



Onkologi

i sverige •

den oberoende
tidningen för
svensk cancervård

Årets ASCO-rapport

Nobelkonferens om
bröstcancerforskning

Mammografienheten på Radiumhemmet

Diagnostiskt precisionsarbete i högt tempo

Ny behandling vid sköldkörtelcancer

Caprelsa™ (vandetanib) är den första och enda tyrosinkinashämmaren¹ som är godkänd vid behandling av aggressiv och symtomatisk medullär tyreoidcancer (MTC) hos patienter med icke resektabel lokalt avancerad eller metastaserad sjukdom².

Caprelsa™ (vandetanib), tabletter 100 mg och 300 mg, ATC kod L01XE12, EF, Rx. *Indikation:* Caprelsa är indicerat för behandling av aggressiv och symtomatisk medullär tyreoidcancer (MTC) hos patienter med icke resektabel lokalt avancerad eller metastaserande sjukdom. Vid ställningstagande till behandling hos patienter som är RET (Rearranged during Transfection)- mutationsnegativa, eller där förekomsten av RET-mutation inte är känd, ska man beakta att nyttan av behandlingen kan vara lägre. Behandlingen ska inledas och övervakas av läkare med erfarenhet av behandling av MTC och cancerläkemedel samt kompetens att tolka elektrokardiogram (EKG). *Varningar och försiktighet:* Alla som ordinerar Caprelsa måste vara förtrogna med informationen för sjukvårdspersonal och riktlinjer för behandlingen. Förskrivaren måste diskutera riskerna av behandlingen med Caprelsa med patienten och förse patienten med ett patientkort vid varje ordination. *För ytterligare information* beträffande pris, kontraindikationer, varningar, försiktighet, biverkningar och hantering se, www.fass.se. Datum för senaste översynen av SPC: 2012-02-17.

Referenser: 1) www.ema.europa.eu 2) Caprelsa SmPC 120217

AstraZeneca AB, 151 85 Södertälje, tel: 08 - 553 260 00.



Caprelsa™
vandetanib

redaktörens rader



Fyllig start på hösten

Hoppas du har haft en skön sommar. Självt avslutade jag min ledighet i väglöst land i de norrländska fjällerna. Kristallklart vatten med röding, öring och harr. En och annan knott och massor av mogna hjortron på myrarna. Dit längtar jag redan tillbaka.

Du håller just nu i en av de fylligaste utgåvorna någonsin av OiS. I samarbete med Novartis har vi glädjen att i år exklusivt i OiS ge er rapporteringen från ASCO. Vi ägnar merparten av detta nummer åt referat från världens största konferens om cancer så att du kan läsa om alla framsteg, uppföljningar och grusade förhoppningar som presenterades i Chicago i juni.

Vi har även ett referat från den 59:e Nobelkonferensen på Karolinska institutet och ett reportage från mammografienheten på Radiumhemmet i Stockholm där cirka 250 kvinnor varje dag tas emot.

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 nödvändigtvis med redaktionens åsikter.
ISSN1653-1582© Pharma Industry Publishing AB 2005



Onkologi i Sverige är TS-kontrollerad
Upplaga 9200 exemplar

UPPTÄCK EFFEKTEN AV CHILIFRUKTENS KAPSAICIN VID NEUROPATISK SMÄRTA.

EN TIMMES APPLICERING, TRE MÅNADERS SMÄRTLINDRING¹



Med QUTENZA (capsaicin) behandlar du neuropatisk smärta lokalt – utan kända systemiska biverkningar och interaktioner. QUTENZA innehåller en hög koncentration av capsaicin (8 %), samma substans som ger chilifrukten dess styrka.

Kapsaicinet frigörs i huden via en kutan film och framkallar en reversibel funktionsnedsättning i de hyperaktiva sensoriska nervändarna i epidermis.¹⁻³ Den enkla behandlingen verkar snabbt och ger patienter lindring i upp till tre månader.^{1,4-6}

Läs mer om hur QUTENZA kan hjälpa dina patienter och beställ samtidigt en startbox på www.qutenza.se.



QUTENZA KAN FÖRSKRIVAS TILL VUXNA ICKE-DIABETIKER, ANTINGEN ENBART ELLER I KOMBINATION MED ANDRA LÄKEMEDEL MOT SMÄRTA.

Referenser: 1. QUTENZA SPC, www.fass.se. 2. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000909/WC500040450.pdf. 3. Nolano M et al. Pain 1999;81(1-2):135-145. 4. McCormack PL. Drugs 2010;70(14):1831-1842. 5. Backonja M et al. Lancet Neurol 2008;7(12):1106-1112. Erratum in Lancet Neurol 2009;8:31. 6. Simpson DM et al. Neurology 2008;70(24):2305-2313. **Qutenza™ (capsaicin) kutant plåster. Indikationer:** Qutenza är indicerat för behandling av perifer neuropatisk smärta hos vuxna icke-diabetiker, antingen enbart eller i kombination med andra läkemedel mot smärta. **Kontraindikationer:** överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** vårdpersonal ska bära nitrilhandskar vid hantering av plåstren och vid rengöring av behandlingsytor. Qutenza ska endast användas på torr, intakt (hel) hud och inte i ansiktet, på skalpen ovanför hårfästet och/eller i närheten av slemhinnor. Det är viktigt att undvika oavsiktlig kontakt med plåster eller andra material som har varit i kontakt med de behandlade hudytorna. Inhalation av luftburet capsaicin kan utlösa hosta eller nysningar. Använda plåster ska kasseras omedelbart efter användning i en lämplig behållare för läkemedelsavfall. Om en brännande känsla uppstår i ögonen, på huden eller i luftvägarna ska den påverkade personen föras bort från Qutenzas omedelbara närhet. Ögon eller slemhinnor ska sköljas eller tvättas med vatten. Lämplig vård ska ges om personen får svårt att andas. Som en följd av ökad smärta i samband med behandlingen kan övergående blodtryckshöjningar (i genomsnitt <8,0 mm Hg) inträffa under och kort efter Qutenza-behandling. Blodtrycket ska övervakas under behandlingen. För patienter med instabil eller dåligt kontrollerad hypertoni eller som nyligen har drabbats av hjärt-kärlhändelser ska risken för oönskade hjärt-kärlreaktioner på grund av behandlingsprocedurens stressutlösande potential beaktas före Qutenza-behandling. Patienter med ökad risk för biverkningar på grund av mindre förändringar av sensorisk funktion ska iaktta försiktighet vid användning av Qutenza. **Farmakoterapeutisk grupp:** övriga lokalanestetika. **ATC-kod:** N01BX04. **Förpackningar:** 1 kutant plåster (280 cm²) innehåller totalt 179 mg capsaicin, samt 50 g tub med rengöringsgel innehåller 0,2 mg/g butylhydroxianisol. **Recept- och förmånsstatus:** receptbelagt, ingår i läkemedelsförmånen för patienter som inte tolererar eller får tillräcklig smärtlindrande effekt av antingen amitriptylin eller gabapentin. **Innehavare av godkännande för försäljning:** Astellas Pharma Europe B.V, Nederländerna. **Svensk representant:** Astellas Pharma AB, Per Albin Hanssons väg 41, 205 12 Malmö. Texten är senast uppdaterad 2011-04-26 och baserad på produktresumé daterad 2011-02-21. För ytterligare information, förpackningar och priser se www.fass.se. Astellas Pharma AB, Medeon Science Park, 205 12 Malmö. Telefon 040-650 15 00. Fax 040-650 15 01. info@astellas.se. www.astellas.se. www.qutenza.se. QIZ-120184 08.2012

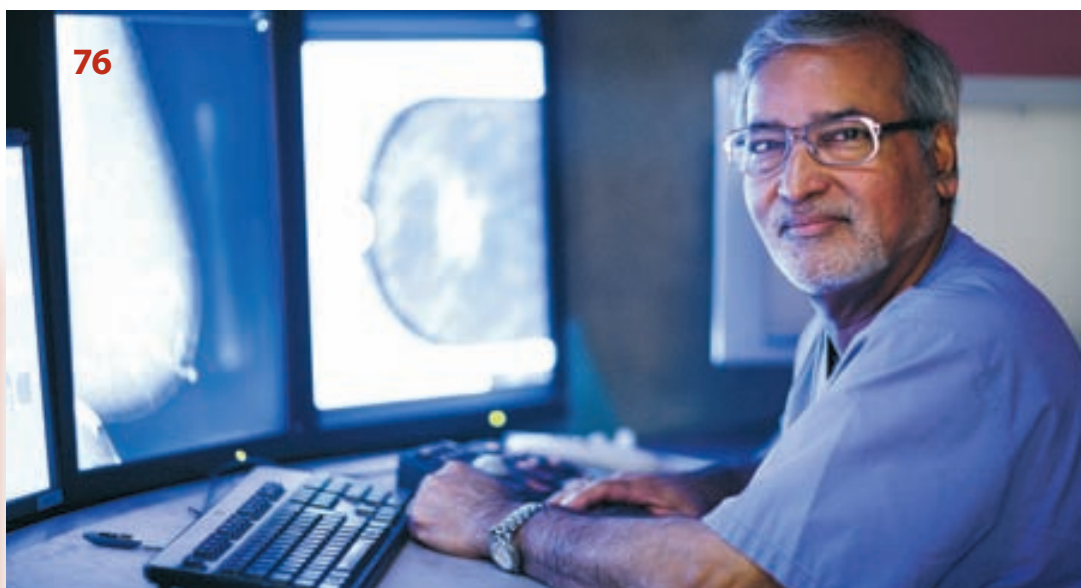
14



80



76



86



Bröstcancer

Ny "magic bullet" för behandling av HER2-positiv bröstcancer 14
Elisabet Lidbrink

Gastrointestinal cancer

Ett mellanår för GI-området 22
Jan-Erik Frödin

Urologisk cancer

Många nya resultat för metastaserande prostatacancer 30
Magnus Fovaeus

Gynekologisk cancer

Bevacizumab nyckelspelare vid ovarialcancer? 38
Karin Boman

Huvud-halscancer

Mer är kanske inte alltid bättre 46
Eva Munck-Wikland

Sarkom

En missförstådd sjukdomsgrupp 54
Mikael Eriksson

Hematologi

Inga hematologiska kioskvältare vid årets ASCO 62
Bo Björkstrand

Neuroendokrina tumörer

Ökad uppmärksamhet bland onkologer 70
Kjell Öberg

Kliniken i fokus

Mammografienheten på Radiumhemmet 76
Diagnostiskt precisionsarbete i högt tempo
Helene Wallskär

Forskning

Nobelkonferensen om bröstcancerforskning 86
Janna Paulsson, Nick Tobin, Theodoros Foukakis och Helene Rundqvist

Stipendier/utbildningar

Immuno Oncology Seminar: Kurs i tumörimmunologi

Redaktörens rader

Redaktionsråd

Notiser

Pamorelin (triptorelin)

Vid behandling av avancerad prostatacancer



1 månad
3 månader
6 månader

3,75mg
11,25mg
22,5mg

Pamorelin (triptorelin) 3,75, 11,25 och 22,5 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension. **Farmakoterapeutisk grupp:** Gonadotropinfrisättande hormonanalog. **ATC-kod:** L02AE04. **Indikation:** Pamorelin 3,75 mg är indicerat för behandling av avancerad prostatacancer, central pubertas praecox och symptomlindring vid endometrios. Pamorelin 11,25 mg och 22,5 mg är indicerat för behandling av lokalt avancerad eller metastaserande hormonberoende prostatacancer. **Dosering:** Rekommenderade doser: För 3,75 mg triptorelin; 1 injektionsflaska en gång i månaden. För 11,25 mg triptorelin; 1 injektionsflaska var tolfte vecka. För 22,5 mg triptorelin; 1 injektionsflaska var sjätte månad (24 veckor). Samtliga beredningar ges som en enskild intramuskulär injektion **Status:** Receptbelagt. **Förpackningsstorlek:** Injektionsflaska: 3,75, 11,25 och 22,5mg. **Förmån:** Ingår i läkemedelsförmånen. **Innehavare av marknadsföringstillstånd:** Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB, Färögatan 33, 164 51 Kista. Texten är baserad på produktresumé för Pamorelin 3,75, 11,25 och 22,5 mg daterade 2011-08-17, 2011-10-21 respektive 2011-10-04. För ytterligare information och prisuppgift se www.fass.se

05030/p/201202



Varannan gymnasieelev tror att cancer smittar

Nästan hälften av gymnasieeleverna i Västra Götaland och Skåne tror att cancer smittar. Det visar en ny undersökning gjord av organisationen Ung cancer. Under våren har organisationen i samarbete med Cancerfonden och Regionalt cancercentrum väst genomfört en enkätundersökning bland gymnasieelever för att se deras kunskapsnivå om cancer. Totalt svarade 259 killar och 676 tjejer från 13 gymnasieskolor.

Vid frågan om blodcancer kan smitta via öppna sår svarade hela 46 procent av eleverna att de trodde att detta var möjligt.

70 procent (625) av eleverna svarade att rökning kan öka risken för cancer.

Endast 0,7 procent (7) uppgav att de visste att alkohol kan öka risken att få cancer.

50 procent (470) uppgav att de visste att solning ökar risken för hudcancer medan 24 procent tror att solning är farligt bara om man bränner sig eller solar solarium.

2,5 procent (24) uppgav att träning och kosthållning kunde påverka risken att få cancer.

Enkäten visar också att en stor del av gymnasieeleverna har närhet till någon som har varit drabbad av cancer. Bara 18 procent uppger att de inte känner någon som har eller har haft cancer. Kunskapsluckorna beror alltså inte på att de inte kommit i kontakt med sjukdomen. (Källa: Ung Cancer)

Positivt utlåtande för crizotinib för avancerad icke-småcellig lungcancer

Den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA:s rådgivande kommitté CHMP har gett ett villkorligt positivt utlåtande för Pfizers läkemedel crizotinib för behandling av vuxna med tidigare behandlad ALK-positiv avancerad icke småcellig lungcancer.

Et beslut från EU-kommissionen om att godkänna läkemedlet för användning inom EU väntas inom de närmaste månaderna. (Källa: Pfizer)

Ny kunskap om gen bakom barncancer

Förändringar i ALK-genen orsakar neuroblastom, en allvarlig form av barncancer. Upptäckter som gäller ALK:s roll i utvecklingen av sjukdomen kartläggs i den avhandling som Christina Schönherr försvarade vid Umeå universitet i augusti.

Onkogener är gener som är associerade med cancer. ALK (anaplastiskt lymfomkinas) är en onkogen som kodar för ett receptortyrosinkinas, ett protein som sitter på ytan av cellerna. Vanligtvis aktiveras ALK när en ligand, ett annat protein, stimulerar receptorn. Aktivering av ALK leder till en kaskad av signaler inne i cellerna. Dessa signaler kan leda till att cellerna börjar dela sig.

Mutationer av ALK kan resultera i okontrollerad signalering även utan ligand. I många cancerformer sker aktiveringen av ALK på detta okontrollerade sätt. Mutationer i ALK har hittats i många vanliga typer av cancer, bland annat lungcancer och lymfom. De har hittats även i neuroblastom, nervvävnadstumörer, vilka drabbar små barn, den cancerform Christina Schönherr fokuserat sina studier på.

Med hjälp av olika modellsystem, som humana cellinjer och bananflugan *Drosophila melanogaster*, har Christina Schönherr undersökt hur ALK signalerar och vad som händer i celler som har muterad receptor. Resultaten visar att mutationerna medför att ALK är ständigt aktiv, det vill säga att ingen ligand behövs för aktiveringen.

– De undersökta mutationerna är olika aggressiva med varierande förmåga att ge upphov till neuroblastom. Detta är viktigt för att förstå hur denna cancerform uppstår, säger Christina Schönherr.

Dessutom kan ALK:s aktivitet bli blockerad av en ALK-hämmare som nyligen godkännts för behandling av ALK-positiv lungcancer. Denna hämmare visar också hoppfulla resultat för behandling av barn med neuroblastom.

En av de karakteristiska onkogener som ger dålig överlevnadsprognos för neuroblastom och många andra cancerformer är MYCN. Forskning har visat att neuroblastompatienter med för mycket MYCN som dessutom har muterad ALK visar ännu sämre överlevnadsprognos. (Källa: Umeå universitet)



EN SMARTARE LÖSNING*

* Nu 2012 har vi förbättrat beredningen och förenklat administrationen av Sandostatin LAR. En bättre suspendering av mikropartiklar och högre viskositet gör lösningen mer lättflytande samt underlättar blandning och administration – flaskan kan nu mer skakas. Dessutom har vi tagit fram en tunnare nål som vi också har försett med ett helt nytt spets skydd. En smartare lösning helt enkelt.

Sandostatin LAR: förenklad administration – bevisad effekt*

*Sandostatin LAR, SPC 2012. Se fass.se.

Sandostatin LAR (oktreotid, Rx, F). Indikation: Behandling av patienter med avancerad neuroendokrin tumör utgående från midgut eller med okänd primär lokalisering där tumör av icke midgut typ har uteslutits. Symtomatisk behandling av patienter med funktionella neuroendokrina tumörer i mage, tarm och bukspottskörtel. Symtomatisk behandling och sänkning av plasmanivåer av tillväxthormon och IGF-1 hos patienter med akromegali där kirurgisk behandling, strålning eller dopaminagonister ej gett tillfredsställande resultat eller bedömts olämpliga. Kontraindikationer: Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne. Dosering: Får endast ges som djup intragluteal injektion. Initialdos 20 mg med 4 veckors intervall i 3 mån. Dosen justeras därefter beroende på serumkoncentration av tillväxthormon, IGF-1 och kliniska symtom. Förpackning: Pulver (10, 20 och 30 mg) och vätska till injektionsvätska, suspension. För pris, se www.fass.se. Produktresumén uppdaterad 2012-08-15. ATC-kod HOICB02. För fullständig information se www.fass.se.



Fördelarna med PSA-screening överväger nackdelarna

PSA-screening minskar dödligheten i prostatacancer. De positiva resultaten väger tyngre än den sänkta livskvaliteten screeningen kan medföra för de män som opereras i onödan. Det slår en internationell studie nu fast.

– Nackdelarna med PSA-testet är framförallt att man även hittar tumörer som är ofarliga för patienten i fråga. Detta beror på att vissa tumörer utvecklas extremt långsamt och hos många män upptäckts sjukdomen i ganska hög ålder, förklarar docent Jonas Hugosson, urolog vid urologavdelningen, Sahlgrenska universitetssjukhuset och forskare vid Sahlgrenska akademien. Han är också ansvarig för göteborgsdelen av studien där 10 000 män har inbjudits för PSA-testning. Dessa män ingår i den aktuella undersökningen tillsammans med europeiska män från sju andra center.

Det som är nytt med denna undersökning är att man inte enbart undersökt fördelarna med hur mycket dödligheten i prostatacancer kan minska genom PSA-testning. Man också har studerat den totala effekten på livskvaliteten. Studien visar att om allmän PSA-testning införs, minskar man dödligheten i prostatacancer hos män som genomgår testning med 37 procent.

Varje man som räddas från att dö i prostatacancer till följd av tidig upptäckt, lever i genomsnitt drygt åtta år längre. Fördelarna med PSA-testning överväger därmed klart även om man tar hänsyn till de negativa effekterna på livskvaliteten som behandlingen kan innebära har forskarteamet räknat ut.

– PSA-screening har kommit för att stanna, men hur vi optimalt ska använda den återstår att utvärdera. Det krävs mycket resurser och forskning för att kunna etablera en optimal screeningmetod för prostatacancer, kommenterar Jonas Hugosson. (Källa: Sahlgrenska akademien)

Votrient godkänt för behandling av avancerat mjukdelssarkom

EU-kommissionen godkände i början av augusti Vorrent (pazopanib) för behandling av avancerat mjukdelssarkom. Ett av ytterst få nya läkemedel mot sjukdomen på flera decennier. Vorrent är sedan tidigare godkänt för behandling av avancerad eller metastaserad njurcancer. (Källa: GSK)

Afinitor godkänt mot vanligaste formen av bröstcancer

Nu har Afinitor, en ny typ av bromsmedicin mot spridd hormonpositiv bröstcancer, godkänts inom EU. Det är ett viktigt framsteg för den här patientgruppen, där den senaste stora nyheten var antihormonbehandling som kom för över 15 år sedan.

– Godkännandet innebär att vi får en ny behandlingsmöjlighet för de kvinnor som har den vanligaste formen av bröstcancer. Läkemedlet bromsar sjukdomsutvecklingen och fördröjer behovet av behandling med cellgifter, säger överläkare Henrik Lindman på Akademiska sjukhuset i Uppsala. Behandlingen mer än fördubblar den tid kvinnor kan leva utan tumörtillväxt. Samtidigt halveras risken för fortsatt spridning. (Källa: Novartis)

Ny metod för "smartare" analys av enskilda celler

Forskare vid Karolinska institutet har tagit fram en metod som gör det möjligt att göra en komplett kartläggning av vilka gener som är aktiva i enskilda celler. Det är en efterfrågad analys eftersom många kliniskt viktiga celler finns i små mängder. Ett exempel är tumörceller som cirkulerar fritt i blodbanan eller lymfsystemet, där de kan bilda metastaser.

Den nya metoden gör det möjligt att bedriva både grundforskning och kliniskt relevant forskning utifrån en rad frågeställningar som tidigare inte har kunnat studeras.

Studien är gjord i ett samarbete mellan Karolinska institutet, Ludwiginstitutet för cancerforskning och universitet i Hayward och San Diego i USA.

– Både vi och andra forskare har länge velat ha tillgång till en sådan metod, men det har varit tekniskt svårt att få fram en tillräckligt känslig och robust metod, säger biomedicinaren Rickard Sandberg, forskningsgruppsledare på institutionen för cell- och molekylärbiologi och forskare vid Ludwiginstitutet för cancerforskning.

Metoden kallas för Smart-Seq och kan få användning inom en rad områden. Ett viktigt område är inom cancerforskningen, där metoden kan användas för att studera vilka celltyper som ingår i cancertumör hos enskilda patienter. Det är också relevant att studera enskilda tumörceller som cirkulerar fritt i blodbanan eller lymfsystemet, eftersom de sannolikt kommer att bilda metastaser. (Källa: KI)

NY ERA



Adds Life
Zytiga[®]
abiraterone acetate

Janssen introducerar ZYTIGA[®], den första
**selektiva androgen-
biosynteshämmaren...**



...därför att vid metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC)
kan även låga koncentrationer av androgen främja tumörtillväxt.¹⁻⁵

Referenser: 1. Gregory CW et al. Cancer Res 2001; 61: p2892-2898. 2. Holzbeierlein J et al. Am J Path 2004; 164 (1): p217-227.

3. Yu S-Q et al. Asian J Androl 2009; 11 (1): p39-48. 4. Corey E et al. LuCaP 35: Prostate 2003; 55 (4): p239-246. 5. Loberg RD et al. Urol Oncol 2006; 24 (2): p161-168. 6.

ZYTIGA[®] (abirateronacetat) Tablett: ZYTIGA 250 mg tabletter. Vita till benvita, ovala tabletter, präglade med AA250 på en sida. Varje tablett innehåller 250 mg abirateronacetat. Den rekommenderade dosen är 1000 mg (fyra tabletter på 250 mg) dagligen som en engångsdos, som inte får tas tillsammans med mat. ZYTIGA ska användas tillsammans med lågdos prednison eller prednisolon. Den rekommenderade dosen av prednison eller prednisolon är 10 mg dagligen. **ATC-kod:** L02BX03 Receptbelagt. F. Ej förmån. **Indikation:** ZYTIGA är tillsammans med prednison eller prednisolon indicerat för behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos vuxna män vars sjukdom har progredierat under eller efter en docetaxelbaserad kemoterapiregim. **Trafikvarning:** ZYTIGA har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Datum för senaste översyn av SPC 2011.09.05. För fullständig produktinformation, se www.fass.se

Janssen-Cilag AB Box 7073, SE-192 07 Sollentuna, Sweden, Tel +46 8 626 50 00, Fax +46 8 626 51 00, www.janssen.se

Förbättrad överlevnad för patienter med kronisk blodsjukdom

Ny forskning från Karolinska institutet visar att prognosen för överlevnad för patienter med kroniska myeloproliferativa sjukdomar förbättrats under de senaste decennierna. Detta trots att inga målriktade läkemedel ännu registrerats för denna grupp av sjukdomar. Över 9 000 patienter har ingått i en unik populationsbaserad studie som nu publiceras i den vetenskapliga tidskriften Journal of Clinical Oncology.

I Sverige drabbas varje år cirka 450 personer av kroniska myeloproliferativa sjukdomar, en samlingsbeteckning för tre sjukdomar som innebär alltför hög produktion av celler i benmärgen. De tre är polycytemia vera som ger överproduktion av röda blodkroppar, essentiell trombocytemi som ger förhöjd bildning av blodplättar och primär myelofibros som innebär överproduktion av bindväv i benmärgen vilket leder till låga blodvärden.

Till sjukdomsbilden hör bland annat ökad risk för blodproppar och blödningar. Den behandling som ges i form av blodtappning, radioaktiv fosfor eller cellgifter syftar i första hand till att lindra symtom och minska risken för komplikationer.

