTLA-4 som har visat sig kunna vara aktivt vid metastaserat malignt melanom. Genom att ipilimumab tar bort en broms i immunsystemet kan det effektivt ge sig på tumörcellerna. Vid för-

ra årets ASCO-kongress presenterades data från en studie där ipilimumab gavs som andra linjens behandling, en studie som för första gången kunde visa på en förbättrad överlevnad för patienter med malignt melanom.

Vid årets möte presenterades en studie där 502 tidigare obehandlade patienter randomiserades till antingen standardbehandling med DTIC (850 mg/kvm var tredje vecka) eller DTIC + ipilimumab (10 mg/kg var tredje vecka x 4). En signifikant bättre totalöverlevnad kunde ses i behandlingsarmen med ipilimumab (HR=0,72; p=0,0009). Ett-, två- och treårsöverlevnaden var också genomgående signifikant bättre (47 procent jämfört med 36 procent, 29 procent jämfört med 18 procent respektive 21 procent jämfört med 12 procent).

Även responsiffrorna var bättre, 15 procent jämfört med 10 procent, och responsen höll i sig mycket längre med en median duration motsvarande 19 månader jämfört med åtta månader (abstrakt LBA5) (figur 2).

I den efterföljande diskussionen framkom klart den stora entusiasm som har börjat sprida sig bland de som behandlar patienter med malignt melanom. Förutom en del spännande framsteg inom immunterapi, där en liten andel av patienterna kan ha stor nytta av behandlingen, har ingenting egentligen skett sedan 1975 då den hittillsvarande standardbehandlingen, DTIC, registrerades.

ASCO 2011

ASCO 2011

Förra året kom genombrottet för ipilimumab givet som andra linjens behandling och i år står vi nu med två nya läkemedel, vemurafenib och ipilimumab, i första linjens behandling.

Vemurafenib har dessutom en markör för att förutsäga en god effekt av läkemedlet, mutation i V600E-BRAF. Man framhöll vikten av att nu även för ipilimumab utveckla biomarkörer för effekt och för båda läkemedlen markörer för toxicitet och resistensutveckling.

- Vid årets möte presenterades också en studie för vemurafenib i andra linjens behandling, BRIM-2, där patienter med BRAF-muterat malignt melanom och som tidigare fått minst en annan tumörbehandling mot malignt melanom inkluderades.

Det primära effektmåttet var best overall response rate (BORR) och målet var att uppnå respons i 30 procent av fallen. Patienterna behandlades med vemurafenib 960 mg x 2 peroralt per dag.

Vid tiden för analys var BORR 52,3 procent, CR 5 procent med 29,5 procent SD och endast 13,6 procent PD. Mediandurationen av respons var 6,8 månader och median PFS var 6,2 månader. Ettårsöverlevnaden var 58 procent. Median OS hade inte uppnåtts.

De vanligaste biverkningarna var ledvärk, hudutslag, ljuskänslighet, trötthet, håravfall, klåda och hudpapillom. Den vanligaste grad 3 AE var kutana skivepitelcancer (24,2 procent), de flesta av keratoakantomtyp. Mediantid två månader till de uppstod.

Författarna drog slutsatsen att BRIM-2 uppnådde sitt primära effektmått baserat på BORR och att detta bekräftar att vemurafenib är aktivt vid BRAF-muterade melanom som har avslutat första linjens behandling. LD-värdet kunde prediktera för respons.

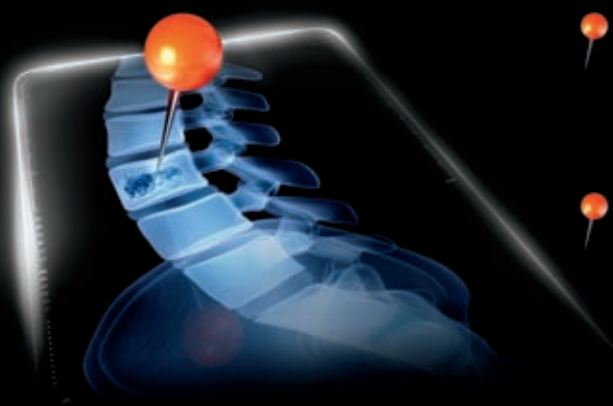
- Vid årets möte redovisade Menzies och medarbetare förhållandet mellan BRAF-mutationer och ålder samt Body Mass Index (BMI). 312 konsekutiva, BRAF-testade patienter med icke resektabel

"Sammanfattningsvis måste man säga att behandlingen av metastaserat malignt melanom står inför en mycket spännande framtid."

NYHET

Den 13: juli godkände Europakommissionen XGEVA®, en fullt human monoklonal antikropp, för vuxna patienter med skelettmetastaser från solida tumörer¹.

I studier har XGEVAs® effekt och säkerhet utvärderats i jämförelse med Zometa® (zoledronsyra):



- Tiden till en första och efterföljande skelettrelaterade händelser var signifikant längre hos patienterna som behandlades med XGEVA®, jämfört med Zometa®¹⁻³

- XGEVA® administreras som en subkutan injektion var 4:e vecka. Kontroller av njurfunktion anses inte behövas under behandling med XGEVA®¹

XGEVA®(denosumab) R_x EF 120 mg injektionsvätska, lösning. ATC kod: M05BX04

Indikation: Förebyggande av skelettrelaterade händelser (patologisk fraktur, strålbehandling av skelettet, ryggmärgskompression eller skelettkirurgi) hos vuxna med skelettmetastaser från solida tumörer. För fullständig information vid förskrivning och produktresumé se www.fass.se. Datum för godkännande av produktresumén; 13 juli 2011

AMGEN®
Oncology

Gustav III:s Boulevard 54,
169 27 Solna, 08-695 11 00
DMO-SWE-AMG-342-2011/AUG

Referenser:

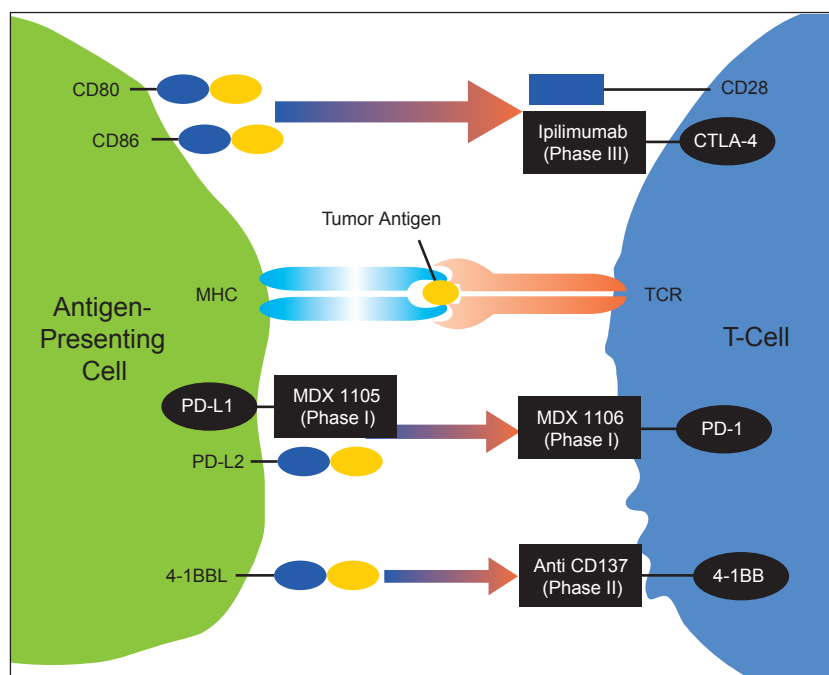
1. XGEVA® Produktresumé, Amgen juli 2011, www.fass.se
2. Stopeck AT, et al. J Clin Oncol. 2010;28:5132-5139
3. Fizazi K, et al. Lancet. 2011;377:813-822

XGEVA®
(denosumab)

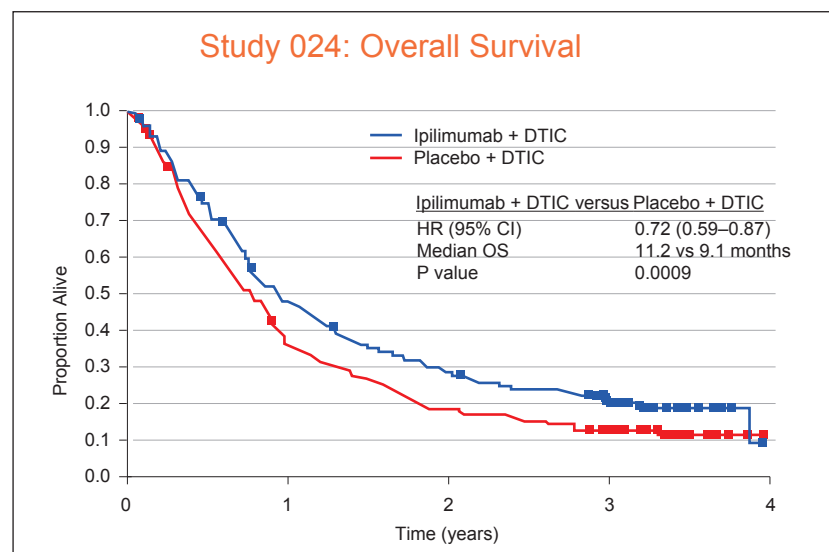
Malignt melanom

VERKNINGSMEKANISM OCH TOTALÖVERLEVNAD

FIGUR 2 – VERKNINGSMEKANISM OCH TOTALÖVERLEVNAD



Efter Yervoy et al.



Figur 2. Källa: Yervoy et al.

stadium IIIC- och IV-melanom 46 procent var muterade och andelen patienter med muterat BRAF sjönk med stigande

ålder, särskilt efter 40 års ålder ($p < 0,001$).

I undergruppen med yngre patienter (yngre än 40 år), fanns det en skillnad i

ANDEL BRAF-MUTERADE PATIENTER

TABELL 1

Ålder	Antal	BRAF-muterade
20–30	14	86%
31–40	30	80%
41–50	42	50%
51–60	58	41%
61–70	103	48%
>70	65	22%

Tabell 1. Andelen patienter med muterat BRAF sjönk med stigande ålder, särskilt efter 40 års ålder.

BMI mellan BRAF-muterade och wild-type, median BMI 24,3 mot 28,8 ($p < 0,03$). Bland kvinnor 22 jämfört med 33, $p < 0,005$ (tabell 1).

- En grupp från Jerusalem redovisade data från adoptiv T-cellsterapi (abstrakt 8510), det vill säga när man renframställer de T-celler som har infiltrerat tumören, expanderar dem i laboratoriet till flera miljarder celler och därefter ger tillbaka dessa specialdesignade celler till patienten. Innan man ger tillbaka cellerna har patienten konditionerats genom att man har slagit ut dennes eget immunförsvar med cytostatika.

De redovisade nu data från en studie med 38 patienter med performance status 0–1 där de använt tumörinfiltrerande lymfocyter (TIL). Responsen var 42 procent varav 13 procent CR och 29 procent PR. Medianöverlevnaden bland dem som svarade var 18 månader till skillnad från fem månader för de som inte svarat. Patienterna var i genomsnitt hospitaliserade i 20 dagar. Den vanligaste biverkan var neutropen feber (92 procent).

Sammanfattningsvis måste man ändå säga att behandlingen av metastaserat malignt melanom verkligen står inför en mycket spännande framtid.

GUNNAR WAGENIUS, DOCENT, ÖVERLÄKARE, ONKOLOGKLINIKEN, AKADEMISKA SJUKHUSET, UPPSALA OCH KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET I SOLNA

ASCO 2011

ASCO 2011

ASCO 2011

MABTHERAS DRIVKRAFT GER PATIENTER MER TID

Längre tid utan återfall och förlängd överlevnad
vid lymfom¹⁻⁴ och kronisk lymfatisk leukemi⁵



Produktinformation

MabThera (rituximab) Monoklonal antikropp L01XC02 (Rx, F). Produktresumé uppdaterad 2010-12-20

Indikationer: *Lymfom:* MabThera är indicerat för behandling av tidigare obehandlade patienter med stadium III-IV follikulära lymfom i kombination med kemoterapi. Underhållsbehandling med MabThera är indicerat för behandling av patienter med follikulära lymfom som svarat på induktionsbehandling. MabThera givet som monoterapi är indicerat för behandling av patienter med stadium III-IV follikulära lymfom som är kemoterapiresistenta eller har minst sitt andra recidiv efter kemoterapi. MabThera är indicerat för behandling av patienter med CD20-positiva diffusa storcelliga B-cells non-Hodgkin lymfom i kombination med CHOP. *Kronisk lymfatisk leukemi (KLL):* Behandling i kombination med kemoterapi av patienter med tidigare obehandlad och relapserad/refraktär kronisk lymfatisk leukemi.

Kontraindikationer: Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne eller mot murina proteiner, aktiva svåra infektioner eller allvarig nedsättning av immunförsvaret.

Förpackningar: Koncentrat till infusionsvätska, lösning 100 mg (10 mg/ml). Koncentrat till infusionsvätska, lösning 500 mg (10 mg/ml). För priser och fullständig information se www.fass.se. Roche AB, Tel 08-726 12 00.

Referenser:

1. Marcus R et al, JCO, Oct 1, 2010.
2. Salles G et al, Lancet, Dec 1, 2010.
3. Coiffier B et al, Blood, Oct 11, 2010.
4. Vidal et al, abstract 1798, ASH 2010.
5. Hallek M et al, Lancet, Oct 2, 2010.

MabThera®
R i t u x i m a b



Flera av fjolårets stora nyheter följdes i år upp med bekräftande positiva studier med RAF-hämmare och T-cellsantikroppar i melanom, och ALK-hämmare i lungcancer. En principiellt ny studie undersökte nyttan av treårig adjuvant behandling med imatinib i GIST. Samtidigt med denna positiva utveckling avslöjar detaljerade analyser

av tumörer deras heterogenitet, vilket dämpar optimismen om bot av sen sjukdom. Vissa tidiga fynd höll hoppet vid liv om kombinationsbehandlingar, men inte heller i år fick vi höra om en positiv fas III-studie med kombinationer av målriktad terapi.

Fler nya läkemedel – mot en fond av oroande tumörheterogenitet

En positiv trend som noterats på ASCO de senaste åren är att repertoaren av nya cancerläkemedel fortsätter att utvidgas. Vad som varit särskilt uppmuntrande är att läkemedel med nya målproteiner och nya verkningsmekanismer har presenterats. Figur 1 och följande stycken ger en introducerande överblick av det nuvarande läget. Av figuren och texten framgår att olika delar av tumörbiologin, och olika celltyper i tumören, nu kan attackeras med olika läkemedel. I några av fallen ges också hänvisningar till nyheter på årets möte som också beskrivs i andra delar av denna skrift.

MALIGNA CELLER SOM MÅLCELL

Huvuddelen av de läkemedel som etablerats de senaste åren har fortfarande de maligna cellerna som målcell. Inom den-

na grupp kan flera olika verkningsmekanismer noteras, till exempel blockering av olika typer av tillväxtfaktorsignalering eller störning av tumörcellernas DNA-reparation, genom till exempel PARP-hämmare.

Imatinib och trastuzumab utgör prototyperna för den grupp av läkemedel som blockerar tillväxtstimulerande tyrosinkinaser. Dessa två substanser representerar också de två huvudgrupperna som ingår i denna familj av läkemedel: småmolekyler och antikroppar. Imatinib och trastuzumab är också de hittills enda av de nya målriktade terapier som godkänts för adjuvant bruk.

I detta sammanhang noterades i år en principiellt intressant studie där effekterna av ett eller tre års adjuvant imatinibbehandling av GIST jämfördes (abstrakt LPA 1). En intressant nykomling i

denna familj, som hade en framträdande plats på mötet i fjol och även i år, är crizotinib. Denna substans blockerar ALK, en receptor som är aktiverad i en nyligen identifierad undergrupp av lungcancer (abstrakter 2501, 2507).

Signalproteiner nedströms om tyrosinkinaserreceptorer är ofta aktiverade genom mutationer och har förutsatts fungera som bra målproteiner för cancerbehandlingar. På fjolårets möte fick dessa idéer sin hittills bästa kliniska bekräftelse genom de goda effekterna som visades av RAF-hämmare i melanom.

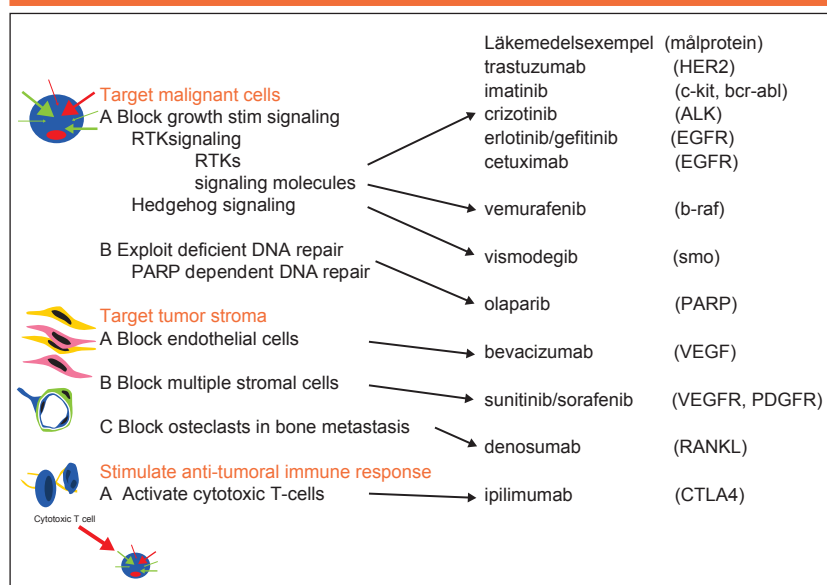
Årets möte innehöll flera uppmuntrande studier med den mest väletablerade RAF-hämmaren, vemurafenib (abstrakt 8509). Därutöver presenterades också nya RAF-hämmare (abstrakt 8501), och markörer för känslighet och resistans (abstrakt 8501).

ASCO 2011

ASCO 2011

ASCO 2011

FIGUR 1



Figur 1. Målriktade läkemedel 2011 utifrån målproteiner, målprocesser respektive målceller. De äldsta målriktade läkemedlen verkar genom att blockera tillväxtfaktorsignalering i maligna celler (bildens övre del). Intressanta nyttillskott i denna grupp är läkemedel riktade mot intracellulär signalering (RAF-hämmare) eller signalering genom hedgehogvägen (SMO-hämmare). Bland antistromala läkemedel (bildens mittersta del) dominerar fortfarande VEGF-blockerande ämnen som stör angiogenes. Blockering av osteoklaster genom RANKL-antikroppen denosumab är ett exempel på antistromal behandling av benmetastaser. Data från årets och fjolårets möte ger även nytt hopp för idén om immunterapi (bildens nedre del) genom de goda resultaten med den immunstimulerande antikroppen ipilimumab.

LÄKEMEDEL MOT TUMÖRSTROMAT

Genom introduktion av antiangiogena läkemedel föreligger nu klinisk validering för idén att tumörväxt kan påverkas genom blockering av icke-maligna celler. Detta område domineras fortfarande av ett begränsat antal målproteiner och läkemedel. VEGF-antikroppen bevacizumab är godkänd för ett antal olika stora tumörtyper. Bland de större bevacizumabstudierna på årets möte återfanns en uppdatering av effekterna i ovarialcancer (abstrakt 5006).

En annan grupp läkemedel med effekter på tumörstromat är de multikinas-hämmare, till exempel sunitinib och sorafenib, som blockerar både VEGF- och PDGF-receptorer och därigenom har ef-

fekter på endotelceller, pericyter och fibroblaster. Dessa har visat särskilt goda effekter vid njurcancer. Inom detta område rapporterades i år en fas III-studie (abstrakt 4503) som jämförde axitinib och sorafenib som andra linjens behandling.

Resultaten talade till axitinibs fördel med en skillnad på cirka två månader i progressionsfri överlevnad för de två olika behandlingarna. En ny typ av antistromal terapi representeras av antikroppen denosumab. Läkemedlet, som visat effekter på benmetastaser i flera olika fas III-studier, verkar genom att blockera en tillväxtfaktor, RANKL, som är viktig för osteoklaster.

Förhoppningsvis kommer fler exempel på läkemedel som kan blockera växt

av metastaser genom att störa icke-maligna celler i metastasers mikromiljö.

Idén om att mobilisera immunförsvarets antitumorala effekter har långt och gediget stöd från experimentella modeller. Ett stort framsteg för denna forskningstradition var fjolårets rapport om överlevnadseffekter av en immunstimulerande antikropp, ipilimumab, i melanom. I år följdes dessa studier av en stor positiv första linjens studie (abstrakt 5). Mer detaljer om denna studie, och om begynnande försök att hitta markörer för "responders" eller kraftiga biverkningar (abstrakter 2303, 2305) ges i melanomdelen.

HETEROGENITET OROAR

Grundidén bakom målriktad terapi mot maligna celler är enkel och attraktiv: tumörer drivs av aktiverade signalproteiner som går att blockera med antikroppar eller småmolekyler. Uppenbarligen finns nu gott om kliniskt stöd för att detta delvis är riktigt.

Lika uppenbart talar också den samlade erfarenheten för oförmågan hos dessa läkemedel att bota spridd sjukdom. Ett huvudskäl som tidigare anförts i allmänna termer är genetisk instabilitet och heterogenitet, det vill säga förekomsten i samma individ av flera olika kloner av tumörceller som skiljer sig åt med avseende på tumörväxt drivande genetiska förändringar. Många har säkert intuitivt kunnat ansluta sig till denna idé.

Senaste åren har dessa aningar fått stöd av mer exakta data från stora sekvenseringsanalyser av tumörer. Ett av de tyngsta bidragen inom detta område publicerades i höstas i en Nature-artikel från Bert Vogelsteins grupp (Yachida et al., Nature, 2010). I denna studie redovisades resultaten från en mycket genomgående och detaljerad beskrivning av mutationsmönstret i olika områden av en primär pankreastumör, och i olika metastaser från samma fall (figur 2).

Resultaten visade tydligt att primärtumören utgjorde en blandning av flera

olika mer ursprungliga kloner och yngre varianter. Vidare kunde jämförelser göras mellan olika metastaser från samma individ, som avslöjade stora skillnader i mutationsmönster mellan olika metastaser.

Tillsammans kunde resultaten till slut användas för att beskriva en utvecklingshistoria eller ett stamträd för detta enskilda fall av pankreascancer, där olika metastaser kunde knytas till vissa subkloner i ursprungstumören, och där en vidareutveckling efter den ursprungliga metastaseringen kunde påvisas (figur 2).

Sammantaget ger denna pionjärstudie en bild av heterogenitet och dynamik i tumörväxt och metastasering inom en enskild individ som stämmer till eftertanke. Studien tillhandahåller hårda data som väl förklarar de stora svårigheterna att nå bot vid spridd sjukdom med läkemedel riktade mot enskilda, eller ett fåtal, aktiverade signalproteiner.

Studier som denna, och flera andra stora sekvenseringsbaserade analyser, ger många argument för kombinationsbehandlingar eller bruk av mer bredverkande substanser.

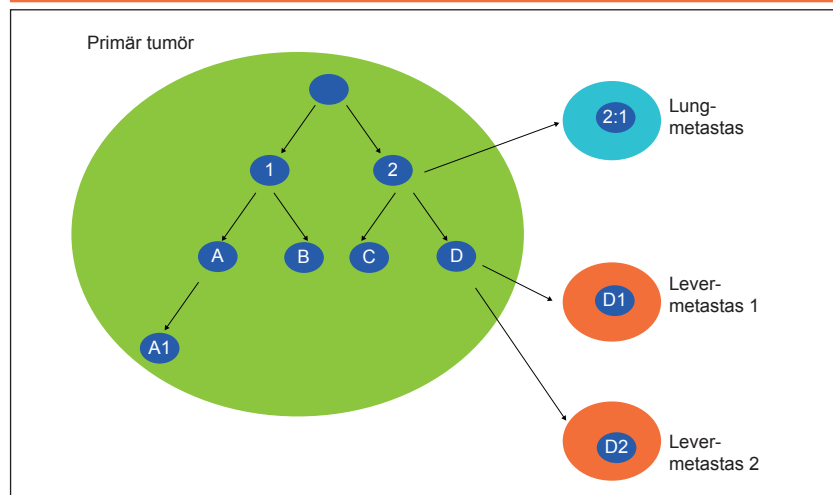
DUBBELVERKANDE SUBSTANSER

Med anknytning till resonemanget ovan kan det vara värt att notera att flera substanser med potentiellt intressanta kombinationseffekter presenterades på årets ASCO. XL184/cabozantinib är en småmolekyl med effekter på tyrosinkinasreceptorerna Met och VEGFR2. Eftersom dessa två receptorer är viktiga för maligna celler (Met) respektive endotelceller (VEGFR2) kan man spekulera i att en hämmare av detta slag skulle kunna ha verkningsfulla effekter genom att samtidigt attackera flera olika celltyper i solida tumörer.

Preliminärt lovande resultat med denna substans redovisades i fler studier. Enligt abstrakt 3510 sågs goda effekter i en studie genomförd på flera olika typer av solida tumörer. Framför allt note-

STAMTRÄDSMODELL FÖR SPRIDD PANKREASCANCER

FIGUR 2



Figur 2. Jämförande sekvenseringsanalyser av flera olika områden från en primär pankreastumör och av flera olika metastaser från samma individ antyder att en primärtumör kan bestå av celler från flera olika kloner med en gemensam prekursor (klon A och B), men även av olika utvecklingsstadier av samma klon (klon A och A1). Vidare tyder data på att metastaser i olika organ kan ha sitt ursprung från olika generationer av samma klon (lungmetastaser från klon 2 och levermetastaser från klon D) och att olika metastaser i samma organ kan utgöra olika varianter från samma ursprungsklon (levermetastas D1 och levermetastas D2). Modellen är en schematisk tolkning av data från Yachida et al., Nature 2010.

rades effekter på benmetastaser i prostata- och bröstcancer och i melanom.

En separat studie (abstrakt 4516) rapporterade fas II-resultat från prostatacancer. I diskussionen av denna abstrakt poängterades effekterna på benmetastaser, men det noterades också att resultat avseende överlevnad fortfarande återstod att redovisa.

En annan småmolekyl med biologiskt intressant profil är en kombinerad RAF/MEK-hämmare (RO5126766) med effekter på två olika nyckelproteiner nedströms om tyrosinkinasreceptorer. Enligt fas I-studien var bieffektsprofilen acceptabel. Kliniska effekter i större studier återstår att redovisa.

KOMBINATIONSBEHANDLINGAR

Det har sedan länge spekulerats att de största vinsterna med målriktad terapi kommer att synas när verkningsfulla

kombinationer används. Idén verkar biologiskt rimlig och ett antal principiellt olika kombinationer kan föreslås.

Några termer som används för att försöka skapa biologisk ordning i denna utveckling är "horisontella kombinationer", vilka avser att till exempel blockera flera olika cellytereceptorer på samma celltyp (till exempel kombinationer med EGFR- och IGF1R-hämmare), eller "vertikala kombinationer" som syftar till att samtidigt blockera en uppströms receptor och något nedströms signalprotein.

Ytterligare en dimension som diskuteras är kombinationer designade för att slå på olika celltyper genom att till exempel kombinera en antitumörcellsantikropp (till exempel EGFR-antikroppar) med läkemedel riktade mot celler i tumörens mikromiljö (till exempel VEGFR-hämmare med effekt på endotelcel-

ler). Förhoppningarna runt dessa idéer hölls delvis vid liv på årets ASCO, med några exempel nedan, men en del dystra resultat noterades också i form av stora negativa studier med kombinationer av EGFR- och IGF1R-antagonister i kolorektalcancer (abstrakt 3501) och EGFR- och VEGFR-blockerare i icke-småcellig lungcancer (abstrakt 7504). Det ska noteras att båda dessa negativa studier genomfördes på relativt oselektade patientgrupper.

Mer uppmuntrande var resultaten med kombinationer av EGFR och Met-blockering i kolorektalcancer och lungcancer (abstrakter 3500, 7505). I kolorektalcancerstudien jämfördes, i fas Ib/II tillägg av antingen en IGF1R- eller en HGF-antikropp till den godkända EGFR-antikroppen panitimumab. Studien genomfördes på patienter som tidigare behandlats med irinotecan och/eller oxaliplatin.

"Huvuddelen av de läkemedel som etablerats de senaste åren har fortfarande de maligna cellerna som målcell."

En förbättring av respons syntes efter tillägg av HGF-antikroppen, men inte med antikroppen mot IGF1R. Större studier med kombinationen av EGFR/HGF-antikroppar är att vänta. Ett liknande upplägg återfanns i lungcancerstudien som var en randomiserad fas II-studie där placebo eller en Met-antikropp användes tillsammans med erlotinib i tidigare behandlade lungcancerpatienter.

I undergruppen av fall som hade Met-uttryck, enligt immunhistokemi, noterades en signifikant förbättring av överlevnad i gruppen som fått Met-anti-

kropp. Fynden kommer sannolikt att leda till större studier med ett urval av patienter där Met-positiva fall anrikats.

En serie fas I-studier rapporterade även mycket tidiga studier med olika kombinationer av hämmare riktade mot nedströms signalproteiner i form av kombinationer med MEK/RAF-hämmare, AKT/MEK-hämmare och MEK/PI3K-hämmare (abstrakter 3004, 3005, 8503). Många frågor restes runt det faktum att flera av dessa studier gjordes utan särskild selektion av patienter med påvisade aktiverande mutationer av målproteinerna.

Ett exempel på kombinationsbehandling med annorlunda biologibakgrund är kombinationen av ipilimumab (se ovan) och bevacizumab – alltså en immunstimulerande och en antiangiogen antikropp (abstrakt 8511). Resultaten baserades på 21 patienter och noterade åtta fall av partiella svar som var varak-

möten och prövas för närvarande i större studier.

En nykomling bland de antiangiogena läkemedlen, som sannolikt kommer att vidareutvecklas, är en antikropp riktad mot ALK-1 (abstrakt 3009). Detta protein är en receptor inom TGF-beta-receptorfamiljen. Flera experimentella studier har visat att ALK-1 är inblandat i tumörangiogenes. Fas I-resultat med denna antikropp redovisades och innehöll data som bekräftade antiangiogena effekter enligt ultraljudsanalyser.

Bland de mer lovande kliniska effekterna syntes partiella svar i lever- och lungcancer, och progressionstider i levercancer som var jämförbara med vad som tidigare setts med sorafenib.

MER NYTT BEHÖVS

Läkemedelsutvecklingen inom onkologi är uppenbarligen fortfarande i en dynamisk fas. Bland de nytilkomna substanserna finns nya läkemedel med väletablerade verkningsmekanismer, till exempel nya tyrosinkinashämmare som crizotinib och cabozantinib, men även mer originella substanser som den nya TGF-beta-receptorantikroppen.

Det finns sålunda skäl till optimism. Samtidigt finns genom ny tumörbiologi en ökande insikt om den skrämmande heterogenitet som solida tumörer uppvisar. Som nämnts ovan har nya stora sekvenseringsanalyser redovisat variationer i mutationsspektrum mellan olika tumörer, inom enskilda tumörer och mellan olika metastaser i samma individ. Kanske kan man komma förbi delar av dessa heterogenitetsproblem med läkemedel riktade mot ett förhoppningsvis mer genetiskt homogent tumörstroma.

Framtiden kommer att visa vad kombinationsbehandlingar mot olika målproteiner, viktiga för olika målceller, kommer att åstadkomma. Därutöver får man hoppas på radikalt nya idéer.

ARNE ÖSTMAN, PROFESSOR, CANCERCENTRUM, KAROLINSKA INSTITUTET, SOLNA

ASCO 2011



För första gången sedan 1980-talet har två nya preparat registrerats för behandling av neuroendokrina tumörer i pankreas, nämligen everolimus (Afinitor) och sunitinib (Sutent). Traditionellt har dessa tumörer behandlats med cytostatika som streptozotocin i kombination med 5FU eller doxorubicin. Behandlingsresultatet har varit cirka

30–40 procent objektivt terapisvar. För patienter med symtom orsakade av hormonell överproduktion har somatostatinanaloger som oktreotid och lanreotid använts med signifikant förbättrad livskvalitet för dessa patienter (glukagonom, vipom, gastrinom).

Två nya preparat registrerade för pNET

Under senaste decenniet har målriktad strålterapi med peptidreceptor börjat användas i Europa. Radioaktivt märkt oktreotid (Lutetium 177, Yttrium 90) har använts med 30–40 procents tumörsvär.

Under samma tid har också en annan terapi utvecklats, nämligen temozolomid enbart eller i kombination med capecitabin. Svartsprocent på 8–70 procent har rapporterats. Det är dock viktigt att komma ihåg att ingen av dessa terapier har studerats i prospektiva randomiserade studier. Detta gäller också för små studier av molekyllära målriktade terapier som tyrosinkinashämmare och mTOR-hämmare.

- I mars 2011 publicerades i ett nummer av New England Journal of Medicine två

viktiga studier. Raymon E et al. "Sunitinib maleat for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors.", New Engl J Med 2011;364:501-513 och Yao et al. "Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors.", New Engl J Med 2011;364:514-523.

I en fas III-studie var sunitinib 37,5 mg oralt givet dagligen jämfört med placebo i väl differentierande endokrina pankreastumörer (pNET). Totalt 171 patienter med progredierande sjukdom randomiserades mellan de två armarna. Rekryteringen stoppades i förtid eftersom det var signifikant skillnad i progressionsfri överlevnad (PFS) mellan armarna vid en interimanalys. PFS var signifikant längre i sunitinibarmen jämfört med placebo (11,4 jämfört med 5,5 månader (HR 0,42; $p < 0,001$) (figur 1).

- Samma grupp presenterade genom E Raymond et al under årets ASCO en uppdatering av progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS) genom en blindad oberoende central granskning (BICR) av sunitinib jämfört med placebo i avancerad icke-resektabel pNET (abstrakt 4008).

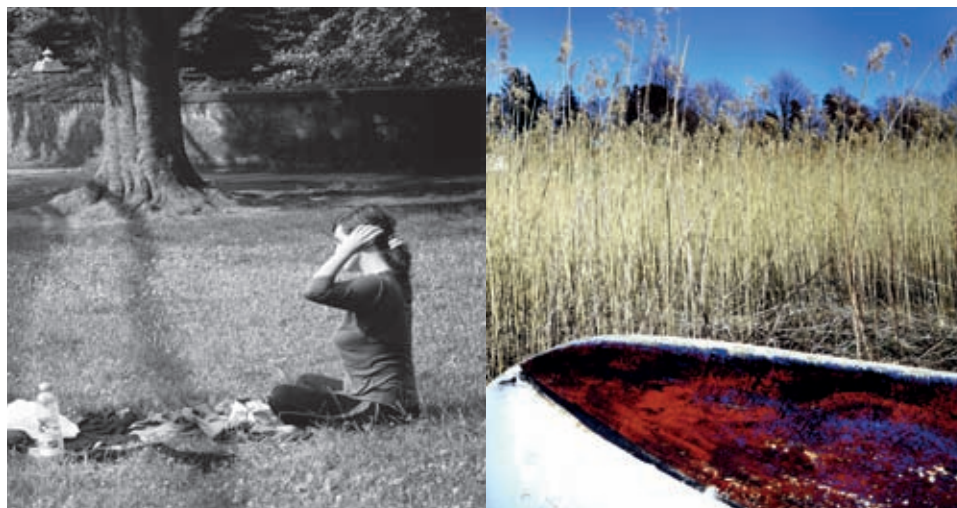
Median PFS med BICR var 12,6 jämfört med 5,8 månader sunitinib och placebo (HR 0,315; $p = 0,000015$). Emellertid var OS inte signifikant skild mellan de två behandlingsarmarna, 30,5 jämfört med 24,4 månader (HR 0,737; $p = 0,1926$). Detta illustrerar att progressionsfri överlevnad inte direkt kan över sättas till totalöverlevnad.

- I den andra studien publicerad i New England Journal of Medicine, mars 2011

ASCO 2011

ASCO 2011

ASCO 2011



Många önskar att de inte sköt upp saker till morgondagen.

En del önskar att de kunde.

De flesta av oss tänker aldrig på hur många dagar vi har kvar. Men vissa tänker inte på något annat. Tid är den dyrbaraste av tillgångar. Och för den, vars dagar plötsligt går att räkna, är varje ny dag värdefull på ett sätt som vi andra aldrig kan förstå.

Avastin® (bevacizumab) är godkänt som kombinationsbehandling i första linjen vid metastaserad kolorektalcancer, lungcancer, bröstcancer och njurcancer.

Avastin® (bevacizumab)

Indikationer: Som första linjens behandling av patienter med metastaserad: Kolorektalcancer – Avastin i kombination med fluoropyrimidin-baserad kemoterapi.

Bröstcancer – Avastin i kombination med paklitaxel eller docetaxel.

Njurcellscancer – Avastin i kombination med interferon alfa-2a.

Icke-småcellig lungcancer – Avastin i tillägg till platinabaserad kemoterapi, undantaget histologi som domineras av skivepitelcancer.

Dosering: 5, 7.5, 10 eller 15 mg/kg i.v. var 2–3:e vecka beroende på indikation.

Beredningsform och förpackningar: Koncentrat till infusionsvätska, lösning 25 mg/ml, 4 ml och 16 ml.

Varningar och försiktighet: GI-perforation, fistlar, sår-läkning, hypertension, proteinuri, tromboemboli, neutropeni, hjärtinsufficiens, blödning.

Kontraindikationer: Graviditet.

För pris och mer information: www.fass.se.

Produktresumé uppdaterad 2010-08-31. (L01XC07, R, EF).

AVASTIN®
bevacizumab
Leading angiogenesis
inhibition

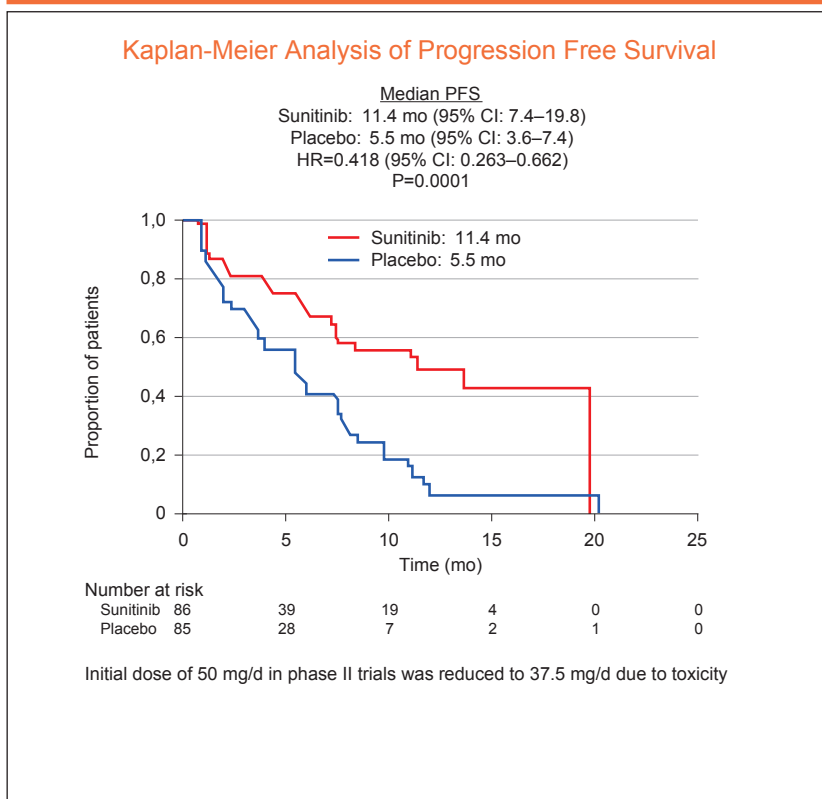
(Yao et al.) där jag själv var inblandad visade vi att mTOR-signaltransduktionsvägen är ett alternativ att blockera eftersom den reglerar cellproliferation, metabolism och angiogenes. Denna signalväg är ofta aktiverad vid pNET. I den så kallade RADIANT3-studien jämfördes everolimus 10 mg/dag med placebo i patienter med avancerade väl differentierade pNET (totalt 410 patienter). En signifikant förlängd PFS (11,6 jämfört med 4,6 månader; HR=0,35; $p<0,0001$) noterades för everolimus jämfört med placebo (figur 2).

Data från den studien var uppgraderade i två abstrakter vid årets ASCO.

- M H Shah et al presenterade en undersökning av everolimus till patienter med pNET med tillägg av somatostatinanalog (abstrakt 4010). Patienter i båda grupperna var tillåtna att ha oktreotid (50 procent i vardera armen). Förlängd PFS var observerad i everolimusgruppen jämfört med placebo (11,4 jämfört med 3,9 månader; HR=0,40; 95% CI 0,29–0,56) hos patienter med samtidig somatostatinanalog, likaså hos patienter utan tillägg av somatostatinanalog (10,8 jämfört med 4,6 månader; HR=0,35; 95% CI 0,24–0,50).

PFS, SUNITINIB JÄMFÖRT MED PLACEBO VID PNET

FIGUR 1 – PROGRESSION-FREE SURVIVAL



Figur 1. Källa: Nicoli P et al. J Clin Oncol 2010;28(suppl): 15s; abstrakt 4000

"Sammanfattningsvis har vi fått en ny stor behandlingsarsenal för patienter med olika typer av NET."

- R F Pommier et al. presenterade resultat från RADIANT3-studien på tidigare kemoterapi och effekter på PFS hos patienter med pNET (abstrakt 4103). Signifikant förlängd PFS noterades i everolimusgruppen jämfört med placebo hos patienter tidigare behandlade med kemoterapi (11,0 jämfört med 3,2 månader). För tidigare obehandlade var PFS 11,4 jämfört med 5,4 månader. Författarna menar att everolimus kan använ-

das hos patienter med pNET utan tidigare kemoterapi.

- Everolimus i kombination med oktreotid studerades i en annan fas III-studie (RADIANT-2) hos patienter med så kallade carcinoider och carcinoida syndrom. Patienterna var randomiserade mellan everolimus plus oktreotid och placebo plus oktreotid, sammanlagt 429 patienter. En förlängd PFS i evero-

limusgruppen noterades jämfört med placebo när analys av radiologin var baserad på behandlande läkares utvärdering (16,4 jämfört med 11,3 månader; HR=0,77; $p=0,026$). Oturligt kunde inte central analys av radiologin visa en signifikant skillnad vid randomiseringen (ESMO 2010, abstrakt LBA8) (figur 3).

Vidare subanalys av studien pågår. Två nya abstrakter presenterades vid årets ASCO.

- J C Yao et al uppdaterade resultat från RADIANT2-studien, everolimus plus oktreotid LAR jämfört med placebo plus oktreotid LAR hos patienter med avancerade neuroendokrina tumörer (abstrakt 4011). Median PFS med everoli-

ASCO 2011

ASCO 2011



EISAI INTRODUCERAR
HALAVEN®

EN NY VÄG TILL
FÖRLÄNGD
TOTAL ÖVERLEVNAD

Det första och enda cytostatikum som i monoterapi visat förlängd total överlevnad hos patienter med metastaserad bröstcancer, som erhållit flera tidigare behandlingar, jämfört med nuvarande behandlingsalternativ^{1,2}

Överlevnad är det viktigaste för kvinnor med metastaserad bröstcancer³



Halaven®
eribulin
EXTEND LIFE

Halaven® (eribulin), 0,44 mg/ml, injektionsvätska, lösning. L01XX41. Rx, EF.

Indikation: Halaven som monoterapi är indicerat för behandling av patienter med lokalt framskriden eller metastaserande bröstcancer som har progredierat efter åtminstone två kemoterapiregimer för avancerad sjukdom. Tidigare behandling ska ha inkluderat ett antracyklin- och ett taxanpreparat, utom i de fall då patienten inte var lämplig för dessa behandlingar.

Förpackningar: 2 ml x 1 injektionsflaska och 2 ml x 6 injektionsflaskor. Varje injektionsflaska à 2 ml innehåller 0,88 mg eribulin (som mesylat).

Dosering: Den rekommenderade dosen av eribulin som lösning färdig för användning är 1,23 mg/m² (motsvarande 1,4 mg/m² eribulinmesylat), som ska administreras intravenöst under 2 till 5 minuter dag 1 och 8 i varje 21-dagarscykel.

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

Text baserad på produktresumén daterad: 2011-03-17

Referenser

1. Cortes J et al. *Lancet* 2011; 377: 914–23

2. Jassem J et al. *Eur J Cancer* 2009;45:2749–58

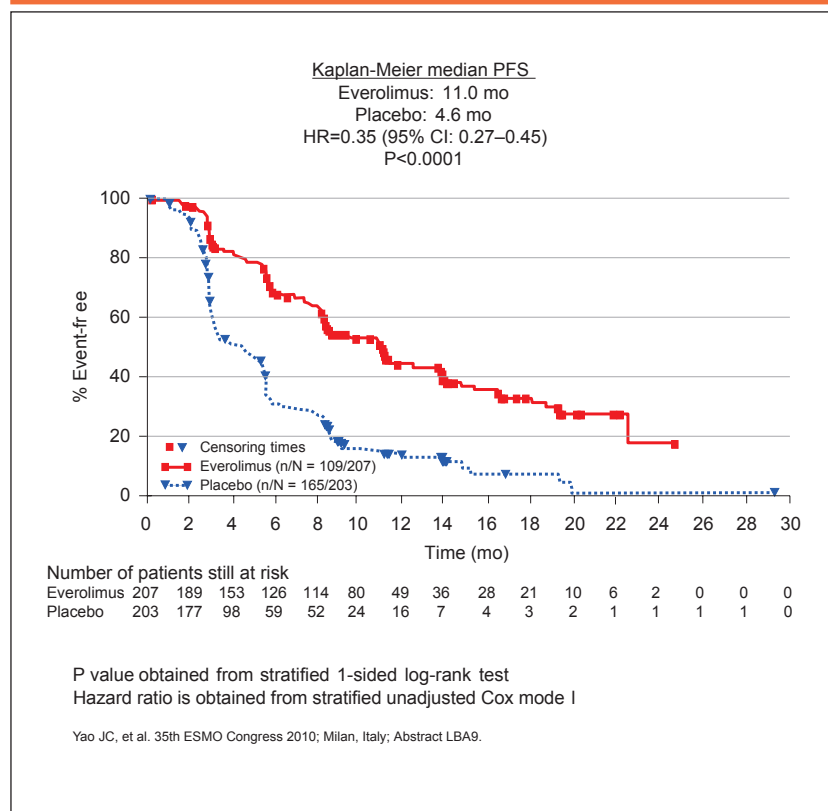
3. Sheik-Yousouf A et al. Poster 63. *Eur J Cancer Suppl* 2010;8(3):77

Eisai AB | Svärdvägen 3A | 182 33 Danderyd
Tel. 08-501 01 600
nordic_medinfo@eisai.net
www.eisai.se

ERIBULIN-EJ20501

PFS, EVEROLIMUS JÄMFÖRT MED PLACEBO VID PNET

FIGUR 2 – PFS BY INVESTIGATOR REVIEW



Figur 2. Källa: J C Yao et al. 35th ESMO Congress 2010; Milan, Italy; Abstrakt LBA9

mus var 16,4 månader jämfört med 11,3 för placebo, (HR=0,77; p=0,026). Detta var lika i alla undergrupper (ålder, kön, tumörgrad, tidigare behandling med somatostatinanalog). För patienter med normal nivå på kromogranin A (CgA) PFS var 31,3 jämfört med 20,1 månader (HR=0,74; p=0,14).

Vid så kallad mixed model-analys visade patienter i everolimusgruppen en signifikant större reduktion i biomarkörerna CgA och U-5HIAA (CgA p=0,004; U-5HIAA p<0,0001). De vanligaste grad 3/4 biverkningarna av everolimus var trötthet 6,5 procent, diarré 6,0 procent och hyperglykemi 5,1 procent.

- I en annan analys undersöktes inverkan av primärtumörens lokalisering. Wolin et al presenterade en analys av betydelsen av primärtumörens lokalisering i RADIANT2-studien av everolimus plus oktreotid LAR jämfört med placebo plus oktreotid LAR hos patienter med avancerade NET (abstrakt 4075). Primärtumörens lokalisering var i tunntarmen hos 224 patienter, 44 i lungan och 39 i kolon/rektum. Median progressionsfri överlevnad var längre i everolimusgruppen i samtliga undergrupper. Särskilt stor skillnad noterades i kolon/rektumgruppen (29,9 jämfört med 6,5 månader; HR=0,34; p=0,011).

- En ny oral tyrosinkinashämmare, pazopanib, som hämmar VEGFR, PDGFR och KIT prövades hos 44 patienter med olika subtyper av NET. J Capdevira et al. presenterade PAZONET, en fas II-studie av pazopanib hos patienter med metastatisk NET, som tidigare fått antiangiogen eller mTOR-behandling. (abstrakt TPS171). Pazopanib 800 mg gavs oralt per dag. Studien var inte avslutad vid årets ASCO men preliminära resultat visade en progressionsfri överlevnad på sju månader. Det återstår att se om denna tyrosinkinashämmare är bättre än andra, såsom bevacizumab och sunitinib.

- Gruppen från Dana-Farber presenterade en analys av biomarkörer hos NET-patienter under terapi av sunitinib (Zurita AJ et al.; abstrakt 4079). Plasmanivåerna av sVEGFR-2 och SDF-1α var basalt förhöjd hos patienter med pNET i jämförelse med patienter med carcinoider.

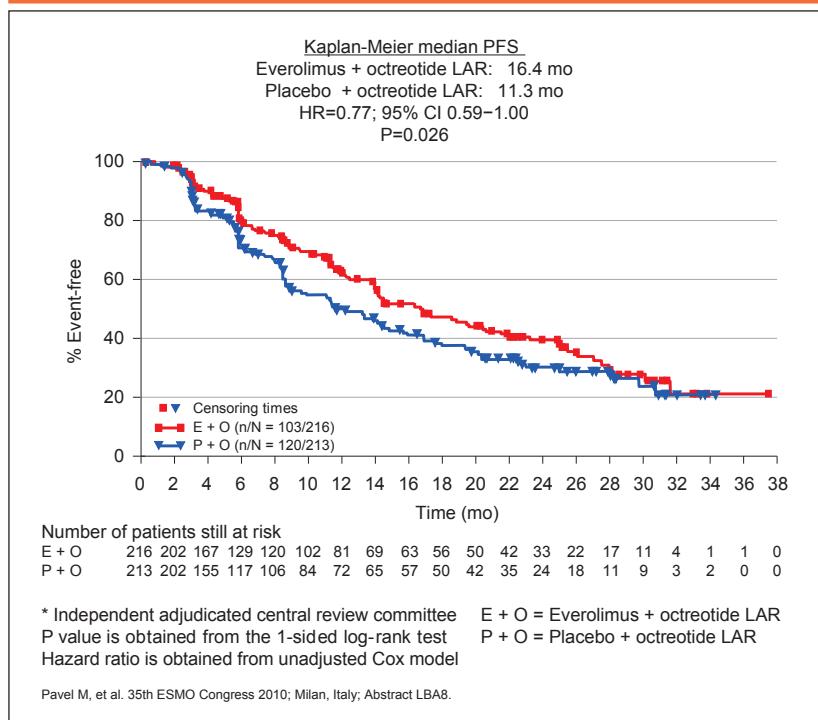
Sunitinibbehandling ökade VEGF- och IL-8-nivåer och sänkte sVEGFR-2/3. Leukocyter påverkas av sunitinibbehandling, mest så monocytorna som uttrycker VEGFR-1. Patienter med låga nivåer av plasma-sVEGFR-3 och IL-8 hade förlängd PFS och OS. Detta är ett tidigt försök att hitta markörer för effekt av nya målriktade behandlingar av patienter med NET.

En ny somatostatinanalog, pasireotid (SOM230), prövas nu i patienter med olika NET. Pasireotid binder med hög affinitet till somatostatinreceptorer 1, 2, 3 och 5. Tidigare preliminära resultat har visat effekt på symtom och biomarkörer hos patienter som är resistent på oktreotid, den gamla somatostatinanalogen.

- Dana-Farbergruppen rapporterade om en fas I-studie där en kombination av pasireotid och everolimus använts på NET (J A Chan; abstrakt 4120). Totalt 22 patienter inkluderades, både pankreastumörer (4) och carcinoider (18). Dosökning av pasireotid upp till pasireotid LAR 60 mg/månad kombinerad med everolimus 10 mg/dag. Kombinationsbehandlingen förefaller säker med

PFS, EVEROLIMUS/OKTREETID JÄMFÖRT MED PLACEBO/OKTREETID

FIGUR 3 – PFS BY CENTRAL REVIEW*



Figur 3. Källa: M Pavel et al. 35th ESMO Congress 2010; Milan, Italy; Abstrakt LBA8.

typiska biverkningar för vardera drogen utan signifikant ökning av kombinationen. Denna kombination bör undersökas i framtida randomiserade studier.

SAMMANFATTNING

Undertecknad som har arbetat i fältet under mer än 30 år välkomnar de nya terapierna. Vi måste dock komma ihåg att vi ännu inte vet var i behandlingsarsenalen de nya så kallade målriktade terapierna skall inplaneras.

Både sunitinib och everolimus har en tuff konkurrens av cytostatika som streptozotocin och temozolomid hos patienter med endokrina pankreastumörer. En kostnads-nytta-analys förutom "head to head"-effektivitetsanalys bör utföras.

För patienter med carcinoider är somatostatinanaloger fortfarande förstahandsalternativet för flertalet. Everolimus kan bli ett alternativ för progredierande patienter.

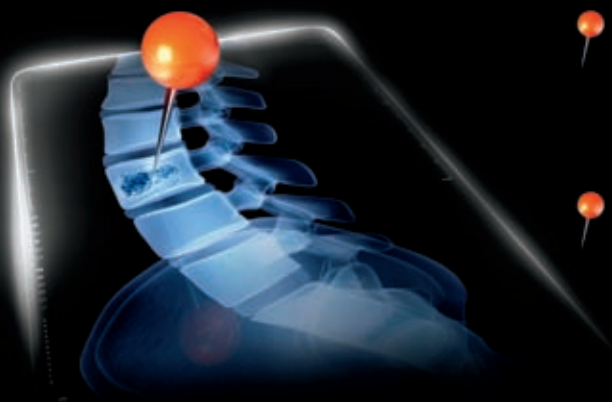
Vi har en spännande tid framför oss!

KJELL ÖBERG, PROFESSOR, ENDOKRIN
 ONKOLOGI, CHAIRMAN CENTRE
 OF EXCELLENCE ENDOCRINE TUMORS,
 UPPSALA UNIVERSITET

NYHET

Den 13: juli godkände Europakommissionen XGEVA®, en fullt human monoklonal antikropp, för vuxna patienter med skelettmetastaser från solida tumörer¹.

I studier har XGEVAs® effekt och säkerhet utvärderats i jämförelse med Zometa® (zoledronsyra):



Tiden till en första och efterföljande skelettrelaterade händelser var signifikant längre hos patienterna som behandlades med XGEVA®, jämfört med Zometa®¹⁻³

XGEVA® administreras som en subkutan injektion var 4:e vecka. Kontroller av njurfunktion anses inte behövas under behandling med XGEVA®¹

XGEVA®(denosumab) R_x EF 120 mg injektionsvätska, lösning. ATC kod: M05BX04

Indikation: Förebyggande av skelettrelaterade händelser (patologisk fraktur, strålbehandling av skelettet, ryggmärgskompression eller skelett-kirurgi) hos vuxna med skelettmetastaser från solida tumörer. För fullständig information vid förskrivning och produktresumé se www.fass.se. Datum för godkännande av produktresumén; 13 juli 2011

AMGEN
 Oncology

Gustav III:s Boulevard 54,
 169 27 Solna, 08-695 11 00
 DMO-SWE-AMG-342-2011/AUG

Referenser:

1. XGEVA® Produktresumé, Amgen juli 2011, www.fass.se
2. Stopeck AT, et al. J Clin Oncol. 2010;28:5132-5139
3. Fizazi K, et al. Lancet. 2011;377:813-822

XGEVA
 (denosumab)



Flera nya systemiska terapiprinciper är under klinisk prövning vid metastaserande kastrationsrefraktär prostatacancer. I en studie med cabozantinib, en ny tyrosinkinas-hämmare, fick randomiseringen tidigt avbrytas och patienterna avblindas på grund av snabbt insättande kliniska effekter som remarkabelt god smärtpalliation och tu-

mörregress. Att nedgång i cirkulerande tumörceller (CTCs) är ett äkta surrogatmått för överlevnad vid metastaserande prostatacancer kunde för första gången visas vid interimsanalys av studien med abirateron efter docetaxelbehandling. Riskstratifierad prostatacancerscreening är möjlig. Vid låga PSA-värden kan man utan risk ha mycket långa screeningintervall (5–10 år). För hälften av alla män räcker det med tre PSA-test under livet, föreslår Hans Lilja, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center.

Nya principer för behandling av kastrationsrefraktär prostatacancer

Kan prostatacancerscreening riskstratifieras? Ja, vid ASCO 2011 föreslogs att tre PSA-prov i livet kan räcka för de flesta män! Allt sedan mätning av prostataspecifikt antigen (PSA) föreslogs kunna detektera lokaliserad prostatacancer i mitten av 1980-talet har frågan om PSA-screening varit kontroversiell och det är få medicinska frågor som attraherat liknande medieintresse, debatt och förvirring.

Debatten nådde sin höjdpunkt under 2009 då den stora amerikanska studien PLCO inte visade någon effekt på överlevnad, då kontrollarmen var kontaminerad med mer än 50 procent screenade och andelen med PSA-förhöjning som biopserades bara var 30–40 procent.

Samtidigt publicerades den europeiska studien ERSPC som kunde visa en 20-procentig riskreduktion efter nio års uppföljning. Studien kritiserades av screeningmotståndare som påpekade att det var nödvändigt att behandla 48 screeningdetekterade män för att undvika en död i prostatacancer.

Detta påpekande följdes aldrig av de viktiga orden "efter nio års uppföljning" trots att behandling av män med mindre än tio års förväntad överlevnad inte rekommenderas (i själva verket är den genomsnittliga uppföljningen efter behandling betydligt kortare än nio år, då nio år är uppföljning efter rekrytering till screening).

När man i en uppföljande analys justerade för patientens följsamhet till be-

handlingen ökade riskreduktionen i ERSPC-studien till 31 procent. Crawford et al. publicerade i år en stratifiering av PLCO-data där yngre friska män visade sig få sänkt prostatacancerspecifik dödlighet av screening medan män med komorbiditet inte fick det.

STARKT GÖTEBORGSRESULTAT

Jonas Hugossons publicering i Lancet i höstas av 14-årsuppföljningen av Göteborgs screeningstudie rön-te inte samma medieintresse men uppmärksammades väl av expertisen. Här kunde man visa en 50-procentig riskreduktion och man behövde bara screena 293 män och behandla tolv för att förhindra en död.

Det finns många anledningar till dessa gynnsamma resultat. Männen var

ASCO 2011

ASCO 2011

ASCO 2011

ASCO

yngre (median 56 år), PSA-tröskeln för biopsi lägre, nästan alla med PSA-förhöjning biopsierades, det fanns nästan ingen screeningkontamination i kontrollarmen och slutligen, 14 års uppföljning är den längsta som hittills publicerats.

En annan styrka med Göteborgsmaterialet är att många patienter är i aktiv monitorering, vilket bevisar att screening kan sänka dödligheten utan att man behöver behandla alla patienter. Även om data både från USA och från Europa numera visar att screening av lämpligt valda män kan reducera prostatacancer-specifik mortalitet är vi alla överens om att screening leder till överdiagnostik och överbehandling av många män.

En möjlig strategi för att lindra de negativa effekterna är att ta reda på vilka män som behöver screening och vilka som kan låta bli (eller möjligen screenas en gång), eller med andra ord: Kan vi riskstratifiera PSA-screening?

Redan 2009 förändrade den amerikanska urologorganisationen AUA (American Urological Association) sina riktlinjer att innefatta ett test vid 40 års ålder. Dessa tidiga PSA-värden tror man är känsligare att förutspå utveckling av cancer, då man slipper påverkan av PSA-förhöjning orsakad av godartad förstoring. I våras publicerades data från Rotterdamdelen av ESRPC-studien av medarbetare till Fritz Schröder som gav ytterligare stöd till att enstaka PSA-tester kan separera män i hög- och lågriskgrupper.

80 procent (PSA under 3 ng/ml) kunde klassificeras som låg risk och 67 procent (PSA under 2 ng/ml) som mycket låg risk. Det fruktsamma samarbetet mellan Malmö och Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) har tagit fram nya intressanta argument för tesen att enstaka PSA-tester kan förutspå långtidsrisken för både sjuklighet och död i prostatacancer. Man utmanar den etablerade, men icke-evidensbaserade sedvanan att PSA-screening är något som ska ske årligen.

STOR MALMÖUNDERSÖKNING

Malmö förebyggande medicin (Malmö preventive project) är en kohortstudie som startade i början av 1970-talet som en undersökning av en medelålders befolkning i Malmö. Personer födda i Malmö och fortfarande bosatta i staden inviterades till en medicinsk undersökning med frågeformulär och blodprovstagning. Totalt deltog 22 444 män och 10 902 kvinnor under perioden 1974–1992. Under uppföljningen 2002–2006 återundersöktes 17 284 personer.

Professor Hans Lilja, som sedan några år arbetar vid Memorial Sloan-Kettering Cancer Center i New York, presenterade vid årets ASCO ytterligare ett arbete med utgångspunkt från denna Malmökohort. I höstas publicerade de det första arbetet i British Medical Journal där de undersökte data från en stor icke-PSA-screenad population. 1167 män lämnade blodprov 1981 när de var 60 år. Därefter följde man utfallet i svenska register upp till 85 års ålder.

De visade då att om man vid 60 års ålder har PSA under 1 ng/ml är risken att i framtiden dö av prostatacancer en-

dast 0,2 procent, och något ytterligare PSA-test senare i livet är knappast nödvändigt. I den aktuella studien undersökte man i stället åldersgrupperna 44–50 år och 51–55 år i en kohort av 12 090 män som lämnade blodprov 1974–86 och av dem 4 999 som gjorde om det sex år senare (abstrakt 4512).

Man fann att lågt PSA i 40–50 års ålder inte helt utesluter kliniskt prostatacancer senare i livet. Emellertid kan man med denna strategi postulera att det räcker med tre PSA-test i livet för 50 procent av alla män.

Man kan naturligtvis fråga sig vad vi då gör med den andra halvan av den manliga befolkningen. Vad man i själva verket åstadkommer är ju en sänkning av tröskelvärdet.

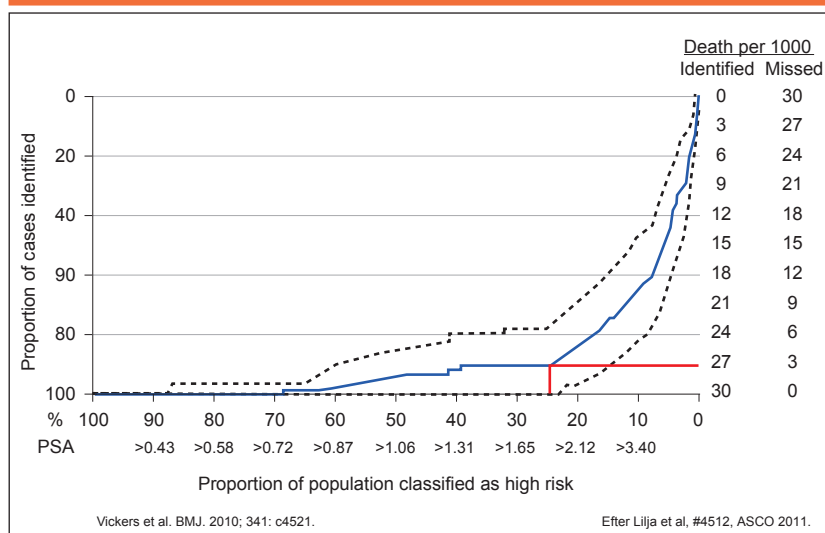
Leder inte detta till ökad oro för framtida cancer för en större del av populationen än tidigare? Det är ju knappast de med PSA under 1 ng/ml som fyller våra mottagningar (figur 1, 2).

FRAMSTEG VID CRPC-BEHANDLING

Den 20 augusti 2009 frigavs Abdelbaset Ali al-Megrahi, då 56 år, från Greenock-

RISK FÖR DÖD I PROSTATACANCER VID 60 ÅR

FIGUR 1 – RISK FÖR FRAMTIDA PROSTATACANCERDÖD VID OLIKA PSA-VÄRDEN VID 60 ÅR

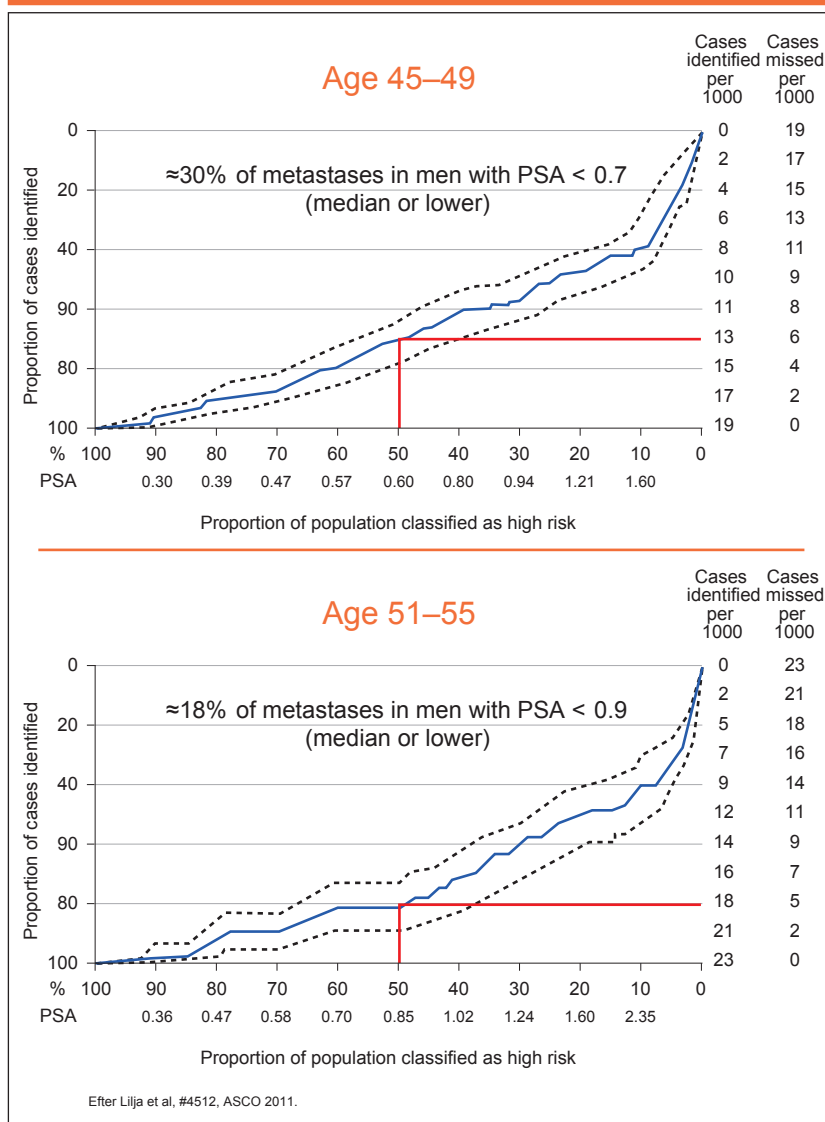


Figur 1. Risk för framtida död i prostatacancer vid olika PSA-värden, 60 år. Källa: Vickers et al. BMJ. 2010; 341; c4521, Lilja et al. abstrakt 4512, Asco 2011.