I den nu publicerade studien ingick samtliga fall av kroniska myeloproliferativa sjukdomar som rapporterats till Cancerregistret mellan åren 1973 och 2008, totalt 9 384 patienter. Resultatet visar att även patienter med den mildaste formen av de myeloproliferativa sjukdomarna (essentiell trombocytemi) har en viss överdödlighet jämfört med normalbefolkningen – något som man tidigare inte trott.

I motsats till vissa tidigare publicerade studier visade sig patienter med polycytemia vera ha en kortare livslängd. Nytt är att även patienter med essentiell trombocytemi hade en förkortad överlevnad, vilket inte majoriteten av forskningsrapporter tidigare visat. Patienter med primär myelofibros hade som väntat en kortare överlevnad jämfört med normalbefolkningen.

– Samtidigt ser vi att överlevnaden hos patienter med polycytemia vera och essentiell trombocytemi har förbättrats under den tidsperiod vi studerat. Det är mycket hoppingsvärt, säger Malin Hultcrantz som lett studien. För essentiell trombocytemi-patienter var livslängden nästan i nivå med normalbefolkningens under den senaste perioden 2001–2008. (Källa: KI)

Hur mycket får några extra månader i livet kosta?

Individuellt riktad cancerbehandling som ger en vecka, en månad, två månader extra i livet är inte självklar för alla patienter. 70 procent av svenska cancerpatienter har inte ens en skriftlig behandlingsplan och därmed liten chans att reflektera över eller be om en andra bedömning av de insatser som görs för att förlänga livet. Detta framgår av en undersökning bland 420 svenska cancerpatienter som Nätverket mot cancer, NMC, presenterade delar av under Almedalsveckan.

– Det som i ett landsting bedöms vara en given behandling för att förlänga ett liv används över huvudet taget inte i ett annat. Det är oacceptabelt att landstingen ska få ta egna beslut om hur länge ett liv ska förlängas och vad prislappen för det är i just deras landsting. Staten måste ta över finansieringen för att få bort orättvisorna som finns vid högkvalificerad cancervård, säger Katarina Johansson, samordnare för Nätverket mot cancer, NMC.

Resultat visar att patienter har liten insyn i och kunskap om den behandling de får. Sju av tio har inte fått någon skriftlig vård- eller behandlingsplan. Många känner inte ens till att vården enligt hälso- och sjukvårdslagen har en skyldighet att ge individanpassad information, delaktighet i behandlingsbeslutet och information och möjlighet till förnyad medicinsk bedömning på ett annat sjukhus, en så kallad second opinion.

Patientundersökningen visar:

66 procent kände inte till rätten att få individanpassad information.

52 procent kände inte till att han/hon kan vara delaktiga i behandlingsbeslutet.

44 procent kände inte till att de ska få information om möjlighet till second opinion.

– Resultatet är skrämmande. Det handlar om lagstadgade rättigheter, konstaterar Katarina Johansson.

NMC har startat ett upprop med krav på att staten tar över finansieringen från landstingen för kvalificerad och individuellt riktad behandling för cancerpatienter. (Källa: NMC)



Nytt läkemedel vid prostatacancer med skelettmetastaser

Ett nytt cancerläkemedel Alpharadin (radium-223-diklorid) ökar överlevnaden med 44 procent hos patienter med prostatacancer som spridit sig till skelettet. Detta visar resultat från en uppdaterad fas III-studie som presenterats på ASCO i Chicago i juni i år. Nya uppdaterade resultat från fas III-studien Alsympca visar en signifikant förbättrad överlevnad hos patienter som drabbats av kastrationsresistent prostatacancer (CRPC) med symtomatiska skelettmetastaser.

Medianvärdet för överlevnad i patientgruppen som behandlades med radium-223-diklorid var 14,9 månader, jämfört med 11,3 månader för placebogrupper (HR 0,695; 95%CI 0,581–0,832; p=0,00007). Studien visade också att

radium-223-diklorid generellt sett tolereras väl, vilket innebär att biverkningarna var få och jämförbara med placebo.

De vanligaste icke-hematologiska biverkningarna var illamående (34,2 procent i radium-223-dikloridgruppen jämfört med 31,6 procent i placebogrupper), diarré (22 procent jämfört med 13,4 procent), förstoppning (17,5 procent jämfört med 18,2 procent) och kräkningar (17,3 procent jämfört med 12,6 procent). Den vanligaste hematologiska biverkningen var anemi (26,7 procent jämfört med 27,3 procent).

Förutom förlängd överlevnad vid behandling med radium-223-diklorid visade studieresultaten signifikant längre tid till utveckling av så kallade skelettrelaterade händelser (time to first SRE). (Källa: Bayer)

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:** Herceptin® bör endast användas till patienter vilkas tumörer antingen överuttrycker HER2 eller har HER2 genamplifiering påvisad med en tillförlitlig och validerad metod. 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. • I kombination med neoadjuvant kemoterapi följt av adjuvant Herceptin®, för lokalt avancerad (inklusive inflammatorisk) sjukdom eller tumörer > 2 cm i diameter. HER2-testning är obligatoriskt innan behandling påbörjas. Herceptinbehandling bör bara initieras av läkare med erfarenhet av administration av cytostatika. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot trastuzumab, murina proteiner eller mot något av hjälpämnen. Svår dyspné i vila pga komplikationer av avancerad malignitet eller patienter som är i behov av understödjande syrgasbehandling. **Varningar och försiktighet:** Infusionsrelaterade händelser, hjärtkomplikationer. **Förpackningar:** Pulver till koncentrat infusionsvätska, lösning 150 mg, 1 st injektionsflaska. SPC uppdaterad 2012-02-17. 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. J Clin Oncol 2011; 29:3366-73. 6. Romond EH et al. N Eng J Med 2005; 353:1673-84. 7. Slamon D et al. N Eng J Med 2011; 365:1273-83. 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 erhöill Herceptin® men i övrigt motsvarande behandlingsregimer.



Roche AB
Box 47327 · 100 74 Stockholm
08-726 12 00 · www.roche.se





Elisabet Lidbrink

Medicine doktor, överläkare
Onkologiska kliniken
Karolinska Universitets-
sjukhuset i Solna

Bröstcancer

Ny "magic bullet" för behandling av HER2-positiv bröstcancer

Årets möte var som alltid välorganiserat och med en stimulerande blandning av föredrag, postrar, vetenskapsseminarier och educational sessions. Det mest spännande presenterades på söndagens plenarmöte: EMILIA-studien om TMD1, den smarta antikroppen som bär med sig cytostatika in i tumörcellen.

Detta år gick det prestigefyllda priset ASCO Award/ACS till **Rowan Chlebowski**, Department of Oncology and Hematology, UCLA, San Francisco, USA. Det var glädjande att han fick priset, han sysslar med preventionsforskning och kvinnohälsa och har bland annat genomfört studier med diet och hormonsättningsmedel. Hans forskning har bidragit till kunskaperna om hormonsättningsmedel och risken för bröstcancer, grund för den 50-procentiga minskningen som skett de senaste åren, något som enligt min bedömning är av betydligt större vikt för kvinnohälsan än mycket annat som uppmärksammas.

ADJUVANT BEHANDLING

- Vänta inte med hormonbehandlingen tills strålbehandling är avklarad! Det råder viss förvirring i Sverige huruvida hormonbehandling kan ges samtidigt med strålbehandling. På en del kliniker väntar man med hormonbehandling tills strålbehandling är avslutad, vilket kan medföra upp till tre månaders väntan innan patienten kommer i gång. Abdul-

lah Khalaf Altwairgi (abstrakt 500) skulle ha presenterat en kliniskt viktig undersökning på temat. Adjuvant aromatashämmare (AI) vid tidig bröstcancer som gavs samtidigt med strålbehandling (CON) jämfördes med AI plus sekventiell strålbehandling (SEQ).

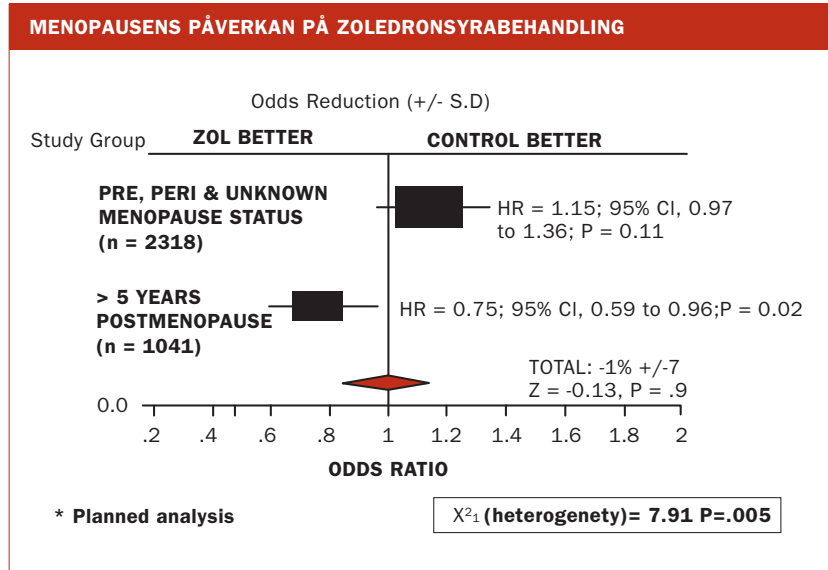
Föredraget ställdes in av oklar anledning men jag refererar här hans abstrakt. Man utgick från den tidigare publicerade studien MA27 där exemestan jämfördes med anastrozol som adjuvant behandling. 7 371 kvinnor ingick i analysen och 71 procent fick strålbehandling. Grupperna CON-AI och SEQ-AI var likvärdiga avseende ålder, behandling och tumörstatus. CON-AI uppvisade bättre event free survival (EFS) än SEQ-AI (stratifierad HR 0,78; CI 0,66-0,91; $p=0,001$). Man fann ingen skillnad avseende lokalrecidivfri överlevnad. Sammanfattningsvis kan man säga att det inte finns några skäl att inte sätta in hormonbehandlingen samtidigt som strålbehandlingen ges.

- En intressant uppföljning av samma studie (MA27) presenterades av **Lois Shepard**, NCIC Clinical Trials Group, Queens University, Kingston, Kanada (abstrakt 501) som tittat på osteoporos hos postmenopausala bröstcancerpatienter som randomiserats till adjuvant exemestan respektive anastrozol. Osteoporos självrapporterades hos 8,6 procent av kvinnorna vid start av behandling och hos ytterligare 661 kvinnor vid återfall, sammantaget hos 17 procent av studiepopulationen. De kvinnor som hade osteoporos vid start av studien hade olika behandlingar som bisfosfonat och raloxifen. Osteoporosterapi gavs till 2 711 kvinnor (36 procent) (155 raloxifen och resten bisfosfonat).

Osteoporos var signifikant associerat till bättre EFS (HR 0,81; 95% CI 0,66–0,99; $p=0,04$) och till bättre sjukdomsfri överlevnad (DDFS) (HR 0,71; 95% CI 0,51–0,98; $p=0,04$). Osteoporosterapi var också signifikant associerad till förbättrad EFS och DDFS både för patienter med och utan osteoporos. Studien har sina begränsningar med självrapportering av osteoporos men resultaten talar för ökad användning av zoledronsyra till postmenopausala kvinnor med bröstcancer.

- Zoledronsyrens förmåga att minska risken för återfall i bröstcancer är en viktig fråga och fortfarande finns vissa frågetecken angående rutinbehandling. Tidigare presenterade data från en österrikisk studie (ABCSG-12) visade signifikant positiva resultat (förlängd tid till återfall) för premenopausala kvinnor med äggstocksblockad. I AZURE(BIG 01/04)-studien, här presenterad av CTRU, Leeds, England, (abstrakt 502) utvärderades användning av zoledronsyra som tillägg till adjuvant standardbehandling av patienter med stadium II/III bröstcancer.

Totalt 3 360 patienter randomiserades till att få standard adjuvant systemisk terapi med eller utan zoledronsyra 4 mg intravenöst var tredje till fjärde vecka i sex doser, sedan med minskad frekvens till fem år. Resultaten visade att zoledronsyra inte hade någon signifikant effekt på IDFS (invasive disease free survival) eller total överlevnad efter en median uppföljningstid på 59 månader, men när man analyserade subgrupper fann man att de kvinnor som varit



Figur 1. Menopausstatus och interaktionseffekt på invasiv cancer sjukdomsfri överlevnad IDFS. Efter Marshall et al.

postmenopausala i mer än fem år hade signifikant nytta av behandlingen.

Nu presenterades en fortsättning på AZURE-studien med hänsyn till ålder och menopausstatus. Man fann då att det är tiden för menopausen som är avgörande för effekten, man fann också att kvinnor under fyrtio års ålder uppvisade en trend att ha högre risk för återfall utanför skelettet än i skelettet under zoledronsyra-behandling. Enligt författarna bör zoledronsyra vara aktuellt för de som varit postmenopausala i minst fem år och undvikas helt för de pre- och perimenopausala kvinnorna (figur 1).

- **Gabriel Hortobagay**, MD Anderson, Texas, USA, diskuterade ovanstående föredrag och reflekterade som följer: Efter som bröstcancer är ovanligare hos osteoporotiska kvinnor, kanske de har bättre prognos både med och utan osteoporos-behandling. Är detta relaterat till "naturlig" östrogenbrist? Osteoporosbehandling är inte ifrågasatt om osteoporos föreligger men utan osteoporos krävs mer bevis för att det ska bli rutinbehandling. Den absoluta nyttan måste balanseras mot riskerna (osteonekros) och kostnaderna. Hortobagay önskar fler prospektiva studier innan zoledronsyra blir en del av rutinbehandling för postmenopausala bröstcancerkvinnor utan osteoporos.

- I en annan presentation hade man gjort en kostnadsanalys av zoledronsyra-tillägget och kommit fram till att det var klart kostnadseffektivt, 7,967 US dollar per QUALY (gränsen för rimlig prisnivå anses gå vid 50,000 USD / QUALY (abstrakt 553).

ADJUVANT KEMOTERAPI

- I NSABP B38 jämfördes dose-dense adriamycin och cyklofosfamid (AC) följt av paklitaxel (P) plus gemcitabin (G) dels med dose-dense AC följt av P, dels med docetaxel, doxorubicin och cyklofosfamid (TAC) (abstrakt 1000). I studien, som presenterades av Sandra Swain, ingick kvinnor med operabel körtelpositiv bröstcancer.

Studiens primära resultatmått var jämförelser avseende sjukdomsfri överlevnad mellan dessa tre behandlingar och 4 894 kvinnor ingick i studien. Medianuppföljningen var 64 månader. Femårs sjukdomsfri överlevnad var 82,2 procent för AC/P, 80,6 procent för samma behandling med tillägg av G och 80,1 procent för tillägg av TAC, således ingen skillnad. Grad III/IV-biverkningarna skiljde sig dock, i TAC-armen signifikant mer febril neutropeni och diarré och i P-armarna mer neuropati.

När föreläsaren tillfrågades vilken behandling hon själv föredrog till sina patienter svarade hon TAC trots den relativt höga risken för infektioner. Hon

föredrog detta framför risken för neuropatier. Hon tyckte också att lågt hemoglobin i DD-armarna var ett problem, med stort transfusionsbehov. Gemcitabinet bidrog bara med biverkningar och skall inte användas i denna kombination.

- **Miguel Martin** presenterade resultaten av den randomiserade fas III-studien för kvinnor med högrisk körtelnegativ bröstcancer där FAC jämfördes med FAC följt av veckovis paklitaxel (abstrakt 1001). I studien ingick patienter med körtelnegativ tumör. Primärt resultatmått var sjukdomsfri överlevnad och 1 925 kvinnor ingick i studien. Grad III/IV-infektioner var signifikant fler i paklitaxelarmen (P), 2,54 procent jämfört med 0,62 procent. Neurotoxicitet grad III/IV registrerades hos 5,39 procent i P-armen, inget i FAC-armen. I P-armen registrerades också fler tromboser, trötthet och oregelbundna menstruationer. Det var mer hjärttoxicitet i FAC-armen.

Det var ingen större skillnad på resultaten men en viss fördel för P-armen. Sjukdomsfri överlevnad (DFS) 93 procent för P jämfört med 90 procent för FAC efter 60 månader, 27 procents riskreduktion i DFS-händelser ($p=0,0441$). Kommentarer från publiken var att prognosen för enbart FAC var så god att det inte var motiverat med den mer toxiska behandlingen med risk för neurotoxicitet och infektioner.

- Ett föredrag som utvärderade lapatinib i neoadjuvant terapi för operabel HER2-positiv bröstcancer (abstrakt LBA 506) presenterades av **Andre Robidoux**, NSABP; Centre Hospitalier de l'Université de Montreal, Montreal, Kanada. Syftet med denna studie avseende neoadjuvant behandling av HER2-positiv tumör var att avgöra effekten av AC följt av veckovis paklitaxel i kombination med trastuzumab (T) eller lapatinib (L) eller både L och T.

Primärt resultatmått var komplett patologisk remission och sekundära resultatmått var hjärttoxicitet, klinisk komplett remission, annan toxicitet, återfallsfri överlevnad (RFS) och total överlevnad. De rekryterade 529 patienter.

Grad III-diarré var vanligare i L-gruppen (20 procent) och LT-gruppen

(27 procent) än i T-gruppen (2 procent; $p<0,001$). Signifikant fler fullföljde behandlingen i T-gruppen (78 procent) jämfört med L (68 procent) och L+T (63 procent; $p=0,01$). Patologisk komplett remission (pCR) uppnåddes i något högre grad i LT-gruppen (62 procent) jämfört med L (53,2 procent) och T (52,5 procent). Skillnaderna var inte signifikanta. Om man delade upp i hormonreceptorpositiv och hormonreceptornegativ cancer fann man inte heller någon skillnad.

- **Matthew Ellis**, Siteman cancer Center, Washington University, St Louis, USA, bjöd på en presentation som handlade om karakterisering av luminal A- och B-tumörer (abstrakt 503). Microarraysekventiering gjordes på 77 biopsier från patienter som fått neoadjuvant letrozol inom ramen för två kliniska prövningar. Man fann 18 gener som var signifikant muterade. Förutom PI3KCA-mutationer var det framför allt "loss-of-function"-mutationer i tumorsuppressorgener. TP53-mutationer var associerade med PAM50 luminal B-status, hög Elstongrad och hög proliferation. Loss-of-function-mutationer i MAP3K1 var associerade med PAM50 luminal A-status, låg proliferation och låg Elstongrad.

Mutationer i GATA3 var associerade med större nedreglering av proliferation vid aromatashämmarbehandling, kan möjligen prediktera endokrin respons. Signalering driven av lncRNA MALAT1-mutationer var förknippad med mycket dålig prognos.

Föreläsarens förhoppning att göra stora prospektiva kliniska studier baserat på genomsekventiering i framtiden verkar spännande, och kostsam! Genomsekventieringen är ett steg framåt för att förstå den molekylära heterogeniteten hos de luminala tumörerna, men en besvikelse är att det finns få "druggable" (läkemedelskänsliga) mutationer.

- Indikationerna för adjuvant kemoterapi har ökat de senaste åren då man oftast väljer att erbjuda kemoterapi till det som uppfattas som luminal B-tumörer (ER- och/eller ER-positiva samt hög proliferation). Trots ökade kunskaper och ökad användning av olika microarraytester råder det dock fortfarande oklarhet kring vilka körtelnegativa luminal B-bröstcancertumörer som skall behandlas med kemoterapi. **Ewan Millar**, International Breast Cancer Study Group, The Kinghorn Cancer Center, Sydney, Aus-

"Zoledronsyra bör vara aktuellt för de som varit postmenopausala i minst fem år och undvikas helt för de pre- och perimenopausala kvinnorna."

tralien utförde TMA, tissue micro array-tester, i efterhand på material från två randomiserade bröstcancerstudier: IBCSG VIII och IX (abstrakt 504).

I studierna ingår körtelnegativa patienter. Luminal B-tumörer definierades som ER- och/eller ER-positiva, Ki 67>19 procent median, och/eller HER2-positiv. Denna cancertyp utgjorde 43,5 procent i dessa studier. P53 och cyklin D1 undersöktes också. I genomgången av materialet fann man att varken luminal A eller B hade nytta av kemoterapi. P53 och cyklin D1 kunde inte skilja mellan luminal A och B. P53 var associerat till sämre prognos hos både luminal A och B.

- **Martine Piccart-Gebhart**, Jules Bordet Institute, Bryssel, Belgien diskuterade ovanstående presentationer och hennes kommentar var att det inte fungerar att snåla på diagnostiken. Man behöver en mer omfattande genexpressionsSignatur för att kunna uttala sig om prognosen och prediktera behandling. Hennes kommentar om Ki 67 var att det är så svårreproducerbart att patologerna i stället skall ägna sig åt RNA-baserade teknologier. Att säkert sälla ut de luminala B-tumörer som har nytta av kemoterapi kan vi inte i dag men förhoppningsfullt kommer de pågående studierna Tailor-X, Mindact, RX-ponder ge ett bättre svar.

- En poster (abstrakt 568, **Joseph Gliogorov**, University Paris VI, Frankrike) beskrev en prospektiv analys av ett material där man gjort 21-gene recurrence score (RS). Man inkluderade 100 patienter med hormonreceptorpositiv, HER2 och körtelnegativ bröstcancer. Erfarna onkologer fick ange hur patienterna skulle behandlas utan att veta svaret på RS. Onkologerna rekommenderade kemoterapi till 49 procent av patienterna och RS till enbart 26 procent, skillnaden var signifikant ($p < 0,001$).

SPRIDD BRÖSTCANCER

- mTOR-hämmaren everolimus (EVE) har sedan BOLERO-studierna presenterades givit oss möjligheter till en bättre, inte speciellt toxisk behandling till kvinnor med spridd hormonreceptorpositiv sjukdom. En uppdatering av BOLERO II (abstrakt 559, **Martine Piccart**) har gjorts och visar på en signifikant fördubblad progressionsfri överlevnad för EVE-gruppen. Intresset för denna drog avspeglade sig i de många poster som fanns om EVE.

- **Michael Gnant**, Medical University, Wien, Österrike (abstrakt 512) presenterade data från BOLERO II (aromatas-hämmaren exemestan, med eller utan EVE eller placebo) som studerat effekten av everolimus (EVE) på sjukdomsprogression hos patienter med skelettmetastaser. Benmetastaser ökade vid sex respektive tolv veckor vid exemestan plus placebo och minskade vid exemestan och EVE.

Den kumulativa incidensen av progressiv benmetastasering vid 60 dagar var 3,03 procent för EVE och 6,16 procent för placebo. Resultaten kvarstod efter sex månader.

- Data från BOLERO II visade ingen försämring av livskvaliteten hos dem som fick EVE (abstrakt 539) och asiatiska kvinnor tål EVE väl (abstrakt 540). Samma gäller för äldre kvinnor (abstrakt 551). EVE hämmar oseoklastaktivitet in vitro och det förefaller därför klokt att rikta in sig på benmetastaserad sjukdom.

- I fas II-studien RADAR (abstrakt 556) ingick bara patienter med benmetastaser. Alla erhöll zoledronsyra och alla fick

åtta veckors EVE-behandling. De med stabil sjukdom efter åtta veckor randomiserades till placebo eller fortsatt EVE-behandling. Tid till progression för EVE-patienterna var 8,5 månader jämfört med 2,9 månader för placebogruppen (HR 0,559; CI 0,284–1,1; $p = 0,0929$). Femton av EVE-patienterna uppvisade tjugo SAE (serious adverse events), bland annat hyperglykemi och alveolit.

- Den randomiserade fas III-studien CALGB 40502/NCCTG presenterades av **Hope Rugo**, University of California, San Francisco, USA. Veckovis paklitaxel (P) jämfördes med veckovis nab-paklitaxel (NP, nanoparticle albumin bound nab-paclitaxel) eller ixabepilon (Ix), med eller utan bevacizumab (B) som första linjens behandling av lokalt recidiverande och metastaserande trippelnegativ bröstcancer (MBC) (abstrakt 1002).

Nab-paklitaxel är en ny taxan med lovande effekt. Ixabepilon är en epotilon som har visat effekt vid taxanresistens. Bevacizumab har visat effekt i form av förlängd progressionsfri överlevnad (PFS) och var med som tillägg i alla armarna. PFS var primärt resultatmått. Totalt 799 patienter inkluderades. Median PFS var 10,4; 9,6 och 7,6 månader för P, Nab och Ix. 98 procent av patienterna erhöll bevacizumab. Vid interimanalys framkom sämre effekt i Ix-armen som man då avbröt. Toxiciteten var avsevärd för NP-armen.

Sammanfattningsvis kan man säga att varken Ix eller Nab har någon plats för den här typen av patient.