ASCO 2011

RISK FÖR METASTASERANDE PROSTATACANCER TIDIGT I LIVET

FIGUR 2 – RISK FÖR FRAMTIDA METASTASERANDE PROSTATACANCER VID OLIKA PSA-VÄRDEN TIDIGT I LIVET



Figur 2. Risk för framtida metastaserande prostatacancer vid olika PSA-värden tidigt i livet. Källa: Lilja et al. abstrakt 4512, Asco 2011.

fängelset i Skottland av humanitära skäl då han led av långt framskriden prostatacancer. En panel av medicinska experter hävdade att han knappast kunde leva mer än ytterligare tre månader.

al-Megrahi var en libysk underrättelseofficer och säkerhetschef på Libyan Arab Airlines och hittills den enda som

dömts för sprängningen av Pan Am flight 103 över Lockerbie 1988. När al-Megrahi landade på ett militärflygfält utanför Tripoli mottogs han som en hjälte av hurrande folkmassor och fördes därefter omedelbart till ett militärssjukhus och behandlades med docetaxel i treveckors cykler av libyska läkare, en

behandling som han uppenbarligen tackat nej till i Skottland.

Om al-Megrahi lever i dag är höljt i dunkel men han levde åtminstone vid årsskiftet 2010–2011, 17 månader efter frisläppandet.

Fallet kan illustrera det faktum att patienter med kastrationsrefraktär prostatacancer (CRPC) har betydligt bättre utsikter i dag jämfört med för några år sedan. Bara under året som gått sedan förra ASCO har det skett remarkabla händelser och framsteg inom området. Sipuleucel-T, cabazitaxel och denosumab godkändes av den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA för klinisk användning under hösten 2010. Dessutom, efter positiva resultat i interimsanalys av en fas III-studie, fick även abirateron FDA-godkännande i april 2011.

Detta förefaller dock bara vara början då flera nya systemiska terapiprinciper är under klinisk prövning inkluderande androgenreceptoraktivering, cellapoptos, angiogenes, cellsignalvägar, skelettmetastaser och immunterapier. Pågående och planerade studier av en rad läkemedel i andra stadier av prostatacancer, som singelbehandling eller i kombination, fortsätter driva utvecklingen framåt (tabell 1).

Vid ASCO förra året presenterades TROPIC-studien där cabazitaxel visade sig vara det första läkemedlet med bevisad effekt hos patienter som progredierade trots docetaxelbehandling. Trots betydande och allvarlig toxicitet fick cabazitaxel "fast-track"-godkännande av FDA och är tills vidare standardbehandling för denna patientgrupp.

Då det nu finns två cytotoxiska terapier med bevisad effekt planeras en fas III-studie för att jämföra docetaxel och cabazitaxel i första linjens behandling. Även om cabazitaxel ger överlevnadsvinster efter docetaxel gör det detta till priset av betydande cytotoxiska biverkningar och användning av abirateron i denna population kan ge betydande fördelar avseende tolerabilitet. Abirateron, en peroral CYP17A-hämmare som påverkar den lokala androgenproduktionen

ASCO 2011

ASCO 2011

ASCO 2011

NY SYSTEMISK BEHANDLING VID KASTRATIONSREFRAKTÄR PROSTATACANCER (CRPC)

TABELL 1 – NY SYSTEMISK BEHANDLING VID KASTRATIONSREFRAKTÄR PROSTATACANCER (CRPC)						
Läkemedel	Klass	Population	Komparator arm	Effekt	Biverkningar	Framtidsutsikter
Cabazitaxel + prednisolon	Mikrotubuli-stabilisering	CRPC, efter docetaxel	Mitoxantron + prednisolon	15,1 vs 12,7 m överlevnad	Neutropen feber 8 %, diarré 47 %	1:a linjens behandling?
Abirateron + prednisolon	CYP17 inhibition	CRPC, efter docetaxel	Placebo + prednisolon	14,8 vs 10,9 m överlevnad	Mineralkortikoid-ökning: ödem 31 %, hypokalemi 17 %	Fas III studie vid kemo-naiv CRPC färdig
Denosumab	Monoklonal ak mot RANK-ligand	CRPC skelett-metastaser	Zoledronsyra	Tid till SRE 20,7 m vs 17,1 m	Hypokalcemi 17 %, osteonekros käke 2,3 %	Prevention av skelett-metastaser?
Sipuleucel-T	Autolog cellulär immunterapi	Asymtomatisk CRPC	Placebo	25,8 vs 21,7 m överlevnad	Myalgi, feber, trötthet	Tidigare i sjukdoms-processen?

Tabell 1. Förkortningar: CRPC, kastrationsrefraktär prostatacancer; m, månader; RANK, receptor activator of nuclear factor- κ B; SRE, skeletal-related event.

i tumörvävnad har studerats i både post-docetaxel och kemo-naiva patienter.

BANBRYTANDE RESULTAT

I postdocetaxelstudien sågs en förbättrad total överlevnad jämfört med placebo (14,8 jämfört med 10,9 månader). Detta resultat är banbrytande då det validerar de prekliniska data som talar för att män med prostatacancer i sekundärprogress inte är hormonrefraktära utan att cancer fortsätter att påverkas av androgener.

Den kemo-naiva studien har avslutat sin rekrytering och resultat väntas så småningom. Om nu överlevnadsvinster kan visas för abirateron även hos kemo-naiva patienter är det troligt att abirateron framför allt kommer att användas i första linjens behandling.

Denosumab är en monoklonal antikropp mot RANKL-systemet som reglerar osteoklastfunktionen. I en fas III-studie med 1 900 patienter med skelettmetastaserande prostatacancer visade sig denosumab 120 mg subkutan en gång i månaden vara överlägset zoledronsyra när det gäller att förlänga tiden till skelettrelaterade händelser (SRE; 21 månader jämfört med 17 månader). Det återstår att se hur stor den framtida användningen av denosumab blir vid prostatacancer.

Patentet på Zometa går ut 2012 och man får då värdera om effekterna kan

vara värt den stora förväntade prisskillnaden. Det pågår fas III-studier för att utvärdera om denosumab kan fördröja uppkomsten av skelettmetastaser. Om dessa studier utfaller positivt och det visar sig att tidig behandling kan påverka sjukdomsprogressen kan det påverka morbiditet och livskvalitet för ett stort antal patienter.

Sipuleucel-T (Provenge) är en immunterapi som verkar tolereras väl och som visat signifikant ökad överlevnad i en population med asymtomatisk CRPC. Behandlingen pågår under cirka en månad. Först samlar man blod från patienten och extraherar vita blodkroppar varpå mononukleära celler separeras och sipuleucel-T framställs. Tre till fyra dagar därefter kan patienten få sitt första "vaccin" vilket upprepas ytterligare två gånger inom loppet av cirka en månad.

Det som är svårt att begripa är att man inte ser någon effekt på tumörprogression och ändå en ökad total överlevnad. Det har därför riktats misstankar att det i studien inkommerats någon omätbar prognostisk variabel som fördelat sig obalanserat mellan studiegrupperna.

Kontroversiellt är också den höga kostnaden, 600 000 kronor, och att det amerikanska sjukförsäkringssystemet Medicare tar mycket lång tid på sig att

bedöma om de ger kostnadstäckning till den enskilda patienten. På grund av begränsad och komplicerad tillverkningsprocess kommer endast 2 000 patienter att kunna behandlas första året (tabell 2).

Den optimala sekventiella behandlingen av de tillgängliga läkemedlen är ännu okänd och möjligen kan validerade biomarkörer förbättra resultaten. Med denna exponentiellt växande terapiarsenal kommer sannolikt individualiserade regimer att utvecklas för olika patientpopulationer.

En liten fas II-studie med överraskande och anmärkningsvärda resultat presenterades vid årets konferens. Maha Hussain från Ann Arbor presenterade effekter av cabozantinib, en ganska selektiv peroral tyrosinkinashämmare där prekliniska data tidigare hade visat möjlig effekt vid prostatacancer. Cabozantinib testades på både kemo-naiva och docetaxelbehandlade patienter med metastaserande kastrationsrefraktär prostatacancer (abstrakt 4516).

Randomiseringen stoppades vid 171 patienter och studien avblindades på grund av tidiga remarkabla kliniska effekter i form av smärtpalliation och förbättrade skelettscintigrafier. De smärtpallierande effekterna (70 procent av patienterna) ligger på en betydligt högre nivå än de man historiskt sett vid exem-

pelvis docetaxelstudier. Om nu denna smärtlindring, som i andra studier korrelerat med total överlevnad, kan översättas även till överlevnad väntar spännande resultat från den fas III-studie efter docetaxelbehandling som pågår (figur 3).

PSA OCH ANDRA BIOMARKÖRER

I vissa, men inte i alla stadier av prostatacancersjukdomen är PSA-kinetik en oberoende prediktor för progression och överlevnad. I den icke-diagnosticerade eller obehandlade patienten finns det inga bevis för att PSA-kinetik ger någon information vid sidan om enbart PSA-värdet, sannolikt på grund av närvaro av en intakt prostatakörtel och påföljande naturliga fluktuationer i PSA-nivåer.

Av samma anledning verkar inte PSA-kinetik vara tillförlitligt för att förutsäga klinisk progression vid aktiv monitorering av lågrisk prostatacancer. Störst nytta av PSA-kinetik förefaller vi ha för att förutsäga prognosen efter genomförd primärbehandling. Den mesta kunskapen i denna fråga kommer från studier av den stora Johns Hopkins-kohorten, där man sedan 1990-talet studerat naturalförloppet vid PSA-recidiv efter prostatektomi.

På en educational session presenterades 2011 års uppdatering av detta berömda material. Femtio procent av patienterna med PSA-dubblingstid under 3 månader har metastaserande sjukdom efter ett år. Femtio procent av patienterna med PSA-dubblingstid under 9 månader har metastaserande sjukdom efter fyra år. Till detta kommer ett flertal studier som visat att tidig hormonbehandling vid PSA-recidiv kan påverka dödlighet i prostatacancer om PSA-dubblingstiden är kortare än 12 månader.

I gruppen med PSA-dubblingstid över 12 månader tycks det inte vara någon skillnad i dödlighet mellan tidig och fördröjd insatt hormonbehandling. Vid behandling av kastrationsrefraktär prostatacancer används PSA-kinetik som prediktor för utfall och den inkorporeras ofta i designen av kliniska studier.

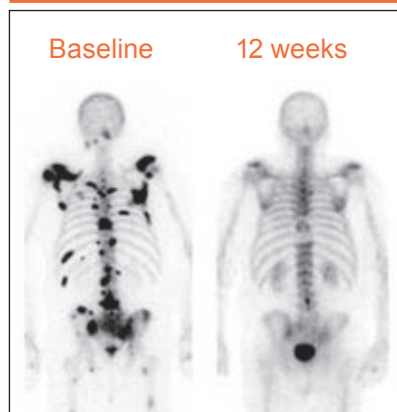
KASTRATIONSREFRAKTÄR PROSTATACANCER (CRPC) 2011

TABELL 2 – KASTRATIONSREFRAKTÄR PROSTATACANCER (CRPC) 2011				
	Icke-metastaserande	Metastaserande med minimala symtom	Metastaserande First line	Metastaserande Second line
IDAG:	???	Sipuleucel-T Zoledronsyra Denosumab	Docetaxel Zoledronsyra Denosumab	Cabazitaxel Abirateron Zoledronsyra Denosumab
I FRAMTIDEN:	AR-riktade läkemedel Denosumab	Abirateron MDV3100 AR-riktade läkemedel Immunterapi	Docetaxel + X Cabazitaxel	MDV3100 AR-riktade läkemedel Immunterapi

Tabell 2.

"TOO GOOD TO BE TRUE?"

FIGUR 3 – "TOO GOOD TO BE TRUE?"



Figur 3. Effekter av cabozantinib vid metastaserande kastrationsrefraktär prostatacancer (CRPC). Källa: Hussain et al #4516, ASCO 2011. "En äkta tumöreffekt eller kliniskt betydelslös kosmetisk effekt?"

PSA är emellertid inte helt tillförlitlig vid utvärdering av behandling. Det är vanligt att använda nedgång i PSA 30–50 procent som indikator på terapi-svar men detta är inte ett bevisat surrogatmått för överlevnad. Dessutom har en liten andel av män med metastaserande sjukdom en cancer som inte producerar PSA.

Är en nedgång i cirkulerande tumörceller (CTCs) ett äkta surrogatmått för överlevnad vid metastaserande prostatacancer? Ja, mycket talar för det. Använd-

ningen av cirkulerande tumörceller med den kommersiellt tillgängliga och FDA-godkända cell search-metoden blir allt vanligare vid kliniska prövningar med patienter med metastaserande prostatacancer.

Förhoppningen är att man med cirkulerande tumörceller ska hitta ett bättre surrogat-sutmål för överlevnad i kliniska studier då progressionsfri överlevnad (PFS) och overall respons rate (ORR) korrelerar dåligt med total överlevnad. RESIST-kriterierna fångar inte tumörbörda i skelettet och PSA-nedgång är heller inte tillförlitligt.

I en "late-breaking" presentation (abstrakt LBA 4517) visade Howard Scher från Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de uppdaterade data från studien med abirateron efter docetaxel som efter interimanalys tidigare i år ledde till FDA-godkännande.

I detta arbete studerade man även prospektivt om cirkulerande tumörceller är ett tillförlitligt surrogatmått för överlevnad. Både CTCs före och förändring av CTCs under behandling visade sig vara en mycket stark prediktor för överlevnad medan PSA inte var det.

Nästa steg är att ta reda på om cirkulerande tumörceller kan styra valet av behandling för den enskilda patienten.

PROSTATACANCER HOS ÄLDRE MÄN

Trots att det är allmänt känt att majoriteten av all cancer drabbar oss efter 65

multiferon[®]

multi subtyp leukocyt interferon-alfa

Multiferon spelar på flera strängar



MULTIFERON[®] innehåller 6 subtyper¹

Interferon-alfa som produceras naturligt av den mänskliga organismen innehåller många olika subtyper. Kunskaperna om de olika subtypernas effekter och roll i immunförsvaret har ökat väsentligt de senaste åren².

MULTIFERON[®] är framställt av humana leukocyter och innehåller 6 subtyper av interferon-alfa, som var och en har visats ha olika egenskaper och biologiska effekter^{1,2}.

När antikroppar bildas av kroppens immunförvar mot ett icke-humant interferon så kan den kliniska

effekten av interferonbehandlingen förloras. Utveckling av neutraliserande antikroppar har inte påvisats i samband med Multiferonbehandling³.

Godkända indikationer¹:

Behandling av patienter, som initialt svarat på behandling med rekombinant interferon-alfa men uppvisar terapisvikt, sannolikt orsakad av neutraliserande antikroppar.

Adjuvant behandling av högriskpatienter med kutant melanom, stadium IIB-III, efter initialt 2 cykler av dacarbazin (DTIC).

 **sobi**
SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM

112 76 Stockholm, Tfn 08-697 20 00
www.sobi.com

Multiferon[®] (L03A B01), Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 3 milj. IE. RX, F; Multiferon[®], Injektionsvätska, lösning 6 mil IE/ml, RX, EF. Senaste översynen av SPC 2009-11-10. För mer fullständig information om priser och förpackningsstorlekar se www.fass.se.

Referenser: 1. SPC för Multiferon. 2. Yamamoto S et al. Hepatology Research 24 (2002) p. 99-106. 3. Ruuth et al. AntiCancer Research 27:2109-2114 (2007).

års ålder och att denna population växer exponentiellt, saknas det fortfarande i stor utsträckning cancerstudier som inkluderar geriatrika patienter. Traditionellt har cancer studerats i kliniska studier med friska yngre patienter, vilket lett till att vi nu saknar data att behandla äldre patienter på ett evidensbaserat sätt.

Tyvärr har vi inte förrän på senare år uppmärksammat att det saknas både basal fysiologisk och klinisk kunskap relaterat till cancer hos äldre, trots det snabbt ökande antalet patienter i denna åldersgrupp. Vi behöver bättre studera biologin vid cancer och åldrande men också ta hänsyn till kliniska faktorer som komorbiditet, funktionshinder och geriatrika syndrom.

Vid ASCO 2011 fokuserade flera specialsessioner på hur cancervården måste förändras i en åldrande befolkning. Vid en genomtänkt educational session som leddes av Anthony D'Amico från Dana Farber Cancer Institute, Harvard gick man igenom ett antal aktuella frågeställningar som de flesta som sysslar med urologisk cancer nästan dagligen ställs inför.

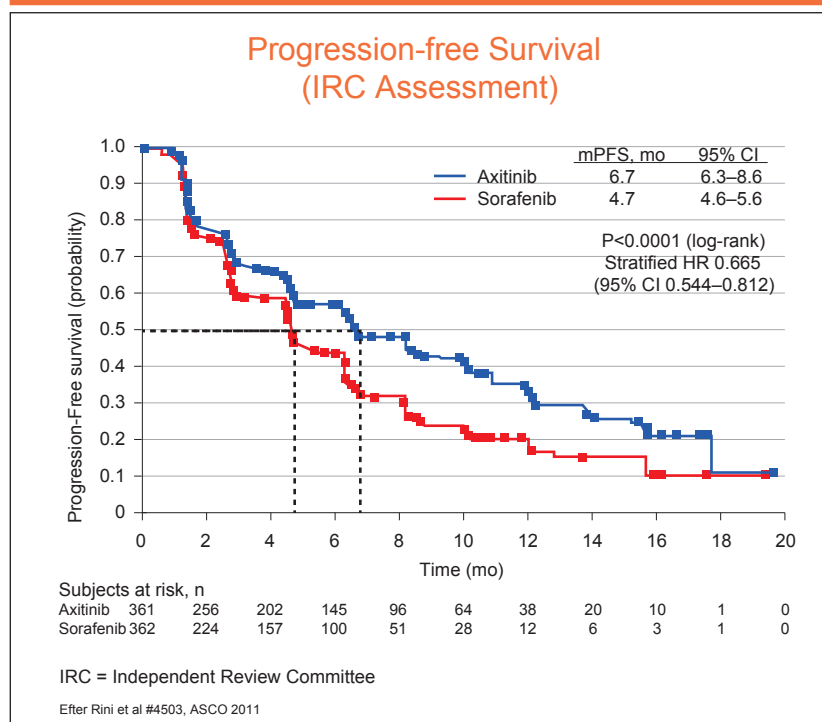
En sådan fråga är exempelvis PSA-tester hos äldre symptomfria män. Att utbredd screening av prostatacancer i en äldre population leder till monumental överdiagnostik är alla överens om. I alla förekommande riktlinjer är det mer eller mindre formulerat att det är rimligt att individualisera prostatacancerscreening efter patientens förväntade återstående livslängd, oavsett kronologisk ålder.

Hur kan man då bestämma det? Det finns en del verktyg för detta men validiteten är oklar. Ett minimum är att uppskatta komorbiditet, funktionellt och kognitivt status. Man bör också ta hänsyn till riskfaktorer som ras/etnicitet, och anamnes för ärftlighet. Om man har en förväntad överlevnad över tio år kan även äldre män ha nytta av screening, diagnos och behandling av prostatacancer.

I Sverige är den ålder i vilken hälften av alla män lever över tio år till kontinu-

PROGRESSIONSFRI ÖVERLEVAD, AXISSTUDIEN

FIGUR 4 – PFS EFTER BEHANDLING MED AXITINIB OCH SORAFENIB I ANDRA LINJENS BEHANDLING VID METASTASERANDE NJURCANCER



Figur 4. Progressionsfri överlevnad efter behandling med axitinib och sorafenib i andra linjens behandling vid metastaserande njurcancer.

Källa: Rini et al. abstrakt 4503, Asco 2011

erligt stigande och år 2011 uppe i 76,5 år. Med detta resonemang skulle även vi kunna överväga att kontrollera PSA hos utvalda 80-åringar!

Det finns ännu inte några invändningsfria data som bevisar nyttan av aggressiv behandling av äldre men om man gör postrandomiseringsanalyser av genomförda studier så har man åtminstone nivå 2-evidens på att äldre män vid god hälsa och med diagnostiserad högrisk prostatacancer har nytta av kurativt syftande behandling i form av strålbehandling kombinerat med hormonbehandling.

Slutsatsen är naturligtvis att det är angeläget att i framtiden utföra studier där patienter stratifieras före randomisering med hjälp av validerad uppskatt-

ning av komorbiditet. I dag är PSA-recidiv allmänt förekommande även i en äldre population. Det finns ingen säker kunskap men vi tenderar att behandla högriskpatienter med kort PSA-dubblingstid och Gleasonscore 8–10. Idealiskt vore att inkludera äldre män vid god hälsa i randomiserade studier för att kunna optimera behandlingen av denna vanliga förekomst.

METASTASERANDE NJURCANCER

Brian Rini från Cleveland Clinic presenterade resultaten från AXIS-studien, en fas III-studie där man studerat den nya selektiva VEGF-hämmaren axitinib jämfört med sorafenib som andra linjens behandling vid metastaserande njurcancer (abstrakt 4503). PFS förbättrades (6,7

ASCO 2011

ASCO 2011

ASCO 2011

jämfört med 4,7 månader) och även ORR var bättre efter axitinib (19,4 procent jämfört med 9,4).

Det riktades dock kritik mot designen av studien. Nästan hela effekten på PFS var vid axitinibbehandling efter cytoterapi och axitinib hade endast begränsad effekt vid behandling efter sunitinib. Det uttrycktes tveksamheter om vi verkligen behöver ytterligare tyrosinkinashämmare i andra linjens behandling efter tyrosinkinashämmare?

Hade det inte varit bättre att pröva axitinib som första linjen jämfört med sunitinib? Möjligen ville inte Pfizer konkurrera med sin egen storsäljare på samma indikation?

Vi kan konstatera att axitinib tolereras väl och har signifikant effekt, men är kanske lite tveksam som behandling efter annan VEGF-hämmare (figur 4).

Effekten av tumörbromsande läkemedel bedöms ofta efter deras förmåga att reducera storleken på tumörer. Objektiva kriterier för tumörkrympning utvecklades först för mammarcancer och dessa antogs av WHO som standard för att mäta effekt av cancerbehandling.

De mera moderna RESIST-kriterierna är än mer förenklade och standardiserade. Trots att tumörrespons numera är ett populärt resultatmått i både kliniska studier och praxis är det många som tvivlar på att det är ett trovärdigt sätt att mäta behandlingseffekt när det gäller njurcancer. Patienterna förväntar sig att behandlingen antingen får dem att må bättre eller att leva längre, och det är inte säkert att tumörrespons är ett tillförlitligt surrogat.

Många patienter som erhåller förlängd överlevnad av njurcancerbehandling har ingen signifikant reduktion av tumörbördan. Det gäller speciellt för målriktade läkemedel vars gynnsamma effekt snarare verkar vara stabiliserande än krympande. Även om det ännu inte finns några konklusiva studier tycks det vara så att de målriktade läkemedel vi har tillgång till i dag har begränsade effekter när de används neoadjuvant i syf-

te att preoperativt krympa en icke resektabel primärtumör.

Det är önskvärt att både neoadjuvant och adjuvant behandling vid icke-metastaserad sjukdom sker inom ramen för kliniska studier, då det hittills inte finns några data som rättfärdigar en sådan användning. Ett visst hopp för framtiden är att de nya selektiva VEGFR-hämmarna (axitinib, cediranib, tivozanib) i preliminära studier tycks ha större tumörkryppande effekt och åtminstone ha potential att åstadkomma downstaging av primärtumörer. Det är då möjligt att vi så småningom även vid njurcancerbehandling kommer att se ökad integrering mellan kirurgi och målriktad terapi.

MARKÖRER KLARCELLIG NJURCANCER

Det finns ett flertal olika potentiella biomarkörer vid klarcellig njurcancer, vilka möjligen kan förutsäga recidivrisk, prognos och behandlingssvar men ingen är hittills tillräckligt validerad och ingen är ännu i närheten av FDA-godkännande för rutinmässig klinisk användning. Man har fokuserat på VHL/HIF-systemet (VHL = von Hippel-Lindaugenen; HIF = hypoxia inducible factor) där stora möjligheter att hitta markörer finns. mTOR-relaterade markörer kanske kan prediktera behandlingssvar. Genetisk polymorfism (SNPs) kanske kan prediktera recidiv vid lokaliserad njurcancer (abstrakt 4506).

Även funktionella fysiologiska markörer har uppmärksammats. I flera studier har man sett att patienter som under målriktad behandling utvecklar hypertoni visar både längre sjukdomsspecifik och total överlevnad. Hypertoni under behandling verkar vara en klassseffekt vid behandling med samtliga VEGF-hämmare. Dessutom har hypertoni hos patienten redan före behandling visat sig vara prognostiskt gynnsamt, genom att det indikerar att det kan finnas någon inneboende faktor hos patienten som gynnar behandlingssvaret.

Trots att det nu finns sju läkemedel med nivå 1-evidens vid behandling av

metastaserande njurcancer finns det fortfarande inga jämförande studier och valet av behandling är tämligen empiriskt. Teoretiskt är kombinationsbehandling en tilltalande tanke då man genom att blockera olika signalvägar eller olika cellpopulationer i tumören kan erhålla cytotoxisk effekt och potentiell bot.

Emellertid har de studier som hittills genomförts med ett otal kombinationer antingen uppvisat för hög toxicitet eller utebliven effekt. Den enda kombinationsbehandling som används i dag, bevacizumab plus interferon (IFN), testades ju enbart mot interferon vid registreringsstudien och man frågar sig om verkligen interferon har något ytterligare att ge jämfört med bevacizumab enbart?

Dock kan tanken på framtida nya kombinationsbehandlingar nog ännu inte helt avfärdas, resultat från många pågående studier väntar. Sekventiell behandling kanske inte är lika intellektuellt tilltalande men det är denna strategi som reflekterar klinisk praxis i dag. Flera studier har visat signifikanta effekter och acceptabel toxicitet (abstrakter 4503, 4504). Den ideala sekvensen vid behandling av metastaserande njurcancer är fortfarande okänd och sannolikt olika för olika patienter. Vilket läkemedel man väljer spelar i dag troligen mindre roll för överlevnaden än patienternas förmåga att tolerera flera sekventiella behandlingar.

HELA ELLER HALVA NJUREN BORT?

Det var många år sedan den typiska njurcancerpatienten presenterade sig med tresiffrig sänka, makroskopisk hematuri, flanksmärta och palpabel resistens, symptom som orsakas av stora njurtumörer som infiltrerar Gerotas fascia och ibland även omgivande organ. Det var under denna era som Charles Robson utvecklade och standardiserade den radikala nefrektomin, den behandling som i många årtionden var dominerande.

Sedan dess har en snabb utveckling av lättillgänglig och frikostigt använ-

Urologisk cancer

dande av tvärsnittsbilddiagnostik i befolkningen ökat de accidentella fynden och därpå följande kirurgiska behandlingar av små asymtomatiska njurtumörer. Principen att spara njurparenkym vid kirurgi började först tillämpas hos patienter med anatomiska eller funktionella singelnjurar i syfte att undvika postoperativt dialysbehov. Initialt var det en kontroversiell metod då det fanns en stor rädsla för otillräcklig cancerkontroll.

De senaste åren har man emellertid sett ökad tillämpning av nefronsparande kirurgi även vid frisk kontralateral njure, en utveckling som har föregåtts av klinisk forskning där inga skillnader i onkologiskt utfall kunde ses mellan partiell nefrektomi och radikal nefrektomi vid stadium T1-tumörer (mindre än 7 cm).

Den drivande faktorn bakom en utveckling mot nefronsparande kirurgi är iakttagelsen att kronisk njursvikt kan vara ett framtida hälsoproblem efter njurcancerkirurgi. Ett flertal studier visar till och med ökad total överlevnad för partiell nefrektomi jämfört med radikal nefrektomi.

Dock har många av dessa studier kritiserats då de varit retrospektiva singelinstitutionsstudier med urvalsskevhet (selection bias) som begränsar utvärdering av orsakssamband. Trots att nivå 1-evidens saknas har både den amerikanska urologorganisationen AUA (American Urology Association) och den europeiska EAU (European Association of Urology) i nyligen uppdaterade riktlinjer rekommenderat nefronsparande kirurgi vid njurcancer upp till 7 cm diameter "när det är tekniskt möjligt".

När nu den första prospektiva, randomiserade studien som jämförde partiell med radikal nefrektomi vid upp till fem cm stora njurtumörer med frisk kontralateral njure (EORTC30904; Van Poppel et al. Eur Urol 2011;59: 543) nyligen publicerades blev resultaten nästan en smula besvärande.

Visserligen konfirmerade studien tidigare fynd att partiell nefrektomi är sä-

kert ur onkologiskt perspektiv, däremot gav den inget stöd till uppfattningen att partiell nefrektomi skyddar mot framtida njursvikt och icke-cancerrelaterad mortalitet. Det var snarare en tendens till mindre mortalitet i den radikalt nefrektomerade gruppen.

Man har försökt förklara detta med att studien var designad för 1 300 patienter men bara 541 rekryterades och att det saknas statistisk kraft att detektera signifikanta skillnader. Inte desto mindre, den väcker tanken att uppfattningen att radikal nefrektomi kan försämrade överlevnaden kan vara felaktig och illustrerar principen att randomiserad utvärdering bör göras före etablerande av klinisk praxis och författandet av riktlinjer, inte efter.

Åtminstone bör resultaten av EORTC30904 vara en tröst till alla våra njurdonatorer som vi traditionellt försäkrat att risken för framtida njursvikt torde vara minimal. Med största sannolikhet kan man anta att nefronförlust har olika betydelse hos de individuella patienterna. Renal reservkapacitet är förmodligen en kontinuerlig variabel och låter sig knappast beskrivas med en förklarande ekvation.

I avvaktan på säker kunskap bör vi fortsätta att överväga nefronsparande kirurgi och väga samman onkologiska och njurfunktionella målsättningar, interkurrent sjukdom, patientönskemål och tillgänglig teknologi i varje enskilt fall. Hos varje patient måste man sträva att finna en balans mellan cancerkontroll, morbiditet och bevarande av njurfunktion.

AKTIV MONITORERING

Aktiv monitorering av små njurtumörer är inte någon ny princip men de senaste åren har den ökande incidensen av accidentellt upptäckta små asymtomatiska njurtumörer i en åldrad befolkning kombinerat med förbättrad kunskap om det godartade naturalförloppet i majoriteten av fallen ökat intresset i denna princip.

I Nordamerika och Europa i dag utgör de 60–70 procent av njurtumörerna jämfört med 7–13 procent på 70-talet. Strategin har mycket gemensamt med monitorering av lågrisk prostatacancer. Likheter som kan nämnas är existerande överbehandling, frånvaro av ett definierat protokoll, okänd effekt på överlevnad och inga strikta inklusionskriterier för lämpliga patienter.

Det finns emellertid även stora skillnader. Monitorering av njurtumörer sker oftast helt utan de prognostiska indikatorer som finns: tumörgrad, histologisk subtyp och p-stadium, medan monitorering av prostatacancer baseras på tumörgrad, kliniskt stadium och PSA. Den största skillnaden är också att vid prostatacancer finns en effektiv salvagebehandling i form av hormonbehandling om patienten råkar hamna utanför det terapeutiska fönstret, medan fördröjning av behandlingen hos äldre/sjukare patienter till man ser en progressiv sjukdom bara leder till en försämrad situation med en ännu äldre och mera medicinskt suboptimal patient.

Inför framtiden får man hoppas att små njurtumörer och lågrisk prostatacancer endast har en gemensam beröringspunkt vad gäller aktiv monitorering och att vi inte hamnar i en screeningdebatt. Detta skulle generera övermåttigt stora patientvolymen i behov av rådgivning och beslut.

Med nuvarande kunskapsnivå kan aktiv monitorering övervägas hos selekterade patienter efter noggrann analys av förväntad livslängd, interkurrent sjukdom och tumörstorlek. Sannolikt bör man även överväga tumörbiopsi även om denna har dåligt prediktionsvärde vid små tumörstorlekar. Om däremot patienten har lång förväntad återstående livslängd måste även en liten solid njurtumör betraktas som malign tills motsatsen är bevisad, och kirurgisk excision är standardbehandling år 2011.

MAGNUS FOVAEUS, ÖVERLÄKARE, UROLOGSEKTINEN, KIRURGKLINIKEN BLEKINGESJUKHUSET, KARLSKRONA

ASCO 2011

ASCO 2011

ASCO 2011

Tumörer har olika egenskaper och beteenden som behöver en specifik behandling.

Vår vision för Sverige är att:

- Alla cancerpatienter får en individanpassad, evidensbaserad behandling
- Många fler cancerformer är botbara/kroniska sjukdomar
- Sverige är världsledande i utvecklingen av cancerbehandling, ett "Center of Excellence"

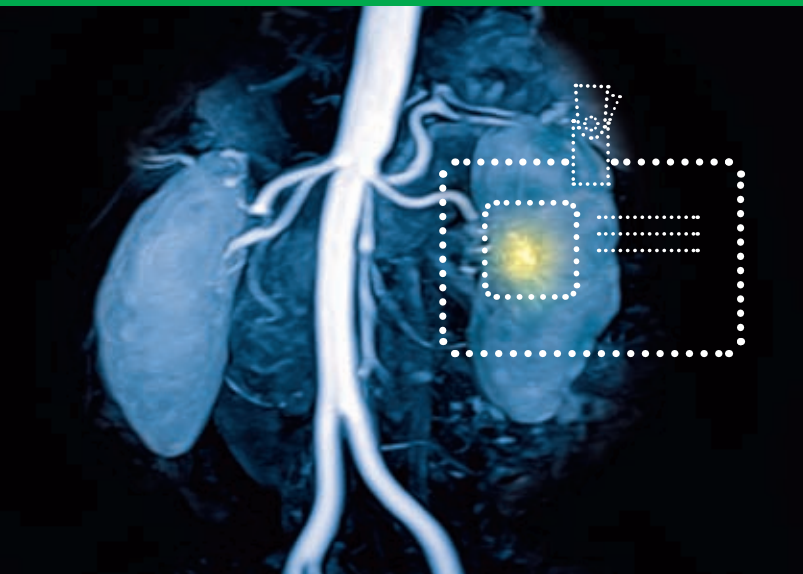


Vårt fokus är att översätta potentialen i våra läkemedel till bästa nytta för dem som behöver det.

För att nå målet; rätt läkemedel vid rätt tid för din patient, vill vi fortsätta utveckla:

- Kunskapsöverföringen från forskning till klinik
- Individualiserad vård med patienten i centrum
- Strukturerad behandlingsuppföljning

Tillsammans kan vi göra det möjligt.



AROMASIN®
exemestan tabletter

SUTENT®
sunitinibmalat

TORISEL™
(temsirolimus) injection

CAMPTO®
irinotecan



Aromasin® (exemestan) 25 mg tablett. Indikation: Aromasin är indicerat för adjuvant behandling av postmenopausala kvinnor med tidig östrogenreceptorpositiv bröstcancer efter 2-3 års initial adjuvant tamoxifenbehandling. Aromasin är indicerat för behandling av avancerad bröstcancer hos kvinnor i naturligt eller inducerat postmenopausalt tillstånd med sjukdomsprogress efter anti-östrogen behandling. Effekt har ej visats hos patienter med negativ status beträffande östrogenreceptorer. Förpackningar: Tablett 25 mg, 30 respektive 100 tabletter; Pris: 30 styck blister, 1324,50 kr; 100 styck blister, 3994,50 kr Datum för översyn av produktresumén var 2008-12-10. För mer information se www.fass.se; <http://www.fass.se>.

Sutent® (sunitinibmalat), Rx. Ingår i läkemedelsförmåerna. 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 terapivikt med imatinibmesylat på grund av resistens eller intolerans". Neuroendokrina tumörer i pankreas (pNET) SUTENT är indicerat för behandling av inoperabla eller metastaserade, väl differentierade, progredierande, neuroendokrina tumörer i pankreas hos vuxna. Erfarenheten från SUTENT som första linjens behandling vid pNET är begränsad. Förpackningar: 12,5 mg kapslar 30 st/blister 28 st, 25 mg kapslar 30 st/blister 28 st, 50 mg kapslar 30 st/blister 28 st. För mer information se www.fass.se. Februari 2011.

Torisel® (temsirolimus) L01XE09EF, Rx-läkemedel utanför subventionssystemet, Koncentrat och spädningsvätska till infusionsvätska, lösning 25 mg/ml Indikation: Torisel är indicerat som första linjens behandling av patienter med avancerad njurcancer (RCC) som har minst tre av sex prognostiska riskfaktorer. Torisel är indicerat för behandling av vuxna patienter vid återfall och/eller refraktärt mantelcellslymfom. Varningar och försiktighet: Incidensen och svårhetsgraden av biverkningar är dosberoende. Patienter som får en startdos på 175 mg i veckan vid behandling av mantelcellslymfom (MCL) måste observeras noga för att beslut om dosminskningar/uppskjutande av dosen skall kunna tas. Dosering: Torisel måste administreras under överinseende av läkare med erfarenhet av användning av cancerläkemedel. Injektionsflaskan med Torisel koncentrat skall först spädas med 1,8 ml spädningsvätska uppdragen ur den levererade injektionsflaskan för att uppnå temsirolimus koncentrationen 10 mg/ml. Dra upp den erforderliga mängden av blandningen temsirolimus-spädningsvätska (10 mg/ml) och injicera sedan snabbt i natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvätska, lösning. För instruktioner om beredning och för att säkerställa korrekt dosering, se avsnitt Hantering, hållbarhet och förvaring. Senaste översyn av produktresumén: 2011-03-03 För senaste version av produktresumé: www.fass.se.

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 irinotekanninnehållande 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.

OTH110401PSE04



Årets möte innehöll många presentationer om HER2-positiv bröstcancer. En av utmaningarna är att kombinera olika målriktade läkemedel mot HER2 för att på så sätt få bättre effekt. Vid neoadjuvant behandling får man snabbt svar på om respons föreligger, därav mycket fokus på neoadjuvant terapi. Utmaningen för hormonreceptorposi-

tiv bröstcancer är till en del konsten att få patienterna att ta den rekommenderade medicinen. Allt fler studier visar att många inte tar sina tabletter och att följsamheten minskar med åren. Den trippelnegativa bröstcancer är problembarnet. Tidigare rapporter om PARP-hämmarnas goda effekt gäller i huvudsak de BRCA-muterade trippelnegativa tumörerna och verkar inte fungera på övriga trippelnegativa tumörer. Flera presentationer visade på effekt av bevacizumab men ännu inget som visar förlängd överlevnad.

Strålning av regionala lymfkörtlar lönande vid bröstcancer

• Resultaten från NCIC CTG MAP.3-studien (The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group) presenterades av Paul Goss, Massachusetts General Hospital, Boston, USA (abstrakt 504). MAP.3 är en dubbelblind placebo-kontrollerad fas III-studie där hälften av de ingående friska kvinnorna fått exemestan och hälften placebo i syfte att minska risken för insjuknande i bröstcancer.

Man vet från tidigare studier att både tamoxifen och raloxifen minskar bröstcancerincidensen hos friska kvinnor med ökad risk för bröstcancer med cirka 38 procent. Bägge är godkända i USA på denna indikation. Eftersom aromatas-

hämmare är överlägset tamoxifen i behandling av etablerad bröstcancer ville man testa dess preventiva förmåga. Man valde just exemestan eftersom den ger mindre benmineralförlust än övriga aromatashämmare.

4 560 postmenopausala kvinnor med förhöjd bröstcancerrisk (Gail score högre än 1,66) ingick i studien som pågick 2004–2010. Primärt mål var incidens av invasiv bröstcancer.

Kvinnorna följdes med mammografier efter sex månader, tolv månader och därefter årligen. Resultaten visade på god effekt av exemestan som reducerade incidensen av invasiv bröstcancer med 65 procent, från 0,55 procent till 0,19 pro-

cent. Incidensen av duktal cancer in situ, atypisk lobulär och lobulär cancer in situ minskade också (figur 1).

Toxiciteten var lägre än förväntat avseende frakturer, självrapporterad osteoporos, kardiovaskulär sjukdom och sekundära tumörer. Exemestangruppen hade 10 procent mer vasomotoriska symptom och 5 procent mer sexuella problem jämfört med placebogruppen. Följsamheten var ungefär 75 procent i bägge grupperna. Numbers needed to treat (NNT) var 94 på tre år och 26 på fem år.

Den kritik som riktades mot studien var att man borde ha inriktat sig på kvinnor med högre risk än Gail score

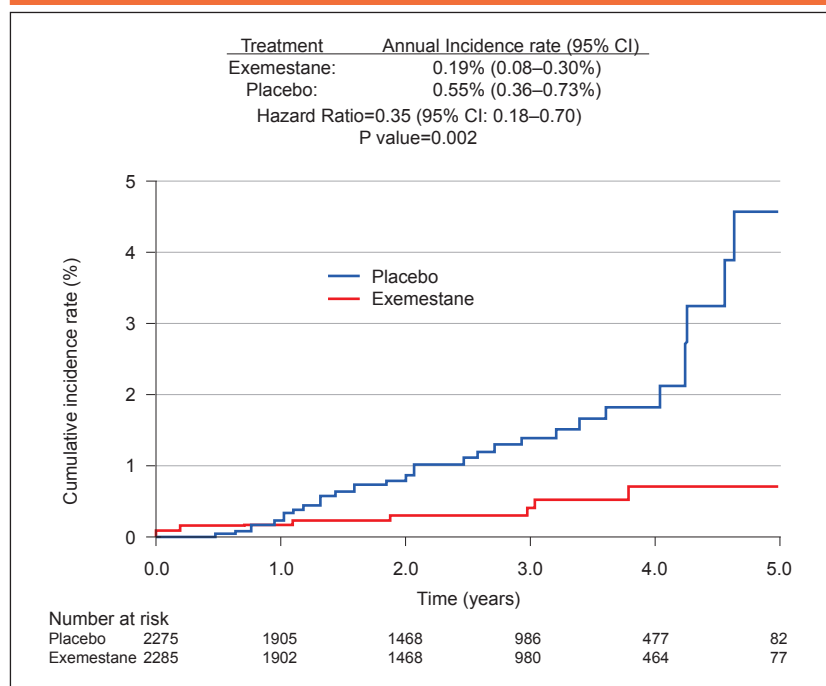
ASCO 2011

ASCO 2011

ASCO 2011

KUMULATIV INCIDENS FÖR INVASIV BRÖSTCANCER, MAP.3

FIGUR 1 – MAP.3 KUMULATIV INCIDENS FÖR INVASIV BRÖSTCANCER



Figur 1. Exemestan minskade incidensen av invasiv bröstcancer med 65 procent, från 0,55 procent till 0,19. Källa: Goss et al.

över 1,66. NNT var väl högt, men som jämförelse: När man till exempel vill förebygga hjärtinfarkt med ett läkemedel som rosuvastatin accepterar man 25 NNT på fem år, så varför skulle man

inte acceptera 26 för kvinnor med ökad risk för bröstcancer.

En miss var att det inte ingick benmineralmätning utan den statistiken byggde på självrapportering. Studien ger tyvärr inte heller svar på om exemestan är effektivare än tamoxifen eller raloxifen, något som vore värdefullt att veta.

FAKTARUTA 1

- Exemestan kan ges som primär prevention
- Låg följsamhet av hormonbehandling, utbildning verkar inte hjälpa
- Viktnedgång med hjälp av telefonsamtal fungerar
- Med letrozole följt av tamoxifen slipper man oroa sig för benmineralförlust

MÅNGA TAR INTE SIN MEDICIN

• Man fann en skrämmande låg följsamhet för adjuvant endokrin behandling i en studie från Michigan (Tunghi Pini, University of Michigan, Ann Arbor, USA; abstrakt 510). 2 245 kvinnor följdes med avseende på hormonbehandlingen första året efter insatt terapi och efter fyra år.

Nitton procent rapporterade att de aldrig börjat med medicineringen, elva procent började men slutade inom ett år.

Sjuttio procent tog fortfarande tabletterna efter fyra år. De som aldrig ens startat med behandlingen angav följande som skäl: läkaren sade att behandlingen inte behövdes (40 procent), läkaren överlät beslutet till patienten (13 procent), behandlingen diskuterades aldrig med läkaren (7 procent), en del avstod på grund av kostnaden (4 procent), en del avstod på grund av oro för biverkningar (9 procent).

Bland dem som påbörjade behandling men avslutade i förtid slutade 22 procent första året, 39 procent andra året och 33 procent mellan år två till fem. De som kontrollerades av en onkolog var mer benägna att "stå ut" med behandlingen än de som kontrollerades av andra läkare.

Studien belyser ett viktigt problem som vi också har dåliga kunskaper om. På många ställen i Sverige finns inte resurser att kontrollera bröstcancerpatienterna på onkolog- och kirurgklinikerna, förskrivning av hormonbehandling och kontroller hamnar hos husläkare och kontrollen om de tar sin medicin minskar sannolikt.

• En del kliniker bygger upp system med kontroller hos onkologsjuksköterskor. Kanske ett bättre system, något som man borde ta reda på. Från en försäkrad population i Kalifornien kunde man via apoteksregister visa att 14 procent av de kvinnor som ordinerats hormonmedicin inte hämtade ut densamma (abstrakt 511).

Av dem som påbörjade avslutade 30 procent behandlingen. Sju procent slutade första året och resten successivt under år två till fem. Siffrorna var likartade oavsett om kvinnan var ordinerad tamoxifen eller aromatashämmare.

• Biverkningar av hormonbehandlingen var förenade med ökad risk för att patienten inte tog sin hormonbehandling (abstrakt 524). Det är kanske inte så konstigt men borde stimulera till åtgärder för att minska de vanligaste biverkningarna som ledbesvär och svettningar.

ASCO 2011

- Tyvärr tycks inte utbildning av patienterna öka följsamheten för hormonbehandling. I den tyska PACT-studien randomiserades 4 924 kvinnor som ordinerats adjuvant anastrozol till antingen sedvanlig information eller ett utbildningspaket i syfte att höja följsamheten (abstrakt 526). Efter ett års behandling fann man ingen skillnad på följsamheten i de två armarna. Man fann dock att de som inte fick biverkningar och de som regelbundet kontrollerades i större utsträckning tog sin medicin.

TELEFONKONTAKT HJÄLPTE

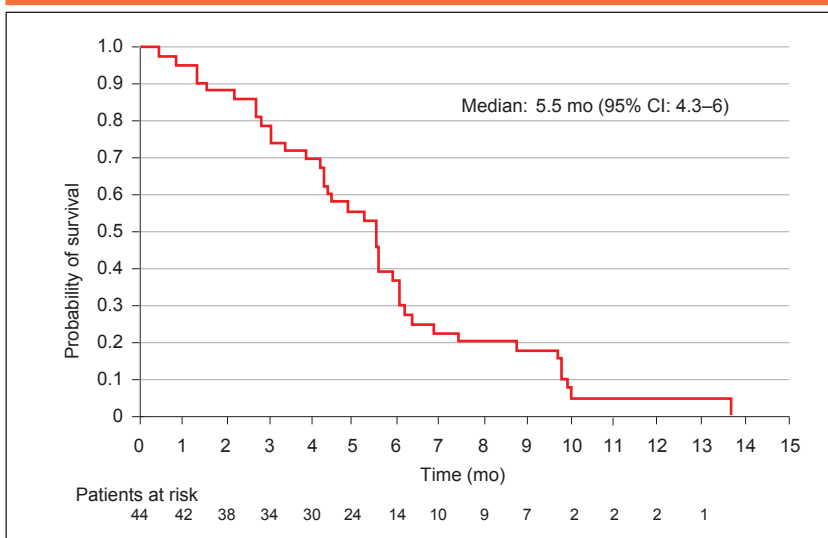
- Fetma är en negativ prognosfaktor för bröstcancer. I en randomiserad studie (abstrakt 512) fick hälften av de ingående kvinnorna som ordinerats adjuvant hormonbehandling brev med råd om viktneigång och hälften följdes med 19 telefonsamtal, e-post och viktjournal. Alla ingående kvinnor hade ett BMI högre än 25. Målet var tioprocentig viktneigång under två år, fysisk träning ingick som rekommendation. 338 kvinnor ingick i studien.

Glädjande nog visade det sig att de kvinnor som hade kontinuerlig telefonkontakt signifikant reducerade sin vikt jämfört med dem som fått brev. I ATAC-studien har man tidigare visat att högt BMI minskat effekten av anastrozol och man har spekulerat i att detta berott på att obesa kvinnor har mer cirkulerande östrogen och att dessa kvinnor eventuellt skulle behöva en högre dos anastrozol.

- Att så inte är fallet demonstrerades av G Lunardi, National Institute for Cancer Research; Genua, Italien (abstrakt 515). Det var ingen skillnad i östrogennivåer beroende på BMI, så tanken att ge dubbel AI-dos till de obesa verkar inte vara rätt väg att gå. I den fyrmåda adjuvanta BIG 1-98-studien visade man att letrozol följt av tamoxifen var likvärdig fem års adjuvant letrozolbehandling och bågge var överlägsna enbart tamoxifen och tamoxifen följt av letrozol.

TID TILL PROGRESSION, HJÄRNMETASTASERAD HER2-POSITIV BRÖSTCANCER

FIGUR 2 – TID TILL PROGRESSION HJÄRNMETASTASERAD HER2-



Figur 2. Landscape-studien. Mediantiden till progression av tumör var 5,5 månader. Källa: Thomas Bachelot et al.

- På årets ASCO presenterade A De Censi, BIG 1-98:s studiegrupp, Ospedali Galliera, Genua, Italien (abstrakt 516) en uppföljning med benmineralmätning (BMD). 485 av de i studien ingående kvinnorna (fler än 8 000) hade gjort upprepade benmineralmätningar. De som fått tamoxifen under fem år hade signifikant högre BMD än de som fått letrozol och de som bytte till tamoxifen efter två-tre års letrozol hade högre BMD än de som stått på letrozol i fem år.

Notabelt var att man registrerade förbättring av BMD vid tamoxifenbehandling efter letrozolbehandling. Huruvida man kan avstå från benmineralmätning hos kvinnor som ordinerats letrozol med byte till tamoxifen var dock oklart.

Detta är en mycket viktig fråga, som spelar stor roll för den kliniska handläggningen av dessa patienter. Det spelar också stor roll när man överflyttar kontrollerna av de recidivfria bröstcancerpatienterna till husläkare.

FAKTARUTA 2

- Ett urval av patienter kanske inte behöver kemoterapi
- P95 predikterar inte respons på trastuzumab möjligen för lapatinib
- Hjärnmetastaserande Her 2-positiv sjukdom kan med fördel behandlas med lapatinib och capecitabin före strålbehandling

HER2-POSITIV BRÖSTCANCER

- Eric Winer, Dana-Farber Cancer Institute, (educational session) redogjorde för riktlinjer för behandling av de riktigt små tumörerna, något som ofta väcker diskussion. Hans råd framgår av tabell 1.

- En poster från Turkiet (abstrakt 629) av Fikri Icli, Medical School of Ankara University, beskrev hur den adjuvanta

HER2-POSITIV KÖRTELNEGATIV MAMMARCANCER

TABELL 1 – ADJUVANT BEHANDLING AV HER2-POSITIV KÖRTELNEGATIV MAMMARCANCER MINDRE ÄN 1 CM

0,1-0,5 cm; ER-negativ; selektivt val	0,6–1 cm; ja alltid kemo + trastuzumab
0,1-0,5 cm; ER-positiv; ingen kemo eller trastuzumab	0,6–1 cm; kanske kemo?; trastuzumab, men inte på alla

Tabell 1. Eric Winers, Dana-Farber Cancer Institute, råd för adjuvant behandling av HER2-positiv körtelnegativ mammarcancer mindre än en cm.

trastuzumabbehandling ges i Ankara. Journaler från 660 patienter från 36 olika center ingick i denna observationsundersökning. 70,3 procent fick ett års trastuzumab och 29,7 procent nio veckor. Medianuppföljningen var bara 22 månader och sjukdomsfri överlevnad (DFS) var likvärdig i nio veckors behandling 85,6 procent och 85,4 procent vid ett års behandling.

Även om detta bara var en observationsstudie ger den stöd åt den i Europa pågående viktiga SOLD-studien där man randomiserar till ett års trastuzumab eller nio veckor. Om inte SOLD-studien kan genomföras kommer vi aldrig att få svar på frågan om hur lång tid adjuvant trastuzumab skall ges.

- Jenny Chang, The Methodist Hospital Research Institute, Houston, (abstrakt 505) visade att neoadjuvant behandling med enbart trastuzumab och lapatinib gav hög andel patologiskt kompletta remissioner (pCR). I den aktuella fas II-studien (TBCRC 006) utvärderades 64 kvinnor med stora HER2-positiva tumörer i median sex cm. Biopsier togs före start av behandling och efter två och åtta veckor. Kirurgi utfördes efter tolv veckor. Kompletta patologiska remission (definierat som ingen kvarvarande invasiv cancer i bröstet) uppnåddes i 28 procent (för ER-positiva tumörer 21 procent och för ER-negativa 40 procent).

Om man räknade med NpCr, som definierades som nästan patologiskt komplett remission (kvarvarande invasiv cancer mindre än en cm), blev siffrorna 53 procent för alla, 56 procent för de ER-

positiva och 48 procent för de ER-negativa tumörerna. Bra resultat med tanke på att ingen kemoterapi använts.

KEMOTERAPI + T OCH/ELLER + L

- I den italienska fas II-studien CHER-LOB (abstrakt 507; V. Guarneri, Department of Oncology, Modena University Hospital, Modena, Italien) randomiserades 121 kvinnor med HER2-positiv tumör till neoadjuvant behandling med kemoterapi synkront med trastuzumab (T) eller med lapatinib (L) eller med trastuzumab plus lapatinib. Täta hjärtundersökningar gjordes med tanke på samtidig antracyclinbehandling och trastuzumab men man fann ingen hjärttoxicitet.

Komplett patologisk remission uppnåddes i 25,7 procent (kemo + T), 27,8 procent (kemo + L) och i 43,1 procent (kemo + T + L). Analys av P95 i tumören gjordes på alla patienter. P95 HER2 är en trunkerad form av HER2 som saknar bindningsplats för trastuzumab. Ungefär 30 procent av alla HER2-positiva tumörer uttrycker P95 HER2 och man har spekulerat i att det kan leda till resistens mot trastuzumab.

I den här studien kunde P95 HER2 inte prediktera pCR. Studien konfirmerar att det lönar sig med dubbel HER2-blockad – men P95 HER2 kan inte användas för att förutspå trastuzumab-respektive lapatinibresistens. På grund av diarré (grad III) hos 20 procent av dem som fått lapatinib var man tvungen att göra korrigeringar och sänka dosen lapatinib till 1 250 mg dagligen i arm

B (kemo + L) och till 750 mg i arm C (kemo + L + T).

- Att det går bra att direkt initiera lapatinib- och capecitabinbehandling och avvakta med strålbehandling till de med nydiagnostiserade HER2-positiva hjärnmetastaser visade Thomas Bachelot, Centre Leon Berard, Lyon, Frankrike i studien LANDSCAPE. Hjärnmetastaser uppstår hos cirka 30–40 procent av de med HER2-positiv spridd bröstcancer.

45 kvinnor ingick i studien. De hade allt från två till multipla, oräkneliga metastaser. 43 av kvinnorna utvärderades. CNS overall response rate (ORR) var 67 procent (95% CI 51–81) och mediantiden från start till respons var 1,8 månader. Mediantiden till progression av tumör var 5,5 månader (95% CI 3,9–5,9). Mediantiden till start av extern hjärnbestrålning var 8,3 månader (95% CI 5,1–11,7).

Studien väckte många frågor som vad det finns för bevis för klinisk nytta? Hur står sig den här behandlingen om man jämför med radioterapi. En utmaning vore att genomföra en klinisk studie där de med 1–3 hjärnmetastaser randomiserar till antingen stereotaktisk strålbehandling eller lapatinib plus capecitabin och de med fler metastaser till helhjärnsbestrålning eller lapatinib plus capecitabin (figur 2).

FAKTARUTA 3

- Dovitinib en besvikelse
- Metronomisk doxorubicin/cyclofosamidbehandling blev också en besvikelse
- Bevacizumab; fortfarande ingen studie som visar på bättre överlevnad, långtidsuppföljning av ett flertal studier som BETH, BEATRICE, GeparQuinto, E5103 och NSABP B 46 är efterlängttade
- Iniparib höll inte måttet

ASCO 2011

HER2-NEGATIV BRÖSTCANCER/KEMO

• Dovitinib är en ny tyrosinkinashämmare som dock inte verkar så hoppingsvande. I en fas II-studie presenterad av Fabrice Andre, Institute Gustave-Roussy, Villejuif, Frankrike (abstrakt 508) testade man dovitinib, som har receptorererna FGFR, VEGFR och PDGFR som mål. Cirka 10 procent av all bröstcancer har en amplifikation av FGFR-genen, framför allt ER-positiva och HER2-negativa tumörer.

Åttioen kvinnor med spridd FGFR-positiv sjukdom ingick. De var tidigare behandlade med i median två olika linjers kemoterapi och hormonterapi. Dovitinib gav upphov till framför allt magtarmbiverkningar, kräkningar i 75 procent, diarré 75 procent och trötthet 61 procent. Tretton procent svarade partiellt och 44 procent uppvisade stabil sjukdom. Författaren var dock optimistisk och avsåg att initiera nya studier där patienterna inte var så tungt förbehandlade.

• Henrik Lindman, Akademiska universitetssjukhuset, Uppsala, visade sin poster om den skandinaviska cytostatika-studien SBG 200-1 (abstrakt 1017). Den blev uppmärksammas och uttagen för posterdiskussion. I studien ingår 1 535 kvinnor aktuella för adjuvant FEC-behandling (5-fluorouracil, epirubicin, cyklofosfamid). Efter en cykel randomise-

rades de som inte reagerat med neutropeni grad III–IV (401 kvinnor) till antingen fortsatt standard-FEC (528 kvinnor) eller till skräddarsydd doseskalerad FEC (524 kvinnor). Man fann ingen signifikant skillnad avseende DDFS (distant disease-free survival) efter fem års uppföljning (85 procent mot 84 procent; HR=0,8; CI 0,59–1,08; p=0,14).

• Första analysen av SWOG SO221, en randomiserad fas III-studie där olika kemoregimer jämförs, presenterades av G Budd, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio (abstrakt 1004). Man ville studera metronomisk kemoterapi i akt och mening att det är både cytotoxiskt och antioangiogent. Hypotesen var att den veckovisa metronomiska behandlingen är mer effektiv än behandling varannan vecka både avseende doxorubicin/cyklofosfamid (AC) och paklitaxel (P).

Kvinnor och ovanligt nog även män med högrisk bröstcancer ingick i studien som var komplicerad och fyramad (tabell 2).

Primärt mål är sjukdomsfri överlevnad (DFS) och 3 250 patienter skulle randomiseras. Denna interimanalys utfördes efter att 2 716 kvinnor randomiserats och 349 händelser skett. 13 dödsfall relaterade till behandlingen hade då inträffat och i den veckovisa AC-armen tio leukemifall jämfört med 11 i armen med AC varannan vecka. Det uppstod

mer mukositer och hudtoxicitet i den veckovisa AC-behandlingen och mer myelosuppression och kardiotoxicitet i tvåveckors AC-armen.

Effektmässigt såg man ingen skillnad i armarna (varken på DFS fem år: HR=1,15 eller OS: HR=1,14). Efter denna interimanalys bestämde man sig för att avbryta den veckovisa AC-behandlingen och randomiseringen i fortsättning gäller bara paklitaxel varje vecka eller varannan vecka. Båda armarna ledde till ett oroväckande antal leukemier – kanske inducerat av GCSF (granulocytkolonistimulerande faktor).

TILLÄGG TILL TAXANBEHANDLING

• H. Bear, Virginia Commonwealth University Massey Cancer Center, Richmond USA presenterade studien NSABP B-40 där bevacizumab och antimetaboliter (abstrakt 1005) ingår som tillägg till kemoterapi vid neoadjuvant bröstcancerbehandling. Tillägg av bevacizumab (B), capecitabin (X) och gemcitabin (G) till taxanbehandling (T) förlänger progressionsfri överlevnad vid spridd bröstcancer.

I den här studien ville man testa samma sak fast vid neoadjuvant behandling. Primärt resultatmätt var patologisk komplett remission (pCR). De ingående kvinnorna hade alla operabel HER2-negativ bröstcancer. Studieupplägget var något komplicerat (figur 3).

Hos 1 206 randomiserade patienter fick man uppgifter om pCR. Varken tillägg av X (pCR = 29,7 procent) eller G (pCR = 32 procent) ökade frekvensen pCR jämfört med bara T (pCR = 32,7 procent) däremot bidrog de till toxiciteten. Motsvarande siffror för klinisk komplett remission var TX (58,3 procent), TG (60,4 procent) T (61,5 procent).

Tillägget av B ökade frekvensen pCR (28,4 procent jämfört med 34,5 procent; p = 0,027) och frekvensen klinisk komplett remission (55,8 procent jämfört med 64,3 procent; p = 0,007). Effekten av tillägget med B var framför allt tydligt hos de hormonreceptornegativa pa-

DESIGN SWOG SO22-STUDIEN

TABELL 2	
Doxorubicin 60 mg/m ² cyklofosfamid 600 mg/m ² varannan vecka även GCSF	Paklitaxel 175 mg/m ² varannan vecka även GCSF
Doxorubicin 24 mg/m ² cyklofosfamid po 60 mg/m ² veckovis även GCSF	Paklitaxel 175 mg/m ² varannan vecka även GCSF
Doxorubicin 60 mg/m ² cyklofosfamid 600 mg/m ² varannan vecka även GCSF	Paklitaxel 80 mg/m ² veckovis
Doxorubicin 24 mg/m ² , cyklofosfamid po 600 mg/m ² veckovis även GCSF	Paklitaxel 80 mg/m ² veckovis

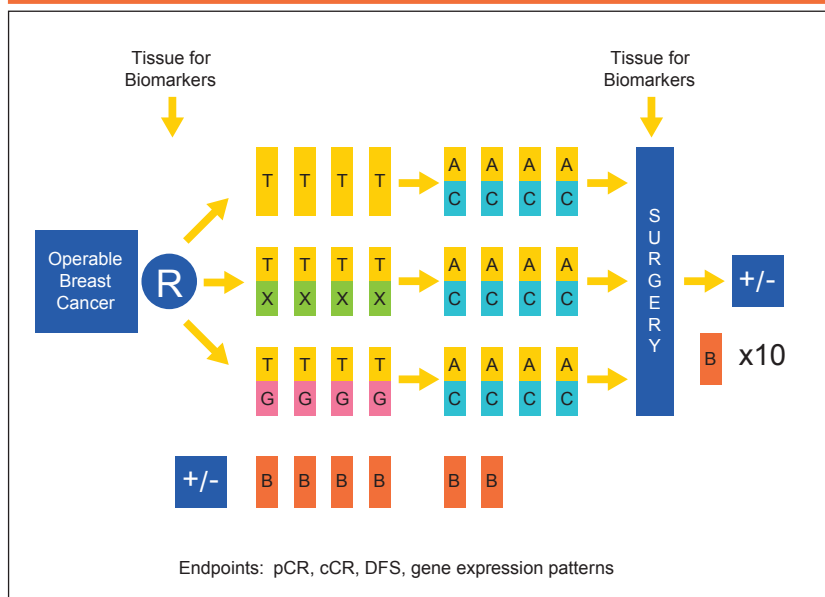
Tabell 2. Design SWOG SO221-studien som jämför olika kemoregimer. GCSF = granulocytkolonistimulerande faktor. Källa : G Budd et al.

ASCO 2011

ASCO 2011

DESIGN NSABP-STUDIEN

FIGUR 3 – DESIGN PÅ NSABP B-40



Figur 3. Design på NSABP B-40-studien. T = taxan; X = capecitabin; B = bevacizumab; G = gemcitabin. Källa: H Bear et al.

tierna (15,2 procent jämfört med 23,3 procent; $p = 0,008$), man fann endast minimal effekt hos de hormonreceptorpositiva (47,3 procent jämfört med 51,3 procent; $p = 0,44$).

Slutsatsen blev att man skall avstå från capecitabin- och gemcitabintillägg då de endast ökar biverkningarna. Tillägget av bevacizumab bidrar signifikant till ökad frekvens patologisk komplett remission (mer påtagligt vid hormonreceptorpositiv tumör) till priset av ökad risk för grad 2-, grad 3- och grad 4-biverkningar.

Bevacizumabs roll i behandlingen av bröstcancer är dock inte självklar förän man följt patienterna avseende sjukdomsfri överlevnad (DFS) och total överlevnad (OS).

TRIPPELNEGATIVA TUMÖRER

- Bernd Gerber, GBG/AGO-studiegrupp bidrog med en liknande presentation, en subanalys av de 684 trippelne-

gativa tumörerna i Geparquatro-studien. I studien ingår kvinnor som fått neoadjuvant behandling och man har gjort en substudie av de ingående trippelnegativa tumörer. Behandlingen bestod av epirubicin/cyklofosfamid (EC) gånger fyra följt av docetaxel (D) gånger fyra, eller samma behandling med tillägg av bevacizumab (B) till varje kur. Patologisk komplett remission, vilket här betydde varken invasiv eller duktal cancer in situ i körtlar eller bröst undersöktes i 669 centralt kontrollerade PAD-svar (patologianatomisk diagnostik). Man fann 27,8 procent hos de enbart kemoberbundna och 36,4 procent hos de som fick tillägg av B ($p = 0,021$).

I den här studien var effekten av bevacizumab begränsad till den trippelnegativa tumörgruppen. Om man beaktade alla ingående patienter uppnåddes pCR hos 17,5 procent av de bevacizumabbehandlade och 15 procent hos de som inte fick bevacizumab.

- RIBBON 2-studien presenterades av Adam Brufsky, University of Pittsburgh, Pittsburgh, USA (abstrakt 1010). Studien hade gjort en subgruppsanalys på de ingående patienterna som hade trippelnegativ spridd tumör. De utgjorde 159 personer motsvarande 23 procent av hela gruppen.

I studien registrerade man progressionsfri överlevnad (PFS) vid andra linsens behandling med kemoterapi plus minus bevacizumab. ORR (sekundärt mål) var signifikant bättre med bevacizumab, 41 procent mot 18 procent för placebogruppen. Progressionsfri överlevnad var också signifikant bättre med 6 månader mot 2,7 månader; HR = 0,49; 95% CI 0,33–0,74; $p = 0,0006$. En trend mot förbättrad total överlevnad fanns.

- Förhoppningen om att effektivt kunna behandla trippelnegativ bröstcancer med PARP-hämmaren iniparib grusades rejält av Joyce O'Shaughnessy, Baylor Sammons Cancer Center, Texas, USA (abstrakt 1007). I denna fas III-studie där 519 kvinnor med trippelnegativ spridd bröstcancer ingick randomiserade man mellan gemcitabin och karboplatin plus minus iniparib.

Tillägget av iniparib förbättrade inte PFS eller OS – trippelnegativa tumörer är en starkt heterogen grupp av tumörer och man behöver skaffa sig bättre biomarkörer för att kunna hitta subgrupper som kan tänkas ha nytta av PARP-hämmarna.