- Veliparib (abstrakt 1010) i kombination med karboplatin testades i en fas I-studie för kvinnor med stadium IV BRCA-muterade tumörer. Karboplatin på en nivå AUC 5 i kombination med veliparib 150 mg två gånger dagligen bedömdes som rätt dos, mätt som maximal tolererbar dos (MTD). Svartsfrekvens (RR) och klinisk nytta var tillräckligt lovande för att man skall gå vidare med en fas II-studie.

- I en annan fas I-studie testades olaparib med cisplatin (abstrakt 1009) på patienter med solida tumörer av olika slag, man tvingades minska dosen cisplatin till 60 mg/kvadratmeter. Total svartsfrekvens (ORR) var 41 procent (19

av 46 patienter). En patient erhöll komplett respons. Det fanns flera som hade lång respons, längre än ett år.

En tredje PARP-hämmare, iniparib, har testats i SOLTI NeoPARP. 141 kvinnor med trippelnegativ bröstcancer ingick i studien. Alla fick paklitaxel antingen veckovis eller två gånger per vecka med eller utan iniparib. Tillägget av iniparib gav inte fler kompletta patologiska remissioner varken i bröst eller körtlar. Ytterligare studier är därför inte aktuella med denna PARP-hämmare.

SPRIDD HER2+ BRÖSTCANCER

- Om hjärnmetastaser av bröstcancer uppträder försämrar patientens prognos avsevärt och majoriteten är döda inom två år. Risken för hjärnmetastaser är störst vid HER2-positiv bröstcancer. Renata Duchnowska, Polish brain metastases consortium, Warszawa, Polen, presenterade en studie för att prediktera snabb utveckling av hjärnmetastaser hos patienter med avancerad HER2-positiv bröstcancer (abstrakt 505). Man använde sig av en gensignatur med tretton gener (som man använt tidigare vid liknande undersökningar) och fann att om genuttrycket var högt var risken för hjärnmetastaser stor, det var också ogynnsamt med ER-negativ tumör. BMFS (brain metastasis free survival) var 36 månader jämfört med 66 månader; hög genexpression jämfört med låg ($p = 0,0068$). Kombinationen ER-negativ tumör och hög genexpression förkortade BMFS till 31 månader.

Författaren menade att dessa data kan komma till nytta vid design av studier med inriktning på profylax mot hjärnmetastaser. Martine Piccart-Gebhart, Jules Bordet Institute, Bryssel, Belgien kommenterade till författarna: Eftersom signaturen innehåller gener som kan signalera trastuzumabresistens (hjärnmetastaser uppstår då som resultat av att man har dålig kontroll på den systemiska sjukdomen) är det kritiskt att signaturen är specifikt inriktad på hjärnmetastaser och detta har inte författarna visat.

ARETS "MAGIC BULLET"!

- EMILIA-studien (abstrakt LBA1) var utsedd att presenteras på plenarmöte. Utan tvekan måste man utse detta föredrag till årets kioskvärtare på bröstcan-

cersidan. Kimberly Blackwell, Duke University Medical Center, Durham, USA, fick äran att inför en fylld jättesal presentera de preliminära resultaten från fas III-studien, som jämfört trastuzumab emtanasin (TMD-1) med capecitabin (X) and lapatinib (L) hos patienter med HER2-positiv lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer (MBC) som tidigare behandlats med trastuzumab (T) och en taxan.

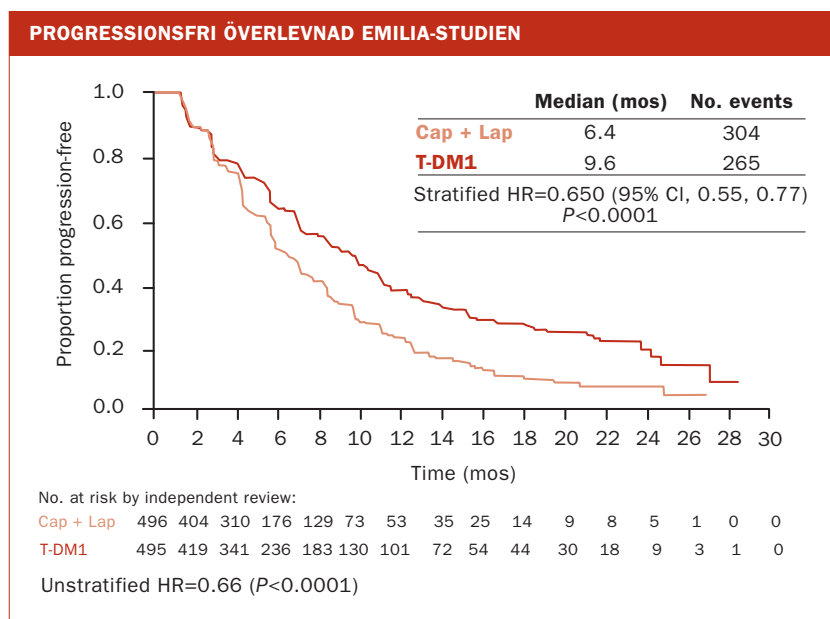
TMD-1 är ett immunokonjugat som består av trastuzumab, en stabil länk och ett potent maytansinderivat DM-1. Detta smarta läkemedel släpps inne i tumörcellen, binder till tubulin, vilket i sin tur leder till G2/M-arrest och apoptos. TMD-1 har i tidigare studier till tungt förbehandlade kvinnor med spridd HER2-positiv bröstcancer visat goda responsiffror, 25,9 procent och 34,5 procent.

I en studie där capecitabin jämfördes med capecitabin i kombination med lapatinib fann man att kombinationen gav 8,4 månaders tid till progression jämfört med 4,4 månader med bara capecitabin (HR=0,49; p<0,001). I EMILIA-studien ingick 991 kvinnor som tidigare fått både antracyklin och taxanbehandling och de randomiserades till antingen TMD-1 eller till capecitabin/lapatinib (C/L).

Primärt resultatmått var progressionsfri överlevnad och total överlevnad. Mediantid för uppföljning var 12,9 (TMD-1) och 12,4 (CL) månader.

Man fann en signifikant förbättring av progressionsfri överlevnad till fördel för TMD-1 (9,6 månader jämfört med 6,4 månader; HR=0,650; CI 0,549–0,771; p<0,0001). Total svarsfrekvens var 43,6 procent (TMD-1) och 30,8 procent (CL) (p=0,0002). Median total överlevnad var ännu inte uppnådd för TMD-1-gruppen jämfört med 23,3 månader för CL (HR=0,621; 0,475–0,813; p=0,0005).

Biverkningarna var genomgående fler för CL-armen, framför allt i form av tarmpåverkan grad III eller mer, 20,7 procent i CL-gruppen och 1,6 procent i TMD-1. Hand-fotsyndrom grad III förekom inte i TMD-1-gruppen men beskrevs hos 16,4 procent i CL-gruppen. Den vanligaste grad III-IV biverkningen av TMD-1 var trombocytopeni och förhöjda levervärden (figur 2).



Figur 2. Progressionsfri överlevnad i EMILIA-studien. Efter Blackwell et al.

Avslutningsvis får man nog säga att detta immunokonjugat TMD-1 får klassas som en "magic bullet", med bättre effekt och mindre biverkningar. Helt säkert kommer TMD-1 att bli ett viktigt alternativ för kvinnor med spridd HER2-positiv bröstcancer.

• **Karen Gelmon**, British Columbia Cancer Agency, Vancouver Cancer Centre, Kanada, presenterade en randomiserad kontrollerad fas III-studie som jämför taxanbaserad kemoterapi (TAX) med lapatinib (L) eller trastuzumab (T) som första linjens behandling av patienter med HER2-positiv metastaserande bröstcancer (#LBA 671). Efter att en interimanalys gjorts beslöt styrkommittén att släppa resultaten och ändra studiedesignen. Studiens primära resultatmått var att jämföra progressionsfri överlevnad vid taxanbehandling i kombination med trastuzumab (T) eller lapatinib (L). Sekundära resultatmått var total överlevnad, biverkningar och incidens av hjärnmetastaser.

I studien ingick 636 kvinnor, varav 536 med centralt verifierad HER2-positiv spridd bröstcancer. De var alla tidigare obehandlade för sin spridda sjukdom. Man randomiserade till två grupper. Experimentarmen fick 24 veckor taxan plus lapatinib och enbart lapatinib till progress. Standardbehandlingen fick

24 veckor taxan plus trastuzumab och enbart trastuzumab till progress.

Interimsanalysen visade på signifikant bättre progressionsfri överlevnad till förmån för trastuzumabbehandlingen, HR 1,33, motsvarande 2,6 månaders förlängning för hela gruppen. För de 536 kvinnorna vars tumörer var centralt testade var HR 1,48, motsvarande 4,7 månaders förlängning. Biverkningsmönstret var som man kan förvänta sig mer diarré och utslag i L-armen och mer sänkning av ejektionsfraktion i T-armen.

Slutsatsen från denna presentation är att det nu finns ytterligare bevis för att lapatinib inte har samma effekt som trastuzumab. Ett problem med lapatinib är biverkningarna i form av diarré som gör att doserna inte hålls. Dubbelblockad av HER2-receptorn är nog framtidens melodi. Om det skall vara trastuzumab med lapatinib eller trastuzumab med pertuzumab får vi kanske svar på när resultat från APHINITY och ALTTO kommit.

LITE MOSAIKXPLOCK

• Hur informeras unga kvinnor som nyinsjuknat i bröstcancer om fertilitetsbevarande åtgärder i New York? Enbart 9 procent hade erhållit information om detta (abstrakt 575). Har inte sett några motsvarande siffror för Sverige men är övertygad om att vi är bättre!



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

- Det är inte ofta man får se rapporter om bröstcancer i Afrika men här fanns en poster (abstrakt 580) om 1 300 kvinnor med bröstcancer i Etiopien. Medelåldern var 44 år, den yngsta bara 20 år gammal. Majoriteten har stadium III/IV vid diagnos. Femårsöverlevnad för de afrikanska kvinnor som hade stadium I- och II-tumörer var 78 procent (Europa cirka 90 procent) och motsvarande siffror för stadium III och IV var 38 procent jämfört med 70 procent (europeiska kvinnor). Skrämmande siffror!

- MRI (magnetrontgen) kan inte avgöra vilka tumörer som gått i komplett patologisk remission med neoadjuvant behandling. MRI har ett begränsat värde för detta syfte (abstrakt 616).

- Numera rekommenderar ASCO att när man räknar ut kemoterapidosen på obesa patienter skall man använda sig av vikt och inte kroppsytta. Riktlinjerna är tagna från Journal of Clinical Oncology Practice. Man räknar med att 40 procent av obesa patienter får för låg dos, av rädsla för bieffekter när man använder sig av kroppsyttemodellen. Den nya be-

räkningsmodellen påstås underlätta för läkaren och garantera att patienten i större utsträckning får en adekvat dos. Detaljerade riktlinjer för beräkningarna finns på ASCO.org.

- Smärtande kronisk neuropati kan förstöra livskvaliteten för patienter som fått platinum och taxanbehandling. Ellen Lavoie, University of Michigan, Ann Arbor, USA, presenterade S CALGB 170601, en dubbelblind fas III-studie på duloxetin för att behandla smärtande kemoterapiinducerad perifer neuropati (CIPN) (abstrakt CRA9013). I studien ingick patienter med CIPN (VAS >4) tidigare behandlade med taxan eller platinumpreparat. Oxaliplatin var det mest använda preparatet. Studien hade crossoverdesign. Patienterna började med en sexveckorsperiod duloxetin/placebo följt av en veckas washout. Primärt resultatmätt var förändring i BPI-SF (mätinstrumentet för smärtan).

De som fick duloxetin upplevde en signifikant förbättring avseende smärtorna (mean change score=1,09; SE=0,19) jämfört med de som fick placebo (mean change score=0,33; SE=0,18; p=0,004). Grad II-trötthet var den mest rapporterade biverkan av duloxetin. Vitamin D är ofta upp till diskussion i olika sammanhang, det är också känt att D-vitaminbrist kan medföra muskelsmärtor.

- Nu presenterades ett abstrakt (abstrakt 9000) avseende kvinnor som påbörjat adjuvant aromatashämmarbehandling. Alla ordinerades också sedvanlig kalk och D-vitamin (600 IU/dag). De randomiserade därefter de ingående 147 kvinnorna till placebo eller D3-vitamin 30 000 IU/ vecka. Resultaten visade på muskelsmärtor hos 61 procent av placebogruppen jämfört med 38 procent i vitamin D3-armen (p=0,008).

- Risken för bröstcancer hos en kvinna som fått strålbehandling mot bröst-korgsväggen på grund av tumör (framför allt Hodgkins lymfom) i barndomen är betydligt större än man tidigare beräknat. Risken för bröstcancer hos dessa kvinnor är ekvivalent med risken för bröstcancer vid BRCA I/II-mutation. Även låga doser mellan 10–19 Gy medförde en kraftigt ökad risk (abstrakt CRA9513).

BRÖSTCANCER PÅ ASCO 2012

Årets "magic bullet"!

- Ett abstrakt som får nummer 1 på ASCO är alltid något extra. I år var det EMILIA-studien: En fas III-prövning för patienter med spridd HER2-positiv bröstcancer. Jämförelse mellan standardbehandlingen capecitabin och lapatinib och immunokonjugatet TMD-1 (trastuzumab med påkopplat potent cytostatikum maytansin). Man fann en signifikant förbättring av progressionsfri överlevnad till fördel för TMD-1, 9,6 jämfört med 6,4 månader. Dessutom var biverkningarna signifikant färre för TMD-1 som tolererades väl av patienterna.

Alltmer indikationer att zoledronsyra minskar risken för återfall hos den postmenopausala kvinnan

- En uppföljning av AZURE-studien presenterades. Det är tiden för inträde av menopausen som är avgörande för att uppnå effekt på risken för återfall. Man fann också att kvinnor under fyrtio års ålder uppvisade en trend att ha högre risk för återfall utanför skelettet än i skelettet under zoledronsyra-behandling. Enligt författarna bör zoledronsyra-behandling vara aktuellt för de bröstcanceropererade kvinnor som varit postmenopausala i minst fem år och undvikas helt för de pre- och perimenopausala kvinnorna.

Trastuzumab förblir standard

- Vid neoadjuvant behandling av HER2-positiv tumör uppnår man samma effekt på OS, RFS och patologisk komplett remission om kemoterapi kompletteras med antingen trastuzumab eller lapatinib eller båda. Eftersom trastuzumab tolereras bättre finns ingen anledning att ge lapatinib i denna situation.

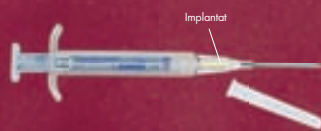
Everolimus som tillägg till aromatashämmare är lovande

- En uppdatering av BOLERO II har gjorts och visar på en signifikant fördubblad progressionsfri överlevnad med tillägget av everolimus till aromatashämmare vid spridd hormonreceptorpositiv bröstcancer.

Veckovis paklitaxel förblir standard

- Bevacizumab i kombination med Nab-, paklitaxel och ixabepilon är inte bättre än om det kombineras med veckovis paklitaxel vid spridd mammarcancer.

**Ingen förberedelse
innan administration¹**



**Ingen förvaring
i kylskåp¹**



**Minskade
läkemedelskostnader²**

Produkt	AUP	Kostnad /år/pat.
Leuporelin Sandoz® 5mg	2 432 kr	9 863 kr
Eligard® 22,5mg	2 986 kr	12 110 kr
Procren Depot® 11,25mg	3 474 kr	14 089 kr
Enanton Depot® 11,25mg	3 474 kr	14 089 kr
Zoladex® 10,8mg	3 817 kr	15 480 kr
Suprefac® 9,45mg	2 901 kr	11 765 kr

**Ett behandlingsval vid
hormonkänslig prostatacancer**

Leuporelin Sandoz®
Subkutan implantat



Jan-Erik Frödin

Docent, sektionschef

GU-sektionen

Onkologiska kliniken

Karolinska Universitets-
sjukhuset

Gastrointestinal cancer

Ett mellanår för GI-området

Det var inte de stora nyheterna som presenterades inom GI vid årets ASCO, men som alltid fanns en hel del matnyttigt att plocka ur informationsfloden.

VENTRIKELCANCER

- Postoperativ adjuvant cytostatikabehandling vid ventrikelcancer har ännu inte övertygande visat effekt. I en italiensk studie (abstrakt LBA4001) jämförde man 5Fu bolus (400–600 mg/kvm)/kalciumfolinat dag 1+2 var 14:e dag x 9 med irinotekan (180 mg/kvm) dag 1 plus 5Fu (400–600 mg/kvm)/kalciumfolinat dag 1+2 var 14:e dag x 4 följt av docetaxel (75 mg/kvm) plus cisplatin (75 mg/kvm) var tredje vecka x 3.

Under perioden februari 2005 till augusti 2009 inkluderades 1 106 patienter. Primärt effektmått, sjukdomsfri överlevnad, visade ingen skillnad (HR=0,98; CI 0,83–1,16; p=0,83) och författarens slutsats var att den intensivare behandlingen inte kunde rekommenderas.

- EGFR överuttrycks hos 27–50 procent av adenocarcinomen i esofagus/ventrikel och är dessutom förenat med en sämre prognos. Detta var rationalen till en brittisk studie, REAL3 (abstrakt LBA4000) där man givit EOX med eller utan panitumumab. EOX gavs med epirubicin (50 mg/kvm), oxaliplatin (130 mg/kvm) och capecitabin (1250 mg/kvm). I experimentarmen var man på

grund av toxicitet tvungen att sänka cytostatikadoserna något och gav mEOX+P med epirubicin (50 mg/kvm), oxaliplatin (100 mg/kvm), capecitabin (1 000 mg/kvm) och panitumumab (9 mg/kg).

Studien var dimensionerad att inkludera 730 patienter men den stängde i förtid efter att ha inkluderat endast 558 patienter. Median total överlevnad var 11,3 månader för EOX och 8,8 månader för mEOX+P (HR=1,37; CI 1,07–1,76; p=0,013). Median progressionsfri överlevnad var 7,4 respektive 6,0 månader (HR=1,22; CI 0,98–1,52; p=0,068). En ökad toxicitet sågs med mEOX+P, diarré grad 3/4 (17 procent mot 11 procent), hudtox (14 procent mot 1 procent), trombos (12 procent jämfört med 7 procent) och minskad toxicitet vad gäller neutropeni >grad 3 (14 procent mot 31 procent).

I en subgrupp sågs bättre effekt hos patienter med >grad 2-hudtoxicitet. Författarens slutsats var att kombinationen var alltför toxisk varför cytostatikadoserna reduceras till den grad att effekten också reducerades och att detta inte var en regim att erbjuda en oselektad patientgrupp.

- Behovet av effektivare cytostatikaregimer är stort. I en österrikisk studie (abstrakt 4074) behandlades 36 patienter i första linjen. Oxaliplatin (85 mg/kvm, varannan vecka) tillsammans med irinotekan (125 mg/kvm, varannan vecka) gavs under tre månader varefter man ändrade till docetaxel (50 mg/kvm, varannan vecka). Bevacizumab (5 mg/kg, varannan vecka) gavs tillsammans med sex månaders kemoterapi och fortsatte sedan till progress. Vid tre månader var sjukdomskontrollen (CR+PR+SD) 23/25 och vid sex månader 11/12. Överlevnadssiffror förelåg inte men respons-siffrorna väcker onekligen intresse.

- I en japansk studie (abstrakt 4002) visade man vid andra linjens behandling (första linjen 5Fu-cisplatin) likvärdig effekt mellan irinotekan (150 mg/kvm, varannan vecka) och paklitaxel (80 mg/kvm dag 1, 8, 15 var fjärde vecka).

- Är "stop and go" bra? Vid palliativ behandling är det tilltalande att kunna göra uppehåll efter en tids cytostatikabehandling när effekt uppnåtts. Patienten vinner minskad toxicitet och bundenhet till sjukvården och därmed potentiellt bättre livskvalitet. Sjukvården spar på de allt mer otillräckliga resurserna. Frågan är om den totala effekten blir sämre, om totalöverlevnaden minskar.

Detta hade studerats i en koreansk studie (abstrakt 4028), där patienter med avancerad ventrikelcancer erhöill sex cykler S1 (dag 1–14) och oxaliplatin (130 mg/kvm, dag 1) (jämför CAPOX). Av ursprungligt inkluderade 250 patienter kunde 121 som nått stabil sjukdom eller bättre vid sex månader randomiseras till fortsatt behandling eller paus. Progressionsfri överlevnad var bättre för de fortsatt behandlade, 10,5 månader jämfört med 7,2 månader (HR=0,57; CI 0,39–0,84; p=0,005) men total överlevnad var lika, 22,6 månader jämfört med 22,7 månader. Toxiciteten var högre för de fortsatt behandlade och slutsatsen var att "stop and go" kunde tillämpas utan att totalöverlevnaden äventyrades.

- TOGA-studien rapporterades på ASCO 2009. Patienter med HER2-positivt överuttryck fick en förbättrad medianöverlevnad (MS, 13,5 månader

jämfört med 11,1 månader; p=0,0048) när trastuzumab adderades till standard 5Fu-cisplatin. I en tysk studie (abstrakt 4065) hade de nu undersökt om trastuzumab också fungerade ihop med andra cytostatikaregimer. De hade observerat 110 patienter som erhållit trastuzumab i rutinsjukvård. Behandlingen hade givits tillsammans med bland annat 5Fu, capecitabin, oxaliplatin och docetaxel i olika kombinationer. Ingenting tydde på att effekten skulle vara sämre med någon av drogerna utan slutsatsen var att trastuzumab kan kombineras med valfri cytostatikaregim.

GALLVÄGSCANCER

- Kombination av gemcitabin och platinumpreparat har blivit vida använt vid avancerad gallvägscancer sedan UK-ABC-02 vid ASCO 2009 visade att gemcitabin och cisplatin gav progressionsfri överlevnad på 8,5 månader och total överlevnad på 11,7 månader, vilket var signifikant bättre än singelbehandling med gemcitabin. Många gallvägstumörer överuttrycker EGFR varför det finns en rational för EGFR-hämmande behandling.

I en tysk studie (abstrakt 4032) gavs gemcitabin (1 000 mg/kvm givet i fast dos 10 mg/kvm/min, dag 1) och oxaliplatin (100 mg/kvm, dag 2) med eller utan cetuximab (500 mg/kvm, dag 1 eller 2). Under perioden oktober 2007 till december 2009 inkluderades 150 patienter. Progressionsfri överlevnad vid fyra månader (primärt effektmått) var 63 procent jämfört med 53 procent, men progressionsfri överlevnad och total överlevnad skiljde sig inte mellan behandlingsarmarna.

HEPATOCELLULÄR CANCER (HCC)

- Tivantinib är en peroral tyrosinkinas-hämmare (c-MET, receptorn för hepatocyte growth factor). Denna hade testats i andra linjen hos HCC-patienter i gott allmäntillstånd, randomisering 2:1 mot placebo (abstrakt 4006). I hela gruppen var effekten måttlig. Tid till progression var 1,6 månader jämfört med 1,4 månader (HR=0,64; CI 0,43–0,94; p=0,04) men i undergruppen med Met-positiva (49 av 78) var skillnaden mer påtaglig, 2,9 månader jämfört med 1,5 månader (HR=0,43; CI 0,19–0,97; p=0,03).

- Cabozantinib hämmar både MET och VEGFR2. Också denna molekyl hade prövats i andra linjen HCC (abstrakt 4007). Av 41 patienter som inkluderades uppnådde två partiell remission (PR) och sjukdomskontrollen (PR+SD) vid tolv veckor var 68 procent.

PANKREASCANCER

- FOLFIRINOX (FOLFOX 6 plus irinotekan 180 mg/kvm dag 1) (se fakta-ruta) presenterades på ASCO 2010 med imponerande effekt (objektiv svarsfrekvens, ORR, 27,6 procent, ettårsöverlevnad 48,4 procent) och diskuterades även på årets möte som en intensivare behandling för patienter i gott allmäntillstånd. Särskilt intressant för neoadjuvant och adjuvant behandling.

En fransk studie (abstrakt 4018) hade prövat ett alternativ. Patienter med avancerad pankreascancer randomiserades mellan gemcitabin (1 000 mg/kvm givet i fast dos 10 mg/kvm/min) och FOLFI-

BEHANDLINGSREGIMER

5Fu = fluorouracil, LV = kalcium-folinat

5Fu/LV (Mayo): (5Fu 425 mg/kvm + LV 20 mg/kvm dag 1–5 var 4:e v.)