FAKTARUTA 4

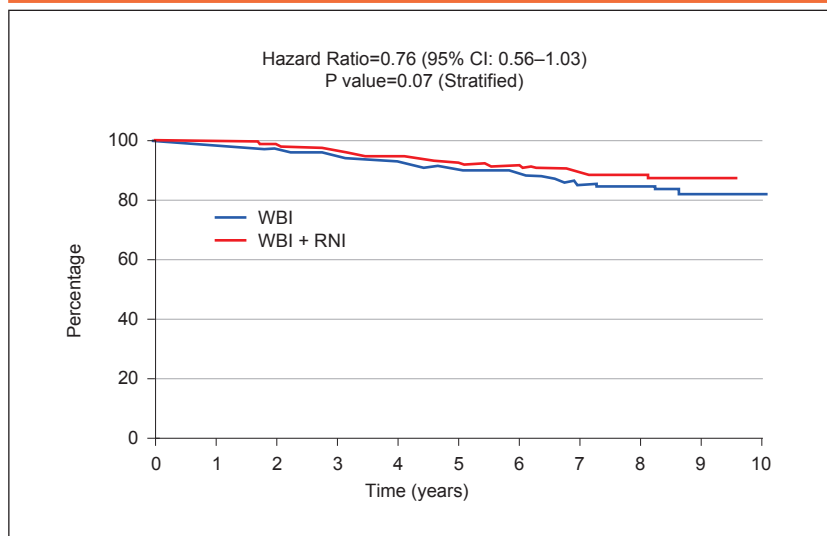
- Förstärkt evidens för strålbehandling vid 1–3 positiva körtlar

STRÅLBEHANDLING

- Jag avslutar min rapport om det som jag tyckte var det allra bästa på årets ASCO och som kommer att betyda

MA.20, STRÅLNING AV REGIONALA KÖRTLAR VID TIDIG BRÖSTCANCER

FIGUR 4 – TILLÄGG AV RNI FÖRBÄTTRAR OS OCH EFFEKTEN BLIR STARKARE MED ÅREN



Figur 4. Timothy Whelan presenterade MA.20, en studie av strålning av regionala körtlar (RNI) vid tidig bröstcancer. Tillägg av RNI förbättrar total överlevnad och effekten blir starkare med åren. Studien kommer att betyda mycket för amerikanska och kanadensiska kvinnor med bröstcancer. WBI = whole-breast irradiation; RNI = regional nodal irradiation. Källa: Whelan et al.

STRÅLNING AV REGIONALA KÖRTLAR JÄMFÖRT MED HELBRÖSTBESTRÅLNING

TABELL 3

	Bröstbestrålning	Bröstbestrålning plus RNI	HR;95% CI;p-värde
5-års DFS	84,00%	89,70%	HR=0,67; 0,52–0,87; p=0,003
DFS lokoregionalt	94,50%	96,80%	HR=0,58; 0,37–0,92; p=0,02
DFS fjärrmetastaser	87,00%	92,40%	HR=0,64; 0,47–0,85; p=0,002

Tabell 3. I en jämförelse mellan strålbehandling mot bröstet (WBI) enbart och med tillägg av strålning av regionala körtlar (RNI) föll resultatet ut mycket positivt för RNI-gruppen. Källa: Whelan et al.

mycket för amerikanska och kanadensiska kvinnor med bröstcancer.

Timothy Whelan, Kanada presenterade MA.20, en studie av strålning av regionala körtlar (RNI) vid tidig bröstcancer (figur 4).

Gällande ASCO-riktlinjer är att strålbehandla körtelstationerna om det föreligger fyra eller fler positiva körtlar och vid tumörer större än fem centimeter. I MA.20 jämförde man effekten av RNI till parasternala, supraklavikulära

och kranie axillära körtlar som tillägg till strålbehandling mot bröstet efter bröstbevarande kirurgi (WBI = whole breast irradiation). Primärt mål var total överlevnad (OS). Sekundära mål var sjukdomsfri överlevnad (DFS), isolerad lokoregional DFS, fjärrmetastafri DFS, toxicitet och kosmetik. Man inkluderade förutom de med 1–3 positiva körtlar även högrisk körtelnegativa.

Alla körtelpositiva patienter hade genomgått körtelutrymning (nivå 1 och 2). Alla hade fått kemoterapi plus minus hormonbehandling. Strålbehandlingen gavs med 2 Gy/dag upp till 50 Gy mot bröstet och med 1,8 Gy till 45 Gy till körtelstationerna, en del fick boost med 2 Gy fem gånger. Man strålbehandlade de övre parasternala körtlarna. 1 832 kvinnor från Kanada, USA och Australien ingick under åren 2000–2007 och 916 randomiserades till enbart bröstbestrålning och lika många till bröst- och RNI-bestrålning.

Man missade uppföljning på 76 respektive 71 kvinnor i de nämnda grupperna. Resultaten föll ut mycket positivt för RNI-gruppen (tabell 3). Fem års total överlevnad var nästintill signifikant till fördel för RNI-gruppen (90,7 procent mot 92,3 procent för RNI).

I Sverige strålbehandlar man redan de flesta med 1–3 positiva körtlar men vi får nu med ledning av denna studie överväga körtelstrålbehandling även till de körtelnegativa med högrisktumörer.

I USA och Kanada kommer dock studien att få stora konsekvenser då en stor mängd kvinnor nu bör erbjudas lokoregional strålbehandling och resurser måste skapas för detta. Avseende biverkningarna av strålbehandlingen var det fler som fick strålpneumonit och lymfödem i RNI-armen, en risk som kvinnorna måste informeras om.

ELISABET LIDBRINK, ÖVERLÄKARE, ONKOLOGISKA KLINIKEN, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, SOLNA

ASCO 2011

ASCO 2011

ASCO 2011



Styrkan sitter inte bara i den enkla administrationen.



Med Procren Depot har vi länge kunnat erbjuda en effektiv och väldokumenterad behandling för de prostatacancerpatienter som kräver androgensuppression¹⁻³

I syfte att förenkla administrationen har vi utvecklat en förfylld spruta, en tunn injektionsnål och möjligheten för dig och din patient att välja hur ofta injektionerna ska ges³.

Snart kan vi även erbjuda ett mer personligt stöd

Nu tar vi ytterligare ett steg och utvecklar en webbsida för att kunna erbjuda patienter och anhöriga ett mer personligt stöd. Utöver kunskap och råd om sjukdomen och dess behandling, är syftet med sidan att erbjuda individuella svar på medicinska frågor och underlätta kontakten med andra i samma situation. En satsning som vi tror inte bara kommer att innebära minskad oro och ökade möjligheter för dina patienter, utan även underlätta arbetet för dig.

Webbsidan beräknas vara färdig under våren 2011. Har du tankar och idéer om innehållet eller vilka funktioner du skulle vilja se på sidan, skicka gärna ett mail till: input@abbott.com

PROCREN[®]
DEPOT
LEUPRORELIN

Procren Depot (leuprorelin), Rx, F, L02AE02, SPC 2010-08-03. Indikation: prostatacancer i avancerat stadium då orkidektomi ej anses indicerad. Dosering: den rekommenderade dosen för subkutan injektion är 3,75 mg en gång i månaden, 11,25 mg en gång var 3:e månad eller 30 mg var 6:e månad. Behandlingen bör ej avbrytas vid remission eller förbättring. Förpackning: Procren Depot 3,75 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, suspension. Procren Depot 3,75 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, suspension i förfylld spruta. Procren Depot 11,25 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, suspension. Procren Depot 11,25 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, suspension i förfylld spruta. Procren Depot 30,0 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, suspension i förfylld spruta alla med 23 G nål. Kontraindikationer: överkänslighet mot leuprorelin, liknande nonapeptider, eller något hjälpämne. För fullständig produktinformation och prisuppgift, se www.fass.se.

Referenser: 1. Kienle E, et al. Urol Int 1996;56(suppl 1):23-30. 2. Data on file. 3. Fass.se.



Stora framsteg i behandlingen av leukemier hos barn har gjorts de senaste åren. I dag överlever nästan 90 procent av barn med akut lymfatisk leukemi (ALL). Kunskap om den bakomliggande biologin och genetiska förändringar i ALL, den vanligaste leukemitypen hos barn, har resulterat i en riskstratifierad behandling, där även målrikta-

de behandlingar kan ingå. Mycket mindre är känt om de biologiska processer, som leder till uppkomsten av maligna tumörer hos barn, som med hjärntumörer utgör 2/3 av alla barn-cancersjukdomar. Nya rön om maligna tumörer, framför allt sarkom och neuroblastom hos barn presenterades. ALK-genen framstår som den nya genen för målriktade behandlingar i pediatrika maligniteter.

Många nya rön om maligna tumörer hos barn

Sarkom förekommer i alla åldrar, men incidensen av olika histologiska subtyper varierar med åldern, vilket tyder på skillnader i patogenesen mellan sarkom hos barn och vuxna. Pediatrika sarkom är embryonala tumörer, som histologiskt och epigenetiskt liknar embryonalt mesoderm (Albritton et al. Educational book, ASCO 2011). De vanligaste sarkomen hos barn, Ewings sarkom, osteosarkom och rabdomyosarkom, förekommer även hos vuxna men är mycket ovanligare där och prognosen är också sämre.

Behandlingen för pediatrika sarkom med intensiv preoperativ kemoterapi, lokalkontroll med operation och/eller strålbehandling samt postoperativ ke-

moterapi resulterar i en överlevnad på 60–75 procent, och har nått en plåta med enbart små förbättringar de senaste åren. På ASCO 2011 presenterades resultat på försök att förbättra överlevnaden i sarkom genom olika former av intensifieringar av kemoterapeutiska behandlingsregimer.

EWINGS SARKOM OCH OSTEOSARKOM

I en educational session "Pediatric Bone Sarcomas: Converging Progress on the Biologic and Clinical Fronts?" med Holcombe Grier, Dana Farber Cancer Institute, Stephen Lessnick, Huntsman Cancer Institute och Neyssa Marina, Stanford University School of Medicine diskuterades nya rön om Ewings sarkom

och osteosarkom, de vanligaste skelettumörerna hos barn.

- Holcombe Grier visade resultat från studier, där en kompression av behandlingscykeln i induktion från 21 dagar till 14 dagar förbättrat överlevnaden från 65 procent till 76 procent för icke-metastaserande Ewings sarkom (AEWS0031-studien). Behandlingen tolereras rätt väl hos barn. Komprimerad induktionsterapi är numera standardbehandlingen i USA för icke-metastatisk Ewing.

I en studie, INT0154, inom POG/CCG (Pediatric Oncology Group/Children's Cancer Group) med 492 patienter studerades effekten av dosökning av ifosfamid och cyklofosfamid med

ASCO 2011

ASCO 2011

ASCO 2011

ASCO

samtidig förkortning av behandlingstiden. Behandlingsresultaten förbättrades för barn under nio år, men inte för äldre barn.

Autolog benmärgstransplantation har inte visats förbättra behandlingsresultaten för Ewing, men Grier anser att den fortfarande kan ha en roll i högrisk och metastaserande Ewing.

Utöver frågor om upplägget av den kemoterapeutiska behandlingen i Ewing är det i dag fortfarande oklart om kirurgi eller strålbehandling är bättre för att åstadkomma lokalkontroll. Grier rekommenderade en stor prospektiv studie för att få svar på frågan.

Återfall av Ewings sarkom är mycket svårbehandlade med en överlevnad på enbart cirka 20 procent. Enligt Grier har positivt resultat dokumenterats med topotekan och cyklofosfamid i både COG (Children's Oncology Group; 7/12 behandlingssvar) och i tyska behandlingsserier (15/54). Likaså har kombinationen irinotekan-temozolamid gett viss effekt i Ewingåterfall med 12/20 behandlingssvar i en studie från Sloan Kettering.

Kunskapen om biologin av metastatisk Ewing är liten, och prognosen dystert, där över 70 procent av patienterna får återfall inom fem år. Studier med immunterapi pågår i metastaserande/återkommande Ewing sarkom (se vidare nedan).

- En uppdatering av osteosarkombehandling hos barn, tonåringar och vuxna presenterades av Neyssa Marina vid samma educational session. Med nuvarande behandlingar är sexårsöverlevnaden 74 procent (COG) och tioårsöverlevnaden 70 procent (den europeiska sarkomgruppen COSS). Den histologiska bilden i den preoperativt behandlade tumören är vägledande för val av postoperativ kemoterapi i den stora pågående Euramos behandlingsstudien (2 195 patienter). Svar på frågan om den histologiska bildens roll kommer att erhållas när studien stängs i juli 2011.

Nya strategier för att förbättra överlevnad diskuterades såsom rollen av bisfosfonater, som uppvisar en antiproliferativ effekt och stabiliserar skelettet, och trastuzumab för HER2 (erb2)-positiva tumörer.

KARDIOTOXICITET AV ANTRACYKLIN

- Hagleitner et al. (abstrakt 9518) presenterade data om analyser av genpolymorfismer involverade i metabolismen av cisplatin och doxorubicin, där vissa polymorfismer kunde korreleras till det histologiska behandlingssvaret, men även associeras till akut doxorubicininducerad kardiotoxicitet.

Behandlingskomplikationer såsom kardiotoxicitet med kardiomyopati och nedsatt hjärtfunktion som följd är ett problem i både osteosarkom, Ewings sarkom och andra barncancersjukdomar där antracykliner används i behandlingen. Flera studier på kardiotoxicitet hos över-

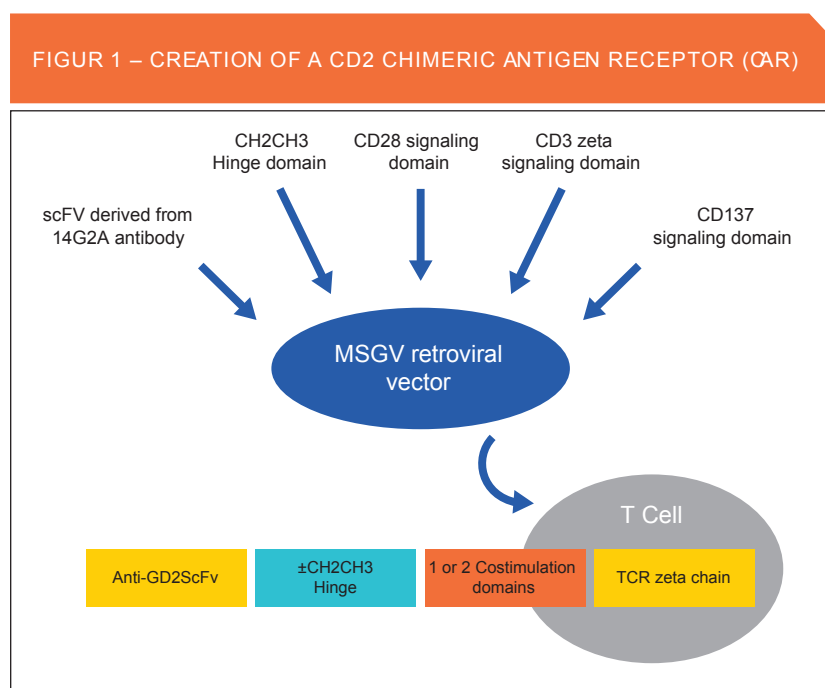
levare av barncancer presenterades på ASCO 2011.

- Nagarajan och medarbetares (abstrakt 9576) studier tyder på att en kumulativ antracyklindos på 350 mg/kvm associeras till en hög frekvens av kardiotoxicitet, och Miller et al. (abstrakt 9551) att doxorubicins behandlingsrelaterade faktorer kopplade till inflammation och angiogenes eventuellt ökar kardiell apoptosis.

- Armstrong et al. (abstrakt 9507) kunde identifiera traditionella kardiovaskulära riskfaktorer, som risk för ökad sen kardiotoxicitet.

- En intressant studie om selentillägg och dess möjliga skyddande effekter vid antracyklininducerad kardiotoxicitet presenterades av Tacyildis et al. (abstrakt 9570).

SKAPANDET AV EN CD2 CHIMERISK ANTIGENRECEPTOR (CAR)



Källa: Crystal Mackall "The Future of Immunotherapy for Sarcomas" Educational Session Pediatric Oncology 4/6 2011, Immunologics and Biologics for Sarcomas: Is There a Role?

- Barn som genomgått kemoterapeutisk behandling hade sammantaget klart försämrad hjärtfunktion som vuxna jämfört med normalpopulationen (Oeffinger et al.; abstrakt 9509) där långtidsuppföljning av patienter behandlade för Hodgkins sjukdom i ultraljudsundersökningar visade nedsatt hjärtfunktion hos 20 procent (Burns et al. abstrakt 9578).

IMMUNTERAPI AV SARKOM HOS BARN

Försök med immunologisk behandling av sarkom pågår i flera kliniska studier.

- Paul Robbins, National Cancer Institute, USA, presenterade spännande resultat på immunterapi av synovial sarkom (och melanom) i en educational session "Immunologics and Biologics for Sarcomas: Is There a Role?".

I Robbins studier riktas immunterapi mot T-cellsantigener som identifierats i sarkom. Testisantigenet är T-cellsantigenet NY-ESO-1. Kliniska studier pågår med NY-ESO-1-transducerade T-celler, där sju av nio synovialsarkompatienter visat bestående terapisvar (figur 2).

- T-celler kan även aktiveras genom artificiellt konstruerade CARs, chimeriska antigenreceptorer. Crystall Mackall, National Cancer Institute, USA, berättade i samma educational session om immunterapi mot GD2 (disgangliosid), en antigen som uttrycks både i pediatrika sarkom och neuroblastom. T-cellerna manipuleras genetiskt genom transduktion av GD2-CAR retrovirusvektorer i T-celler, vilket medför att T-cellerna nu känner igen GD2 (figur 1).

- Ramakristna et al. (abstrakt 9531) visade spännande experimentella resultat där ökad cytolys observerades i tumör-cellinjer behandlade med T-cellsbaserad immunterapi riktad mot GD2. Kliniska studier pågår med CARs i högrisk GD2-

uttryckande sarkom och HER2/neu-uttryckande osteosarkom.

- Amoako et al. (abstrakt 9541) presenterade en lovande pilotstudie med immunterapi där dendritisk cellbaserad autolog tumörvaccination som komplement till kemoterapi lett till 2,5–3,5 års sjukdomsfrihet hos fem av sex studerade patienter med metastatisk Ewings sarkom.

Försök pågår för att förbättra effekten av immunterapi med cytokiner såsom interleukin IL-7. Svårigheten med im-

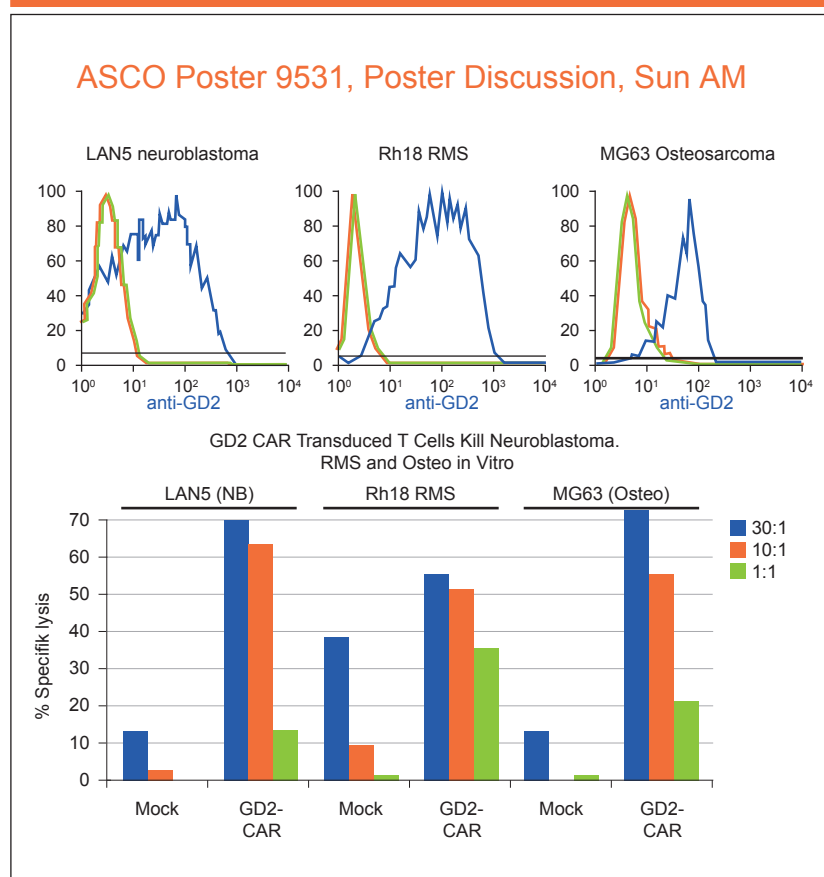
munterapi är att den kräver en minimal tumörbörda, varför immunterapi bör integreras i övriga behandlingsregimer för sarkom (Mackall, educational session) (figur 2).

NYA MÅL FÖR BARN SARKOM

- Många sarkom, såsom Ewings sarkom, alveolär rabdomyosarkom och synovial-sarkom, oavsett i vilken ålder de uppkommer, uppvisar specifika genetiska förändringar, ofta i form av kromosomala translokationer som leder till fusionsgener, vars aberranta proteinprodukter

GD2-CHIMERISK ANTIGENRECEPTOR NÅR EFFEKTIVT SITT MÅL

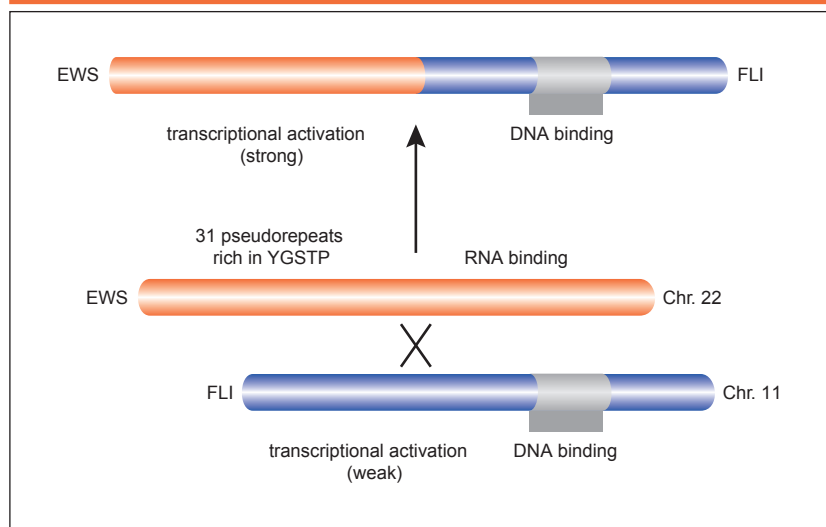
FIGUR 2 – GD2-CARS EFFECTIVELY TARGET GD2 EXPRESSING OSTEOSARCOMA AND RHABDOMYOSARCOMA



Figur 2. GD2-CARs (chimerisk antigenreceptor) når effektivt sitt mål GD2, vilket uttrycks i osteosarkom och rabdomyosarkom.

Källa: Crystal Mackall "The Future of Immunotherapy for Sarcomas" Educational Session Pediatric Oncology 4/6 2011, Immunologics and Biologics for Sarcomas: Is There a Role?

FIGUR 3 – EWS/FLI FUSION AT THE T(11;22)BREAKPOINT



Figur 3. En ökad kunskap om fusionsgensfunktioner på sikt förväntas kunna leda till förbättrad diagnostik, prognostisering och behandling av Ewings sarkom hos både barn och vuxna.

Källa: Holcombe E Grier, "Advances in the Treatment of Ewing's Sarcoma", Educational Session Pediatric Oncology 3/6 2011 Pediatric Bone Sarcomas: Converging Progress on the Biologic and Clinical Fronts?

medför rubbningar i cellens homeostas (Albritton et al. Educational book, ASCO 2011). Dessa fusionsgener och deras avvikande proteinprodukter kan användas som mål för riktade behandlingar.

- Lee J. Helman, National Cancer Institute, USA, höll en lysande föreläsning som ASCO 2011 Pediatric Award Lecturer, om signalsystem i pediatrika sarkom, som kan tänkas bli nya mål för riktad behandling. Nästan alla Ewings sarkom karakteriseras av en serie kromosomtranslokationer involverande EWS-genen. Den vanligaste, EWS-FLI t(11;22) (q24;q12), medför förändringar i FLI-transkriptionsfaktorns funktion i reglering av cellproliferation. Det konstitutionellt aktiva EWS-FLI-fusions-transkriptet ändrar uttrycket av över 500 gener, är antiapoptotisk och ökar cellernas förmåga att metastasera. Ett av målproteinerna, NROB1, behövs för ma-

lign transformation och kan analyseras immunhistokemiskt och användas som så kallad "reporter" för EWS-FLI.

I studier för att identifiera EWS-FLI-hämmande substanser har Helman bland 50 000 screenade ämnen kunnat identifiera mitramycin som en potent inhibitor av EWS-FLI. Mitramycin har sedan 1973 tidigare använts i Ewings sarkom-behandling till tusentals patienter med god antitumör effekt.

Fas I/II-studier med mitramycinbehandling av pediatrik Ewings sarkom planeras. Helman och Lessnick berättade vidare om att mikrosatelliter, som innehåller EWS-FLI-responselement har identifierats, till exempel GGAA och GSTM4 (reglerar läkemedelskänslighet).

Försök pågår med att utnyttja dessa responselement för EWS-FLI-hämning. EWS-FLI-translokationen är central i Ewing sarkom, varför en ökad kunskap om fusionsgensfunktioner på sikt för-

väntas kunna leda till förbättrad diagnostik, prognostisering och behandling av Ewings sarkom hos både barn och vuxna (figur 3).

- IGF1/mTOR-signalsystemet och IGF1-receptorn (IGF1R) är enligt Helman ett annat viktigt mål för målriktad behandling i sarkom hos barn. IGF1R uttrycks i de flesta sarkom och signalsystemet är viktigt i sarkomproliferation och VEGF-driven angiogenes. IGF1R är den viktigaste prognostiska faktorn i metastaserande Ewings sarkom, även om mutationer i IGF1-receptorn aldrig har identifierats.

Studier med rekombinant human monoklonal antikropp mot IGF1R (fas II R1507) har visat ett terapisvar hos 16,5 procent av 115 tidigare tungt behandlade barn med terapieresistent Ewings sarkom. Även behandlingseffekt i IGF1R-uttryckande rabdomyosarkom sågs.

Problemet med antikroppsbehandlingen i experimentella system har varit tumöråterväxt, eventuellt orsakad av en aktivering av alternativa receptorsystem (till exempel via IGF2), där IGF1R-hämning kringgås.

Återväxt av EWS-tumörer kunde förhindras genom en kombination av monoklonala antikroppar mot IGF1R och rapamycin för att hämma mTOR. I rabdomyosarkom pågår försök att hämma tumörväxt genom att kombinera antikroppsbehandling mot IGF1R med dasatinib, som hämmar SARC tyrosinkinaser aktiverade av det så kallade CrkL-proteinet nödvändigt för rabdomyosarkomproliferation.

- Peter Houghton, Nationwide Children's Hospital, Ohio, berättade om antiangiogen behandling i sarkom där angiogenes hämmas genom samtidig hämning av IGF1-liknande tillväxtfaktorer och -receptorer (med riktade antikroppar) och mTOR-signalsystem (med små molekyler). IGF1R är nödvändig för VEGF-stimulerad proliferaion som leder till angiogenes. Fas I-studier pågår med figitumumab (monoklonal antikropp

mot IGF1R) kombinerad med temsirolimus (mTOR-hämmare) (figur 4).

NYA RÖN VID NEUROBLASTOM

Högrisk neuroblastom är fortfarande den dödligaste tumorsjukdomen hos barn, trots stora framsteg i behandlingen de senaste åren. Med intensiv kemoterapi, operation, stamcellstransplantation, strålning och cis-retinoider har överlevnaden lyfts till cirka 50 procent. I en educational session sammanfattade Sue Cohn, University of Chicago Pritzler School of Medicine, USA och Rochelle Bagatell, Childrens Hospital Philadelphia, USA, de senaste framstegen i neuroblastombehandling.

I tillägg till tumorspecifika genförändringar, ålder och andra riskfaktorer, har specifika genpolymorfismer beroende på ras och etnicitet nyligen kunnat kopplas till risken för aggressivt neuroblastomförlopp, varför analys av genpolymorfismer kommer att inkluderas i kommande riskklassificering. Tillägg av jod-131-MIBG-målriktad strålbehandling (metaiodobenzylguanidine) efter induktionsterapi har kunnat minska postinduktionstumörbördan, vilket är avgörande för fortsatt överlevnad.

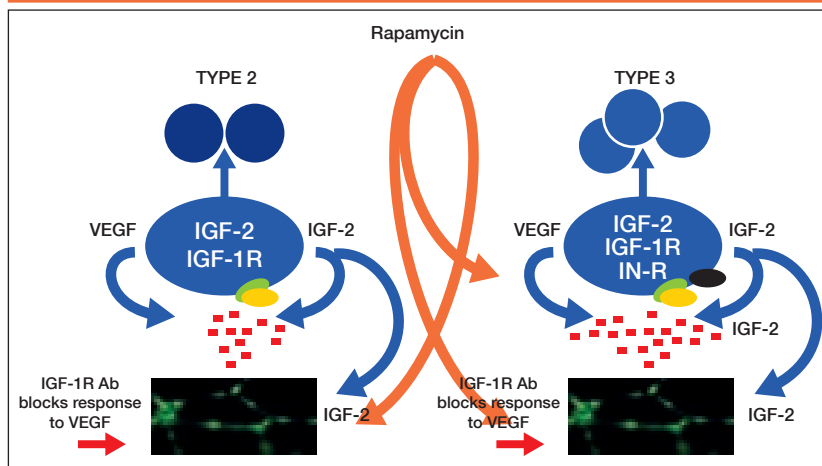
Flera fas I/II-studier pågår med jod-131-MIBG, ofta kombinerad kemoterapi (abstrakter 9512, 9513) eller stamcellstransplantation (NANT-0102 fas II; abstrakt 9549).

”Stora framsteg i behandlingen av leukemier hos barn har gjorts de senaste åren.”

- Allogenisisk stamcellstransplantation (abstrakt 552) hos 17 barn med högrisk neuroblastom gav bestående remission hos en hög andel barn med 35 procent total överlevnad efter tio år.

RAPAMYCIN BLOCKERAR IGF2-STIMULERAD ANGIOGENES

FIGUR 4 – RAPAMYCIN BLOCKERAR ANGIOGENESIS AND SARCOMA CELLPROLIFERATION STIMULATED BY IGF-2



Figur 4. Rapamycin blockerar angiogenes och sarkom som är cellproliferationsstimulerad av IGF-2. Källa: Peter Houghton, Immunology and Biology for Sarcomas: Is there a role? Educational Session Pediatric Oncology 4/6.

De tidigare lovande resultaten med anti-GD2-monoklonala antikroppar har enligt Cohn visat sig kräva tillägg av cytokiner och en minimal tumörbörda (MRD) för att patienter med återfall skall räddas.

- Cancerstamceller i neuroblastom och deras roll i behandlingsresistenta tumörer samt möjligheterna att åstadkomma riktad behandling mot tumörinitierande celler, diskuterades av Meredith Irwin, The Hospital of Sick Children, Toronto, Kanada.

FAKTARUTA

- ALK-genen har en roll i patogenesen av cancer
- ALK-genen har betydelse för hereditära neuroblastom
- Somatiska ALK-genmutationer och rearrangemang har identifierats i neuroblastom, rhabdomyosarcom, storcelligt anaplastiskt lymfom, icke småcelligt lungcancer, atypisk myeloid leukemi och anaplastisk thyroideacancer
- ALK blir ett viktigt behandlingsmål i cancer i framtiden

ALK-GENEN MÅL FÖR BEHANDLING?

ALK i neuroblastom är den dödligaste tumören hos barn.

På ASCO 2011 var det heta diskussionsämnet ALK, en gen som funnits aktiverad i neuroblastom men som visat sig vara en kritisk onkogen i flera andra tumörer, som rhabdomyosarcom, storcelligt anaplastiskt lymfom, icke-småcelligt lungcancer, 10 procent av anaplastisk tyroideacancer, atypisk AML/JMML (akut myeloisk leukemi/juvenil myelomonocyttisk leukemi) och systemisk histiocytos (Morris, Saint Judes, educational session). ALK-genen öppnar helt nya vägar för målriktad terapi i många cancersjukdomar både hos vuxna och barn.

ASCO 2011

ASCO 2011

ASCO 2011

• Yael Mosse, en ung barnonkolog från Childrens Hospital Philadelphia, USA, fastslog ALK som den viktigaste hereditära predisponerande genen för neuroblastom. Han föreläste i en educational session om ALK som framtidens mål för målriktad behandling i neuroblastom. ALK uttrycks i många neuroblastom och kan aktiveras också somatiskt genom punktmutationer, genfusion, så kallad kromosomal "gain", eller amplifiering (Weiser et al.; abstrakt 9514).

I en studie på 1 596 diagnostiska neuroblastom, upptäckte Mosses forsk-

ningsgrupp ett spektrum av ALK-genförändringar med olika känslighet för ALK-hämmare. Tjugo olika ALK-mutationer, som lokaliserats huvudsakligen till tre gensekvenser, kunde identifieras (figur 5).

Mutationerna medför konstitutiv kinasaktivering och 4 procent av högrisk neuroblastom uppvisar en amplifiering av ALK med ogynnsam prognos som följd.

ALK har visat sig vara korrelerad till aggressiv sjukdom och dålig överlevnad, varför intensiva studier pågår för att finna optimala ALK-hämmare för ALK-

positiva neuroblastom. En fas I/II-studie med crizotinib, en ny lovande ALK-hämmare, pågår på barn med neuroblastom (ADVL 0912, COG).

Monoklonala antikroppar mot ALK kan hämma tumörväxt även i crizotinibresistenta neuroblastom, och kombinationsbehandling med både antikroppar och små molekyler för att hämma ALK verkar ge synergistisk antitumör effekt. ALK-hämning är den nya lovande behandlingen i neuroblastom.