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

FOLFOX 6: (oxaliplatin 85 mg/kvm; LV 400 mg/kvm; 5Fu bolus 400 mg/kvm; 5Fu 46 tim infusion 2400 mg/kvm)

FOLFOX 7: (Oxaliplatin 130 mg/kvm; LV 400 mg/kvm; 5Fu bolus 400 mg/kvm; 5Fu 46 tim infusion 2400 mg/kvm)

FOLFIRI: irinotekan 180 mg/kvm; LV 400 mg/kvm; 5Fu bolus 400 mg/kvm; 5Fu 46 tim infusion 2400 mg/kvm)

FOLFIRI 3: (irinotekan 90 mg/kvm dag 1; LV 400 mg/kvm; 5Fu 46 tim infusion 2000 mg/kvm; irinotekan 90 mg/kvm dag 3)

CAPOX: [oxaliplatin 130 mg/kvm dag 1; capecitabin (1000 mg/kvm x 2 (dag 1–14)]

CAPIRI: [irinotekan 180 (-200) mg/kvm dag 1; capecitabin 800 (-1000) mg/kvm x 2 (dag 1–14)]

RI-3 under två månader följt av gemcitabin (samma regim) under två månader etc. Svarsfrekvens var 40 procent jämfört med 11 procent och sjukdomskontroll (CR+PR+SD) var 73 procent jämfört med 52 procent. Progressionsfri överlevnad vid sex månader (primärt effektmått) var 48 procent jämfört med 30 procent och vid ett år 23 procent jämfört med 11 procent. Man avser nu att gå vidare med en fas III-studie och jämföra med FOLFIRINOX.

- Värdet av underhållsbehandling med sunitinib vid metastaserande pankreas-

eller allvarliga blödningar rapporterades.

- Risken för tromboemboliska händelser (VTE) ökar kraftigt vid malign sjukdom och alldeles särskilt gäller detta vid pankreascancer. I en studie från MD Anderson Cancer Center (abstrakt 4037) hade man via journaler följt patienter två år efter diagnos och registrerat förekomst av tromboemboliska händelser. Hos 260 patienter registrerades 51 VTE hos 47 av patienterna. Patienter som kort tid efter diagnos drabbades av VTE hade en väsentligt sämre prognos jämfört med dem som drabbades senare.

för att avgöra den medicinska komorbiditeten. Inget av indexsystemen kunde dock påvisa sämre effekt av oxaliplatin-tillägget hos patienterna med större komorbiditet.

När det gäller åldern ser man en vinst med oxaliplatin-tillägget hos de yngre än 70 år (total överlevnad: HR 0,62; CI 0,54–0,72; $p < 0,0001$) men endast på gränsen hos 70 år eller äldre (total överlevnad: HR 0,78; CI 0,61–0,99; $p = 0,45$). Jämför med den genomgång av ACCENT:s databas som presenterades på ASCO 2009, där man såg en sämre effekt med intensivare adjuvant behand-

Tidpunkt för VTE	1 ÅR OS		MEDIAN OS (DAGAR)	
	HR	p	idig vs sen VTE	p
Inom 30 dagar	3,52 (1,71–7,23)	0,0006	116 vs 295	0,0003
Inom 90 dagar	5,33 (1,85–15,35)	0,0019	52 vs IU*	0,0006

* Ingen uppgift

cancer studerades i en italiensk studie (abstrakt 4017). Patienter som efter sex månaders cytostatikabehandling uppnått stabil sjukdom eller bättre randomiserades till sunitinib (37,5 mg/dag) eller placebo. Progressionsfri överlevnad var lika i grupperna men andelen progressionsfria vid sex månader skiljde sig, 23 procent jämfört med 3 procent ($p = 0,01$) och tvåårsöverlevnaden var 25 procent jämfört med 4 procent. Resultaten antyder att det kan finnas en fraktion av patienterna som har nytta av denna behandling. Patienter med lågt antal cirkulerande endoteliala celler verkade svara bättre på underhållsbehandlingen.

- Stereotaktisk strålbehandling kan vara en möjlighet för att uppnå bättre behandlingsresultat vid lokalt avancerad pankreascancer. Från John Hopkins University rapporterades en studie (abstrakt 4045) där man nyttjat stereotaktisk strålbehandling (6,6 Gy x 5). Gemcitabin gavs före och efter strålbehandlingen med i medeltal 8,3 cykler varav 2,2 före. Hos de 32 inkluderade patienterna rapporterades en imponerande total överlevnad på 15,9 månader. Patienter med CA19-9 lägre än 90 hade en signifikant bättre överlevnad. Toxiciteten var måttlig med illamående, fatigue och buksmärter som vanligaste biverkningar. Inga behandlingsrelaterade dödsfall

- Vid ASCO 2011 presenterades flera studier som påvisade ett samband mellan hand-fotsyndrom och bättre effekt vid kolorektal cancer. Vid årets ASCO presenterades liknande data vid pankreascancer (abstrakt 4023). I en tysk studie hade man jämfört gemcitabin plus erlotinib med capecitabin plus erlotinib och sedan cross-over efter progress. I en specialanalys hade man nu studerat hudtoxicitet. Av patienterna hade 29 procent någon grad av hand-fotsyndrom och de hade bättre tid till behandlingssvikt (TTF, 7,4 månader jämfört med 4,0 månader, $p < 0,001$) och total överlevnad (9,7 månader jämfört med 5,5 månader, $p = 0,002$).

KOLOREKTAL CANCER

- Resultaten från fyra adjuvantstudier, X-ACT (5Fu bolus/kalciumfolinat alternativt capecitabin med eller utan oxaliplatin), XELOXA (5Fu infusion/kalciumfolinat alternativt capecitabin med eller utan oxaliplatin), AVANT (endast armen där patienten erhållit FOLFOX 4) och NSABP C-08 (FOLFOX 6 med eller utan bevacizumab; endast de som fått FOLFOX 6 inkluderades) poolades. Tre olika retrospektiva analyser presenterades.

Dels tittade man på betydelsen av komorbiditet respektive ålder (abstrakt 3522). I analysen inkluderades 4 819 patienter och man använde två olika index

ling hos patienter som var 70 år eller äldre.

- På samma material jämfördes effekten mellan 5Fu/kalciumfolinat och capecitabin (abstrakt 3525) med eller utan oxaliplatin. I denna analys inkluderades 5 819 patienter varav 1 942 erhållit capecitabin. Det förelåg ingen skillnad mellan 5Fu/kalciumfolinat och capecitabin vad gäller sjukdomsfri, recidivfri eller total överlevnad. Ett observandum är dock att i X-ACT-studien gavs 5Fu bolus och i denna studie sågs hög toxicitet med 5Fu och bättre effekt med capecitabin. Den studien bidrar med ungefär hälften av capecitabinpatienterna varför man bör vara något försiktig när det gäller slutsatsen att det föreligger likhet mellan 5Fu infusion och capecitabin.

- Rent hypotetiskt skulle man kunna tänka sig att patienter som adjuvant erhållit oxaliplatin skulle vara sämre ställda vid ett recidiv. Denna fråga belystes i den tredje analysen (abstrakt 3523). Analysen gav dock inget stöd för hypotesen utan överlevnaden efter recidiv var likvärdig för dem som adjuvant fått enbart 5Fu/kalciumfolinat alternativt capecitabin och för dem som fått oxaliplatin-tillägg. Ur analysen framkommer däremot en bättre överlevnad efter recidiv hos de yngre än 70 år (HR 0,70; CI 0,60–0,81;

$p < 0,0001$) och för dem med N1 i stället för N2 (HR 0,73; CI 0,64–0,83; $p < 0,0001$).

- Den prognostiska betydelsen av rökning för patienter som opererats för stadium III koloncancer diskuterades i en amerikansk studie (abstrakt 3526). Vid inklusion i studien FOLFOX med eller utan cetuximab fyllde patienten i ett livsstilsformulär med bland annat rökarnamnes. Man fann att de som någon gång rökt hade en sämre sjukdomsfri överlevnad vid tre år jämfört med icke-rökarna (aldrig rökt: 74 %, tidigare rökare: 71 %, aktiva rökare: 69 %) (HR 1,21; CI 1,02–1,42). Skillnaden kvarstod i multivariatanalys med andra livsstilsfaktorer. Man fann vidare att den sämre prognosen för rökare endast gällde vid vildtyp BRAF (HR=1,25; CI 1,04–1,51) men inte vid muterad BRAF (HR=0,72; CI 0,47–1,10).

- Antalet lymfkörtelmetastaser liksom antalet undersökta lymfkörtlar är viktiga prognostiska faktorer efter primär kirurgi vid såväl koloncancer som rektalcancer. Frågan är dock hur väl vi kan lita på den senare faktorn hos patienter som genomgått preoperativ kemoradioterapi. De jämförde patienter som erhållit neoadjuvant kemoradioterapi (NEO) (n=2946) med dem som erhållit postoperativ kemoradioterapi (ADJ) (n=1844) (abstrakt 3566).

De prognostiska faktorerna korrelerades till sjukdomsspecifik överlevnad (DSS) som var lika för NEO och ADJ. Antalet identifierade lymfkörtlar var lägre för de preoperativt behandlade (NEO 8 mot ADJ 11, $p < 0,0001$). Som väntat var högre ålder, T-stadium respektive förekomst av lymfkörtelmetastaser förenat med sämre DSS.

Den negativa prediktionen var större för de preoperativt behandlade (NEO HR=2,8 mot ADJ HR=1,8, $p < 0,001$). För ADJ förelåg en korrelation mellan

antalet undersökta lymfkörtlar och DSS. Någon sådan korrelation kunde dock inte ses för NEO. Författarnas slutsats var att det totala antalet undersökta lymfkörtlar inte är en användbar prognostisk faktor för patienter som erhållit preoperativ kemoradioterapi.

- En fråga i vardagen är om det hos patienter med spridd sjukdom i palliativ fas lönar sig att ta bort primärtumören eller inte. Denna fråga hade en fransk grupp studerat (abstrakt 3507) genom att analysera data från fyra första linjens cytostatikastudier. Av de 810 patienter som analyserades hade 332 (41 procent) primärtumören kvar och hos 478 (59 procent) var den borttagen.

De opererade hade en bättre total överlevnad (HR=0,73; CI 0,63–0,84; $p < 0,0001$). Vid en subgruppsanalys fann man ett signifikant samband med CEA (carcinoembryonalt antigen), de med höga värden (över 600) hade inte nytta av att opereras. Man fann också att värdet av borttagen primärtumör var större för rektum än för kolon.

Analysen är retrospektiv och måste tolkas med stor försiktighet. Representerar patienter med kvarvarande primärtumör en grupp med mera aggressiv sjukdom och därmed sämre prognos? Kopplingen till CEA skulle kunna antyda detta. Denna studie ger dock ett starkt argument för att inkluderas i vår svenska pågående studie, en studie som skulle kunna besvara frågan om det finns en prognostisk vinst med att ta bort primärtumören.

- "Stop and go", som ovan beskrevs för ventrikeltumör hade också studerats för kolorektalcancer i en turkisk studie (abstrakt 3565). I första linjen inkluderades 123 patienter som antingen erhöll CAPOX plus bevacizumab till progress alternativt sex cykler och därefter underhåll med capecitabin plus bevacizumab till progress.

Det fanns en trend att toxiciteten, som väntat, var högre vid CAPOX plus bevacizumab till progress. Primärt effektmått var progressionsfri överlevnad och den var signifikant bättre för underhållsarmen. Sammanfattningsvis kan man säga att ingenting tyder på att patienterna skulle förlora något på "stop and go" i denna form.

- Bevacizumab – när och hur? Det finns många frågor som hänger i luften när det gäller hur bevacizumab skall användas i vardagen. Två av dem, "Ska man ge underhållsbehandling vid cytostatikapaus?" respektive "Ska man behålla anti-kroppen in i andra linjen efter progress?", diskuterades. GERCOR DREAM (abstrakt LBA3500) är en studie som har ett identiskt upplägg med vår svensk-danska AC-T.

Patienter i palliativ fas erhåller som första linjens behandling valfritt FOLFOX 6, CAPOX eller FOLFIRI, alla i kombination med bevacizumab. Patienter som efter fyra månaders behandling har stabil sjukdom eller bättre går över i underhållsfas och randomiseras till bevacizumab (7,5 mg/kg var tredje vecka) med eller utan erlotinib (150 mg/d kontinuerligt). Behandlingen fortsätter till progress.

Under perioden januari 2007 till november 2011 inkluderades 700 patienter och 446 (63,7 procent) randomiserades. I median gavs sex cykler i underhållsfas i vardera armen. Primärt effektmått var progressionsfri överlevnad och den var 4,6 jämfört med 5,8 månader (HR=0,73; CI 0,59–0,91; $p = 0,005$) med den bättre siffran för dubbelbehandlingen.

Erlotinibtillägget gav en högre toxicitet med grad 3/4 diarré (9 procent jämfört med under 1 procent) och grad 3 hudtoxicitet (19 procent jämfört med 0 procent), varför dosreduktion var betydligt vanligare i kombinationsarmen. Författarnas slutsats var att tillägg av erlotinib till bevacizumab underhållsbe-

	CAPOX+BEV TILL PROGRESS (n=62)	CAPOX+BEV X 6 CAP+BEV TILL PROGRESS (n=61)	P
Behandlingstid	7,5 (0,5-13,9) mån	8,1 (0,1-20,7) mån	
ORR	58,9 %	66,7 %	0,861
PFS	8,3 mån	11,0 mån	0,002
OS	20,2 mån	23,8 mån	0,1

••• ASCO gastrointestinal cancer

	OXALIPLATIN + BEV (N=138)	OXALIPLATIN (N=46)	P
Antal cykler CT	9	9	0,9
Kumulativ oxaliplatindos			0,9
Mjältvolym ökat ≥ 30 %	32 %	48 %	0,013
Tid till splenomegali	7,6 mån	5,5 mån	0,023
Trombocytopeni (<150) vid 3 mån	24 %	43 %	0,006

handling signifikant förbättrade progressionsfri överlevnad.

I diskussionen efteråt påpekades att det ännu återstår att visa att underhållsbehandling med bevacizumab är av värde, där får vi vänta på resultaten från en tysk studie som pågår. Vidare påpekades att det likaledes återstår att visa att denna förbättrade progressionsfria överlev-

sionsfri överlevnad var bättre för de patienter som fått bevacizumab i andra linjen, 5,7 månader jämfört med 4,1 månader (HR=0,68; CI 0,59–0,78; $p<0,0001$).

• Ett problem vid oxaliplatinbehandling är den leverskada i form av "hepatic sinusoidal injury" (HSI) som uppstår. Vilket i sin tur kan leda till mjältförstoring

• I VELOUR-studien prövades effekten av aflibercept, en VEGF-trap. I andra linjen efter oxaliplatinbehandling gavs FOLFIRI och aflibercept alternativt placebo. Studien har tidigare rapporterats som positiv. Nu hade man gjort en subgruppsanalys (abstrakt 3505) och jämfört dem som tidigare fått bevacizumab

KRAS _{WT}	FOLFIRI+PAN (N=303)	FOLFIRI (N=294)	OR ALT HR	P=
ORR	36 %	10 %	OR=5,50 (3,32-8,87)	$<0,0001$
PFS	6,7 mån	4,9 mån	HR=0,82 (0,69-0,97)	0,023
OS	14,5 mån	12,5 mån	HR=0,92 (0,78-1,10)	0,366

KRAS _{mut}	FOLFIRI+Pan (n=238)	FOLFIRI (n=248)	OR alt HR	P=
ORR	13 %	15 %	OR=0,93 (0,53-1,63)	0,885
PFS	5,3 mån	5,4 mån	HR=0,95 (0,78-1,14)	0,561
OS	11,8 mån	11,1 mån	HR=0,93 (0,77-1,13)	0,482

nad också kan översättas i förbättrad total överlevnad. För hela gruppen rapporterades dock en god total överlevnad på 25,4 månader. Preliminära resultat från AC-T pekar i samma riktning, fortsättningen med AC-T-2 kommer att ge oss en uppfattning om betydelsen av KRAS-status.

• I en studie som startades av AIO men som sedan övergick i Roches regi studerades värdet av att behålla bevacizumab in i andra linjen (abstrakt CRA3503). I första linjen hade patienterna erhållit valfri kombinationscytostatika med bevacizumab. De som progredierade under eller inom tre månader efter behandlingen kunde randomiseras till att i andra linjen erhålla kombinationscytostatika (cross-over oxaliplatin – irinotekan) med eller utan bevacizumab.

Under perioden februari 2006 till juni 2010 randomiserades 820 patienter. Primärt effektmått var total överlevnad och i detta var studien positiv, 11,2 jämfört med 9,8 månader (HR=0,81; CI 0,69–0,94; $p=0,0062$). Även progres-

och trombocytopeni. Det har föreslagits att samtidig behandling med bevacizumab skulle minska risken. I en retrospektiv genomgång av patienter som behandlats vid MD Anderson Cancer Center under perioden januari 2003 till januari 2010 belystes detta (abstrakt 3544). Patienter som behandlades i första linjen med oxaliplatin och i övrigt var friska

med de naiva. I båda grupperna fanns en trend till bättre progressionsfri överlevnad och total överlevnad, trenden var starkast hos dem som tidigare inte fått bevacizumab. Man observerade hos de bevacizumabnaiva en anmärkningsvärt hög svarsfrekvens (23,3 procent jämfört med 12,4 procent).

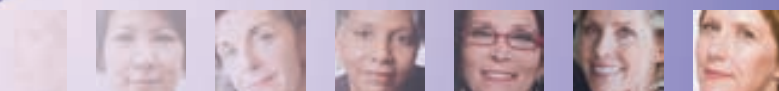
"En ständigt återkommande fråga i kliniken är hur vi skall dosera cytostatika till våra obesa patienter."

och inte tidigare leveropererats inkluderades. Mjältvolymen mättes på datortomografi före och efter behandling.

Författarnas slutsats var att samtidig behandling med bevacizumab minskade risken för splenomegali och trombocytopeni. Ytterligare studier behövs för att fastställa vilken leverskyddande behandling som antikroppen kan ha.

• EGFR-hämning. Alberto Sobrero och medarbetare rapporterade 30-månadersdata från en andra linjens studie (abstrakt 3535). I studien inkluderades 1 186 patienter som randomiserades till FOLFIRI med eller utan panitumumab (6 mg/kg, varannan vecka). KRAS har analyserats efteråt och resultaten rapporteras nu uppdelat enligt KRAS-status.

VID RECIDIV eller efter första progression



FASLODEX™ 500mg
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).

FASLODEX™ (fulvestrant) R_x, 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 2012-02-17. För övrig information se www.fass.se.

151 85 Södertälje tel: 08 – 553 260 00

HORMONAL CARE BY

AstraZeneca 

NY MÅLRIKTAD BEHANDLING

• Flera studier presenterades där målriktade läkemedel hade givits i sista linjen och utfallen var åt båda hållen. CORRECT var positiv (abstrakt 3502), regorafenib, en peroral multikinasinhibitor, randomiserades 2:1 mot placebo och 760 patienter inkluderades maj 2010 till mars 2011. Total överlevnad var signifikant förbättrat för de behandlade, 6,4 månader jämfört med 4,0 månader (HR=0,77; CI 0,64–0,94; p=0,0052). I en subgruppsanalys för region, ålder, tid sedan recidiv, antal behandlingslinjer samt KRAS-status såg man samma trend i alla grupperna.

"Det finns många frågor som hänger i luften när det gäller hur bevacizumab skall användas i vardagen."

• Två studier var negativa. Perfosin är en peroral signaltransduktionshämmare som hade visat lovande aktivitet i fas II och som nu testades i fas III (abstrakt LBA3501). Patienter som tidigare haft åtminstone två behandlingslinjer randomiserades till behandling med capecitabin och perfosin alternativt placebo. Studien som inkluderade 468 patienter var negativ för total överlevnad såväl i hela gruppen som i subgrupper.

• Brivanib är en potent multipel tyrosinkinaserceptorhämmare. Patienter i sista linjen randomiserades till behandling med cetuximab och brivanib alternativt placebo (abstrakt 3504). Studien som inkluderade 750 patienter var negativ för primärt effektmått total överlevnad. Också här gjordes flera fördefinierade subgruppsanalyser som likaledes var negativa.

LEVERMETASTASER

• På ASCO 2007 rapporterades EPOC som positiv. Patienter med en till fyra levermetastaser som bedömdes resekbala randomiserades mellan kirurgi direkt och sex cykler FOLFOX 4 före kirurgi och sex cykler efter. Primärt effektmått var sjukdomsfri överlevnad som vid tre år var 36,2 procent jämfört med 28,1

procent. Nu hade studien uppdaterats vid 8,5 års uppföljning och data för total överlevnad presenterades (abstrakt 3508).

Median total överlevnad var 61 månader jämfört med 54 månader, femårsöverlevnaden var 51,2 procent jämfört med 47,8 procent (HR=0,88; CI 0,68–1,14; p=0,34). Med en absolut skillnad i femårsöverlevnad på 3,4 procent för hela gruppen och 4,1 procent för de utvärderingsbara kan man fundera över det rimliga att behandlingskonceptet har blivit klinisk rutin på många håll.

Det finns anledning att lyfta fram den retrospektiva analys som presentera-

des på ASCO 2010. Man fann då att det var patienter med förhöjt CEA som hade nytta av perioperativt cytostatika medan de med normalt CEA lika gärna kunde opereras direkt. Det fanns också en trend att patienter med PS 0 hade hjälp av tillägget men att detta var tveksamt för de med PS 1 eller 2.

• I en fransk studie (abstrakt 3506) hade man undersökt om intensivare kemoterapi kunde förbättra resultatet vid levermetastaser. Antingen gavs sex cykler FOLFOX 7 följt av sex cykler FOLFIRI alternativt gavs tolv cykler FOLFOX 4. Behandlingen kunde ges postoperativt efter leverresektion eller perioperativt enligt EPIC-konceptet. Studien var negativ och den intensivare behandlingen gav inte bättre effekt.

• En ständigt återkommande fråga i kliniken är hur vi skall dosera cytostatika till våra obesa patienter. Skall man följa föreskrivet antal mg/kvm också hos patienter med BMI 30 eller 50? Vid kongressen uppmärksammades att ASCO den 2 april 2012 utfärdat nya riktlinjer i frågan, som även publicerats i JCO. Efter en noggrann litteraturgenomgång kom man fram till att det inte finns någon grund för dosreduktion hos friska

GASTROINTESTINAL CANCER PÅ ASCO 2012

• REAL3, EOX (epirubicin, oxaliplatin, capecitabin) med eller utan panitumumab vid avancerad esofagus/ventrikeltumor var negativ.

• Att låta patienter som är under palliativ cytostatikabehandling få vila enligt "stop and go" bekräftades som möjligt behandlingsupplägg utan försämrad total överlevnad vid både ventrikeltumor och kolorektaltumor.

• I svensk-danska AC-T-studien prövas underhållsbehandling med bevacizumab med eller utan erlotinib. Samma upplägg presenterades från GERCOR och erlotinib-tillägg gav bättre progressionsfri överlevnad.

• I en tysk studie visades att det lönar sig att behålla bevacizumab in i andra linjen vid cytostatikabyte efter progress.

• En stor retrospektiv analys visade att vi inte kan lita på den prognostiska informationen av det totala antalet undersökta lymfkörtlar hos patienter som erhållit preoperativt kemoradioterapi vid rektaltumor.

• Flera negativa studier med målriktade läkemedel presenterades. Regorafenib i sista linjen kolorektaltumor gav dock bättre total överlevnad, 6,4 mot 4,0 månader, jämfört med placebo.

obesa patienter, utan cytostatika skall ordineras med det antal mg som kroppsytan ger precis som för alla andra patienter. Att begränsa cytostatikadosen till exempelvis motsvarande 2,0 kvm kroppsyta innebär risk för underbehandling, vilket bör undvikas, särskilt om behandlingen ges med kurativ intention. Jag tror att vi har all anledning att ta till oss ASCO:s nya riktlinjer.

VETENSKAPEN GÖR SITT

GÖR DU?

**TESTA ALL ICKE SMÅCELLIG LUNCANCER FÖR EGFR-MUTATIONER.
IRESSA GER MER ÄN 70% OBJECTIVE RESPONSE RATE FÖR EGFR_m+ PATIENTER.^{1,2}**

1. Mok TS et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. New Engl J Med 2009; 361: 947-957.

2. Maemondo M et al Gefitinib or Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer with Mutated EGFR. New Engl J Med 2010; 362: 2380-2388.

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 uppmanas att omedelbart uppsöka läkare om de upplever någon form av ögonsymtom, kraftig 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



Magnus Fovaeus

Docent, överläkare
Urologsektionen
Kirurgkliniken
Blekingesjukhuset
Karlskrona

Urologisk cancer

Många nya resultat för metastaserande prostatacancer

Tidig behandling med abirateron visar sig ha god effekt på sjukdomsprogression även före docetaxelbehandling hos patienter med metastaserande prostatacancer. Många ifrågasätter dock det kloka i att avbryta registreringsstudien vid första interimsanalysen då effekt på total överlevnad ännu inte var signifikant. Detta kan äventyra både framtida FDA-godkännande och framtida ändring av klinisk praxis.

PROSTATACANCER

1995 dog Willet F Whitmore Jr i prostatacancer vid 78 års ålder. Förutom att han var världens kanske mest framstående urologiska tumörkirurg i sin generation och att han fram till sin död verkade vid Memorial Sloan Kettering Cancer Center i New York City, är han för eftervärlden mest känd för att han med en elegant fras formulerade dilemmat (hög prevalens och låg dödlighet) med diagnostik och behandling av prostatacancer, : *"Is cure necessary in those in whom it may be possible? Is cure possible in those in whom it may be necessary?"*

Åldersjusterad prostatacancermortalitet har sjunkit med 40 procent i USA sedan PSA-baserad diagnostik infördes för två decennier sedan. Trots allmänt erkända problem med överbehandling av lågrisksjukdom och screeningdebatt antyder data att denna mortalitetsnedgång delvis kan tillskrivas en kombination av tidig diagnostik och bättre behandling av högrisk prostatacancer.

• **Pär Stattin**, en svensk urolog som arbetar vid Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, USA, presenterade ett arbete som visar att i Sverige kan den minskade incidensen av dödlig prostatacancer bero på en kombination av ökad PSA-provtagning, tidig diagnostik och ökad kurativt syftande behandling.

Stattin och medarbetare (abstrakt 4668) använde data från nationella prostatacancerregistret och andra register för att undersöka incidensen av dödlig prostatacancer i de åtta landsting som hade den högsta incidensen av prostatacancer mellan 1995 och 2002 och jämförde dem med de sex landsting som hade lägst incidens under samma tid. De räknade sedan ut sannolikheten hos män 50–74 år med prostatacancer för att mellan 2000 och 2009 ha metastaserande sjukdom, prostatacancerspecifik död och total dödlighet.

Den totala risken för prostatacancerdiagnos i landsting med hög incidens var 4 528 134 personår. Den totala risken för prostatacancerdiagnos i lands-

ting med låg incidens var 2 471 372 personår. I landstingen med hög incidens diagnostiserades 33 780 män med prostatacancer och där var 1 577 prostatacancerspecifika dödsfall. I landstingen med låg incidens diagnostiserades 16 377 män med prostatacancer och där var 985 prostatacancerspecifika dödsfall.

RR (rate ratio) vid jämförelse mellan landsting med hög incidens och landsting med låg incidens prostatacancer: Metastaserande sjukdom (RR=0,85; 0,79–0,92), prostatacancerspecifik död (RR=0,87; 0,81–0,95), total dödlighet (RR=0,75; 0,66–0,86).

De drar slutsatsen att man ser en signifikant minskning av incidensen av dödlig cancer i de områden i Sverige där man haft omfattande ökning av PSA-provtagning och tidig diagnostik (tabell 1). Det är viktigt att påpeka att man inte hävdar att resultatet enbart beror på PSA-provtagning men å andra sidan hade knappast tidig diagnostik och kurativt syftande behandling varit möjligt utan PSA.

Vår utmaning inför framtiden kan nog sammanfattas i uppgiften att fortsätta sänka mortaliteten samtidigt som vi måste minimera både överbehandling och biverkningar av nödvändig behandling. Aktiv monitorering och tekniska landvinningar angriper den senare uppgiften medan en framtida mortalitets-sänkning är beroende av att vi bättre kan identifiera och behandla högrisk prostatacancer.

Två kritiska frågor måste besvaras: Hur ska vi definiera högrisk prostatacancer? Och med vilken strategi ska vi angripa den initialt? De varianter på definition av högriskcancer som används (exempelvis D'Amico-klassifikation) är oftast lätta att använda och det räcker med ett ögonkast i journalen för att placera patienten i rätt grupp.

Högriskgruppen tenderar dock att bli heterogen då exempelvis en man med låg volym Gleason 8 med PSA 4 klassificeras på samma sätt som en man med PSA 32 och Gleason 9 i samtliga biopsier. En striktare definition skulle ge färre högriskpatienter att fokusera på, vilket kanske är rimligt då det trots allt är mycket få män i en screeningpopulation som riskerar att dö i prostatacancer.

Ett annat dilemma är att även äldre män diagnostiseras med högrisk prosta-

PROSTATACANCERINCIDENS PER RISKKATEGORI OCH BEHANDLING

RISKKATEGORI	TIDIG DIAGNOSTIK	SEN DIAGNOSTIK
Låg	181	106
Intermediär	137	105
Hög	86	83
Regionala met	21	27
Fjärrmet	42	48
BEHANDLING		
Monitorering	116	82
RP	172	89
Strålbehandling	84	92
Hormonbehandling	94	88

Tabell 1. Åldersjusterad prostatacancerincidens/100 000 män i riskkategorier och behandling. Stattin et al. Abstrakt 4668, ASCO 2012.

tacancer. En del av dem riskerar också cancerspecifik mortalitet i avsaknad av lokal behandling, vilket oftast inte erbjuds dem på grund av hög ålder. Vi bör förmodligen i ännu högre grad basera behandlingsbeslut på en avvägning mellan tumörens karakteristika och patientens komorbiditet än på kronologisk ålder.

Det är nog ganska okontroversiellt hur man bäst behandlar lokaliserad högriskcancer inom en modalitet. Kirurgi kan utföras effektivt, både öppet och minimalinvasivt.

Lymfkörtelutrymning ska utföras för tillförlitlig staging och för potentiell bot av enstaka fall med mikrometastaser. Strålbehandling av högrisksjukdom måste inkludera neoadjuvant hormonbehandling där riskbedömningen får avgöra behandlingslängden. Möjligen kan också kombinationsterapi med brakyterapi vara bättre än enbart extern strålbehandling.

Ingen studie har dock hittills kunnat visa att protonstrålterapi är bättre, och med tanke på de höga kostnaderna är det osannolikt att det kommer att användas i någon större omfattning. Några randomiserade jämförande studier mellan modaliteter är ännu inte genomförda.

Medan förespråkare för kirurgi respektive strålbehandling debatterar fram och tillbaka släpar kanske behandlingen av högrisk prostatacancer efter andra onkologiska terapier där det etablerade kliniska paradigmet i årtal varit att aggressiv cancer kräver lika aggressiv, multimodal behandling, vanligtvis inklude-

rande kirurgi, strålning och systemisk behandling.

• Vid ASCO 2012 presenterades den första studien där man använt abirateron neoadjuvant i samband med prostatektomi (abstrakt 4521) i en selekterad grupp av män med högrisk prostatacancer definierad som Gleasonsumma 8 eller högre, PSA över 20 eller stadium T3. Studien var en ganska liten randomiserad fas II-studie så man måste mana till försiktighet att dra förhastade slutsatser. Vi behöver mycket mera data och effekt på sjukdomsprogress och överlevnad för att behandlingsrutiner ändras. Det ser också lite oroande ut att risken för lymfkörtelmetastaser tenderar att vara större vid den längre behandlingen (tabell 2). Det som är positivt med studien är att den fokuserar på ett viktigt område som behöver förbättras – tidig behandling av högrisk prostatacancer.

Mary-Ellen Taplin, Dana-Farber, Boston, USA, presenterade resultaten av att lägga till behandling med abirateron till GnRH-analog i två grupper. 27 män fick leuprorelin i tre månader följt av tillägg av abirateron ytterligare tre månader. 29 män fick båda läkemedlen i sex månader. Alla opererades efter sex månader och PAD undersöktes. I gruppen med tre månaders (12 veckor) abirateronbehandling hade 15 procent komplett respons och i gruppen med sex månaders (24 veckor) abirateron hade 34 procent komplett respons (tabell 2).

Man har i studien fokuserat på en grupp av män som sällan botas av enbart

ABIRATERON OCH LEUPRORELIN VID PROSTATEKTOMI

Baseline	12 wks AA/ 24 wks LHRHa n= 28	24 wks AA/ 24 wks LHRHa n=30
Gleason: 7/8/9/10	8/10/10/0	9/7/11/3
PSA (median)	10,6	6,8
PSA: <10/10-20/≥ 20	12/9/7	20/6/4
Elevated PSA velocity	6	3
Stage T3	8	6
Results	n=27	n=29
PSA: wk 4/8/12/16/20/24	4,34/1,35/1,06/0,20/0,09/0,06	0,65/0,17/0,10/0,09/0,06/0,05
12 wks nadir PSA ≤ 0,2	1/27 (4 %)	26/29 (90 %) p<0,0001
24 wks nadir PSA ≤ 0,2	23/27 (85 %)	25/29 (86 %) p=0,9131
pCR	1/27 (4 %)	3/29 (10 %) p=0,3349
Near pCR (tumor ≤ 5mm)	3/27 (11 %)	7/29 (24 %) p=0,2034
Total pCR/near pCR	4/27 (15 %)	10/29 (34 %) p=0,0894
pT3	16/27	14/29
Positive nodes	3/27 (11 %)	7/29 (24 %)
Positive margins	5/27 (19 %)	5/29 (17 %)

Tabell 2. Effekt av neoadjuvant abirateron(AA)+leuprorelin(LHRHa) på PSA, komplett respons och nära komplett respons vid högrisk lokaliserad prostatacancer. Taplin et al. #4521, ASCO 2012.

prostataktomi och resultaten antyder att en del av dessa män kan ha nytta av kombinationsbehandling men det krävs naturligtvis större framtida studier för att undersöka detta. Studien är intressant och banbrytande då det är första gången man studerat effekter av abirateron i tidigt sjukdomsstadium.

- Jag noterar också att man planerar en analog studie med enzalutamid enbart jämfört med tillägg av GnRH-analog i neoadjuvant behandling av hög- och intermediär risk prostatacancer, och studien beskrevs vid årets ASCO (abstrakt TPS4695).

- En annan liten singelinstitutions fas II-studie (Efsthathiou et al. abstrakt 4556) kunde visa att abirateron som tillägg till leuprorelin neoadjuvant till prostataktomi hos en grupp män med högrisk lokaliserad prostatacancer kunde mycket mer effektivt påverka både androgensignalsystemet, PSA-nedgång och tumörreduktion än enbart behandling med GnRH-analog, vilket också talar för att behandlingsprincipen kan ha potential att förbättra resultaten hos en del män med högrisk prostatacancer.

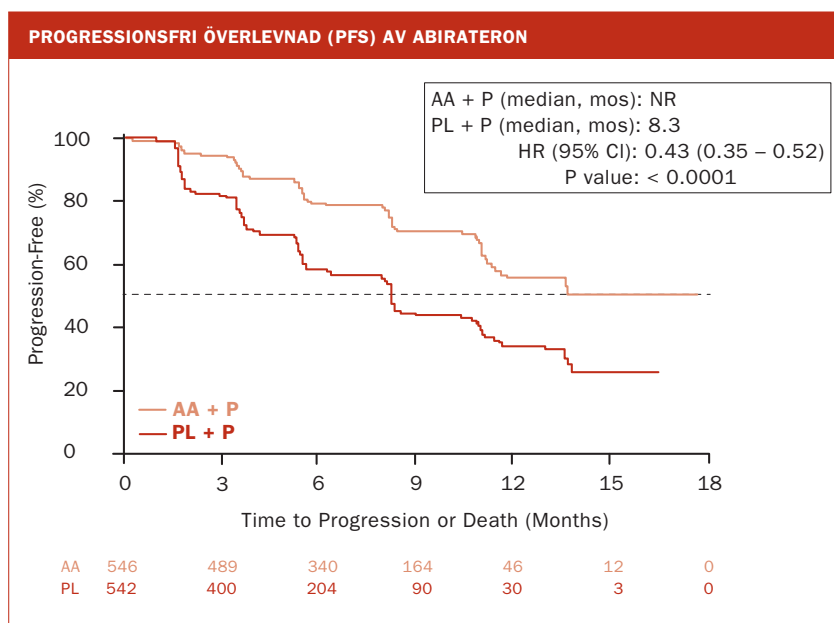
- Vid ASCO 2012 presenterade också dr Mario Eisenberger, Johns Hopkins, Baltimore de slutliga resultaten av TAX-3501, en studie som ursprungligen var designad att jämföra omedelbar med fördröjd hormonell/docetaxelbehandling hos män med lokaliserad högrisk prostatacancer (abstrakt 4570). Studien kunde tyvärr inte rekrytera tillräckligt antal patienter och tillgängliga data visar ingenting som tyder på att denna patientgrupp har nytta av omedelbar endokrin/kemoterapi. Samtidigt kan vi inte med säkerhet säga att det inte är så.

METASTASERANDE PROSTATACANCER

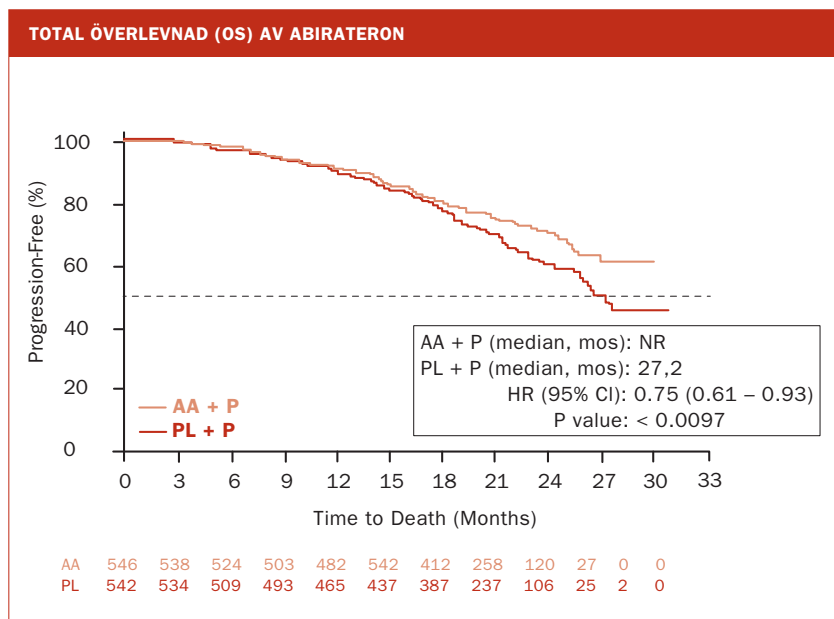
- I ett "late breaking" abstrakt där innehållet släpptes först åtta timmar före, presenterade Charles Ryan, UCSF, San Francisco, USA, interimanalysen av COU-AA-302, den randomiserade fas III-studien av abirateron hos kemonäva patienter med metastaserande, kastrationsresistent prostatacancer (abstrakt LBA4518). Abirateron förbättrade överlevnaden med 33 procent och dubblade progressionsfri överlevnad jämfört med kontrollarmen som bara fick prednison. 1 088 patienter vid 151 center i 123 olika länder randomiserades.

Studien stoppades efter en tidig interimanalys i mars i år efter att man visat att abirateron reducerat progressionsfri överlevnad med 57 procent (p<0,0001). Patienter som behandlats med placebo rapporterades ha en progressionsfri överlevnad på 8,3 månader medan median progressionsfri överlevnad för abiraterongruppen ännu inte uppnåtts. Baserat på HR=0,43 vid tiden för interimanalysen kan den progressionsfria överlevnaden för abiraterongruppen bli så hög som 19,3 månader, vilket skulle innebära elva månaders skillnad. Den verkliga progressionsfria överlevnaden kommer att rapporteras efter ytterligare uppföljning (figur 1).

Total överlevnad för placebogruppen var 27,2 månader, vilket är påfallande lång tid och kanske beror på att de fick prednison som förmodas ha påverkan på cancer. De abirateronbehandlade patienterna har ännu inte uppnått en median total överlevnad. Baserat på HR=0,75 skulle total överlevnad för abiraterongruppen kunna bli 36,3 månader eller nio månaders överlevnadsvinst (figur 2). Den verkliga totala överlevnaden kommer även den att rapporteras senare efter ytterligare uppföljning. Skillnaden i total överlevnad är förmodligen mindre



Figur 1. Effekt av abirateron på progressionsfri överlevnad vid behandling av patienter med kastrationsresistent prostatacancer som inte behandlats tidigare med docetaxel. Ryan et al. abstrakt 4518, ASCO 2012.



Figur 2. Effekt av abirateron på total överlevnad vid behandling av patienter med kastrationsresistent prostatacancer som ej behandlats tidigare med docetaxel. Ryan et al. abstrakt 4518, ASCO 2012.

på grund av utbredd cross-over vid progression i placebogruppen. Abirateron tolererades väl med enstaka patienter som utvecklade hypertoni och förhöjda leverenzymmer.

Denna studie kan representera ett paradigmskifte då den är den första som visar effekt av abirateron hos kemonaiiva patienter. Emellertid, många ifrågasätter

det kloka i att avbryta studien tidigt innan signifikans uppnåtts i total överlevnadsdata. Man löper risk att effekt på total överlevnad inte uppnås på grund av cross-over efter avblindning.

Beslutet av en oberoende datamonitoreringskommitté att avbryta en studie är komplex och kräver både statistisk kunskap och kliniskt omdöme. Ett för tidigt

avbrott kan leda till att man misslyckas att övertyga den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA om nyttan och övertyga andra att ändra behandlingspraxis.

I denna tidiga interimsanalys har man missat möjligheten att visa entydig överlevnadsvinst med tidig behandling med abirateron. Om det inte är troligt att den någonsin kommer att visa överlevnadsvinst, då spelar det mindre roll att man har fina PFS-siffror. Att stoppa en studie på detta sätt kan vara att göra både medicinsk forskning och de patienter som deltog i studien en stor otjänst. Janssen R & D kommer att avvakta med FDA-ansökan till slutet av 2012, vilket innebär möjlighet till FDA-godkännande på denna indikation först i början av 2013.

- Under första dagen på ASCO 2012 landade även beslutet från Sverige att Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, den 30 maj fattat beslut att abirateron, i Sverige godkänt för behandling av kastrationsresistent metastaserande prostatacancer, inte ska ingå i högkostnadsskyddet. Man bedömer att abirateron är ett bra och angeläget läkemedel men priset som Janssen begärt är alldeles för högt i förhållande till den nytta patienterna får.

Jan-Erik Damber, professor i urologi och regional processägare för prostatacancer i Västra Götalandsregionen, replikerade omedelbart i ett pressmeddelande att beslutet är "oerhört trist".

– Det beslut TLV har tagit innebär att massor av svårt sjuka prostatacancerpatienter förvägras en behandling som visat sig effektiv och har lindriga biverkningar. Detta är ett flagrant exempel på att prostatacancerpatienter utsätts för negativ särbehandling i jämförelse med andra cancergrupper.

Nu behöver ju inte resultatet av beslutet bli så illa då det fortfarande står enskilda regioner och landsting fritt att upphandla läkemedlet på rekvisition efter förhandling. Dock riskerar det att bli regionala skillnader och orättvisor i Sverige för en mycket stor grupp cancerpatienter.

- **Johann Sebastian De Bono**, Royal Marsden, London, Storbritannien, presenterade en uppdatering av AFFIRM-

studien, Medivation/Astellas androgenreceptorblockerare enzalutamid (MDV3100) för patienter med metastaserande kastrationsresistent prostatacancer efter docetaxelbehandling (abstrakt 4519). Man har redan i november 2011 avslöjat att det föreligger en 4,8 månaders överlevnads-vinst och dessa data visar sig hålla när de först presenterades på ASCO-GU i San Francisco i februari i år.

Enzalutamid har inte bara effekt på total överlevnad utan också på tid till PSA-progress, 8,3 månader jämfört med 3,0 för placebo (HR 0,248; $p < 0,0001$). Man fick titta två gånger på denna HR, ganska fenomenalt!

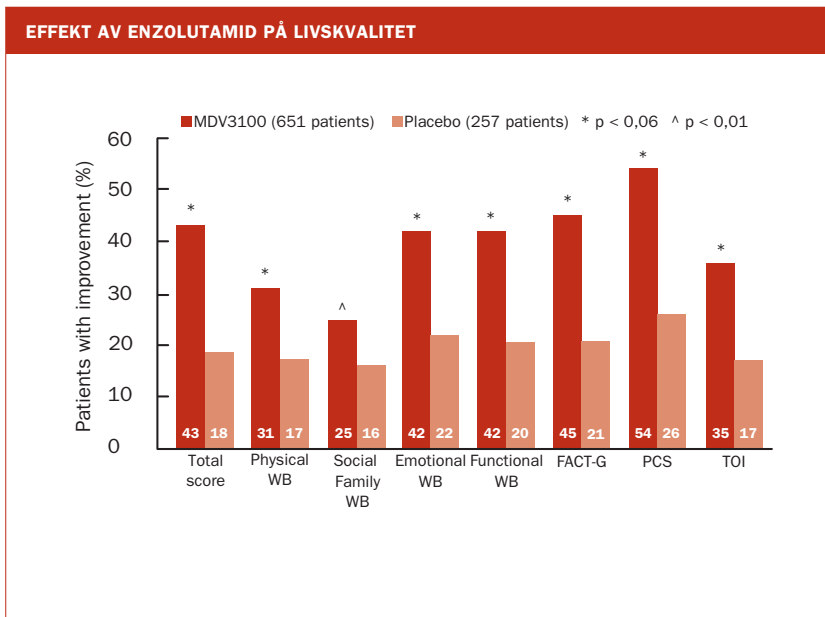
Det är inte bara PSA som sjunker. Man visar även en tumörkrympande effekt verifierad med CT/MRI, 28,9 procent respons för enzalutamid jämfört med 3,8 för placebo. Mycket tydliga data visar alltså att patienterna lever längre, deras PSA sjunker, de mår bättre, och det finns dessutom ingen skillnad i biverkningsfrekvens mellan behandlingsarmen och placebo – möjligen trend till numeriskt fler biverkningar för placebo. För en gångs skull kanske ”imponerande” till och med är ett understatement för ett cancerläkemedel.

Vid ASCO 2012 presenterades lika imponerande kompletterade sekundära resultatmätt som PSA-nedgång där man finner en 50–90-procentig nedgång, och livskvalitetsdata där 43,3 procent av enzalutamidbehandlade fick en förbättrad livskvalitet jämfört med placebo där 17,8 procent fick en förbättrad livskvalitet (figur 3).

Man kan lugnt sammanfatta att enzalutamid verkar ha en mycket gynnsam risk/nyttoprofil vid kastrationsresistent prostatacancer efter docetaxelbehandling.

Det finns mycket som talar för att Mediations samarbetsavtal med Astellas (oktober 2009) är en medveten strategi för framtida användning av enzalutamid i tidigare stadier av prostatacancer genom urologer, då Astellas genom sina övriga produkter redan är etablerade inom specialiteten.

Då läkemedlet är peroralt och vältolerabelt och dessutom inte behöver kombineras med prednisolon har det rimligtvis lite bättre förutsättningar än abirateron att etablera sig bland urologer, förutsatt att signifikanta effekter vid tidigare sjuk-



Figur 3. Effekt av enzalutamid på livskvalitet hos patienter med kastrationsresistent prostatacancer tidigare behandlade med docetaxel. De Bono et al. abstrakt 4519, ASCO 2012.

domsstadier kan visas. Många amerikanska urologer är också mera entusiastiska vad gäller enzalutamid jämfört med abirateron och sipuleucel-T av varierande orsaker, inkluderande förståelse för verkningsmekanism, inget behov av steroider, enkel logistik vid administration samt att de initiala resultaten antyder mer potent och effektiv behandling.

Framtida kombinationsbehandling där man siktar på att släcka ut androgenreceptorfunktionen mer fullständigt har möjligen potential, framför allt om man inriktar sig på de adaptiva resistensmekanismerna som kanske är möjliga att hämma med någon tyrosinkinashämmare. En del fas II-studier är redan på gång.

- Radium-223 är en ny princip i behandling av skelettmetastaserande prostatacancer. Till skillnad från strontium-89 och samarium-153 är det alfastrålar som avges till målorganet, vilket verkar vara både effektivare och ge mindre biverkningar då alfapartiklar har mycket kort räckvidd. Den första interimsanalysen för fas III-studien för radium-223 jämfört med placebo, ALSYMPCA, presenterades vid ECCO/ESMO i Stockholm 2011. Jämfört med den första interimsanalysen visar man på ASCO 2012 med uppdaterade data yt-

terligare förbättrad effekt på total överlevnad (14,9 månader jämfört med 11,3 månader; HR=0,695; $p=0,00007$) och tid till första SRE (15,6 månader jämfört med 9,8 månader; HR=0,658; $p=0,00037$).

ASCO-presentationen visade dessutom att tre av fyra typer av SRE påverkas signifikant: tid till medullakompression, patologisk fraktur och behov av strålbehandling. Detta är kliniskt relevanta händelser. Man har till skillnad från denosumabstudierna inte inkluderat subkliniska, röntgendetekterade frakturer.

Radium-223 har förutsättningar att kunna bli standardbehandling hos kastrationsresistent patienter med skelettmetastaser. För många äldre patienter som inte tolererar kemoterapi är detta goda nyheter. Då man ser fler biverkningar i placebogruppen förefaller behandlingen mycket tolerabel. Radium-223 kommer sannolikt att få ”fast track approval” av FDA redan i år. Effekter på smärta och livskvalitet är ännu inte utvärderade, men skillnader i behov av palliativ strålning antyder mindre smärta efter radium-223.

KONTINUERLIG HORMONBEHANDLING

- På ett fullsatt plenarmöte presenterade **Maha Hussain** resultaten från en internationell randomiserad studie, S9346/

INT-0162, som pågått i 17 år och nu äntligen sammanställts. Man har studerat effekten av intermittent jämfört med kontinuerlig endokrin behandling hos patienter med *metastaserande* och *hormonkänslig* prostatacancer.