• VanGaal, (abstrakt 9530) identifierade i en studie på 107 primära rabdomyosarkombiopsier uttryck av ALK-proteinet där 90 procent av alveolära rabdomyosarkom uttryckte ALK jämfört med 35,8 procent av embryonala. ALK-genkopieantalet var motsvarande ökat i tumörer med alveolär histologi (90 procent jämfört med 52,1 procent i embryonala). Resultaten banar väg för målriktad terapi för barn med metastatisk och högrisk rabdomyosarkom, som kan vara synnerligen svåra att bota.

EXPERIMENTELLA BEHANDLINGAR

Metastaserande sarkom och terapieresistenta, progredierande sarkom samt sarkomåterfall är svårbehandlade med enbart få barn som överlever. På ASCO 2011 presenterades flera studier på experimentella målriktade och antiangiogena behandlingar för barn som redan genomgått tung kemoterapi för svårbehandlade sarkom.

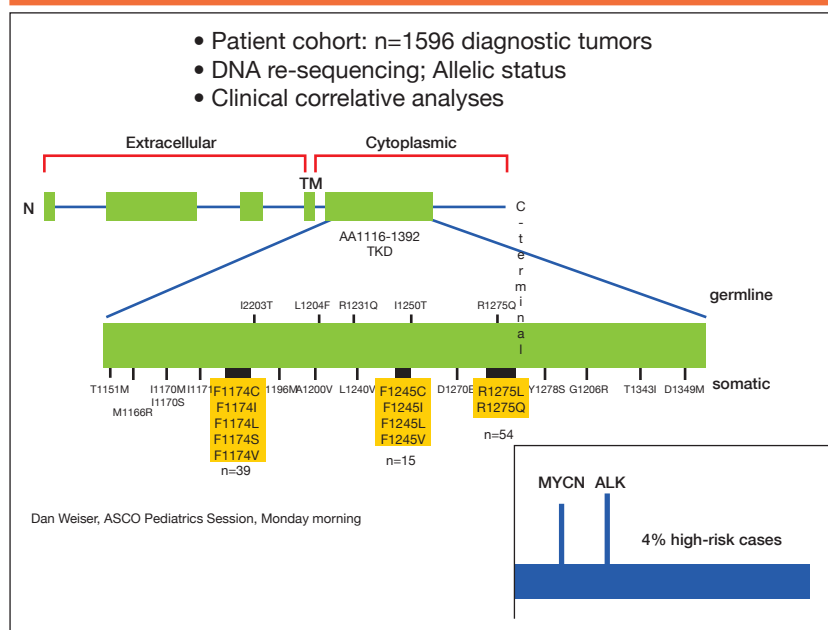
• Santana et al. (abstrakt 9500) redovisade resultat från en fas I-studie med antiangiogen behandling med bevacizumab (VEGFR2-hämmare) kombinerad med sorafenib (PDGFR-betahämmare) samt lågdos cyklofosfamid i 21 dagars cykler på 19 barn med terapieresistenta tumörer. Fem av 17 barn uppvisade en partiell behandlingsrespons och nio en stabilisering av sjukdomen.

• Bender et al. (abstrakt 9501) presenterade en studie på oral behandling av 27

"Nya rön om maligna tumörer, framför allt sarkom och neuroblastom hos barn presenterades."

SPÉKTRUM OCH FREKVENS AV ALK-MUTATIONER INOM NEUROBLASTOM

FIGUR 5 – CHARACTERIZING THE SPECTRUM AND FREQUENCY OF ALK ABERRATIONS ACROSS ALL NB DISEASE SUBSETS



barn med refraktära solida tumörer med pazopanib (en tyrosinkinashämmare som hämmar VEGFR1-3, PDGFRalfa/beta och c-kit), given i 28 dagars cykler upp till 24 cykler: toxiciteten liknande andra VEGF-hämmare.

- Den antiangiogena effekten av sorafenib, sunitinib, VEGF Trap och pazopanib kunde följas med kandidatbiomarkörer i en COG-studie (Baruchel et al.; abstrakt 9502) genom att mäta plasmavnivåer av VEGFR2, PIGF och endoglin.

Ett stort problem med behandlingar riktade mot specifika signalsystem i terapiresistenta tumörer är cellens förmåga att kompensera det aktuella hämmade signalsystemets funktioner med hjälp av andra parallella signalsystem (så kallad "bypass"-funktion). Målriktad behandling har därför ofta visat sig kräva kombinationer av hämmare. Problemet har då blivit ökad toxicitet. Flera studier på kombinationer av hämmare presenterades på ASCO 2011.

- Kombinationsbehandling av barn med terapiresistenta tumörer med IMC-A 12 (monoklonal antikropp mot human IGF-1R) och temsirolimus (mTOR-hämmare) visade i en fas I-studie av 28 barn ökad toxicitet jämfört med monoterapi, varför en betydande dossänkning rekommenderas i kombinationsbehandling (Fouladi et al.; abstrakt 9520).

STUDIER REFRAKTÄRA TUMÖRER

- Flera andra fas I-studier för att nå synergistisk behandlingseffekt och definiera rekommenderad dos och toxicitet för barn med refraktära tumörer presenterades: vorinostat i kombination med bortezomib (Muscal et al.; abstrakt 95232), temsirolimus i kombination med valproicysyra (histondeacetylshäm-

mare; HDAC) (Coulter et al.; abstrakt 9563). Gefinitib i kombination med irinotekan ledde till studieavslutning på grund av oacceptabel toxicitet (Kawamoto et al.; abstrakt 9564). En antitumöreffekt av everolimus på icke-rececerbara subependymala jättecellsastricytom hos tuberösa sklerospatienter kunde påvisas vid plasmakoncentrationer mellan 5–10 ng/ml (Mehrotra et al.; abstrakt 9550).

"ALK-genen framstår som den nya genen för målriktade behandlingar i pediatrika maligniteter."

- Hjärntumörer hos barn är den mest svårbehandlade patientgruppen med anledning av tumörernas lokalisering och de seneflekter som både tumörskadan och hjärntumörbehandlingen orsakar. Traditionell behandling med operation och kemoterapi samt strålning medför ofta svåra kognitiva och endokrina sequelae för barn med hjärntumör. Inoperabla hjärntumörer, såsom tumörer i hjärnstammen är ofta obotliga. Diffusa högmaligna ponggliom hos barn är sällsynt, men samtidigt den dystraste hjärntumören hos barn med en genomsnittsöverlevnad på cirka elva månader från diagnos. Ingen behandling förutom palliativ strålbehandling finns för dessa barn.

- Massimimo et al. (abstrakt 9557) presenterade på ASCO 2011 en lovande pilotstudie på sju barn med ponggliom där nimotuzumab och vinorelbin gavs parallellt med strålbehandling och resulterade i en tolv månaders överlevnad på 81 pro-

cent samt tolererades väl. Även lågmaligna gliom, som är den vanligaste hjärntumörtyper hos barn (30–40 procent) med god prognos vid total tumörresektion, är problematiska när operation inte är möjligt. Överlevnaden är då låg och behovet av nya behandlingar stort.

- Cappellano et al. (abstrakt 9524) presenterade en studie på vinorelbin med god livskvalitet och en överlevnad hos

5/18 och sjukdomsstabilisering hos 10/18 hos barn med inoperabla låggradiga gliom.

- Notch1-signalsystemet kunde hämmas med gammasekretashämmaren RO4929097 i xenograft av ependymom, vilket tyder på att Notch har en roll i onkogenesen av pediatrika hjärntumörer av gliaursprung (Davidson et al.; abstrakt 9519), vilket kan öppna nya behandlingsmöjligheter för gliom och ependymom hos barn.

HUR SER FRAMTIDEN UT?

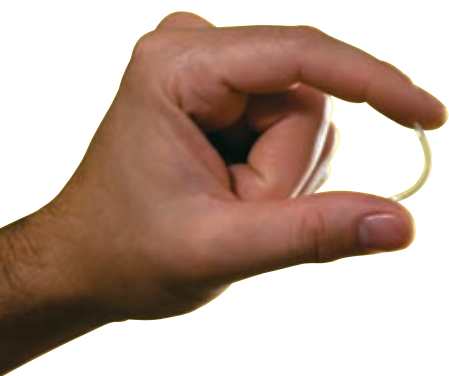
Många lovande målriktade behandlingar har identifierats de senaste åren. Löften har mötts av bakslag med oväntad toxicitet och cellens förmåga att kringgå specifik hämning av signalsystem. Trots detta kommer behandlingar riktade mot genförändringar, som ALK i maligna sjukdomar, att bana väg för en ny era i behandlingen av cancer hos barn.

SUSAN PFEIFER, ÖVERLÄKARE I BARNONKOLOGI, AKADEMISKA SJUKHUSET, UPPSALA

ASCO 2011

ASCO 2011

ASCO 2011



ONCE-YEARLY
VANTAS[®]
(histrelinacetat)

VANTAS IMPLANTAT TILL 12-MÅNADERS BEHANDLING AV AVANCERAD PROSTATACANCER

Den enda GnRH-agonisten för 1-års behandling



Antiangiogenesbehandling

*"Att bevacizumab
är verkningsfullt vid
behandling vid denna
sjukdom verkar de flesta
som arbetar med hjärn-
tumörer vara överens
om."*

provas vid maligna gliom

Maligna gliom är en svårbehandlad sjukdom inom onkologin. Dagens kombinationsbehandling med kirurgi, strålbehandling och cytostatika ger en jämförelsevis kort överlevnad. Nu provas olika antiangiogenesbehandlingar – med viss framgång. Men många frågor kvarstår. För att få svar på dessa frågor behövs fler studier av hög kvalitet, skriver **Maria Sandström**, medicine doktor vid institutionen för strålningsvetenskaper vid Umeå universitet och verksam som specialist i onkologi vid Cancercentrum i Umeå i den här översiktsartikeln över angiogeneshämmande behandling vid maligna gliom.

Maligna gliom är en grupp hjärntumörsjukdomar som bär med sig särskilda biologiska egenskaper, vilket gör dem svårbehandlade med traditionella onkologiska behandlingar. De två främsta orsakerna till varför lokal behandling nästan aldrig är tillräcklig är dels det tidigt invasiva växtsättet med migration av tumörceller ut i normal hjärnvävnad samt tumörens exceptionella förmåga att ordna sin egen blodförsörjning.

Sjukdomen karakteriseras dessutom kliniskt ofta av flera negativa stigman, som personlighetsförändring, förlamning och afasi. Detta tillsammans med kort överlevnad leder i sin tur till att de drabbade som grupp har en tynande röst. Den årliga incidensen är cirka 4,1/100 000 per år och män drabbas något oftare än kvinnor¹.

Trots dagens standardbehandling med tre olika modaliteter; kirurgi, strålbehandling och cytostatika (temozolomid) är medianöverlevnaden i dag endast 14 månader². Positivt är dock att de senast uppdaterade siffrorna visar en femårsöverlevnad på nära 10 procent vilket utgör en stor förbättring jämfört med historiska material³.

FINNS FÅ ÅTERFALLSBEHANDLINGAR

Även om det finns patienter som lever recidivfria lång tid efter primärbehand-

ling, recidiverar de allra flesta patienter med malignt gliom. Det finns i dag få godkända behandlingar vid recidiverande malignt gliom. Den recidivbehandling som används mest i dag är temozolomid, som ju även utgör en hörnsten i primärbehandlingen, såväl konkomitant med strålbehandling som adjuvant efter avslutad strålbehandling.

En annan behandling är PCV (procarbazon, lomustin och vinkristin) som ofta har uttalade biverkningar och dessutom tveksam effekt. För symtomlindring vid ökat intrakraniellt tryck är ofta kortikosteroider det som står till buds. Förbättringen är dock kortvarig och behandlingen är förknippad med kliniskt relevanta biverkningar, som Cushings syndrom, diabetes, med mera. Påtagligt många patienter är fortfarande i detta skede av sjukdomen i ett förhållandevis gott allmäntillstånd.

När en studie som rörde recidivbehandling med angiogeneshämmare publicerades 2007 fick denna därför stor uppmärksamhet, vilket ledde till en snabb klinisk implikation. Studien var en fas II-studie där man påvisade positiva effekter av den monoklonala anti-VEGF-antikroppen bevacizumab, i kombination med topoisoimerashämmaren irinotekan vid recidiverande malignt gliom⁴.

HJÄRNTUMÖRENS BLODFÖRSÖRJNING

Rationalen för att hämma nybildning av blodkärl i hjärntumörer baseras på flera olika teorier: att maligna gliom är kraftigt kärlrika tumörer; att hög mikrovaskulär densitet (MVD) är en negativ prognostisk markör både vid låggradiga och höggradiga maligna gliom⁵; och att tumörer över en viss storlek är beroende av kärlnybildning för fortsatt tillväxt.

Genom att rikta behandlingen mot angiogenes är förhoppningen att förhindra fortsatt tumörtillväxt.

Prekliniska studier har visat att hjärntumörer kan ordna sin blodförsörjning genom olika mekanismer. Till en början, när tumören är liten, kan den sannolikt utnyttja redan befintlig kärlbädd genom att växa längs blodkärl, så kallad co-option⁶. När tumören sedan ökar i storlek blir nybildning av blodkärl allt viktigare.

Angiogenes är nybildning av blodkärl från redan existerande kärl och sannolikt den viktigaste blodförsörjningsmekanismen för kliniska maligna gliom⁷. Andra mekanismer som kan nämnas är omvandling av redan befintliga blodkärl genom invagination av endotelceller⁶ och vaskulogenes, vilket innebär bildning av nya kärl genom rekrytering av cirkulerande endotelprekursorceller^{8,9}.

Redan 1971 beskrev Judah Folkman teorin om "the angiogenic switch"¹⁰.

Innebörden i denna teori är att balansen mellan angiogena och antiangiogena substanser i en tumör väger över till fördel för angiogenes och gör att en liten inaktiv tumör plötsligt kan ordna sin egen blodförsörjning.

Detta är i sin tur resultatet av flera olika molekylära mekanismer, vilka bland andra innefattar nedbrytning av basalmembran och omgivande extracellulärmatrix (ECM), migration och proliferation av endotelceller och interaktioner mellan celler och ECM. Genom denna komplexa process bildas kapillärer som utmognar och bidrar till en tillväxt av kärlbädden.

Här spelar VEGF (vascular endothelial growth factor) en central roll.

Hypoxi är en av de starkaste inducerande signalerna för angiogenes och inducerar snabbt ett VEGF-uttryck via HIF-1 α (hypoxia-inducible-factor-1 α). Eftersom VEGF är en av hörnstenarna i angiogenesen riktas de flesta angiogeneshämmare mot VEGF eller dess receptorer.

VEGF är ett glykoprotein inom en familj som består av sex olika medlemmar: VEGF-A-VEGF-E och PlGF (placental growth factor). VEGF-A var den först beskrivna och är troligtvis också den viktigaste. Genom så kallad alternativ splicing bildar genen för VEGF minst sex olika isoformer som alla är namngivna efter antalet aminosyror i proteinet. VEGF₁₂₁, VEGF₁₄₅ och VEGF₁₆₅ återfinns i cirkulationen emedan de tyngre isoformerna VEGF₁₈₃, VEGF₁₈₉ och VEGF₂₀₉ är heparinbindande och sitter fast på extracellulärmatrix.

VEGF-A utövar sin effekt genom att binda till specifika VEGF-receptorer på ytan av endotelceller, VEGFR-1 och -2. VEGFR-3 binder inte VEGF-A men däremot VEGF-C och VEGF-D och återfinns på lymfatiska endotelceller (figur 1).

BEHANDLINGAR MOT ANGIOGENES

Bevacizumab (Avastin) är en humaniserad monoklonal antikropp riktad mot VEGF-A. Det är den första specifika angiogeneshämmaren som godkändes för kliniskt bruk och den har nu indikation för flera olika maligniteter, bland annat koloncancer, icke-småcellig lungcancer, bröstcancer och njurcancer.

Frånsett vid njurcancer kombineras bevacizumab med cytostatikabehand-

ling som tidigare visat effekt vid respektive tumörsjukdom. I fas II-studien av Vredenburgh et al från 2007 var målet att se om behandling med bevacizumab i kombination med irinotekan var säkert och effektivt för patienter med recidiv av malignt gliom.

Patienter med tecken på intrakraniell blödning exkluderades. 32 patienter inkluderades och erhöll behandling. Bevacizumab gavs i dosen 10 mg/kg, dosen irinotekan bestämdes utifrån patientens antiepileptiska mediciner; om patienten samtidigt behandlades med enzym-inducerande antiepileptika doserades irinotekan i dosen 340 mg/kvadratmeter och om patienten inte stod på sådan behandling gavs dosen 125 mg/kvadratmeter. Därefter utvärderades respons och toxicitet.

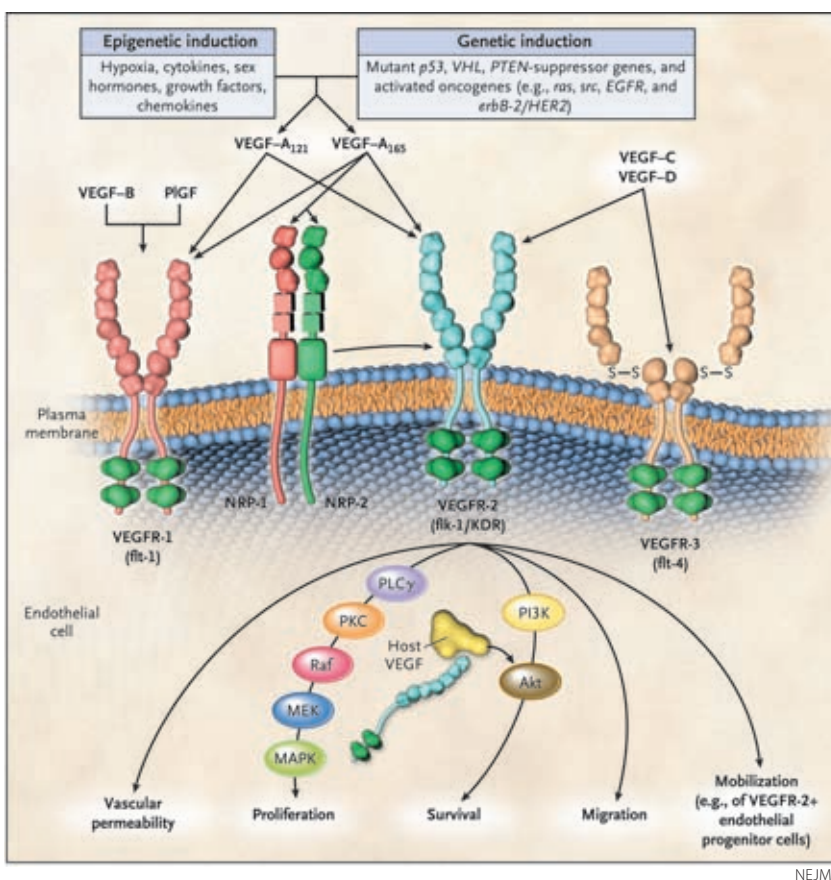
En radiologisk respons noterades för 63 procent av patienterna. Progressions-

fri överlevnad (PFS) i studien var 23 veckor och medianöverlevnad från behandlingsstart med bevacizumab var 40 veckor.

Behandlingen tolererades väl. Ingen patient drabbades av intrakraniell blödning, tre patienter fick djup ventrombos eller lungemboli och en patient drabbades av ischemisk stroke. Efter publikationen av denna studie har flera andra utvärderat bevacizumab vid recidiverande maligna gliom och kommit fram till liknande resultat^{11,12,13}. Ingen efterföljande studie har dock kunnat visa en riktigt lika lång medianöverlevnad som i Vredenburghs studie, utan hamnar mellan 30 och 36 veckor.

Bevacizumab fick 2009 ett snabbt godkännande i USA vid recidiverande malignt gliom. Beslutet grundades i huvudsak på BRAIN-studien (AVF3708g) som är en fas II-studie med 167 patienter.

VEGF-FAMILJEN OCH DESS RECEPTORER



Figur 1. VEGF agerar via specifika receptorer VEGFR-1 och -2, som finns på ytan av endotelcellerna. VEGFR-3 binder inte VEGF A men däremot VEGF C och D och återfinns på ytan av lymfatiska endotelceller. Neuropilinerna NRP-1 och -2 är också VEGF-receptorer och när NRP-1 uttrycks tillsammans med VEGFR-2 förstärks inbindningen av VEGF₁₆₅/OBS nedsänkta siffror "165" till VEGFR-2. Bindning av VEGF till dess receptor leder till en kaskad av händelser i endotelcellen som i sin tur leder till att ett nytt hyperpermeabelt kärlsystem bildas.

ter som progredierat efter primärbehandling med strålbehandling och temozolomid. Patienterna fick antingen behandling med bevacizumab i monoterapi eller i kombination med irinotekan. I studien sågs en objektiv respons på 28 procent respektive 38 procent och en medianöverlevnad på 9,2 respektive 8,7 månader.

Andra kliniskt relevanta fördelar i studien var att många patienter kunde bibehålla eller minska sina kortisondoser och de flesta patienterna behöll eller förbättrade sina neurokognitiva funktioner.

Vidare fann man inga oväntade allvarliga biverkningar med behandlingen¹⁴. Grundat på samma studie beslutade dock den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA att inte godkänna bevacizumab vid recidiverande maligna gliom. Huvudargumenten var avsaknad av kontrollgrupp, inadekvata responskriterier och svårigheter att tolka respons-siffrorna.

BEVACIZUMAB OCH TEMOZOLOMID

Den senast publicerade studien visar en medianöverlevnad från start av behandling med bevacizumab på 8,5 månader (cirka 34 veckor) och betonar det palliativa värdet av bevacizumab vid maligna gliom¹³. I denna studie har man valt bort att ange respons-siffror då värdering av respons vid anti-VEGF-behandling är förenat med svårigheter.

Man har därför valt att i stället mäta medianöverlevnad från start av bevacizumab som effektmått. När man mäter medianöverlevnad från diagnos i denna studie är denna 24 månader, vilket alltså nästan är ett helt år längre än i Stuppstudien där patienterna inte haft recidivbehandling med bevacizumab att tillgå.

Allt sedan 2007 används bevacizumab i kombination med temozolomid, irinotekan eller som monoterapi runt om i Europa utanför kliniska studier. Sedan 1999 då temozolomid godkändes för behandling av maligna gliom i recidivsituationen har inget nytt läkemedel godkänts i Europa vid denna sjukdom.

Det pågår för närvarande en stor randomiserad, dubbelblind, multicenter, fas III-studie (AVAGLIO) som skall utvärdera tillägget av bevacizumab till första linjens standardbehandling (figur 2). Sammanlagt 140 olika center har nu inkluderat över 900 patienter med gliom.

blastom. Primära effektmått är progressionsfri överlevnad och totalöverlevnad. Sekundära effektmått är ett- och tvåårsöverlevnad, säkerhet och livskvalitet. Patienterna randomiseras mellan bevacizumab eller placebo konkomitant och adjuvant som tillägg till temozolomid och strålbehandling.

Studien är nu stängd för inklusion och kommer att visa om bevacizumab har ett värde i tidigt skede som tillägg till nuvarande standardbehandling för patienter med nydiagnostiserat malignt gliom.

Resultaten från AVAGLIO-studien väntas först år 2015. Studien kommer förstås inte att besvara frågan huruvida bevacizumab gör klinisk nytta i recidivsituationen. Det finns dock en planerad studie (EORTC 26101) som skall utvärdera om man har mest nytta av bevacizumab vid första eller andra recidivet och som förväntas starta denna sommar.

Som jämförelse kommer man att använda lomustin (CCNU), ett alkylerande nitrosureapreparat.

ANDRA ANGIOGENESHÄMMARE

Det finns flera andra substanser riktade mot angiogenes som utvärderas vid behandling av maligna gliom. VEGF-Trap (afibercept) är ett rekombinant tillverkat fusionsprotein som binder både

VEGF och PlGF och som visat radiologiska responser liknande de för bevacizumab¹⁵. Cediranib är en bred receptortyrosinkinashämmare riktad mot VEGFR 1–3, PDGFR och c-KIT där man i en fas II-studie fick uppmuntrande resultat vad gällde radiologisk respons, sexmånaders progressionsfri överlevnad och steroidsparende effekter med hanterbar toxicitet¹⁶.

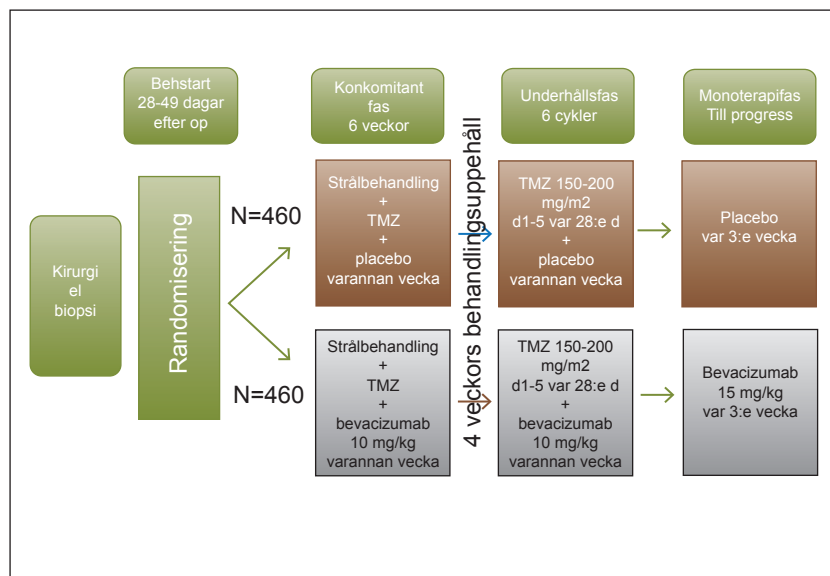
Förra året presenterades dock negativa resultat från fas III-studien REGAL, där man inte kunde uppvisa några skillnader i progressionsfri överlevnad mellan monoterapiarmen och kombinationsarmen där man kombinerade cediranib med lomustin, jämfört med kontrollarmen (enbart lomustin). Man använde här en lägre dos av cediranib än i fas II-studien¹⁷.

Andra VEGFR-hämmare som kan vara aktiva mot maligna gliom är VEGFR/PDGFR-hämmaren vatalanib (PTK787), pazopanib (GW786034), so-rafenib och sunitinib; VEGFR/EGFR-hämmaren vandetanib (ZD6474)¹⁸; adnectin-baserade CT-322 och VEGFR/c-Met-kinashämmaren XL-184.

FLERA FARHÅGOR

Behandling riktad mot angiogenes är för närvarande förknippad med flera frågor

AVAGLIO-STUDIEN



Figur 2. AVAGLIO-studien. Efter operation/biopsi randomiseras patienter med malignt gliom till behandling med placebo eller bevacizumab, konkomitant och adjuvant i tillägg till standardbehandling. Det planeras för 460 patienter i varje arm och primära effektmått är progressionsfri och total överlevnad. Studien kommer att visa om bevacizumab har ett värde tidigt i behandlingen av malignt gliom.

och en del farhågor. En av de största farhågorna just nu är huruvida behandling med bevacizumab ändrar tumörens fenotyp från att vara beroende av angiogenes till att bli mer migrerande i sitt växtsätt och därmed ge mer infiltrativa recidiv. Om det skulle vara så, uppstår också risken att recidiven blir svårare att upptäcka med traditionell bildiagnostik¹⁹. Det finns studier som talar för^{20,21}, och studier som talar emot^{11,22} detta.

Prekliniska studier har visat att den minskade mängden av VEGF leder till minskad permeabilitet i kärlen vilket i sin tur leder till minskat tryck i tumören och teorin är att man får en normalisering av den tidigare kaotiska tumörkärnbädden. Potentiella fördelar med detta är att det kan öka förutsättningarna för att både strålbehandling och cytostatikabehandling blir mer effektivt.

Minskat ödem i tumören kan också minska det intrakraniella trycket. Efter behandling riktad mot angiogenes ser man ofta på kontrastförstärkta, T1-viktade MR-bilder en snabb reduktion av den kontrastuppladdande tumörkomponenten, vilket är det traditionella uttrycket för behandlingsrespons. Eftersom den radiologiska bilden sannolikt till stor del speglar den normaliserade kärnbädden är det viktigt att i studier utvärdera även totalöverlevnad för att se om effektmått som progressionsfri överlevnad och objektiv respons verkligen korrelerar till förlängd överlevnad.

MÅNGA FRÅGOR KVARSTÅR

Om behandling riktad mot angiogenes är rätt väg för att nå en mer framgångsrik behandling av maligna gliom återstår att se. Att bevacizumab är verkningfullt vid behandling vid denna sjukdom verkar de flesta som arbetar med hjärntumörer vara överens om.

Många frågor kvarstår dock: Hur ska vi använda bevacizumab eller annan antiangiogenesbehandling på rätt sätt vad gäller optimal dosering, i kombination med andra läkemedel och vid vilken tid-

punkt i sjukdomsförloppet? Vilken metod ska vi använda för att utvärdera behandlingen? Kan vi finna prediktiva faktorer för att förutsäga vem som kan förväntas svara på behandling och därmed avstå att ge behandling till de som inte förväntas svara?

För att kunna få svar på dessa frågor krävs mer forskning och randomiserade studier av hög kvalitet. Eftersom det finns få behandlingsalternativ vid recidiverande maligna gliom är ändå bevacizumab ett viktigt tillskott till den i dag alldeles för begränsade behandlingsarsenalen.

REFERENSER

1. <http://www.socialstyrelsen.se>.
2. Stupp, R., et al., Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*, 2005. 352(10): p. 987-96.
3. Stupp, R., et al., Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *The lancet oncology*, 2009. 10(5): p. 459-66.
4. Vredenburgh, J.J., et al., Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma. *Clin Cancer Res*, 2007. 13(4): p. 1253-9.
5. Leon, S.P., R.D. Folkerth, and P.M. Black, Microvessel density is a prognostic indicator for patients with astroglial brain tumors. *Cancer*, 1996. 77(2): p. 362-72.
6. Leenders, W.P., B. Kusters, and R.M. de Waal, Vessel co-option: how tumors obtain blood supply in the absence of sprouting angiogenesis. *Endothelium*, 2002. 9(2): p. 83-7.
7. Carmeliet, P. and R.K. Jain, Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature*, 2000. 407(6801): p. 249-57.
8. Asahara, T., et al., Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science*, 1997. 275(5302): p. 964-7.
9. Santarelli, J.G., et al., Incorporation of bone marrow-derived Flk-1-expressing CD34+ cells in the endothelium of tumor vessels in the mouse brain. *Neurosurgery*, 2006. 59(2): p. 374-82; discussion 374-82.
10. Folkman, J., Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med*, 1971. 285(21): p. 1182-6.
11. Norden, A.D., et al., Bevacizumab for recurrent malignant gliomas: efficacy, toxicity, and patterns of recurrence. *Neurology*, 2008. 70(10): p. 779-87.
12. Poulsen, H.S., et al., Bevacizumab plus irinotecan in the treatment patients with progressive recurrent malignant brain tumours. *Acta Oncol*, 2009. 48(1): p. 52-8.
13. Hofer, S., et al., Clinical outcome with bevacizumab in patients with recurrent high-grade glioma treated outside clinical trials. *Acta oncologica*, 2011. 50(5): p. 630-5.
14. Friedman, H.S., et al., Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2009. 27(28): p. 4733-40.
15. de Groot, J.F., et al., Phase II Study of Afibercept in Recurrent Malignant Glioma: A North American Brain Tumor Consortium Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2011.
16. Batchelor, T.T., et al., Phase II study of cediranib, an oral pan-vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with recurrent glioblastoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2010. 28(17): p. 2817-23.
17. Batchelor, T.T. in Society for Neuro-Oncology 15th Annual Scientific Meeting. 2010. Montreal, Quebec.
18. Sandstrom, M., et al., Effects of the VEGFR inhibitor ZD6474 in combination with radiotherapy and temozolomide in an orthotopic glioma model. *Journal of neuro-oncology*, 2008. 88(1): p. 1-9.
19. Pope, W.B., J.R. Young, and B.M. Ellingson, Advances in MRI assessment of gliomas and response to anti-VEGF therapy. *Current neurology and neuroscience reports*, 2011. 11(3): p. 336-44.
20. Keunen, O., et al., Anti-VEGF treatment reduces blood supply and increases tumor cell invasion in glioblastoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2011. 108(9): p. 3749-54.
21. Narayana, A., et al., Antiangiogenic therapy using bevacizumab in recurrent high-grade glioma: impact on local control and patient survival. *Journal of neurosurgery*, 2009. 110(1): p. 173-80.
22. Wick, A., et al., Bevacizumab does not increase the risk of remote relapse in malignant glioma. *Annals of neurology*, 2011. 69(3): p. 586-92.

MARIA SANDSTRÖM, SPECIALISTLÄKARE I ONKOLOGI, INSTITUTIONEN FÖR STRÅLNINGSVETENSKAPER, UMEÅ UNIVERSITET



Du planerar dina patienters kemoterapi. Nivestim™ skyddar dem under resans gång.



Nivestim™, ett **nytt** dagligt G-CSF

Med Nivestim™, ett nytt dagligt G-CSF¹ (filgrastim) godkänt av EMA och med samma indikationer som Neupogen®, kan du fortsätta behandla cancer och minska risken för neutropeni.



**Unik
lågviktsdos
12 ME!
(120 µg)**

Nivestim™ är jämförbart med Neupogen® vad gäller effekt², säkerhet², och kvalitet, vilket är en förutsättning för ett godkännande från EMA.

Nivestim™ har dessutom fördelar som¹:

- Fler styrkor
- Smart förpackning
- Inbyggt nålskydd
- 7 dygns hållbarhet i rumstemperatur³

nivestim
filgrastim

Skyddar patienter under deras resa

Hospira Nordic AB, Box 34116, 100 26 Stockholm. Besöksadress: Rålambsvägen 17 16 tr.
Tel +46 8 672 85 00, fax +46 8 672 85 01, info.se@hospira.com, www.hospira.com

Indikationer: För att reducera durationen av neutropeni och incidensen av febril neutropeni hos patienter som behandlats med etablerad cytotoxisk kemoterapi för malignitet (gäller ej vid kronisk myeloid leukemi och myelodysplastiska syndrom) och för att reducera durationen av neutropeni hos patienter som genomgår myeloblastiv terapi följt av benmärgs-transplantation och som bedöms utsättas för ökad risk av förlängd svår neutropeni. Säkerheten och effekten av filgrastim är densamma för vuxna och barn som får cytotoxisk kemoterapi. För mobilisering av perifera stamceller (PBPC). För att öka antalet neutrofiler och för att minska incidensen och durationen av infektionsrelaterade händelser hos patienter med svår kongenital, cyklisk eller idiopatisk neutropeni med ett absolut antal neutrofila granulocyter (ANC) på $\leq 0,5 \times 10^9/l$ och som tidigare haft svåra eller återkommande infektioner. Vid behandling av persisterande

neutropeni (ANC färre än eller lika med $1,0 \times 10^9/l$) hos patienter med avancerad HIV-infektion för att reducera risken för bakteriella infektioner då annan behandling av neutropeni är olämplig. ATC-kod L03AA02. Injektions-/infusionsvätska/lösning. **Förpackningar:** Förfylld spruta 12ME/0,2 ml, 30ME/0,5 ml och 48ME/0,5ml, 5 st, blister. **R, F:** SPC uppdaterad 2010/06. För mer information se www.ema.europa.eu och www.fass.se **Referenser:** 1. Nivestim (filgrastim) SmPC Juni, 2010. 2. Waller CF et al. Onkologie 2010; 33(10):504-11. 3. Under en enstaka period kan Nivestim förvaras i rumstemperatur upptill 7 dygn (EMA/H/C/001142/IB/0003). Neupogen® är ett registrerat varumärke som tillhör Amgen Ltd. Nivestim (logo) är ett varumärke som tillhör Hospira Inc.

**Hospira**



Bot för KML även utan stamcellstransplantation?

Kronisk myeloisk leukemi (KML) karakteriseras av Philadelphia-kromosomen (Ph+); en balanserad translokation mellan kromosom 9 och kromosom 22, t(9;22)(q34;q11). Denna beskrevs första gången för drygt femtio år sedan av Peter Nowell och David Hungerford i staden som gett upphov till dess namn. Denna fusionsgen kodar för fusionsproteinet BCR/ABL1, ett konstitutivt påslaget tyrosinkinase vars aktivitet leder till en expanderad utmognande myelopoies och ofta även trombopoies.

Även om BCR/ABL1-proteinet utövar sin dominerande effekt i myelopoiesen kan Philadelphia-kromosomen detekteras även i de andra hematopoetiska linjerna inklusive i lymfocyter. Man har också visat att den finns i de blodbildande stamcellerna i benmärgen och att det troligen är en liten population klonala Ph-positiva stamceller som vidmakthåller sjukdomen (figur 1).

NYTT LJUS ÖVER KML-SJUKDOMEN

Fram till millennieskiftet var allogen stamcellstransplantation den enda botande terapin vid KML och denna behandlings-

form var förbehållen yngre och i övrigt friska individer. Introduktionen av tyrosinkinashämmaren (TKI) imatinib (Gleevec) för knappt tio år sedan har dock påtagligt förbättrat prognosen vid KML. En majoritet av patienterna kan nu med effektiv TKI-behandling se fram emot en normal livslängd trots KML-sjukdomen.

Fram till helt nyligen har man dock ansett att detta är till priset av livslång terapi med imatinib eller något av de nya så kallade andra generationens TKI-preparat, dasatinib och nilotinib. Nya rön av basal biologisk karaktär och resultat från kliniska studier kastar dock nytt ljus över KML-sjukdomen och leukemistamcellerna och ger hopp om att detta tillstånd i framtiden skall kunna botas med behandling som är tidsbegränsad i stället för livslång.

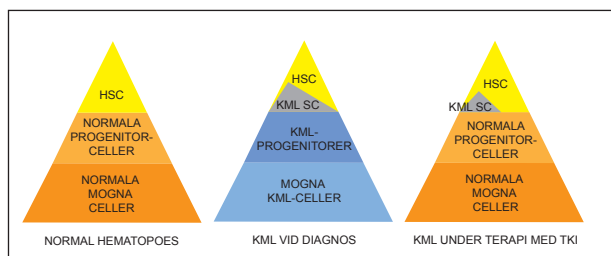
Är KML-stamceller beroende av BCR-ABL1 för överlevnad?

Redan några år efter det att imatinib introducerades som behandling av KML visade ett par olika forskargrupper att medan mogna KML-celler kunde avdödas *in vitro* med imatinib var mer omogna icke-prolifererande CD34-positiva celler och framför allt CD34-positiva/CD38-negativa celler inte känsliga för imatinib (figur 1).

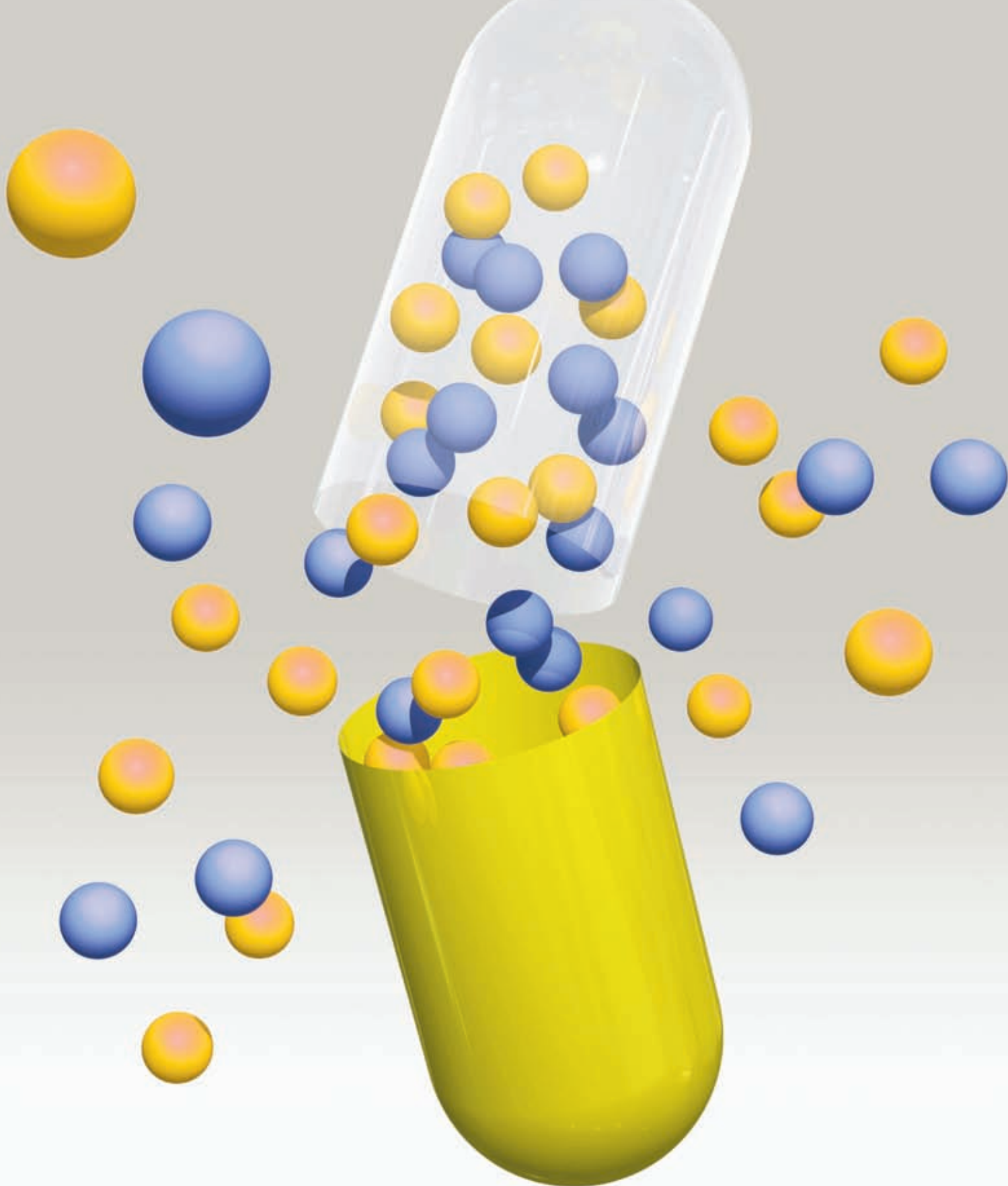
Initialt ansågs detta bero på att imatinib inte kan blockera BCR-ABL1 i de mer omogna cellerna, framför allt i celler i vila som inte delar sig. Studier av dasatinib och nilotinib gav vid handen att dessa var mer potenta än imatinib men att de mest omogna cellerna inte heller av mer potenta tyrosinkinashämmare kunde avdödas *in vitro*^{1,2}.

Dessa resultat har delvis kommit att omvärderas relativt nyligen. I ett arbete publicerat i år visar Corbin och medarbetare att imatinib och även nyare TKI:er mycket väl hämmar BCR-ABL1:s aktivitet även i omogna celler som inte är i cellcykel, men att cellerna trots detta kan överleva och proliferera i närvaro av cytokiner³. Slutsatsen av dessa försök är således att imatinib, såväl som dasatinib och nilotinib, kan blockera BCR-ABL1 i stamcellerna men att dessa celler, till skillnad från mer

HEMATOPOES VID KML



Figur 1. Figuren illustrerar det faktum att vid diagnos av KML föreligger en påtaglig dominans av leukemiska celler i progenitorpopulationen och bland de mogna cellerna, medan i stamcellskompartiment finns en varierande mängd normala hematopoetiska stamceller (HSC) kvar. Under TKI-behandling eradikeras mogna och utmognande KML-celler men en liten mängd KML-stamceller (KML SC) är i de flesta fall troligen resistenta mot denna behandling.



Måste alla leukemistamceller elimineras för att bota kronisk myeloisk leukemi? Fram till millennieskiftet var allogen stamcellstransplantation enda botemedlet vid KML. Sedan dess har tyrosinkinashämmarna (TKI:er) förbättrat prognosen men till priset av livslång behandling. Nu skymtar möjligheten till bot med tidsbegränsad behandling. Professor **Johan Richter**, Hematologiska kliniken, Skånes universitetssjukhus, Lund, reder här ut den forskning som inom det närmaste decenniet kan leda fram till bot för KML-patienter även utan stamcellstransplantation.

mogna KML-celler, inte är beroende av fusionsproteinet för sin överlevnad och tillväxt.

Man bör notera att dessa slutsatser är dragna utifrån *in vitro*-försök där celler odlats i laboratoriet under dagar eller enstaka veckor. De kan därför inte utan vidare översättas till *in vivo*-situationen där de Ph-positiva stamcellerna exponeras för TKI i sina nischer i benmärgen under många år.

Har TKI-behandling någon effekt på de leukemiska stamcellerna *in vivo*?

I en pågående nordisk studie försöker man utvärdera effekten av TKI-behandling på stamceller *in vivo*⁴. Detta görs genom att aspirera större volym benmärg än normalt; 30–40 ml vid diagnos av sjukdomen och lika mycket efter 1, 3 och 6 månaders behandling antingen med imatinib eller dasatinib. Från dessa benmärgsprov anrikas de CD34-positiva cellerna och sedan sorteras dessa i två olika populationer; CD34-positiva/CD38-positiva celler och de mer sällsynta och primitiva CD34-positiva/CD38-negativa cellerna.

På var och en av dessa populationer görs sedan FISH-analys (fluorescerande *in-situ* hybridisering) för att kvantifiera andelen Ph-positiva celler. Studien pågår fortfarande och kommer att vara färdiganalyserad först i höst och då troligen presenteras på ASH. Den har dock redan gett upphov till intressanta observationer som väckt uppmärksamhet. Bland annat har man funnit att det vid diagnos föreligger en oväntat stor heterogenitet vad gäller andelen Ph-positiva celler i den CD34-positiva/CD38-negativa fraktionen i motsats till hur det ser ut i mer mogna cellfraktioner som är nästan till 100 procent Ph-positiva (figur 1).

Andelen leukemiska celler i denna population korrelerar vidare med mängden vita blodkroppar vid diagnos, mjältstorlek, samt – vilket är mer intresseväckande – med hematologisk toxicitet under behandling och med sämre respons på behandling med TKI-preparat.

Man kan spekulera i om mängden sjuka celler i den CD34-positiva/CD38-negativa cellfraktionen reflekterar KML-sjukdomens ålder i den enskilda patienten och även hur avancerad sjukdomen hunnit bli.

Kan TKI-behandling avslutas?

Initiala försök att avsluta behandling med imatinib i enstaka patienter ledde nästan ofelbart till att sjukdomen progredierade och man var tvungen att återinsätta behandling ganska snart. Senare studier utförda framförallt i Frankrike har dock visat att hos cirka 40 procent av patienter med mycket god och stabil molekylär remission (icke detekterbar sjukdom med känslig PCR-analys under minst två år) kan behandling med imatinib avslutas utan att patienterna får tillbaka sin sjukdom⁵.

De som följts längst i denna typ av studier har nu observerats i nästan fyra år efter utsättning av imatinib utan tecken till återfall. Det är viktigt att notera att ingen patient i dessa studier progredierat till accelererad fas eller blastkris.

En fråga man ställer sig är om dessa patienter skall betraktas som botade eller inte. Vi vet att även efter den KML-behandling vi betraktar som potentiellt kurativ, allogen stamcellstransplantation, kan sena återfall förekomma och det är

därför sannolikt för tidigt att dra några säkra slutsatser vad gäller avslutad TKI-behandling och eventuell bot.

Man planerar nu att genomföra en större liknande stoppstudie som ett europeiskt samarbetsprojekt (EURO-SKI; Stop Kinase Inhibitors). Nio center i Sverige kommer preliminärt att vara med och förhoppningen är att studien skall kunna starta innan årsskiftet.

Nya metoder för att detektera lägre nivåer av kvarvarande KML-sjukdom.

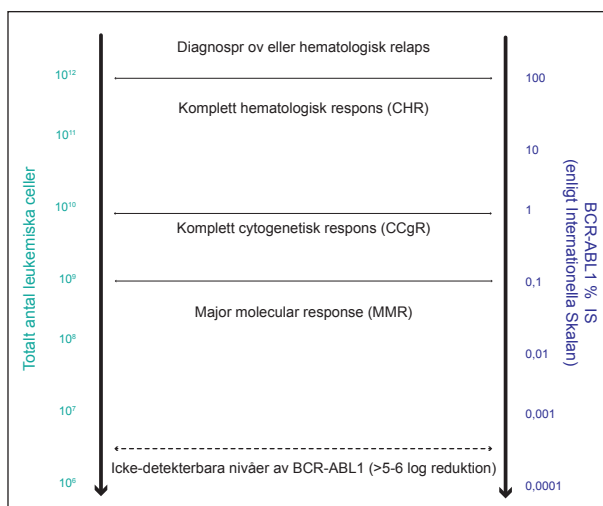
Den kvantitativa RT-PCR-metod som vanligen används kliniskt för att följa KML-patienter under TKI-behandling kan i de flesta fall detektera BCR/ABL1-nivåer som jämfört med obehandlad sjukdom innebär en reduktion av sjukdomsburden med 4–5 logaritmer (figur 2).

Då antalet sjuka celler i en individ vid diagnos mycket väl kan vara 10^{12} innebär detta att en KML-patient som är BCR/ABL1-negativ även med en känslig konventionell q-RT-PCR-analys kan härbärgera 1–10 miljoner KML-celler. I takt med att mer effektiv behandling utvecklats och målet för behandling av KML går från reducerad sjukdomsburden till bot ökar behovet av mer känsliga metoder för att detektera låga nivåer av kvarvarande sjukdom (minimal residual disease; MRD).

Två utvecklingslinjer i detta arbete kan urskiljas. Den ena innebär en utveckling av mer känslig kvantitativ RT-PCR-metod där PCR-reaktionen görs i ett stort antal brunnar (765 st) där sedan varje brunn bedöms som positiv eller negativ⁶. Andelen positiva reaktioner i denna analys korrelerar till mycket låga nivåer av BCR/ABL1; ner till mellan 10^{-6} och 10^{-7} .

Den andra utvecklingslinjen innebär att man med PCR försöker kvantifiera BCR-ABL1 på genomisk nivå i stället för att detektera BCR/ABL1-transkript⁷. Detta är arbetskrävande då det innebär att den individuella BCR/ABL1-brottpunkten för varje patient måste klonas och specifika primer tas fram innan man kan gå vidare med en patientspecifik genomisk PCR.

RELATION MELLAN LEUKEMIBÖRDA OCH BEHANDLINGSSVAR VID KML



Figur 2. Relationen mellan antal leukemiska celler, BCR-ABL1-transkript och respons vid behandling av KML.

Med denna senare analys har forskare i Australien i en studie nyligen visat att det hos patienter där TKI-terapi framgångsrikt avslutats och som inte uppvisar några BCR-ABL1-transkript vid analys med q-RT-PCR fortfarande går att detektera BCR-ABL1 med genomisk PCR. Detta skulle kunna indikera att dessa patienter har kvar vilande, icke aktiva KML stamceller.

IL1RAP NY MARKÖR PÅ STAMCELLER

Ett problem vid studier av de leukemiska stamcellerna vid KML har varit att vi inte känt till någon ytmarkör som kan användas för att, till exempel med flödescytometri, särskilja dessa från normala blodbildande stamceller.

Nyligen har dock svenska forskare visat att interleukin-1-receptoraccessoriskt protein (IL1RAP) är uttryckt på primitiva (CD34-positiva/CD38-negativa) KML-stamceller men inte på normala stamceller⁸. Genom att sortera fram IL1RAP-positiva och -negativa primitiva celler var för sig kunde man med FISH visa att de att Ph-positiva cellerna nästan uteslutande fanns i den IL1RAP-uttryckande populationen.

Mer spännande är att man också kunde använda sig av IL-1RAP som måltavla för att selektivt avdöda KML-celler. Genom att inkubera CD34-positiva/CD38-negativa celler från KML-patienter med en antikropp riktad mot IL1RAP och humana NK-celler kan de primitiva leukemicellerna selektivt avdödas *in vitro* genom ADCC (antibody dependent cellular cytotoxicity).

Avsikten är att ta detta fynd vidare in i musmodeller av KML och se om KML-celler även kan avdödas *in vivo*. Målsättningen är att i framtiden kunna utveckla antikroppar riktade mot IL1RAP som ett läkemedel för behandling av KML. Det går att föreställa sig ett scenario där patienter initialt behandlas med TKI under 1–2 år för att reducera sjukdomsbördan och att denna behandling sedan följes upp med antikroppsterapi under en begränsad tid för att förhoppningsvis eliminera kvarvarande leukemiska stamceller.

Kombinationsbehandling vid KML

Corbin och medarbetares observation att KML-stamcellerna inte är beroende av BCR-ABL1 för överlevnad leder fram till slutsatsen att hos de flesta patienterna måste TKI-behandling kombineras med annan behandling för att resultera i permanent bot. Intensiv forskning för att identifiera lämpliga mål och mekanismer i de leukemiska stamcellerna bedrivs och i en del fall har detta redan lett fram till kliniska studier.

I tabell 1 finns en lista med exempel på några av dessa mekanismer samt även läkemedel som i olika studier testas som komplement (eller i enstaka fall alternativ) till TKI för att eradikera de sjukdomsuppehållande KML-stamcellerna.

FRAMTIDA PERSPEKTIV

Huruvida alla Ph-positiva stamceller måste elimineras för att bota KML-sjukdomen eller inte, och vilken behandling som krävs för detta är en öppen fråga. En möjlighet är att det



a Novartis company

NU FLER ÄN 25 000 PATIENTER BEHANDLADE MED ZARZIO®¹

SVERIGES MEST ANVÄNDA FILGRASTIM²

BEHANDLING MED LÄKEMEDELSKLASSEN BIOSIMILAR
FILGRASTIM REKOMMENDERAT ENLIGT EORTC³



Zarzio® Rx, Indikation: filgrastim är indicerat för att reducera durationen av neutropeni och incidensen av febril neutropeni hos patienter som behandlas med etablerad cytotoxisk kemoterapi för malignitet (med undantag för kronisk myeloid leukemi och myelodysplastiska syndrom) och för att reducera durationen av neutropeni hos patienter som genomgår myeloablativ terapi följt av benmärgstransplantation och som bedöms ha ökad risk för förlängd svår neutropeni. Säkerheten och effekten av filgrastim är densamma för vuxna och barn som får cytotoxisk kemoterapi. Mobilisering av perifera blodstamceller (PBSC). Hos barn och vuxna med svår kronisk, cyklisk eller idiopatisk neutropeni med ett absolut neutrofilantal (ANC) på $\leq 0,5 \times 10^9/L$ och anamnes på svåra eller återkommande infektioner, är långtidsbehandling med filgrastim indicerat för att öka neutrofilantalet och minska incidensen och durationen av infektionsrelaterade händelser. Behandling av innehållande neutropeni (ANC $\leq 1,0 \times 10^9/L$) hos patienter med avancerad HIV-infektion för att reducera risken för bakteriella infektioner när andra terapeutiska alternativ är olämpliga. Zarzio injektionsvätska eller infusionsvätska lösning fyllt spruta 30 ME/0,5 ml och 48 ME/0,5 ml. För fullständig information om varningsföreskrifter och begränsningar se www.fass.se. Datum för senaste översyn av produktresumén 2010-03-26, ATC-kod L03AA02. **Referenser:** ¹ Sandoz, data on file. ² Svensk Läkemedelsdata, SLB juli 2011. ³ Aapro MS, et al. Eur J Cancer. 2011;47:8-32. Sandoz A/S, Edvard Thomsens Vej 14, 2300 Köpenhamn, Danmark, www.sandoz.com.

MÖJLIGA MEKANISMER OCH LÄKEMEDEL FÖR ATT ELIMINERA KML-STAMCELLER

CELLULÄR MÅLTAVLA OCH VERKNINGSMEKANISM	EXEMPEL PÅ LÄKEMEDEL
5-lipoxygenasinhinhibition blockerar leukotriensyntes från arakidonsyra vilket i synergi med TKI påverkar KML-stamcellers överlevnad.	Zileuton
Degradation av PML-proteinet leder till att KML-stamceller blir mer känsliga för Ara-C.	As₂O₃
Smoothered inhibitorer blockerar Hedgehogsignaler och depleterar KML- stamceller.	LDE-224, Smo-inhibitorer
Proteasominhibitorer leder till ökning av TKI-inducerad apoptos.	Bortezomib
Autofagiinhibition ger i kombination med TKI ökad celledöd.	Hydroxyklorokin
PP2A-aktivatorer supprimerar BCR/ABL1-aktivitet.	FTY720
Farnesyltransferasinhinibitorer blockerar Ras.	Tipifarnib, lonafarnib,
PI-3kinas-Akt-mTOR-inhibitorer blockerar signalering nedströms BCR-ABL1.	Rapamycin
Homoharringtonin (HHT) blockerar proteinsyntes, synergi med TKI.	Omacetaxin
Histondeacetylaserinhibitorer påverkar cellcykelkontroll.	Natriumvalproat
Uttryck av IL1RAP selektivt på KML-stamceller, kan användas för ADCC.	Antikropp riktad mot IL1RAP
Interferon modulerar immunrespons och angiogenes samt inducerar apoptos i tumörceller och rekryterar vilande hematopoetiska stamceller in i cellcykel.	Interferon-alpha
JAK2 förmedlar signaler från BCR-ABL1.	JAK2-inhibitorer

Tabell 1. Exempel på lämpliga mål och mekanismer i de leukemiska stamcellerna samt även läkemedel som i olika studier testas som komplement eller alternativ till TKI. Fetstil indikerar i klinisk studie.

räcker med att reducera de leukemiska stamcellerna ner till en låg nivå och att de sedan kan hållas under kontroll av immunologiska mekanismer. Den ovan citerade australiensiska studien skulle tala för detta. Den franska STIM-studien (stop imatinib) tyder på att en liten andel patienter möjligen kan botas med enbart TKI-behandling även om den troligen behöver vara långvarig.

För att uppnå bot hos en större andel av patienterna och även snabbare nå detta mål är det sannolikt nödvändigt att kombinera TKI-terapi med annan form av terapi, troligen mer specifikt riktad mot de leukemiska stamcellerna.

Kombinationen av nya mer känsliga metoder för att detektera MRD, ny kunskap om de leukemiska stamcellerna och nya behandlingsmodaliteter inger hopp om att definitiv bot av KML skall kunna uppnås med tidsbegränsad läkemedelsbehandling. Detta skulle innebära att en sjukdom som för en majoritet av patienterna var dödlig fram till millennieskiftet, men som under de tio senaste åren förvandlats till en kronisk sjukdom, inom det närmaste decenniet kanske kan betraktas som botbar även utan stamcellstransplantation.

REFERENSER

1. Copland, M., et al. Dasatinib (BMS-354825) targets an earlier progenitor population than imatinib in primary CML but does not eliminate the quiescent fraction. *Blood* 107, 4532-4539 (2006).
2. Jorgensen, H.G., Allan, E.K., Jordanides, N.E., Mountford, J.C. & Holyoake, T.L. Nilotinib exerts equipotent antiproliferative effects to imatinib and does not induce apoptosis in CD34+ CML cells. *Blood* 109, 4016-4019 (2007).

3. Corbin, A.S., et al. Human chronic myeloid leukemia stem cells are insensitive to imatinib despite inhibition of BCR-ABL activity. *J Clin Invest* 121, 396-409 (2011).

4. Mustjoki, S., et al. The proportion of leukemic stem cells (Ph+ CD34+CD38-) in bone marrow of newly diagnosed patients with CML correlates with early cytogenetic and molecular response to imatinib or dasatinib. EHA-abstract 2011 (2011).

5. Mahon, F.X., et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol* 11, 1029-1035 (2010).

6. Goh, H.G., et al. Sensitive quantitation of minimal residual disease in chronic myeloid leukemia using nanofluidic digital polymerase chain reaction assay. *Leukemia & lymphoma* 52, 896-904 (2011).

7. Ross, D.M., et al. Patients with chronic myeloid leukemia who maintain a complete molecular response after stopping imatinib treatment have evidence of persistent leukemia by DNA PCR. *Leukemia* 24, 1719-1724 (2010).

8. Jaras, M., et al. Isolation and killing of candidate chronic myeloid leukemia stem cells by antibody targeting of IL-1 receptor accessory protein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107, 16280-16285 (2010).

JOHAN RICHTER, PROFESSOR, HEMATOLOGISKA
KLINIKEN, LUND, JOHAN.RICHTER@MED.LU.SE



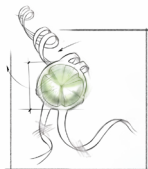
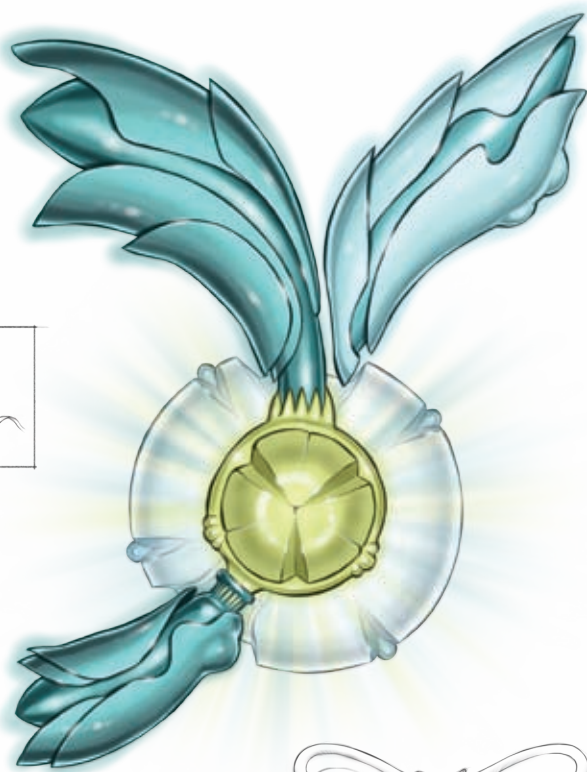
EN MÖJLIGHET VID BEHANDLING AV ÄGGSTOCKSCANCER

YONDELIS® ▼

KAN GE EN ÖVERLEVADSSKILLNAD VID ÅTERFALL I PARTIELLT PLATINUMKÄNSLIG ÄGGSTOCKSCANCER¹



Trabectedin: är ursprungligen utvecklat ur det marina manteldjuret *Ectinascidia turbinata* och framställs nu syntetiskt



~30,000 kvinnor i Europa dör årligen av äggstockscancer²

Swedish Orphan Biovitrum fortsätter sitt engagemang i att bekämpa cancer med att tillhandahålla **Yondelis** vid indikationen återfall i platinum känslig äggstockscancer.² Nyligen publicerade data påvisar att kvinnor med återfall i **partiellt platinumkänslig** äggstockscancer får i median **~6-månaders överlevnadsvinst** när de behandlas med kombinationen Yondelis och PLD (pegylerat liposomalt doxorubicin) jämfört mot enbart behandling med PLD.¹

DENNA BEHANDLING ÄR DEN FÖRSTA PLATINUM- OCH TAXANFRIA KOMBINATIONSBEHANDLINGEN, som är godkänd vid äggstockscancer. Kombinationen har också visat en förutsägbar och hanterbar biverkningsprofil vilket möjliggör en förlängd behandling.

YONDELIS - VID PARTIELLT PLATINUMKÄNSLIG ÄGGSTOCKSCANCER

**Pharma
Mar**

Grupo Zeltia

Marketing authorization holder

Referenser: 1. A. Poveda et al Annals of Oncology doi:10.1093/annonc/mdq352 2. Yondelis SPC

Yondelis. Trabectedin, pulver till koncentrat för infusionslösning, styrkor 0,25 mg och 1,0 mg. L01CX01, Rx, EF.

Indikation: Yondelis är avsett för behandling av patienter med framskridet mjukdelssarkom, efter terapivikt med antracyklin och ifosfamid eller när dessa läkemedel är olämpliga. Effektdata är huvudsakligen baserade på patienter med liposarkom och leiomyosarkom.

Yondelis i kombination med pegylerat liposomalt doxorubicin (PLD) är indicerat för behandling av patienter med återfall av platinumkänslig äggstockscancer.

Senaste översynen av SPC 09-10-28. För fullständig information se www.fass.se

Yondelis
trabectedin

sobi
SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM

112 76 Stockholm, Tfn 08-697 20 00
www.sobi.com

DIGNITY THERAPY PROVAS I SVERIGE

*Det är mänskligt att
vilja berätta om sitt liv*



I höst startar ett svenskt pilotprojekt där människor i livets slutskede får möjlighet att berätta om sitt liv för att få sin självbiografi skriven.

– Att placera in sig i släktleden, sätta ord på den kunskap man fått och föra den vidare till de efterlevande kan betyda mycket för en människa som vet att hon eller han snart ska dö, säger Olav Lindqvist, forskare och ansvarig för projektet i Sverige.

Forskaren och sjuksköterskan Olav Lindqvist har sedan i fjol tillsammans med bland andra Carol Tishelman, professor i omvårdnad, varit i såväl Danmark och Kanada som Australien för att kika närmare på olika metoder för användning av livsberättande i palliativ vård.

Biografimetoden Dignity therapy utvecklades under början av 2000-talet, men är knappast något nytt, utan något mycket mänskligt, och bara en av många varianter av liknande metoder, konstaterar Olav Lindqvist.

Upplägget bygger på att ge patienter i palliativ vård möjlighet att berätta om sitt liv. Det handlar om att lägga sitt livspussel, att återkoppla till barndomen, livsval, relationer och annat som berett livets väg. Dignity therapy innebär att den sjuke ska få en möjlighet att berätta om sitt liv för en utomstående för att sedan få det nedskrivet, uppläst, reviderat och utskrivet. Dignity therapy går även ut på att patienten inom 1–2 veckor får en slutversion av dokumentet, som en form av självbiografi vid livets slut.

MÖJLIGHET BERÄTTA OM SITT LIV

Det här är på god väg att bli verklighet i Sverige om pilotprojektet går i lås. En handfull intervjuer har hittills gjorts och till hösten ska en sjuksköterska vid AHS-Viool, en enhet för avancerad palliativ hemsjukvård vid Skellefteå lasarett, deltidsanställas för att utföra intervjuer.

Fortfarande återstår en del frågor, menar projektledaren Olav Lindqvist.

– Svåra livshändelser kan komma upp och hur hanterar de närstående det svåra? I Kanada tog de upp ett exempel där en man beskrev sin fru på ett mycket negativt sätt. Men det gick ändå att skriva ihop livsberättelsen på ett bra sätt, vad som är sant beror ju på vem som berättar, och är ju egentligen mindre intressant här. Det gäller att skriva ihop en berättelse om just den här människans liv såsom han/hon vill konstruera den, förutsatt att man inte gör någon illa.

– Jag tror på det här ännu mer nu efter att ha sett deras ödmjuka sätt att förhålla sig till det, säger Olav.



Inför den svenska piloten handlar frågorna även om målgruppen. Vilka är det egentligen som ska få erbjudandet, är det särskilt vissa patienter?

– Vi måste kunna erbjuda det här till så många som möjligt. Det är det stora steget att ta. Men det handlar även om att fråga sig vem som tackar nej, det är viktigt att få idéer kring om hur vi bäst presenterar livsberättelseprojektet.

– Det finns en risk att det låter lite för stort och pretentiöst. En direktöversättning av metoden blir "värdighetsterapi", och både "värdighet" och "terapi" är inte helt okomplicerade begrepp på svenska. Även livsberättelse, som vi använder i dag är inte optimalt, det kan uppfattas som att man ska ha en färdig berättelse om sitt liv. Det måste nog snarare avdramatiseras och göras enkelt, konstaterar Olav Lindqvist.