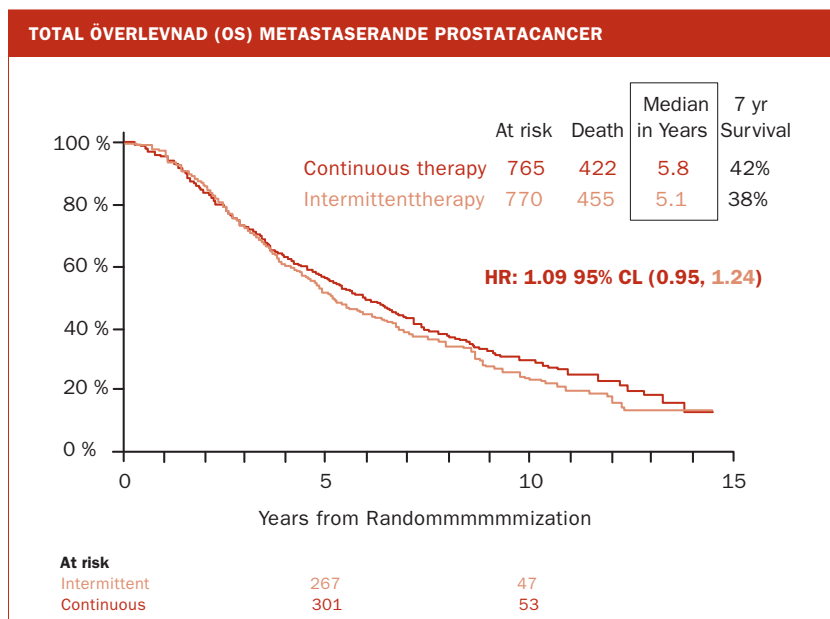
En anledning till att resultaten dröjt är att när studien planerades i början på 1990-talet räknade man med en medianöverlevnad på tre år i denna patientgrupp. Det skulle emellertid visa sig att medianöverlevnaden i studien var fem till sex år och det tog tid innan tillräckligt många patienter dog.

Resultaten i denna studie var komplexa och det tar tid att digera och tänka över dem. ASCO hade dessutom för första gången ordnat en separat diskussionssession i en annan lokal efter den stora plenarpresentationen där en högljudd debatt följde.

Studien påbörjades 1995 och alla patienter behandlades initialt med gosere-lin plus bicalutamid i sju månader. Det primära syftet var att undersöka om total överlevnad hos män behandlade intermittent var sämre än hos män behandlade kontinuerligt. Denna design är tekniskt benämnd "non-inferiority" och syftar till att visa att den nya behandlingen är precis lika bra som standard-behandlingen.

Efter den initiala hormonbehandlingen valde man ut de patienter som hade tillräckligt hormonkänslig sjukdom, definierat som nedgång till PSA 4 ng/ml eller lägre. Det blev cirka hälften av de initiala 3 000 patienterna som randomiserades till antingen intermittent (770) eller kontinuerlig (765) hormonbehandling. Vid intermittent behandling återinsattes behandlingen när PSA uppnådde 20 ng/ml eller när det uppnådde utgångsvärdet i de fall det var lägre än 20 ng/ml. Om PSA därefter gick ner under 4 ng/ml följde en ny observationsperiod. Om PSA inte gick ner till 4 på sju månader fick patienterna kontinuerlig behandling till progression.

Median total överlevnad var 5,8 år för patienter med kontinuerlig behandling och 5,1 år för patienter med intermittent behandling (figur 4), vilket innebär en 9-procentig relativ riskökning för död hos män på intermittent behandling (HR 1,09; 0,95–1,24). Statistiskt kunde kriteriet för "non-inferiority" inte uppnås.



Figur 4. Effekter på total överlevnad (OS) av intermittent jämfört med kontinuerlig hormonbehandling av män med metastaserande prostatacancer. Hussain et al. abstrakt 4, ASCO 2012.

Alla, inklusive de ansvariga för studien, är överraskade av resultatet och i den efterföljande debatten ifrågasattes om man med dessa resultat verkligen kan definiera intermittent behandling som sämre. Maha Hussain, som är en erkänt skicklig och erfaren klinisk prövare kunde försäkra att studien är utförd med högsta möjliga noggrannhet både vad gäller insamling och bearbetning av data och en HR på 1,2 med en överlevnad på mer än fem år kan innebära även kliniskt relevanta skillnader. Alla tidigare studier i ämnet har haft för få patienter och/eller inte undersökt rätt population för att kunna svara på frågan.

Vad har då denna studie visat? För det första ser vi att patienter med ett gynnsamt initialt svar på hormonbehandling lever i genomsnitt fem till sex år trots metastasering. En viktig ny kunskap som gick lite förlorad i den hätska diskussionen. Däremot har vi fortfarande ingen aning om den ideala tidpunkten för insättande av behandlingen. Ska man initiera den vid PSA-relaps efter primärbehandling eller ska vi vänta tills klara tecken eller symtom på metastaser finns? Ska vi vänta till en viss PSA-nivå eller ska vi lita till dubblingstid?

– Vi har faktiskt fortfarande ingen aning.

Om vi går vidare till de mera kritiska frågorna som studien väcker, kan man fråga hur den kommer att påverka den dagliga kliniska vården och hur ska riktlinjesansvariga organisationer tolka den? Ska kontinuerlig hormonbehandling i riktlinjer upphöjas till standardbehandling vid metastaser? Man måste kanske också beakta att hormonbehandling åtföljs av allvarliga biverkningar som påverkar livskvaliteten.

Dock är denna studie den enda stora, randomiserade studien av män med hormonkänslig metastaserande prostatacancer som varit tillräckligt omfattande för att visa överlevnadsdata, och som Maha Hussain uttryckte det, "data är data", och patienter och behandlande läkare måste ta hänsyn till dem. Å andra sidan finns det i den akademiska världen förmodligen en tendens att övervärdera överlevnad framför livskvalitet.

I den kliniska vardagen måste vi ta hänsyn till patienternas värderingar för att styra behandling. En del önskar maximal överlevnad, andra kanske kan offra några månader för bättre återstående liv. Man måste till sist gratulera Hussain och medarbetare för 17 års hårt arbete och man får ofta finna sig i att det man tror är sant inte alltid är det. Man kan sammanfatta att varken denna eller tidigare randomiserade studier någonsin har

visat bättre cancerteffekt med intermittent behandling och vi får nog sluta att framhärda en behandlingsprincip baserad på djurstudier utförda för två decennier sedan, åtminstone vid metastaserande sjukdom.

Det tål att påpekas att det hittills inte finns några bevis att det lönar sig gå in med hormonbehandling i tidiga sjukdomsstadier som exempelvis vid biokemiska recidiv efter kurativt syftande behandling, trots den utbredda användningen. Hos dessa patienter kan man nog fortsätta behandla intermittent då det inte ens är säkert visat att hormonbehandling gör nytta.

NJURCANCER

Vad som hänt se senaste sju åren med behandling av avancerad njurcancer saknar motstycke i modern onkologisk terapi. I stort sett varje år sedan ASCO 2005 har ett nytt läkemedel presenterats med effekt visad i stora randomiserade fas III-studier. Detta har givit oss en komplicerad, för att inte säga kaotisk situation med så många möjliga terapier och behandlingsalgoritmer.

Bilden kompliceras ytterligare av frånvaron av jämförande studier och ont om tid för att bearbeta alla insamlade data. Osäkerhet råder fortfarande om: 1) Den ideala första linjens behandling, 2) Har kombinationsbehandling något värde? 3) I vilken sekvens ska läkemedel ges för att maximera den kliniska nyttan för patienten?

Sunitinib är helt klart det mest förskrivna läkemedlet i första linjen, men fas III-studier har visat liknande effekter både för bevacizumab plus IFN α /OBS grekiskt tecken alfa/och för pazopanib.

- Vid årets ASCO presenterades dessutom ganska imponerande resultat i en fas III-studie för tivozanib (abstrakt 4501), ännu en potent, selektiv tyrosinkinashämmare med lång halveringstid. Tivozanib jämfördes med sorafenib, som väl anses vara det minst potenta läkemedlet vid avancerad njurcancer i dag. Även om tivozanib hade signifikant bättre progressionsfri överlevnad och objektiv respons hade även sorafenib i en modern studie påfallande bra effekt jämfört med de initiala studierna som presenterades 2005.

Man kan troligtvis förklara detta med

att man i en modern studie har lärt sig att inte dosreducera i samma omfattning vid sidoeffekter som exempelvis hypertoni, vilket numera snarare betraktas som en prognostisk markör för gynnsam effekt.

- I en intressant jämförande internationell multicenterstudie med innovativ design (abstrakt CRA4502) visade man vid årets ASCO, genom att undersöka patientens preferens, att pazopanib tolererades signifikant bättre än sunitinib vid första linjens användning. 168 patienter randomiserades 1:1 att antingen börja med pazopanib eller sunitinib och efter två veckors uppehåll skifta läkemedel. Sjuttio procent föredrog pazopanib, 22 procent föredrog sunitinib medan 8 procent hade ingen preferens. Man fick identiska preferensresultat när man frågade behandlande läkare trots att behandlingen var blindad.

Man vill dock avvakta jämförande effektstudier som den pågående fas III-studien COMPARZ, innan man definitivt kan rekommendera pazopanib framför sunitinib.

- Egendomligt nog har dock den enda publicerade jämförande studien, TORAVA (abstrakt 4625), visat klart bättre effekt för bevacizumab plus IFN α /OBS grekiskt tecken alfa/jämfört med sunitinib vad gäller progressionsfri överlevnad.

De få data som finns för kombinationsbehandling antyder att toxicitet och tolerabilitet, vid sidan av ekonomiska argument, är begränsande för användningen.

Vad man ska göra när första linjens behandling sviktar debatteras fortfarande och experter i olika läger tvistar om mTOR-hämning eller fortsatt multikinashämning är bäst. De studier som finns visar att det sannolikt inte finns några skillnader mellan användningen av mTOR-hämmare och annan multikinashämmare efter svikt av en första multikinashämmare.

- Vid årets ASCO presenterades en italiensk studie (abstrakt 4629) där man i multivariatanalys inte kan se några skillnader i utfall på total överlevnad vid olika sekventiella behandlingar. Det finns ingenting som talar för att föregående

behandling eller prognostisk riskgrupp är relevant för biologisk effekt av olika terapier. I många fall har patientselektionen i registreringsstudier rent kommersiell bakgrund, antingen genom att välja bort prognostiskt ogynnsamma patienter eller genom att inrikta sig på någon subgrupp för att ta marknadsandelar av ett snabbt expanderande terapiområde.

Om man sammanfattar det nuvarande kunskapsläget kan nog alla vara eniga om att, förutom de olyckliga patienter som inte svarar på någon behandling (primärt refraktära), alla andra patienter kan ha nytta av nästan alla tillgängliga läkemedel. Denna nytta kan förstärkas av användningen av så många sekventiella behandlingar som möjligt, även om den ideala sekvensen är okänd. Toxicitet kan möjligen vara en stark faktor i val av terapi (abstrakt CRA4502).

En sådan förenklad sammanfattning kanske är en möjlig vägledning för att bringa ordning i det kaos som råder med tillgänglig behandling vid avancerad njurcancer. Chris Ryans mycket modiga uttalande om en förenklad algoritm vid ASCO 2010 är fortfarande svårt att motargumentera år 2012. "Choose any agent you want. Use it well."

RECIST EJ PÅLITLIGT

- I den moderna eran med målriktad terapi korrelerar traditionella utvärderingsmetoder som RECIST (revised evaluation criteria of solid tumors) dåligt med sjukdomsprogression och överlevnad. Trots att många nya prediktiva och intermediära biomarkörer testats är de ännu inte mogna för klinisk rutinanvändning. Vi är därför hänvisade till den i dag bästa pragmatiska lösningen att använda standard CT/MRT i kombination med klinisk bedömning för att fatta behandlingsbeslut och för att monitorera tumörbördan. Detta budskap förmedlade Walter Stadler, University of Chicago i en educational Session vid årets ASCO.

Home time

- ▶ 7 dygns hållbarhet i rumstemperatur¹
- ▶ Unik lågviktsdos 12 ME (120 µg)
- ▶ Fördelaktig prissättning

Med Nivestim™, ett dagligt G-CSF (filgrastim) godkänt av EMA och med samma indikationer^{2,3} som Neupogen®, kan du fortsätta behandla cancer och minska risken för neutropeni.



nivestim
filgrastim

G-CSF för både sjukhus och hemma

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 myeloablativ 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 neutro-

peni (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:** Färdigfylld spruta 12ME/0,2 ml, 30ME/0,5 ml och 48ME/0,5 ml, 5 st, blister. **R, F:** SPC uppdaterad 2010/06. För mer information se www.ema.europa.eu och www.fass.se. **Referenser:** 1. Under en enskilda period kan Nivestim förvaras i rumstemperatur upptill 7 dygn (EMA/H/C/001142/IB/0003) 2. Nivestim (filgrastim) SmPC Juni, 2010. 3. Waller CF et al. Onkologie 2010; 33(10):504-11. Neupogen® är ett registrerat varumärke som tillhör Amgen Ltd. Nivestim (logo) är ett varumärke som tillhör Hospira Inc. För ytterligare information och priser se: www.fass.se respektive www.tv.se



Karin Boman

Universitetslektor,
överläkare
Cancercentrum
Norrlands Universitetssjukhus

Gynekologisk cancer

Bevacizumab nyckelspelare vid ovarialcancer?

Även detta år spelade bevacizumab något av en huvudroll inom gynonkologin. I föl var det ICON 7-studien och 2010 var det GOG 218-studien. I år presenterades den randomiserade fas III-studien OCTAVIA som undersökt bevacizumabs roll för behandling vid platinumresistent ovarialcancer.

OVARIALCANCER

- Studien presenterades med en charmig fransk accent av **Eric Pujade-Lauraine**, den första fas III-studien där man kombinerat bevacizumab med standard cytostatika till kvinnor med platinumresistent EOC (epitelial äggstockscancer) (abstrakt 5002). Patienter som progredierat inom sex månader efter att de erhållit minst fyra kurer platinumbaserad terapi, som inte var refraktära och inte hade anamnes på tarmkomplikationer var inkluderbara.

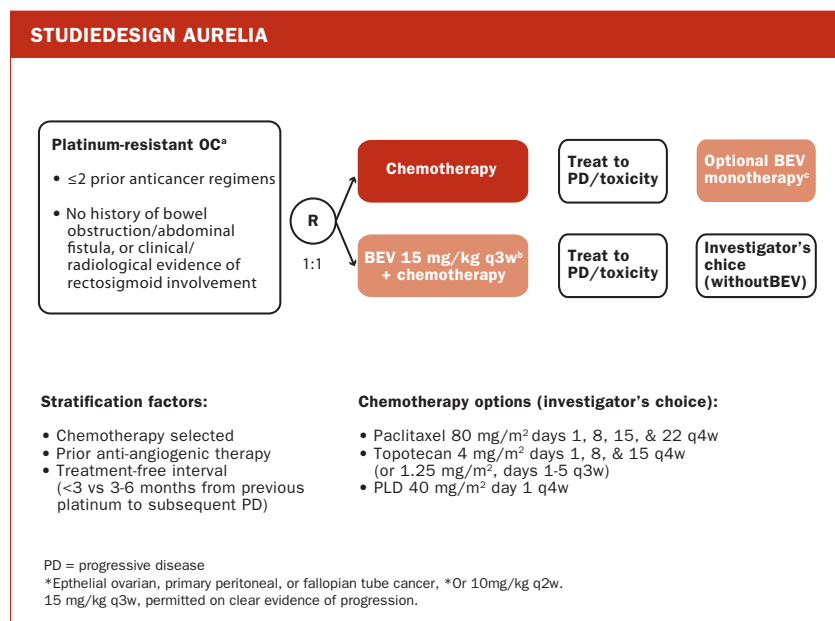
Primärt resultatmätt var progressionsfri överlevnad och sekundär objektiv svarsfrekvens, QoL och toxicitet. Cytostatikan som användes baserades på vad varje patient tidigare erhållit och var antingen pegylerat liposomalt doxorubicin, topotekan eller veckodos paklitaxel (figur 1).

Patienterna randomiserades till antingen arm A, enbart cytostatika (n=182), eller B, cytostatika plus bevacizumab (n=179). Behandling med bevacizumab fortsatte till progress eller oacceptabla biverkningar. Vid progress i kontrollarmen tilläts patienten korsa

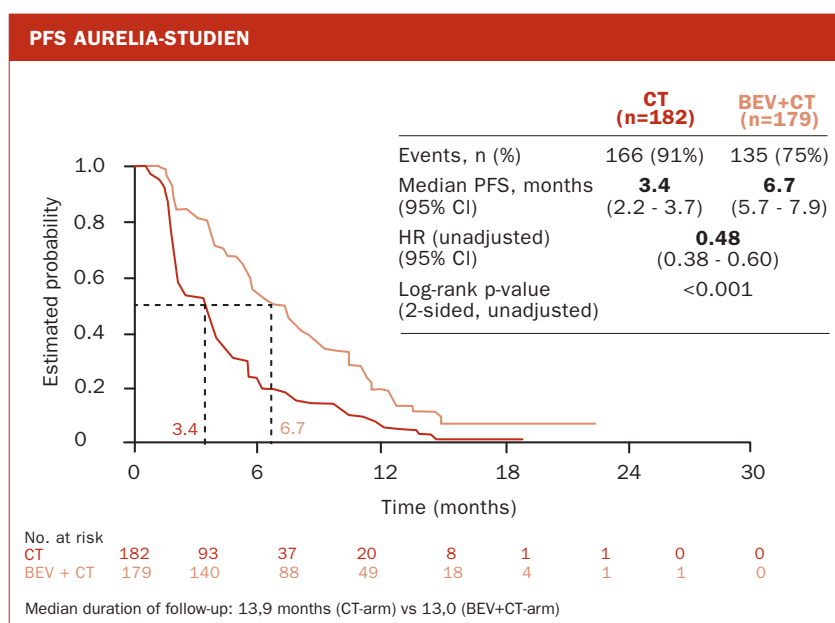
över till bevacizumab monoterapi. Armarna var väl balanserade och median uppföljningstid var 13,9 månader för arm A och 13 månader för arm B. Median progressionsfri överlevnad var 3,4 månader för standardbehandling och 6,7 månader för bevacizumabarmen (HR 0,48; 95% CI 0,38–0,60; $p<0,001$) (figur 2).

Subgruppsanalys visade att progressionsfri överlevnad förbättrades oavsett ålder, recidivfritt intervall, sjukdomsutbredning, ascites eller typ av cytostatika. Objektiv svarsfrekvens för arm B var signifikant bättre, 30,9 % jämfört med 12,6 % i arm A ($p=0,001$ med RECIST-kriterier och $p<0,001$ för CA-125). Ingen förändring i biverkningsprofilen jämfört med tidigare kliniska studier, dock högre incidens av perifer neuropati och hand-fotsyndrom grad 3 eller högre i bevacizumabarmen. Presentatören förklarade detta med att de fick fler behandlingar än kontrollarmen på grund av den respons som uppvisades.

Pujade-Lauraine drog slutsatsen att resultaten visar att tillägg av bevacizumab bör vara den nya standardbehand-



Figur 1.



Figur 2. Skillnaden i progressionsfri överlevnad; gruppen som fått bevacizumab jämfört med observationsgruppen.

lingen för denna sjukdomsgrupp. En slutsats som diskussionsledaren **Michael Seiden** inte ansåg självklar. Han hänvisade till alla de studier där förbättrad progressionsfri överlevnad inte lett till förlängd överlevnad. Hans mycket provokativa, till viss del skämtsamma förslag var att helt sluta göra fas III-studier med molekyllära terapier inom ovarialcancer. Detta med hänvisning till att det är en sjukdom med multipel förlust av

tumörsuppressorgener och flera somatiska mutationer, samt påtaglig genetisk instabilitet.

Med detta i åtanke kan man förstå hans slutsats att det, med nuvarande kunskap inom epitelial äggstockscancer inte finns några stora, eller ens medelstora, genetiskt lika subgrupper vars eventuella nytta av molekyllär terapi är möjlig att fånga upp i stora fas III-studier.

Hans förslag för att få till en riktig uppgång i kurvan för total överlevnad var bland annat att i stället rikta in forskningen inom äggstockscancer på att identifiera en aktiv onkogen som mål. Han menade att de historiska vinster som gjorts inom onkologin alltid varit då man lyckats göra detta (såsom HER2-neu, b-raf, alk-translokationer etc), vilket inte är fallet i AURELIA eller de två följande studierna. Spännande!

• Under "educational session" tog **Gordon Rustin** upp frågan mer kliniskt. Hur ska vi utifrån aktuell kunskap använda bevacizumab till våra patienter. Vare sig GOG 218- eller ICON7-studierna har visat någon vinst i total överlevnad, utom ICON7 för en subgrupp av högriskpatienter.

Däremot har OCEANS-studien visat ökad total överlevnad efter tillägg av bevacizumab vid första återfall. Detta skulle kunna motivera att man avvaktar användandet av bevacizumab till recidivsituationen. Dessa patienter har ofta mer uttalade cancerrelaterade symtom att lindra än patienter som precis avslutat första linjens terapi. Man kan därtill fråga sig om en 2–4 månaders förlängd progressionsfri överlevnad utan förbättring av total överlevnad motiverar fortsatt infusionsbehandling i en fas där symtom från sjukdomen inte påverkar livskvaliteten i någon större utsträckning.

AURELIA-studiens överlevnadsdata är inte klara men progressionsfri överlevnad visar på en nästan fördubbling, och med tanke på att en kvinna vid recidiv inte är botbar bör PFS-data vägas in vid val av terapi. Tabell 1 från Gordon Rustins presentation beskriver välstrukturerat beslutsgången inför bevacizumabbehandling. Därtill kommer frågan om dosen skall vara 15 mg/kg eller 7,5?

• Professor **Vergote** presenterade en fas III-studie gjord i GCG:s och GORTC-GCG:s regi.

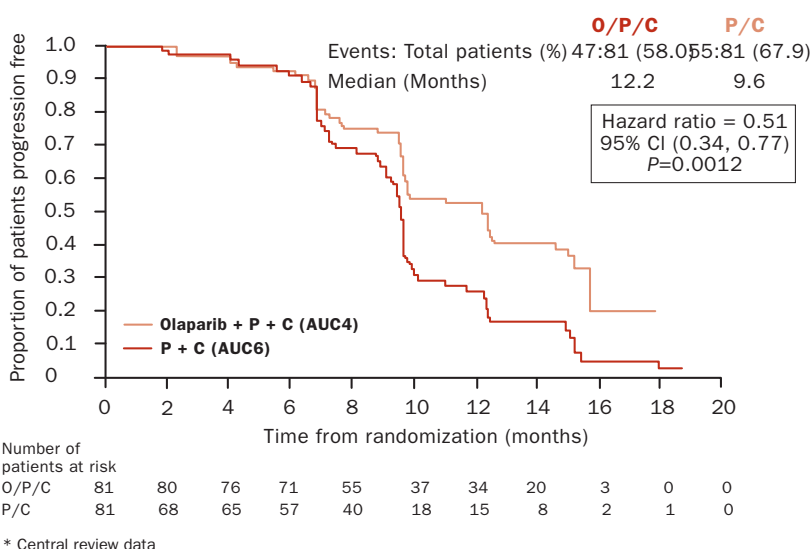
Bakgrunden till studieupplägget är att EGFR är överuttryckt i 55–98 procent av avancerad ovarialcancer. Denna studie skulle utvärdera effekten av underhållsbehandling av erlotinib, en EGFR-tyrosinkinashämmare, efter första linjens kemoterapi. Tidigare fas II-studier har visat tumöreffekt. Patienter ran-

BESLUTSGÅNG BEVACIZUMABBEHANDLING

Question	Option 1	Option 2
What tests?	6 weekly CA125 3 monthly CT	just monitor symptoms
Which 1 st line?	Stage 4, Stage 3 suboptimal	Those with short PFS
Which Line?	First line	Relapse

Tabell 1. Beslut att ta inför bevacizumabbehandling.

PFS OLAPARIB OCH KONTROLL



Figur 3. Skillnaden i progressionsfri överlevnad mellan de som fått olaparib och observationsgruppen. Behandling gavs med olaparib kombinerat med paklitaxel (P) och karboplatin (C) följt av underhållsbehandling olaparib mot enbart PC till kvinnor (observationsgruppen) med platinumbaserad serös ovarialcancer som reciderat.

domiserades till underhållsbehandling med erlotinib eller observation.

Inkluderbara patienter hade FIGO grad I högrisk eller stadium II-IV och utan tecken på progressiv sjukdom efter avslutad behandling. Patienterna selekterades inte utifrån EGFR-uttryck. Behandlingen gavs efter avslutad första linjens platinumbaserad kemoterapi, sex till nio cykler. Patienterna randomiserades till underhållsbehandling med erlotinib 150 mg dagligen i två år alternativt observation.