VANLIGA LIVET ÄR KOMPLEXT

Han funderar också på hur de ska tänka kring komplicerade livsberättelser. Olav citerar serieskaparen Harvey Peakar: "Ordinary life is pretty komplex stuff", och berättar om en intervju med en glad och talför kvinna. Det föreföll vara en ganska okomplicerad intervju i sammanhanget.

– Allt verkade ganska enkelt, men när hon började berätta om sitt liv kom en mycket jobbig period upp, något hon upplevt i en tidigare relation. Det kändes oväntat då, men nu efteråt kan jag undra vad jag förväntade mig egentligen? Många liv är ju mycket mer komplicerade än man först tror.

– I en intervjusituation väljer ändå berättaren vad hon/han vill berätta. Samtidigt är det inte helt enkelt, vissa lyfter kanske upp fler saker än de först tänkt sig. Det handlar om att hitta balansen och det finns också något i själva intervjuandet som är mycket intressant, menar Olav Lindqvist.

– Det är viktigt att människors berättelser inte blir för lika, slätstrukna och generiska. Personen själv måste känna igen sig, liksom andra som läser materialet. Det är ett hantverk, fortsätter han.

SJUK KAN KÄNNA SIG FRISK

Det var i sin tidigare forskning när han intervjuade män med prostatacancer som Olav började intresserad sig för livsberättelser. Han är bosatt i Varuträsk utanför Skellefteå och anställd som sjuksköterska och vårdutvecklare vid AHS-Violi på Skellefteå lasarett med palliativ vård som huvuduppdrag. I sin avhandling visar han på att betydelsen av de kroppsliga förändringarna ändras under sjukdomsförloppet och hur det faktiskt kan vara möjligt att känna sig frisk trots dödlig cancer.

– I intervjuerna med de här männen framkom vikten av att skriva sitt liv, att lämna något efter sig, något de ofta inte orkat göra. Det fanns en vilja och en önskan om att man skulle ha gjort det. Men det är inte alla som är vana att uttrycka sig i text, det är många hinder att ta sig förbi, men att då kunna erbjuda den här möjligheten är mycket spännande, säger Olav Lindqvist.

Att placera in sig i släktleden, sätta ord på den kunskap man fått och föra den vidare till eftervärlden kan betyda mycket för en människa som vet att hon snart ska dö. Inom Dignity therapy bestämmer patienten själv helt och hållet vad han/hon vill prata om och/eller utelämnas.

– Att berätta om en sak kan bli början till en lång berättelse. Trots smärta och trötthet kan det göra att man mår lite bättre. Jag tycker att det är mycket intressant att exempelvis få höra vad "Hugo" från Djurholm och "Agda" från Avabäck berättar.

Under besöket i Kanada fick Olav Lindqvist och de andra bland annat närvara vid en iscensatt liveintervju där skådespelare agerade patient och intervjuperson. Efter det skrevs – allt enligt metoden – livsberättelsen ut och deltagarna fick sedan var sitt ex av råmaterialet.

– Det kom mycket tankar och funderingar om kronologin, tonen, personen och språket. Vad ska man ha med och inte och hur sann kan den slutliga versionen verkligen bli?

STORA UTVECKLINGSMÖJLIGHETER

Olav Lindqvist ser många möjligheter för att utveckla projektet i Sverige och hänvisar till Danmark som ligger i framkant vad gäller användning av metoden. Där har man nämligen beslutat att införa Dignity therapy på samtliga hospis i landet och fått igång utbildning för hospispersonalen, främst sjuksköterskor.

– Det är intressant att det fått så stor spridning där, man kan nog säga att Danmark har kommit längre än i Kanada, där det fortfarande är på forskningsnivå, säger Olav och understryker att livsberättelseprojektet i Sverige absolut inte är öronmärkt för sjukvårdspersonal.

– Vi kanske skulle kunna bidra till någon sorts utveckling i samhället utanför vården. De som intervjuar måste ha ett intresse för berättelser och ska vilja och kunna skriva, men det skulle lika gärna kunna vara studenter, journalister, eller kanske pensionärer som utför det här, säger han.



**FÅ CANCERLÄKEMEDEL UTVECKLAS
DIREKT FÖR BARN:**

Nu behövs ett barnprövningscentrum



KUNSKAPSBANK OM PRÖVNINGAR

ITCC – Innovative Therapies for Children with Cancer (www.itcc-consortium.org) samlar 37 europeiska barnonkologiavdelningar med kunskap om tidiga prövningar på barn och tonåringar. Syftet är att utveckla nya behandlingar i samarbete med myndigheter, företag, föräldrar och patienter.

Läkemedelsverkscheferna inom EU tillsatte år 2004 en CTFG, clinical trial facilitation group, med syfte att införa ett regelverk för kliniska prövningar som rör flera länder inom unionen. Den senaste versionen fastställdes vid ett möte i Uppsala i november 2009. En del av regelverket är så kallade VHP, voluntary harmonised procedure.

Barnonkologin har länge varit "bäst i klassen". Andelen patienter som överlever de ofta tuffa behandlingarna är på nivåer som sällan ses inom vuxenonkologins diagnoser. Och dessa framgångar har uppnåtts trots att de unga patienterna inte får tillgång till nya läkemedel lika snabbt som vuxna patienter. Men nu är det dags för ett barnprövningscentrum i Sverige, säger **Stefan Söderhäll**, överläkare och sektionschef för barnonkologin vid Astrid Lindgrens barnsjukhus i Stockholm.

De stora framgångarna inom till exempel barnleukemi-behandling har också påverkat behandlingen av vuxna och äldre patienter. Allt äldre patienter, upp till 45 år, med akut lymfatisk leukemi (ALL) behandlas framgångsrikt med protokoll från barnonkologin. Denna ändring har gett bättre resultat även inom vuxenonkologin, berättade Kjeld Schmiegelow, professor vid Rigshospitalet, Köpenhamn vid det Nordiska vårmötet i hematologi i Uppsala i april 2010.

En annan trend går i den motsatta riktningen. Den omfattande forskningen på mutationer och kromosomförändringar hos vuxna har flyttat fram positionerna även för en mer individualiserad behandling av de unga patienterna utifrån genetikdata.

Lärdomar från den forskningen kommer nu även barnen till del, till exempel i form av målriktade kinashämmande läkemedel. I framtiden kommer allt mer behandling i ännu högre grad att bygga på det enskilda barnets förutsättningar.

Det finns historiskt flera förklaringar till att utvecklingen av nya läkemedel och därmed kliniska prövningar görs på vuxna män. Tidigare fanns en ännu mer uppenbar slagsida eftersom få kvinnor inkluderades i läkemedelsprövningar – ett gammalt mönster som dock förändrats över tiden.

FA LÄKEMEDEL DIREKT FÖR BARN

– Ytterst få läkemedel utvecklas direkt för barnpatienter. Inom barnonkologin kommer så gott som alla läkemedel från

vuxensidan. Det är främst för de yngsta barnen det saknas data. Vi befinner oss i ett gränsland där vi får väga det som är praktiskt och etiskt möjligt mot bristande kunskaper. Detta är bakgrundsdilemmat för oss, säger Stefan Söderhäll, överläkare och sektionschef för barnonkologin vid Astrid Lindgrens barnsjukhus i Stockholm.

Anpassning till barnpatienter handlar till en del om dosjustering. Får barnet fel dos av ett läkemedel är det i bästa fall utan effekt men i sämsta fall skadligt för barnet. Risken för underdosering är stor när det saknas data om optimal dos. Av förklarliga skäl vill man inte riskera att skada barnet, men konsekvensen kan bli att barnet inte får en optimal behandling.

Staffan Eksborg, apotekare och professor på samma sjukhus, säger att dosjustering är det svåra eftersom deras patienter väger så olika – från 2–3 kg till 130 kg. Tablettstorlekar är till exempel inte anpassade till barn. Det leder till att man ofta tvingas dela tabletter vilket medför sämre doseringsnoggrannhet.

– Vi försöker inkludera patienter i olika åldrar och storlekar i våra studier för att hitta en optimal dosering där vi bibehåller effekten men undviker toxiska konsekvenser, säger han.

Även andra faktorer som påverkar omsättningen av läkemedel i kroppen kan vara annorlunda hos barn. Deras metabolism är inte alltid densamma som hos en vuxen. Hormonsystemen är annorlunda. Även känsligheten för ett läkemedel kan variera. Så ju mer man kan ta reda på läkemedelseffekter hos barn desto bättre vård kan erbjudas. Ökad farmakokinetisk kunskap är kritisk för bättre läkemedelsbehandling.

MIDOSTAURIN VÄCKER HOPP

Ett exempel på sådan forskning handlar om midostaurin som är en proteinkinashämmare som i vuxenstudier prövas i fas 3 mot akut myeloid leukemi (AML) och i en fas 2-studie mot aggressiv systemisk mastocytos (ASM). Midostaurin bedöms även kunna bli ett intressant läkemedel för små barn med vissa former av akut lymfatisk leukemi (ALL) och AML. De är inte många till antalet, men deras prognos är ofta sämre än de större barnens. Men data för de riktigt små är ännu otillräckliga.

– Vi har tittat på farmakokinetiken hos dessa små barn. En utmaning är att få ut optimal information från riktigt små provvolymmer. Så här långt tror vi att dosen kan ökas utan risk för ökade biverkningar. Men ännu är det för tidigt att uttala sig om effekten blir bättre för barnen, säger Staffan Eksborg.

Eftersom patienterna är så få, även på nordisk basis, vill Staffan Eksborg påskynda resultatinhämtning genom att sätta upp ett nordiskt team som med kort varsel kan rycka ut och på plats göra de farmakokinetiska mätningarna när man någonstans i Norden hittat en ny liten patient.

En förutsättning för att det ska kunna genomföras är att det finns intresserade apotekare.

– Intresset växer. På ett nordiskt möte i Norge i början av maj 2011 kom 20 apotekare med intresse för pediatrik onkologi, säger Staffan Eksborg.

– En sådan modell vore mycket värdefull för att få fram den kunskap om kinetiken som saknas i dag. Staffan kommer att utveckla det här, säger Stefan Söderhäll med ett leende.

Något som är specifikt för forskning på barn är att någon annan än barnet självt ska besluta om åtgärder – det vill säga föräldrarna för de riktigt små patienterna. Det kan vara enkelt som att ta ett extra blodprov när man ändå ska ta ett prov som ingår i den ordinarie behandlingen. Svårare är det när det handlar om ett extra ingrepp, vilket dock är sällsynt. Man planerar studier så att det kan undvikas – det gäller även företagssponsrade studier.

De flesta barnen ingår i akademiska studier där man har två prövningsarmar och där barnet/föräldrarna erbjuds lottning eller att diagnosen avgör vilken behandlingsarm som erbjuds. Vill man inte delta i lottningen får man ordinarie behandling.

Det bästa utifrån forskningens perspektiv är att så många som möjligt deltar i lottningen.

VIKTIGT ATT DELTA I LOTTNINGEN

– Valet av standardarm är viktigt och kan påverka viljan att delta i en lottning. Det traditionella är att den behandling som tidigare varit bäst får vara standardarm, men det finns protokoll där en ny behandling antas vara bättre och att man då använder den nya metoden som standardarm – vilket jag är lite tveksam mot, säger Stefan Söderhäll.

Ett exempel är ett protokoll där den mer intensiva behandlingen valts till standardarm. Konsekvensen blir att många föräldrar tänker att ”mer måste vara bättre” och därmed avstår från lottning.

– Men om färre deltar i lottningen får vi inte ett lika säkert besked om vilket behandlingsalternativ som är bäst för patienterna, säger Stefan Söderhäll.

Ibland får han höra att föräldrar vill att läkarna ska bestämma men det går ju inte i en studie. Stefan Söderhäll brukar då svara att om man inte deltar i lottningen gör man faktiskt ett aktivt val (av standardarmen) och risken är då att man senare kan drabbas av skuldkänslor om barnet antingen får biverkningar eller får ett återfall av sjukdomen.

Genom att delta i lottningen kan man minska risken för negativa känslor. Då har slumpen avgjort och skulden kan bli mindre om det inte går bra för barnet. Grunden till studierna är ju att vi inte vet vilket av behandlingsalternativen som totalt sett är bäst.

Barnpatienterna är få på grund av att många diagnoser är ovanliga. I återfallsstudier begränsas antalet deltagare dessutom av att den primära behandlingen ofta är så effektiv.

Under ett tiotal år har det inte funnits särskilt mycket nytt i företagens forskningsportföljer. Men plötsligt kommer nu flera intressanta nya antikroppar och andra läkemedel på en gång. Risken är att det blir ”huggsexa” om dessa få patienter. En svår fråga blir då att avgöra vilka studier som ska prioriteras.

I Europa finns några sammanslutningar där sådana frågor diskuteras, till exempel ITCC (Innovative Therapies for Children with Cancer, se faktaruta). De arbetar för att de mest angelägna medicinska behoven ska styra vilka nya preparat som ska prövas, och inte kommersiella önskemål.

Det tar lång tid att rekrytera deltagare till studier. Därför ökar det internationella samarbetet. Från att man haft nationella behandlingsprotokoll finns nu både nordiska, europe-

Bekämpa mutanterna



IRESSA (gefitinib). Rx, F. Tabletter 250 mg. Farmakoterapeutisk grupp: L01XE02. Indikation: Iressa är indicerat för vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke småcellig lungcancer (NSCLC) med aktiverande mutationer av EGFR-TK. Vid utvärdering av EGFR-mutationsstatus hos patienten är det av vikt att välja en validerad och robust metod för att undvika falskt negativa eller falskt positiva resultat. Samtidig administrering av CYP3A4-inducerare kan minska effekten av behandlingen och ska undvikas. Patienter ska uppmannas att omedelbart uppsöka läkare om de upplever någon form av ögonsymtom, kraftigt eller ihållande diarré, illamående, kräkningar eller anorexi, eftersom det indirekt kan leda till dehydrering. Regelbundna tester av leverfunktion rekommenderas. Förpackning: 30 tabletter. Datum för senaste översyn av produktresumén: 2010-11-26. För mer information och aktuella priser se www.fass.se. AstraZeneca AB, 151 85 Södertälje, tel: 08-553 260 00.


IRESSA[™]
gefitinib



Teamarbete och systematisk forskning där man steg för steg förbättrar behandling och vård av de cancersjuka barnen har lett till stora framgångar inom barnonkologin. Det kan apotekaren Staffan Eksborg, sjuksköterskan Yvonne Copeland och läkaren Stefan Söderhäll vid Astrid Lindgrens barnsjukhus i Stockholm konstatera.

iska eller till och med studieprotokoll som omfattar en stor del av världen.

– Ett exempel gäller återfallsbehandling av lymfatiska leukemier. Alla länder har förbättrat sina resultat så mycket att det inte finns tillräckligt med patienter för att inom rimlig tid få svar på alla de frågor man vill ställa. Nu diskuteras till exempel ett stort internationellt protokoll för behandling av återfall av ALL. Fram till nu har dessa patienter varit fördelade på knappt tio olika behandlingsprotokoll. Det ser också ut att komma ett gemensamt europeiskt protokoll för myeliska leukemier, säger Stefan Söderhäll.

UTPLANANDE ÖVERLEVNADESKURVOR

Även om barnonkologin varit framgångsrik under lång tid finns ett oroande tecken, menar Stefan Söderhäll:

– Från senare delen av 1990-talet har många av överlevnadskurvorna planat ut.

Därför är det angeläget med nya behandlingar och en tanke är att man borde leta även utanför de traditionella områdena – det vill säga att man är hänvisad till läkemedel som utvecklats för vuxna. Men ofta är ekonomin en hämmande faktor för en alternativ utveckling.

Den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA har infört en så kallad PIP, paediatric investigation plan, som ger sex månaders extra patent för läkemedel när en barnindikation tas fram.

– Men det är inte självklart att medicinska behov hos barn driver företagets intresse. Patentförlängningen gäller ju även hela vuxensidan som ofta är mycket mer kommersiellt intressant än barndelen, säger Stefan Söderhäll.

Det finns gamla substanser som vore intressanta men eftersom det inte går att muta in patent uteblir företagets intresse.

Ett annat faktum som barnonkologin får leva med är att de nya läkemedel som kan bli aktuella för barnpatienter endast är sådana som visat sig effektiva på vuxna patienter.

– Det kan mycket väl finnas substanser som tappas bort på vägen och som kanske skulle vara fantastiska för barn. Hur ska vi hitta en metod att plocka upp sådana? frågar Stefan Söderhäll.

Situationen påminner till en del om problematiken kring utveckling av nya antibiotika. Det finns stora medicinska behov av nya läkemedel men ingen finansiering. Sannolikt behövs ett internationellt samarbete mellan nationella och internationella myndigheter, läkemedelsföretag och universitet.

Även på andra plan behövs nya metoder för att överlevnads-siffrorna ska bli ännu bättre. Ibland kan en ny behandling med bristfällig dokumentation liknas vid ett skott ut i mörkret. De flesta blir bomskott men ibland får man in en träff.

Dock kan en del göras. Så kan man få en del data om man transplanterar cancerceller till möss och ser vad som händer när man tillsätter ett nytt läkemedel. Sådana metoder kan ge indikationer på nya substanser med effekt på barnleukemier och sarkom trots att de var verkningslösa på vuxna.

Sådana cellmodeller finns. Men vem vill satsa pengar på sådan forskning?

Och cellmodeller är bara ett första steg. Det är ännu mer angeläget med en organismmodell. Även om man kan visa effekt av en substans i en cellmodell innebär det inte med automatik att substansen är effektiv i en patient. Cellmodellens biologi är enkel jämfört med människokroppens.

– Idealet vore en modell som används för testning av antibiotika där man först kan ta reda på vilket av flera alternativ som är mest effektivt innan man ger det till patienten. En del cancerläkemedel ska genomgå en metabol förändring i kroppen och sådana mekanismer är svåra att testa utanför patienter. Både metaboliter och deras koncentrationer varierar så vi har en mycket mer komplex situation än den som gäller vid antibiotikatestning, säger Staffan Eksborg.

SAMMA REGLER FÖR ALLA STUDIER

Sedan några år gäller i princip samma regler för akademiska studier och industrisponsrade läkemedelsprövningar. Det är en fördel att slippa ha olika regelsystem i tankarna, menar Yvonne Copeland, sjuksköterska med lång erfarenhet av kliniska prövningar – först inom industrin och sedan två år på barnonkologen vid Astrid Lindgrens barnsjukhus.

GCP-regler (good clinical practice) har gjort arbetet svårare, men det har också underlättats med exempelvis VHP (voluntary harmonised procedure, se faktaruta), så att man

inte behöver skicka in detaljerade tillstånd för en studie i alla länder där studien genomförs – enligt modellen för godkännande av nya läkemedel inom EU, där ett lands myndighet gör det stora jobbet och övriga anammar det.

Det finns också ett annat dilemma, påpekar Stefan Söderhäll. Anta att ett barn kommer in med misstanke om leukemi och benmärgsprov är taget. Sådana prov som tas före behandlingsstart är mycket intressanta för många studier.

– Säg att det är tio studier där man vill ha sådana celler – och för barnet är det ingen skillnad om man drar 2 eller 5 milliliter benmärg. Men för att formellt leva upp till regelverket krävs ett separat godkännande av barn/föräldrar för var och en av de tio studierna, säger Stefan Söderhäll.

I dag har man valt det man tycker är praktiskt genomförbart. Man ger en övergripande information om att det pågår studier och att man tar prov om barnen/föräldrarna inte har några invändningar. Sedan informeras de undan för undan om detaljer i de olika studierna. Bara cellerna är omhändertagna kan analyser vänta tills diagnosen klarnat och barn och familj kommit vidare från den ofta initiala krisen.

Stefan Söderhäll konstaterar att det vore oetiskt att börja diskutera detaljer i tillstånd för studier medan barn och föräldrar är i en krissituation. Inte minst då man inte heller har diagnosen helt klar. Men det vore också oetiskt att inte ta prover som kan bidra till att utveckla behandlingen. Och det är dessutom riskfritt för patienten att ta lite extra provvolym.

Det kommer cirka 80 nya patienter om året till barnonkologen på Astrid Lindgrens barnsjukhus. 80–90 procent av de nya patienterna kommer att engageras i akademiska studier och omkring fem procent i kliniska prövningar. Andelen kan variera lite från år till år beroende på vilka studier som är aktuella.

När företag hör av sig med en förfrågan om nya studier har man två frågor att ta ställning till:

– Handlar det en medicinskt försvarbar prövning? Och finns det en risk att den konkurrerar om patienter till andra prövningar som vi tycker är mer angelägna? säger Stefan Söderhäll.

Allmänt vill Stefan Söderhäll gärna se fler prövningar av nya läkemedel, bland annat för att tidigare få tillgång till nya läkemedel.

Han anser att det behövs ett barnprövningscentrum i Sverige och att Astrid Lindgrens barnsjukhus är det bästa alternativet. Men gärna i samarbete med Akademiska sjukhuset i Uppsala.

Förutsättningarna är bäst eftersom en stor del av landets patienter bor i närområdet. Detta ger möjlighet till full kontroll över den totala vården patienterna får. I andra delar kan en del av vården drivas ut på länsdelssjukhus, något som är en nackdel för forskningen och behovet att ha full kontroll över barnens behandling och eventuella biverkningar när man prövar nya läkemedel.



– Dosjustering är en utmaning inom barnonkologin. Patienterna kan väga från några kilo till över hundra kilo och tablettstorlekarna är inte anpassade till barn, konstaterar Staffan Eksborg, apotekare och professor på Astrid Lindgrens barnsjukhus i Stockholm

STEN ERIK JENSEN, MEDICINJOURNALIST
FOTO: BOSSE JOHANSSON



Moving personalized health care forward

09.30 Registration

10.00 Welcome Chairmen Prof. Jonas Bergh and Prof. Mårten Fernö

HER2 TESTING & BIOLOGY

Chairman Prof. Mårten Fernö

10.10 Quality assurance programs
– which conclusions could be drawn Prof. Mårten Fernö

10.40 Advances in HER2 tissue testing
– how innovation can improve turn around time and quality TBD

11.10 Challenges in HER2 testing Prof. Guiseppe Viale

11.55 Discussion (All lecturers from this session on stage)

12.15 Lunch

13.15 Molecular profiles of HER2-positive breast tumors Prof. Anne Lise Børresen-Dale

13.45 Understanding sensitivity and resistance patterns in
the treatment of HER2-positive cancer Prof. Arne Östman

CLINICAL IMPLICATIONS

Chairman Prof. Jonas Bergh

14.15 What you can do with Circulating Tumor Cells Prof. Daniel Hayes

15.00 Discussion (All lecturers from this session on stage)

15.20 Coffee

15.50 Latest news from Oxford Prof. Jonas Bergh

16.20 Where are the HER2-positive Metastatic Breast Cancer patients
– do we cure HER2 positive breast cancer? Assoc. Prof. Michael Andersson

16.50 Do all HER2 amplified patients need chemo therapy as
part of their systemic treatment approach? Prof. P-E Lønning

17.20 Expanding Anti HER2 blockade into other tumor types Assoc. Prof. Minna Tanner

17.50 Discussion (All lecturers from this session on stage)

18.10 Close Chairmen Prof. Jonas Bergh and Prof. Mårten Fernö

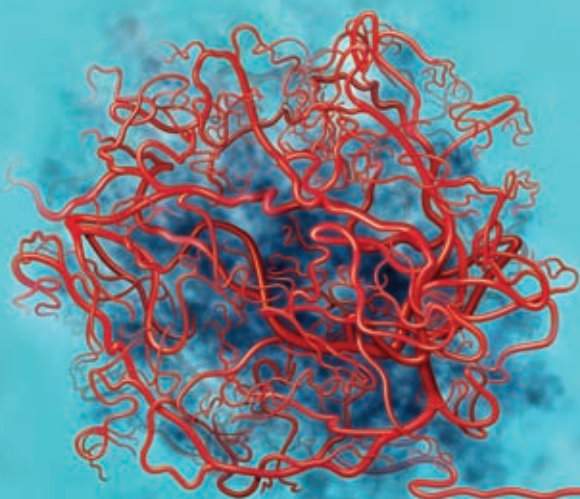
18.20 Dinner and further informal discussions

If you have any questions or would like additional information about the symposium,
please contact Neil Yman, Project Manager, at Roche Oncology on +46(0)8 726 11 31.

Nordic
**HER2
– STATE
OF
THE
ART**
STOCKHOLM
SEPTEMBER 23, 2011

Ta kontroll över angiogenesen¹

3,9 månaders förlängd överlevnad
14,2 månaders överlevnad (OS) för patienter
med adenocarcinom med tillägg av Avastin²



Låt livet ta plats

1. Willet CG et al. Nat Med. 2004;10(2):145-147

2. Sandler et al. Chicago Multidisciplinary Symposium in Thoracic Oncology 2008

Avastin® (bevacizumab)

Indikationer: Som första linjens behandling av patienter med metastaserad: *Kolorektalcancer* – Avastin i kombination med fluoropyrimidin-baserad kemoterapi. *Bröstcancer* – Avastin i kombination med paklitaxel. *Njurcellscancer* – Avastin i kombination med interferon alfa-2a. *Icke-småcellig Lungcancer* – Avastin i tillägg till platinabaserad kemoterapi, undantaget histologi som domineras av skivepitelcancer. **Dosering:** 5, 7.5, 10 eller 15 mg/kg i.v. var 2–3:e vecka beroende på indikation. **Beredningsform och förpackningar:** Koncentrat till infusionsvätska, lösning 25 mg/ml, 4 ml och 16 ml. **Varningar och försiktighet:** GI-perforation, fistlar, sårbläckning, hypertension, proteinuri, tromboemboli, neutropeni, hjärtsufficiens, blödning. **Kontraindikationer:** Graviditet. För mer information: www.fass.se. Produktresumé uppdaterad 24 mars 2011. (L01XC07, R_x, EF).

AVASTIN®
bevacizumab
Leading angiogenesis
inhibition

**NU ÄR DET
SVART PÅ VITT**

*Tarceva direkt efter avslutad cytostatikabehandling
till patienter med avancerad icke-småcellig lungcancer
med stabil sjukdom förlänger livet med 2,3 månader.¹*

Tarceva®
erlotinib

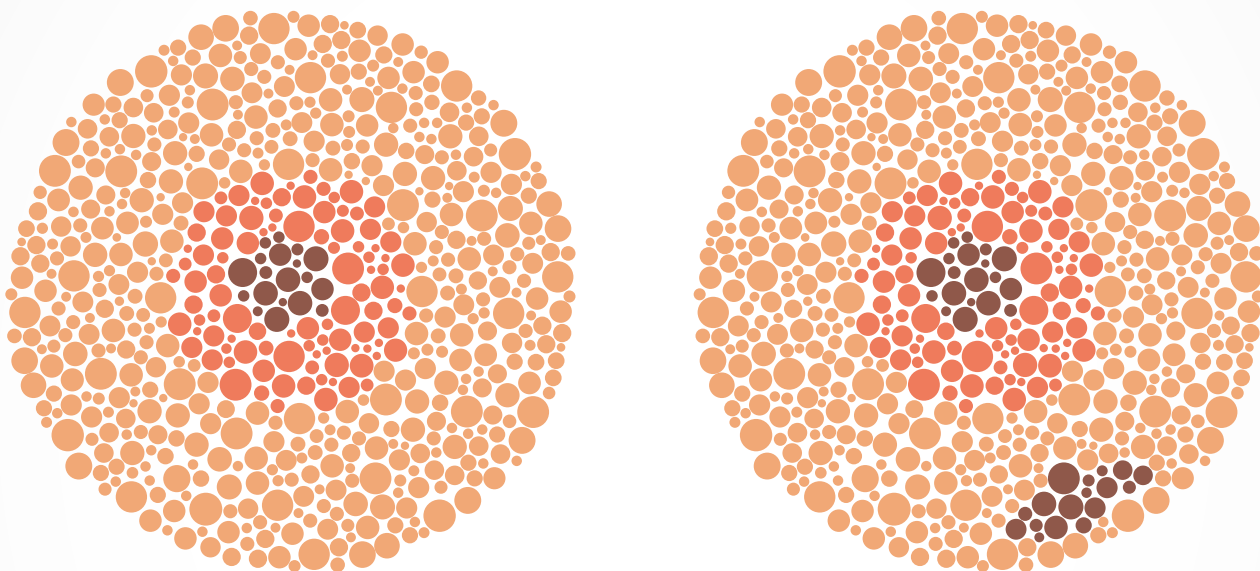
1. Cappuzzo F et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2010 Jun;11(6):521-9.

Tarceva® (Erlotinib) EGFR-tyrosinkinashämmare L01XE03 (R_x, F).

Indikationer – *Icke-småcellig lungcancer:* Tarceva är indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer dels som underhållsbehandling i monoterapi hos patienter vilka uppvisar stabil sjukdom efter 4 cyklar standard, platinumbaserad första linjens kemoterapi och dels till patienter 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 kliniskt relevanta effekter av behandlingen har inte påvisats hos patienter med EGFR-negativa tumörer. **Dosering:** Den rekommenderade dagliga dosen av Tarceva är 150 mg som tas minst en timma före eller två timmar efter födointag. *Pankreascancer:* Tarceva i kombination med gemcitabin är indicerat för behandling av patienter med metastaserad pankreascancer. När Tarceva förskrivs bör hänsyn tas till faktorer som är förknippade med förlängd överlevnad. Beakta risken för dehydrering vid långvariga diarréer och kräkningar. Samtidig annan medicinering och fortsatt rökning kan påverka upptaget och metabolismen av Tarceva. Patienter som plötsligt utvecklar lungsymtom såsom andnöd, hosta och feber, ska avbryta behandling med Tarceva under diagnostisk utredning. **Dosering:** Den rekommenderade dagliga dosen av Tarceva är 100 mg som tas minst en timma före eller två timmar efter födointag, i kombination med gemcitabin (se gemcitabins produktresumé för indikationen pankreascancer). **Beredningsformer:** Filmtragerade tabletter 25, 50 och 150 mg. Produktresumé uppdaterad 18 maj 2011. (L01XE03 (R_x, F). **För priser och mer information:** www.fass.se.

Roche AB: 08-726 12 00, www.tarceva.se

Rätt test för rätt diagnos



Och rätt diagnos ger rätt behandling. Missa inte en HER2-positiv bröstcancer.

HER2-positiv bröstcancer innebär en sämre prognos jämfört med HER2-negativ bröstcancer avseende såväl återfall som överlevnad.^{1,2} Herceptin® (trastuzumab) kan förändra detta. Ett års adjuvant behandling med Herceptin® ger signifikant lägre risk för återfall samt förlängd överlevnad vid tidig HER2-positiv bröstcancer.^{3-8*} Även vid metastaserad sjukdom förlänger Herceptin® signifikant överlevnaden.^{9*}

Omkring 15% av alla fall med primär bröstcancer är HER2-positiva.¹⁰ När HER2-positiv bröstcancer upptäcks tidigt ger ett års behandling med Herceptin® en ökad möjlighet till bot.^{3-8*}

Herceptin® (trastuzumab). (L01XC03, R, F). Indikationer: För behandling av patienter med HER2-positiv metastaserad bröstcancer: • Som monoterapi för behandling av de patienter som har fått åtminstone två kemoterapiregimer mot metastaserad sjukdom. Tidigare kemoterapi måste ha inkluderat åtminstone ett antracyklin- och ett taxanpreparat såvida inte sådana behandlingar är olämpliga för dessa patienter. Hormonreceptorpositiva patienter måste också ha sviktat på hormonterapi, såvida inte sådan behandling är olämplig för dessa patienter. • I kombination med paklitaxel för behandling av de patienter som inte fått kemoterapi mot metastaserad sjukdom och för vilka ett antracyklinpreparat ej är lämpligt. • I kombination med docetaxel för behandling av de patienter som inte fått kemoterapi mot metastaserad sjukdom. • I kombination med en aromatashämmare för behandling av postmenopausala patienter med hormonreceptorpositiv metastaserad bröstcancer som inte tidigare behandlats med trastuzumab. För behandling av patienter med HER2-positiv tidig bröstcancer: • Efter kirurgi, kemoterapi (neoadjuvant eller adjuvant) och strålbehandling (om tillämpligt). • Efter adjuvant kemoterapi med doxorubicin och cyklofosfamid, i kombination med paklitaxel eller docetaxel. • I kombination med adjuvant kemoterapi som utgörs av docetaxel och karboplatin. HER2-testning är obligatoriskt innan behandling påbörjas. Herceptinbehandling bör bara initieras av läkare med erfarenhet av administration av cytostatika. Förpackningar: Pulver till koncentrat infusionsvätska, lösning 150 mg, 1 st injektionsflaska. SPC uppdaterad 2011-04-20. För mer info se www.fass.se.

Referenser: 1. Slamon D et al. Science 1987; 235:177-82. 2. Gonzalez-Angulo AM et al. J Clin Oncol 2009; 27:5700-6. 3. Gianni L et al. Lancet Oncology 2011; 12(3):236-44. 4. Piccart-Gebhart MJ et al. N Eng J Med 2005; 353:1659-72. 5. Perez EA et al. Cancer Res 2009; 69(24 Suppl):Abstract nr 80. 6. Romond EH et al. N Eng J Med 2005; 353:1673-84. 7. Slamon D et al. Cancer Res 2009; 69(24 Suppl):Abstract nr 62. 8. Smith IE et al. Lancet 2007; 369:29-36. 9. Marty M et al. J Clin Oncol 2005; 23(19):4265-74. 10. Rydén L et al. Acta Oncol 2009; 48:860-6.

* Jämfört med kontrollgrupper som inte erhållit Herceptin® men i övrigt motsvarande behandlingsregimer.



Roche AB
Box 47327 · 100 74 Stockholm
08-726 12 00 · www.roche.se



Herceptin®
trastuzumab
Precision • Power • Promise