Primärt resultatmått var progressionsfri överlevnad, RECIST-kriteriet och CA125-nivåer. Totalt 835 patienter

inkluderades till de två armarna, som var väl balanserade. Tumörerna undersöktes avseende EGFR-uttryck och medianuppföljning var 51 månader. Progressionsfri överlevnad var i erlotinibarmen 12,7 månader respektive i observationsarmen 12,4 månader (HR 1,05; CI 0,90–1,23; $p=0,525$). Total överlevnad var 50,8 respektive 59,1 månader (HR 0,99; CI 0,81–1,20; $p=0,903$).

I erlotinibarmen slutade 51 procent jämfört med 64 procent i observationsarmen på grund av progress av sjukdomen; 25 procent mot 0 procent slutade på grund av biverkningar. Av dessa var 67 procent på grund av hudbiverkningar

(rash). Man såg ingen relation mellan rash och tumörsvår.

Totalt detekterades få mutationer, varav ingen kunde förutse respons på behandling med erlotinib. Inte heller utveckling av hudbiverkningar korrelerade till vinst i progressionsfri överlevnad. Man har ännu inte analyserat QoL-data. Alltså en negativ studie så här långt.

PARP-HÄMMARE

• Möjligheten att kombinera olaparib med kemoterapi och effekt har undersökts i en randomiserad fas II-studie som presenterades av **Amit Oza** (abstrakt 5001). Behandling gavs med olaparib kombinerat med paklitaxel och karboplatin följt av underhållsbehandling olaparib mot enbart paklitaxel och karboplatin till kvinnor med platinumbaserad serös ovarialcancer som reciderat.

162 patienter randomiserades, arm A med tillägg av olaparib ($n=81$) eller arm B utan tillägg ($n=75$), totalt 156 patienter fick behandling. Av dessa kvarstod 121 patienter varav i arm A 66, och arm B 55 patienter.

Arm A fick karboplatin AUC 4 och arm B AUC 6. Progressionsfri överlevnad visade signifikant förbättring i den arm som erhållit olaparib jämfört med de som inte fått någon ytterligare behandling: median 12,2 månader mot 9,6 månader ($H=0,51$; 95% CI 0,34–0,77; $p=0,0012$) (figur 3).

Vanligaste biverkningar var alopeci (74 procent i arm A jämfört med 59 procent i arm B), illamående (69 procent jämfört med 57 procent) och fatigue (64 procent jämfört med 57 procent). Totala antalet patienter med grad 3–4 AE (oönskade händelser) var 65 jämfört med 57 procent och SAE (allvarliga oönskade händelser) sågs i 15 jämfört med 21 procent. Ingen fatal AE sågs.

Studien visade att vid återfall hos dessa patienter ger tillägget av olaparib 400 mg två gånger per dag som underhållsbehandling en signifikant förbättring av progressionsfri överlevnad. Biverkningarna ansågs vara hanterbara, illamående var den vanligaste.

Denna studie visade progressionsfri överlevnadsvinst med underhållsterapi, något som man även såg i en studie presenterad av Ledermann vid ASCO i fjol. Vid en interimsanalys i december 2011

av den studien, såg man dock att den förlängda progressionsfria överlevnaden (HR=0,35) inte ledde till förlängd överlevnad, något som fick AstraZeneca att ställa in den planerade multinationella fas III-studien.

I efterföljande diskussion fick studien erkännandet att vara logiskt välgjord, men med hänvisning till Ledermans studie ska man inte förvänta sig en förlängd överlevnad i denna studie heller (svar ASCO 2013?). Trots att PARP-hämmare ännu inte gjort någon terapeutisk vinst, finns dock fortfarande hopp. Det gäller att hitta den prediktiva markör som ger svar på vilken subgrupp som kan dra nytta av PARP-hämmare.

- Ytterligare bevacizumab. I abstrakt 5017 fanns delresultat från OCTAVIA-studien avseende säkerheten vid tilläggsbehandling med bevacizumab kombinerat med en dostätare kemoterapi. Mellan juni 2009 och juni 2010 inkluderades 189 patienter i studien. Medianålder 55 år, varav 74 procent ECOG 0. Inkluderbara patienter var i stadium I-IIA med grad 3 klarcellig tumör eller stadium IIB-IV.

Patienterna planerades erhålla sex till åtta behandlingar paklitaxel (80 mg/kvm dag 1, 8 och 15) och karboplatin (AUC 6 dag 1) tillsammans med bevacizumab (7,5 mg/kg dag 1), och därefter singelbehandling med bevacizumab i ytterligare 18 kurer, alltså ett års behandling. Patienterna erhöll en median av sex cykler med paklitaxel/karboplatin och 17 cykler bevacizumab.

Av det totala antalet patienter fullföljde 135 av 168 patienter den planerade behandlingen. Under behandlingsperioden avslutades bevacizumab på grund av oönskade händelser hos 12 procent av patienterna och på grund av progressiv sjukdom hos 10 procent av patienterna. De vanligaste hematologiska biverkningarna var neutropeni (60 procent), anemi (8 procent) och trombocytopeni (7 procent). I övrigt sågs biverkningar grad 3 eller högre av särskilt intresse för bevacizumab vara hypertoni 4,2 procent, tromboemboli 6,3 procent, blödning 0,5 procent, sårläkningskomplikation 0,5 procent och GI-perforation 0,5 procent. Ingen dödlig AE sågs. Totalt nio patienter dog under studien, samtliga av progressiv sjukdom. Man kom till slutsat-

sen att bevacizumab tillsammans med paklitaxel i veckodos är en möjlig och väl tolererad behandling. Resultaten stämmer väl överens med vad som sågs i ICON7-studien.

- Ytterligare antiangiogenetisk behandling men med ett annat preparat som har visat effekt på ovarialcancer. Ramucirumab, en VEGFR2-hämmare, som undersöktes i en fas II-studie. Resultaten presenterades av **Richard Penson** (abstrakt 5012). Ramucirumab gavs som monoterapi till patienter med persisterande eller recidiverande ovarialcancer. Inkluderbara patienter var de som fått en eller fler platinumbaserad cytostatikabehandlingar och fått progress inom tolv månader efter avslutad behandling.

Patienterna fick 8 mg/kg ramucirumab intravenöst varannan vecka. Primära resultatmått var progressionsfri överlevnad sex månader och objektiv svarsfrekvens enligt RECIST. De 60 patienter som inkluderades hade i median fått tre tidigare behandlingar (1–14); varav 45 var platinumresistenta eller -refraktära. Progressionsfri överlevnad sex månader var 34,2 procent (95% CI 21,7–47). Bästa objektiva svarsfrekvens (ORR): 3 partiell remission (PR) (5 procent), 34 stabil sjukdom (SD) (57 procent), 20 progressiv sjukdom (PD) (33 procent) och tre ej evaluerbara (5 procent).

Median progressionsfri överlevnad 3,5 månader (95% CI 2,3–5,3) median total överlevnad 11,1 månader (95% CI 8,3–17). Ingen oväntad toxicitet observerades. Vanligaste biverkan var huvudvärk och fatigue. Fem dödsfall registrerades under behandlingen eller 30 dagar efter denna. Fyra på grund av progressiv sjukdom och en GI-perforation hos patienter med stor tumörbörda.

Sammanfattningsvis en tolererad behandling som visar lovande aktivitet i denna patientgrupp med cirka 1/3 av patienterna progressionsfria efter sex månader. I diskussionen bekräftades den positiva synen på preparatet och man jämförde resultaten med de som setts i tidigare bevacizumabstudier.

- **Noriyuki Katsumata** presenterade en långtidsuppföljning (abstrakt 5003) av den uppmärksamade japanska studien JGOG 3016 som presenterades på ASCO 2008. Där visades att paklitaxel givet

veckovis var bättre än konventionell behandling var tredje vecka.

Patienter med stadium II-IV erhöll karboplatin AUC 6 och paklitaxel 180 mg/kvm dag 1 jämfört med den dostäta armen som fick karboplatin AUC 6 dag 1 och T 80 mg/kvm dag 1, 8 och 15. Behandlingen upprepades var tredje vecka i sex cykler och de som svarade gavs ytterligare tre cykler. 631 patienter analyserades och vid 6,4 års median uppföljning fortsätter man att se en statistisk signifikant förbättring vad gäller median progressionsfri överlevnad till fördel för den dostäta gruppen jämfört med den som fått konventionell behandling (28,1 mot 17,5 månader; HR 0,75; p=0,0037).

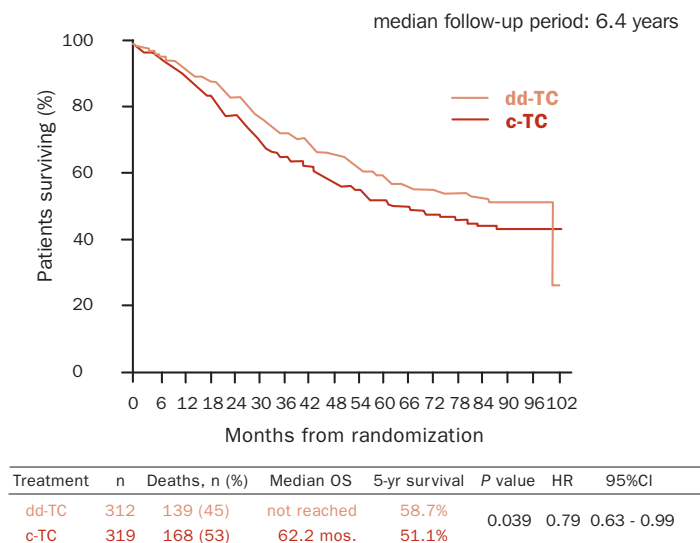
Medianöverlevnad har ännu inte nåtts i den dostäta gruppen. Total överlevnad vid fem år var högre i den dostäta än i den konventionella gruppen (58,7 procent mot 51,1 procent; HR 0,79; 95% CI 0,63–0,99; p=0,0448) (figur 4). Vid ytterligare analys av patientdata har man sett att gruppen med klarcellig och mucinös ovarialcancer inte visat någon överlevnadsvinst av dostätare behandling. Ännu ett bevis på att denna svårbehandlade grupp skiljer sig från serös ovarialcancer.

Denna studie har väckt stort intresse och lett till att dostätare regimer undersöks i tre stora fas-III studier: GOG262 (USA), MITO-7 (Italien) och ICON8-ENGOT OV-13 (Internationell europeisk) för att konfirmera resultaten.

- En multicenterstudie NOGGO-AGO-Germany-AGO Austria och GEICO-GCIG fas III presenterades som poster (abstrakt 5031). Patienter med platinumsensitiv recidiverande ovarialcancer randomiserades till kombinationen topotekan och karboplatin (TC) mot standardterapi som kunde vara paklitaxel och karboplatin (PC) alternativt gemcitabin karboplatin (GC) eller karboplatin och pegylerat liposomalt doxorubicin (CPLD).

I studien ingick 550 patienter. Progressionsfri överlevnad vid ett år definierades som primärt resultatmått. Median sex cykler gavs. De flesta patienterna (78 procent) valde GC-behandlingen som standardarm. TC-armen jämfört med de övriga visade ingen förbättrad progressionsfri överlevnad eller total överlevnad.

LÅNGTIDSUPPFÖLJNING JGOG3016



Figur 4. Överlevnad vid 6,4 års uppföljning av JGOG 3016 (NOVEL)-studien.

GC tolererades bäst och hade lägst andel av allvarliga eller långvariga neuropatier jämfört med TC.

- Topotekan tillför således inte något i andra linjens behandling, men kan kanske vara till nytta i senare linje och annan kombination. Den möjligheten har undersökts i en fas I-studie, med T i metronomisk dosering (abstrakt 5014). Topotekan gavs oralt kombinerat med pazopanib (PAZ) till 25 patienter med gynekologisk cancer: 6 cervixcancer, 7 endometriecancer, 8 ovarialcancer och 4 övriga. De hade i median fått fyra behandlingar tidigare. Patienterna randomiserades mellan fyra olika doseringar av T/PAZ: 0,5/400, 0,25/800, 0,25/600 eller 0,25/800 mg dagligen i 28-dagars cykler. Dosbegränsande toxicitet definierades som biverkningar grad 3 eller högre. Dos- och schemajusteringar krävdes för att patienterna skulle kunna fullfölja i median fyra cykler. 9/25 patienter hade en SAE, respiratoriska SAE var vanligast (4/16). Övriga biverkningar inkluderade illamående, trötthet, diarréer, förändrat smaksinne och kräkningar.

Totalt var objektiv svarsfrekvens 28 procent med en hanterbar biverkningsprofil. Rekommenderad dos till fas II var 0,25/600 mg. Spännande resultat hos tungt förbehandlade patienter men studien fick dock kritik, dels på grund av sin ringa storlek, dels för att man inte

tycktes ha klart definierat den maximalt tolererbara dosen.

- Hur mycket taxan behöver man ge? Kan man minska antalet inom standardbehandling? Det var en fråga adresserad i abstrakt 5033. Kombinationen av karboplatin (C) och paklitaxel (P) är första linjens kemoterapi vid avancerad ovarialcancer, tubarcancer och primär peritoneal cancer. Man har ännu inte fastställt den optimala längden av paklitaxelbehandling, vilket är angeläget då neurotoxiciteten är kumulativ och i vissa fall kvarstår under lång tid.

Studien designades för att undersöka effektivitet och tolerabilitet där ena armen fick fyra i stället för åtta cykler paklitaxel.

Patienter med FIGO stadium IIC-IV var inkluderbara. Karboplatin AUC 6 och paklitaxel 175 mg/kvm gavs till båda grupperna, antingen i åtta cykler vardera (C8P8) eller åtta cykler karboplatin och fyra cykler paklitaxel (C8P4).

Under en median uppföljning på 72,3 månader dog 231 patienter, 111 (58 procent) i C8P8-armen och 120 (64 procent) i C8P4-armen. Median progressionsfri överlevnad var signifikant kortare i C8P4-armen (21,4 månader jämfört med 16,5 månader, $p=0,011$) men total överlevnad visade ingen signifikant skillnad (53,4 månader jämfört med 46,6 månader, $p=0,211$). Grad 3-4 neurotoxicitet

var 10,8 procent i C8P8-armen jämfört med 1,9 procent i C8P4-armen. Man såg dock högre benmärgstoxicitet i C8P4-armen: neutropeni 38 procent jämfört med 28,8 procent ($p<0,031$) trombocytopeni 20,0 procent jämfört med 8,3 procent ($p<0,004$).

Sammantaget gjorde skillnaden i progressionsfri överlevnad att forskningsgruppen avrådde från minskat antal kurer taxan. Studiens värde visar på hur angeläget det är att respektera neurotoxiciteten som är vanlig. Behandlande läkare måste noggrant monitorera patienten och dosreducera T för att i möjligaste mån kunna ge antalet planerade kurer, oavsett sex eller åtta till antalet.

- Hur ska vi dra nytta av de tillgängliga markörer som står till buds för ovarialcancer? I ett patientmaterial från OV-CAD har man undersökt nyttan av att kombinera HE4 och CA-125 för att analysera dess prediktiva värde för att uppnå radikalitet vid kirurgi och relation till svar på platinumbehandling.

Patienterna ($n=275$) hade genomgått kirurgi och efterföljande standardbehandling paklitaxel/karboplatin (abstrakt 5034). Makroskopiskt radikal operation (MRO) uppnåddes hos 69,9 procent av patienterna; vid icke MRO sågs korrelation till plasmatryck; HE4 $p=0,002$ och CA-125 $p=0,002$. Sensitivitet och specificitet vid kombination av båda biomarkörerna för att prediktera MRO var 64,8 procent respektive 73,5 procent.

Patienter som hade överuttryck av båda markörerna hade en sex gånger ökad risk för att ha kvarvarande tumör. Platinumresistens var vanligare hos patienter med överuttryck av båda markörerna, $p=0,028$. Förhöjda plasmanivåer av markörerna sex månader efter första linjens CT korrelerade signifikant med total överlevnad och progressionsfri överlevnad hos platinsensitiva patienter.

Kombinationen av HE4 och CA-125 tycks ha signifikant betydelse för att prediktera möjligheter till optimal kirurgi. Kombination av biomarkörer kan möjligen användas som stöd inför val av neoadjuvant behandling mot primär kirurgi. I dagsläget är det dock inte rimligt att använda kombinationen som vägledande inför eventuell platinumbehandling.

ENDOMETRIECANCER

Endometriecancer med lymfkörtelspridning har varit den allt överskuggande diskussionen de senast decennierna. Stora studier har gjorts och viss konsensus finns. Här följer referat från två abstrakt som konfirmerar att det finns en lågriskgrupp där man ska undvika både att operera och strålbehandla för mycket. Som så ofta "less is more".

"Trots att PARP-bämmare ännu inte gjort någon terapeutisk vinst, finns dock fortfarande hopp."

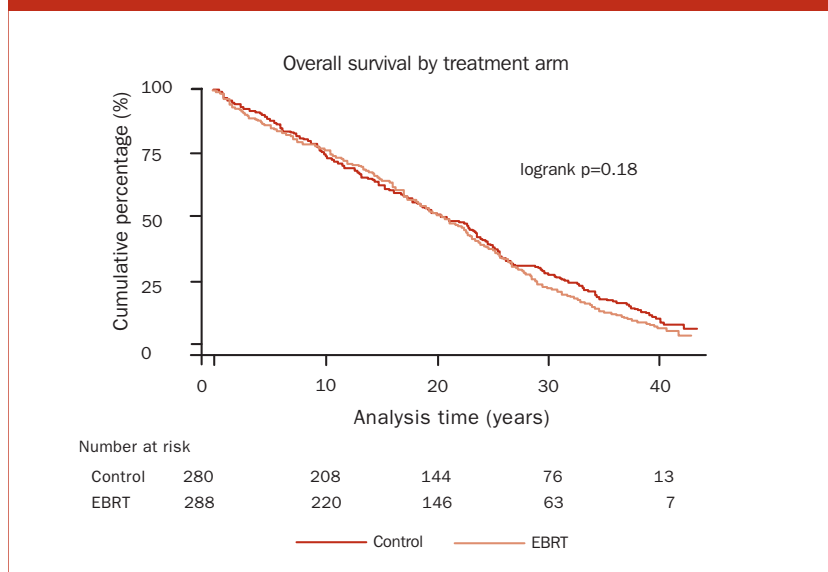
- Från Mayo-kliniken presenterades en retrospektiv studie där man undersökt nyttan av att utföra lymfkörtelutrymning (lgll-ektomi) på kvinnor med lågrisk endometriecancer (abstrakt 5004). Mayo-klinikens definition på lågrisk är grad 1-2, MI <50 procent och tumören i uteruslehminnan mindre än 2 cm. Bland 1 393 konsekutivt opererade patienter med endometriecancer var 385 lågrisk. Sjukdomsspecifik överlevnad var 98,6 procent.

Av lågriskpatienter var 80 lgll-ektomi. Komplikationer inom 30 dagar sågs hos 37,5 procent mot 19,3 procent hos lgll-ektomi jämfört med icke lgll-ektomi. Positiv lgll identifierades hos en patient (1,3 procent). Elva recidiv varav sex vaginala, inte ett enda återfall sågs i lgll hos dessa patienter med median uppföljning på 5,4 år.

Cancerspecifik överlevnad var 97,3 procent mot 99,0 procent (lgll-ektomi jämfört med icke) och risken var sju gånger mer sannolik att dö av komorbiditet än av sin endometriecancer. Kostnaden för lgll-ektomi var uträknad i dollar, det blev många!

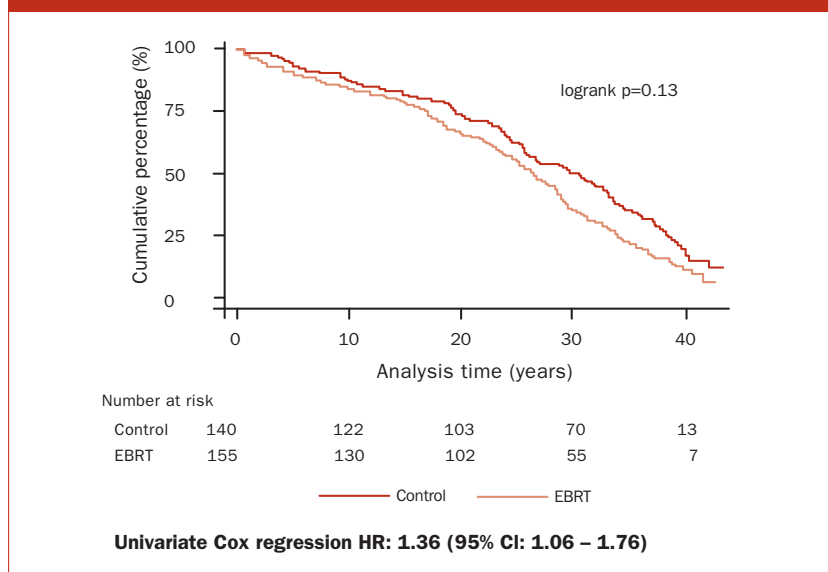
Slutsatsen blev att för patienter med lågrisk endometriecancer ger lgll-ektomi en dramatiskt ökad morbiditet och en betydligt dyrare vård, och att de följaktligen inte skall lymfkörtelutrymmas. Så-

43-ÅRSUPPFÖLJNING ALDERS STUDIE SAMTLIGA



Figur 5a. Vid 43-års uppföljning av Alders studie från 1980 sågs ingen överlevnadsvinst för gruppen som fått bäckenbestrålning.

43-ÅRSUPPFÖLJNING ALDERS STUDIE 60 ÅR OCH YNGRE



Figur 5b. Kvinnor 60 år eller yngre vid behandling visade sämre överlevnad om de fått bäckenbestrålning.

ledes i enlighet med det svenska vårdprogrammet. Konsensus avseende den kirurgiska handläggningen av dessa patienter saknas dock i USA – något som framkom under diskussionen.

- **Kristina Lindemann** från Radiumhospitalet presenterade en 43-årsuppföljning på Alders studie från 1980 (abstrakt 5008). Patienterna (n=568) randomiserades postoperativt åren 1968 till

1974 till antingen vaginal radiumbrakyterapi följt av extern radioterapi mot bäckenet 40 Gy (n=288) alternativt enbart braky (n=280). Uppföljning i november 2011 visade att 45 (7,9 procent) av dessa patienter fortfarande levde. Man såg ingen skillnad i överlevnad eller recidivfri överlevnad mellan armarna (figur 5a).

Däremot sågs en försämrad överlevnad hos de kvinnor som var 60 år eller

yngre vid tidpunkten för behandling och som erhållit kombinationsbehandling, sannolikt på grund av den dubblade risken för sekundära maligniteter, vanligtast kolorektal och blåscancer (figur 5b).

Kommentarerna kring studien var att man var imponerad av denna närmast kompletta uppföljning och att resultaten visar hur viktigt det är med denna typ av studier för att följa upp vad som händer efteråt, även om den primära sjukdomen är botad.

- En studie utförd i samarbete mellan Toronto och Bergen presenterades vid ett Clinical Science Symposium (abstrakt 5010) där de letat efter molekyllära determinanter som korrelerar med effekt av mTOR-hämning i endometrie-cancer.

94 patienter inkluderades i tre olika kliniska studier med mTOR-hämmare (både temsirolimus och ridaforalimus) och analyserades avseende mutationer med OncoCarta Panel 1.0. Mutationsprofil kunde fås fram hos 73 av dessa patienter. En eller flera mutationer sågs hos 32 patienter (44 procent): mutation i PIK3CA hos 21 patienter (29 procent), i KRAS hos tio patienter (14 procent), i MET hos fyra patienter (5 procent) och lägre frekvenser i NRAS, AKT och EGFR.

Nio patienter (12 procent) hade mer än en mutation. Alla resultat verifierades med Sangersekvensering. Ingen korrelation mellan behandlingseffekt och mutationsprofil sågs i materialet i denna fina kohort trots att – som en deltagare kommenterade – tillräckligt många statistiska analyser gjordes för att hitta åtminstone en slumpmässig koppling.

- Övervikt och diabetes (DM) har tidigare kopplats till ökad recidivfrekvens och sämre överlevnad vid endometrie-cancer (EC). I en studie från Chapel-Hill i North Carolina (abstrakt 5009) hade man retrospektivt undersökt alla institutets grad 3 EC med DM åren 2005 till 2010 (55 patienter av totalt 329).

Man fann, efter justering för BMI, myometri-invasion, stadium, histologi, adjuvant behandling och icke-metformin behandling av DM att användning av metformin var signifikant associerad med lägre risk för recidiv (HR 0,06; 95% CI 0,01–0,40; $p < 0,004$) hos höggradig endometrie-cancer.

MUTATIONER I CERVIXCANCER

Gene	Sample	Reported
EGFR ^{1,2}	n=89 n=111	No mutations (exons 19 and 21) No mutations; 10.2% SCC had amplification
PIK3CA ^{3,4}	n=14 n=40	36% SCC mutations 70% amplification
KRAS ^{5,6}	n=47 n=258	6.3% mutations 0.7% SCC and 13.9% AC
HRAS/NRAS ⁷	n=9	No mutations; increased gene expression
STK11 (LKB1) ⁸	n=86	9% deletions and mutations
BRAF ^{5,6}	n=47 n=258	No mutations 0.0% SCC and 4.3% AC

¹Arias-Pulido H, *Int J Gynecol Cancer*, 2008; ²Iida K, *Br J Cancer*, 2011; ³Janku F, *PLoS One*, 2011; ⁴Bertelsen BI, *Int J Cancer*, 2006; ⁵Pappa KI, *Gynecol Oncol*, 2006; ⁶Kang S, *Gynecol Oncol*, 2007; ⁷Mammas IN, *Gynecol Oncol*, 2004; ⁸Wingo SN, *PLoS One*, 2009.

Tabell 2. Sammanställning av kartlagda mutationer i cervixcancer.

Metformin kan därmed ha en roll som adjuvant och/eller underhållsbehandling vid denna sjukdom. Metformins verkningsmekanism kan möjligen gå via påverkan på mTORs signalväg. Framtiden från utvisa huruvida metformin även skulle kunna ha effekt på EC även hos icke-diabetiker.

”Det gäller att hitta den prediktiva markör som ger svar på vilken subgrupp som kan dra nytta av PARP-hämmare.”

CERVIXCANCER

- Kan man ersätta cisplatin med karboplatin? Frågan har undersökts av en japansk grupp (abstrakt 5006). Studien, JCOG 0505, visade resultaten från en fas III-studie där man jämfört paklitaxel plus karboplatin (TC) med paklitaxel plus cisplatin (TP) i stadium IV B, alternativt persisterande eller recidiverande cervixcancer där behandlingen är palliativ. Då TC kan vara en mindre tox-

isk regim vad avser nefropati och neuropati och inte heller kräver inläggande vård, ville man därför jämföra detta mot vedertagen TP-behandling.

Studien var typ non-inferior där 253 patienter randomiserades mellan konventionell behandling taxol 135 mg/kvm som 24 timmars infusion och platinol 50 mg/kvm alternativt försöksarm taxol 175 mg/kvm och karboplatin AUC 5. Max sex cykler gavs.

Primärt resultatmätt var total överlevnad. Sekundärt resultatmätt var progressionsfri överlevnad, toxicitet och andelen icke sjukhusbundna perioder. Detta sågs som ett surrogat för quality of life.

Av de 253 inkluderade patienter kunde 71 procent fullfölja behandlingen och erhöll sex cykler, lika i båda studiearmarna. Median uppföljningstid var 17,4 månader. Studien visade att paklitaxel/karboplatinregimen inte var sämre än kombinationen med cisplatin.

TC visade mindre toxicitet avseende febril neutropeni, men något ökad neuropati och myalgi. Andelen hospitaliseringar var 38 i TC-gruppen jämfört med 54 i TP-gruppen, $p = 0,0001$.

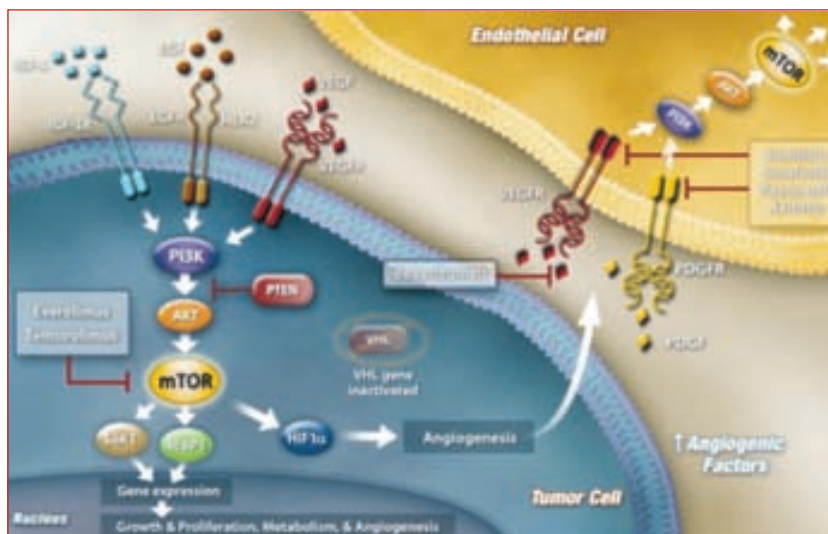
Man kunde i en subgruppsanalys till och med visa överlevnadsvinst med TC till tidigare platinumbehandlade patienter. Presentatören ansåg att dessa resultat gör att man kan rekommendera TC som den nya standardbehandlingen till denna grupp.

Vid efterföljande diskussion framkom reservationer mot denna slutsats. **Patricia Eifel** påpekade att det inte kunde anses säkerställt, då studien saknade validerade metoder för undersökning av QoL och påpekade att smärta och neuropati kan välla patienten stora bekymmer även utan behov av sjukhusvistelse. Därtill påpekades att subgruppsanalysen även visade tendens till sämre resultat för platinumaiva patienter och att studien inte var designad för att visa eventuell superioritet, vilket var en slutsats man ändå framfört.

Man kom dock fram till att TC-kombinationen kan vara ett fullgott alternativ, men att biverkningsprofilen noggrant skall diskuteras med patienten inför behandling.

- Sökandet efter molekylära förändringar som kan förutse terapivar vid cervixcancer presenterades av **Alexi Wright** och medarbetare, Dana-Farber Institute i Boston (abstrakt 5011), under ett Clinical Science Symposium. Han inledde med en sammanfattande bild av undersökta mutationer i cervixcancer (tabell 2). Samtidigt visades även vilka framsteg som gjorts i kliniska studier på cervixcancer i USA.

Presentatörens slutsats var att resultatet var magert och få framsteg har gjorts de senaste åren. Det man kom fram till i denna studie på 61 patienter var att adenocarcinom skiljer sig i mutationsprofil från skivepitelcancer och att detta kan indikera behov av olika terapeutiska angreppspunkter. Den viktigaste skillnaden var att man hos 9/25 patienter (36 procent) med skivepitelcancer fann aktiverande mutationer i EGFR, till skillnad från adenocarcinom där frekvensen var 0/31. Detta ger ju förhoppningen att det finns en subpopulation i den tidigare homogen behandlade cervixcancergruppen som skulle kunna dra nytta av EGFR-hämning.





Eva Munck-Wikland

Professor, överläkare
Öron-, Näs- och Halskliniken
Karolinska Universitetssjukhuset,
Stockholm

Huvud-halscancer

Mer är kanske inte alltid bättre

Årets ASCO var riktigt spännande: Mer är inte självklart bättre när det gäller behandling av lokalt avancerad huvud-halscancer. Två fas III-studier där induktionskemoterapi (IC) plus kemoradioterapi (CRT) jämfördes med endast CRT var inkonklusiva. Tillägg med EGFR-hämmare till CRT kan inte rekommenderas generellt men visade effekt vid behandling av recidiverande/metastaserande sjukdom i SPECTRUM-studien.

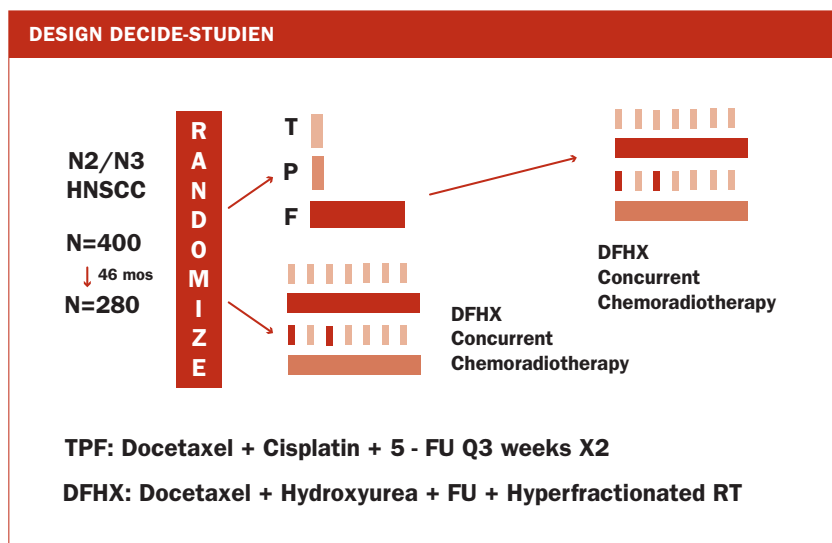
Vanligaste recidivlokaliseringen är lokoregional, men när lokoregional kontroll lyckas oftare blir fjärrmetastaser vanligare. Induktionskemoterapi har tidigare visat sig minska risken för fjärrmetastaser och tillägg med docetaxel har visat sig mer effektivt än endast cisplatin/5FU. Frågan är om tillägg med docetaxel innehållande induktion följt av kemoradioterapi skulle kunna vara mer effektiv än bara kemoradioterapi?

- Först ut var **Ezra Cohen** som redogjorde för resultaten av DeCIDE, en fas III-randomiserad studie med docetaxel, cisplatin, 5-fluorouracil, det vill säga TPF induktionskemoterapi följt av kemoradioterapi till patienter med N2/N3 lokalt avancerad skivepitelcancer i huvud- och halsregionen (SCCHN) (abstrakt 5500). Bakgrunden till studien är att induktionskemoterapi har visats kunna minska frekvensen fjärrmetastaser hos patienter med SCCHN men någon förbättrad total överlevnad har inte

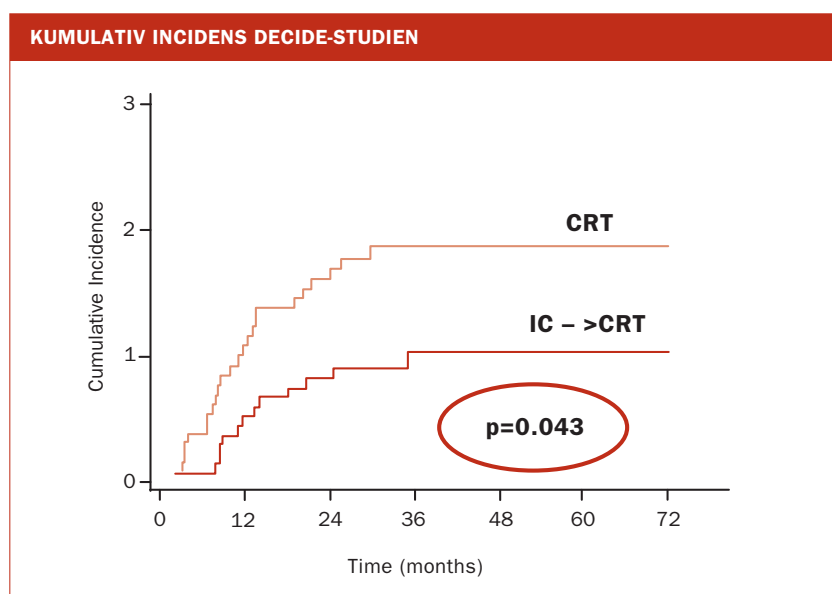
kunnat valideras, varför målet med denna studie var att studera om induktionskemoterapi följt av kemoradioterapi ger förbättrad överlevnad jämfört med enbart kemoradioterapi.

Patienterna randomiserades till antingen endast samtidig kemoradioterapi docetaxel, 5-FU, hydroxyurea och strålbehandling (1,5 Gy 2 ggr/d) eller två cykler induktionskemoterapi med docetaxel, cisplatin, 5-FU följt av samma kemoradioterapi som första armen (figur 1). Induktionskemoterapigruppen uppvisade signifikant lägre frekvens fjärrmetastaser (figur 2) men sjukdomsfri överlevnad och total överlevnad skilde sig inte mellan grupperna (figur 3).

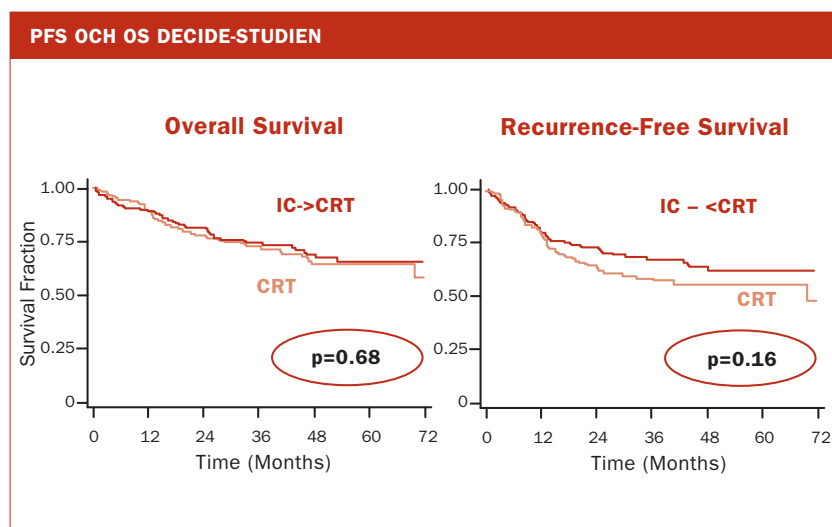
- Härfter redogjorde **Robert Haddad**, Dana-Farber Cancer Institute/Harvard Medical School, för resultaten från PARADIGM-studien, en fas III-studie som jämför sekventiell behandling med samtidig kemoradioterapi vid lokalt avancerad huvud-halscancer (HHC) (abstrakt 5501).



Figur 1. DeCIDE-schema. Efter Cohen et al.



Figur 2. Induktionskemoterapigruppen uppvisade signifikant lägre frekvens fjärrmetastaser. Efter Cohen et al.



Figur 3. Sjukdomsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS) visade ingen skillnad mellan grupperna i DeCIDE-studien. Efter Cohen et al.

Patienterna randomiseras till sekventiell behandling med induktionskemoterapi TPF x 3 följt av kemoradioterapi (A) eller accelererad boost kemoradioterapi med bolus cisplatin x 2 (B). Induktionskemoterapin följdes, beroende på svaret, på induktion, antingen, vid icke komplett remission, av veckovis docetaxel och accelererad boost radioterapi (A1) eller, vid komplett remission, veckovis docetaxel (A2). Både A1 och A2 fick accelererad boost radioterapi.

Undersökningen var planerad att omfatta 300 patienter men på grund av långsam rekrytering avslutades studien när 145 patienter inkluderats. Ingen skillnad i överlevnad sågs mellan grupperna. Treårsöverlevnaden var 73 procent i arm A och 78 procent i arm B vilket bedömdes som excellent.

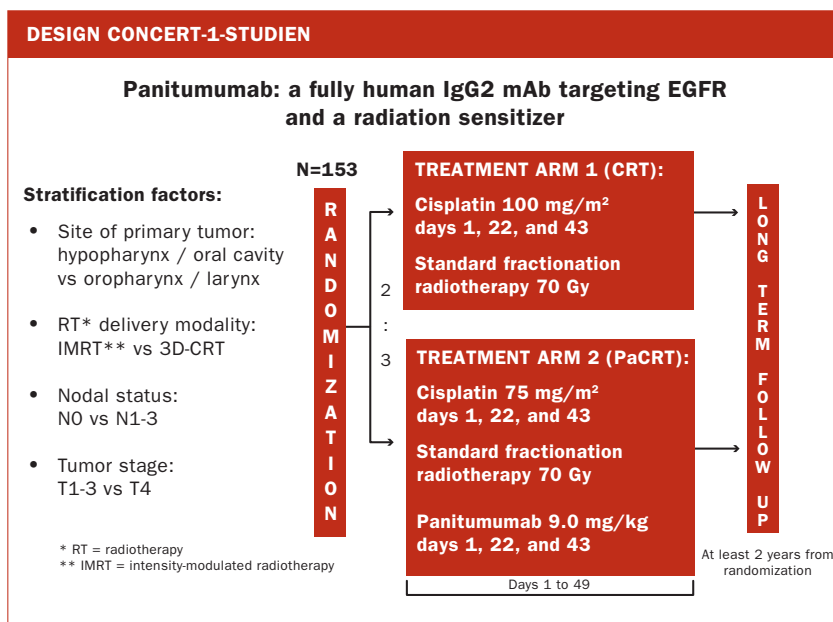
De båda studierna i abstrakterna 5500 och 5501 baserades på lägre antal patienter än planerat, 280 i stället för 400 respektive 145 i stället för 300 på grund av långsam rekrytering. Induktionsbehandling med TPF visade ökad toxicitet i bägge studierna och kontrollarmarna visade högre total överlevnad än förväntat. HPV-data förelåg tyvärr inte men bör beaktas i framtida studier av effekten av induktionsterapi.

TILLÄGG AV EGFR-HÄMMARE

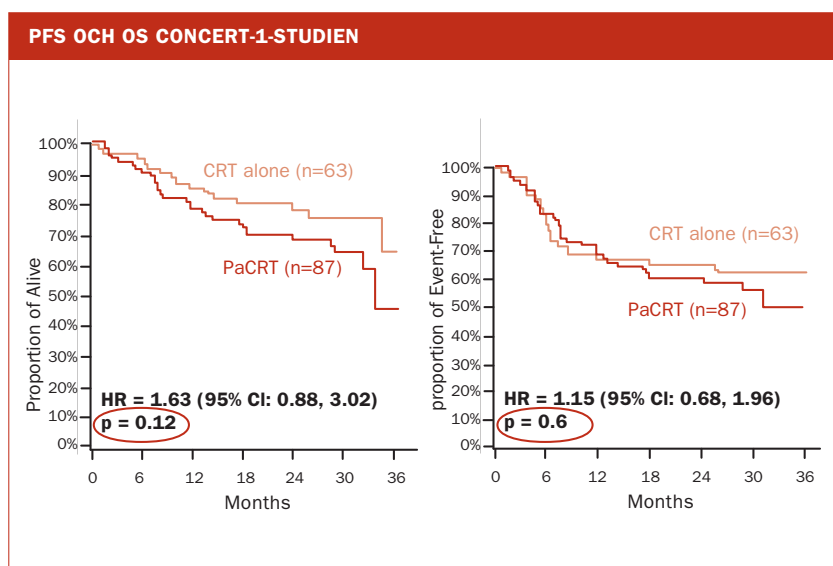
- Bonnars studie från 2010 har visat gynnsam effekt av tillägg av EGFR-hämmare till strålbehandling. Frågan är om EGFR-hämmare som tillägg även till kemoradioterapi visar effekt och till vilket pris av toxicitet?

En randomiserad fas II-studie (CONCERT-1) med kemoradioterapi (cisplatin 100 mg/kvm plus standardfraktionerad strålbehandling) (CRT) eller kemoradioterapi med panitumumab (pma = monoklonal antikropp mot EGFR 9,0 mg/kg, cisplatin 75 mg/kvm, 70 Gy) (Pa-CRT) till patienter med icke opererade lokalt avancerade skivepitelcancer i huvud- och halsregionen (abstrakt 5502) (figur 4) presenterades av Jordi Giral, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona.

153 patienter randomiserades 2:3 varför 63 patienter fick CRT och 87 fick PaCRT. Resultaten visade ingen signifikant skillnad i lokoregional kontroll, total överlevnad eller progressionsfri överlevnad efter två år (figur 5). Dessutom en icke signifikant skillnad i död på grund



Figur 4. CONCERT-1-studieschema. Efter Giralt et al.



Figur 5. Ingen signifikant skillnad i total överlevnad och sjukdomsfri överlevnad mellan grupperna i CONCERT-1-studien. Efter Giralt et al.

av sjukdomsprogress hos 22 procent av PaCRT-gruppen och 10 procent av CRT-gruppen.

99 patienter hade p16-analyserats (HPV). Inga signifikanta skillnader i resultat sågs mellan patienter med p16-positiva respektive negativa tumörer. Skillnader i grad 3-toxicitet mellan behandlingsarmarna var mest uttalad för mucositis (PaCRT 55 procent, CRT 24 procent), hudskador (PaCRT 28 procent, CRT 13 procent), dysfagi (PaCRT 40 procent, CRT 27 procent) och hudrash

(PaCRT 11 procent, CRT 0 procent).

Slutsatsen blev att tillägget med pmab till CRT visade ingen ökad antitumoral effekt men var associerad med ökad toxicitet. OBS, det bör dock beaktas att cisplatin dosen var lägre för patienterna i PaCRT-gruppen.

- Vidare presenterades en randomiserad fas II-studie där patienter med lokalt avancerad HNC erhölet antingen kemoterapi (cisplatin 100 mg/kvm + 70 Gy) eller samma behandling kombine-

rad med erlotinib (tyrosinkinashämmare) 150 mg/d (abstrakt 5503). Resultaten av de 204 randomiserade patienterna visade att progressionsfri överlevnad efter två respektive tre år var 71 procent och 63 procent för CRT-gruppen och 78 procent respektive 73 procent för CRT+erlotinibgruppen.

Erlotinib-gruppen hade mer rash och GI-problem men grupperna skiljde sig inte åt i övrigt vad gäller svårare biverkningar. Paul Harari som ledde diskussionen efter abstrakterna 5502 respektive 5503 ställde sig frågan om vi i framtiden kommer att kunna förbättra överlevnaden för HNC-patienter med tillägg av EGFR-hämmare?

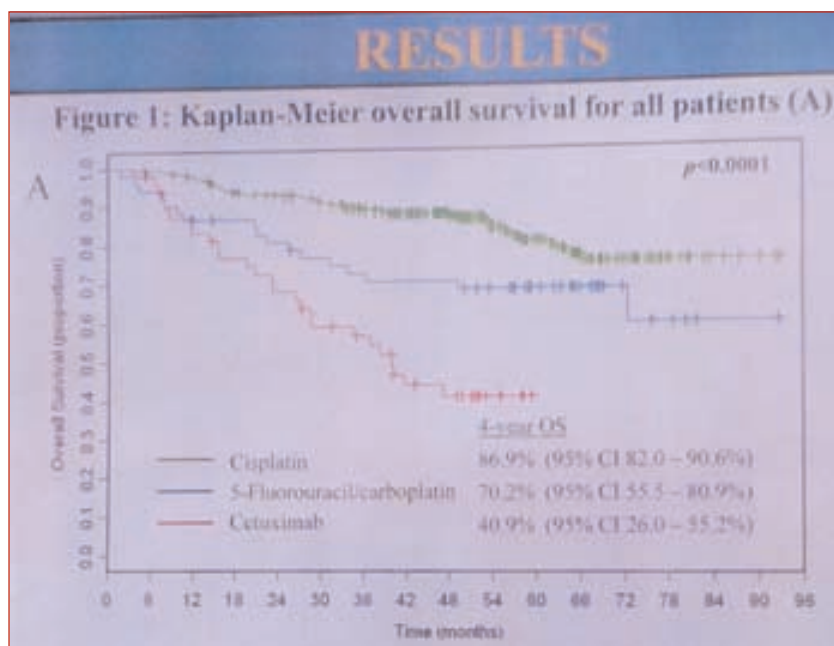
Han refererade även till Kian Angs studie RTOG 0522 (ASCO 2011) där det inte heller kunde påvisas någon signifikant skillnad i överlevnad med tillägg av EGFR-hämmare till cisplatin. Däremot visade Bonner 2010 en 10-procentig total överlevnadsvinst med EGFR-hämmare som tillägg till strålbehandling.

Paul Harari trodde helt klart att EGFR-hämmare har en plats men poängterade vikten av att HPV-data måste redovisas i varje ny prospektiv studie.

- SPECTRUM-studien, en global fas III-av studie, Vermorken et al (abstrakt 5504) tittade på säkerhet och effekt av panitumumab (pmab=EGFR hämmare) i HPV-positiva respektive HPV-negativa recidiverande/metastatiska HNSCC (head neck squamous cell carcinoma). 657 patienter hade randomiserats till antingen pmab plus platinumbaserad kemoterapi eller endast kemoterapi. Tumörer från 443 patienter, det vill säga 67 procent, var tillgängliga för HPV-analys.

Resultaten visade att kombinationen av panitumumab och kemoterapi gav förbättrad total överlevnad och progressionsfri överlevnad jämfört med enbart kemoterapi för patienter med HPV-negativa tumörer men inte för patienter med HPV-positiva tumörer.

OBS, här bör beaktas att HPV-status hade undersökts endast med p16-immunhistokemi, 72 procent av tumörerna var icke orofaryngeala (där p16-positivitet alls inte säkert speglar HPV-status) och att cut off för p16-positivitet satts vid 10 procent, vilket är alldeles för lågt varför resultaten är mycket osäkra.



Figur 6. Sämre överlevnad för cetuximabgruppen (C225) jämfört med 5FU/CBDCA- och CDDP-grupperna. Efter Quinn et al.

EGFR-HÄMMARE ISTÄLLET FÖR CHRT

- En förhoppning är att EGFR-hämmare som tillägg till strålbehandling skulle kunna ge mindre biverkningar jämfört med kombinationsbehandling med kemoterapi. **Maria Grazia Ghi** presenterade en poster där behandling med cetuximab/radioterapi (CET+RT) jämfördes med konkomitant kemoradioterapi (cCHT+RT) med eller utan induktionsterapi med docetaxel/cisplatin/5fluorouracil (TPF) (abstrakt 5513).

Primära resultatmätt var skillnad i total överlevnad mellan induktion och icke induktionsarmarna samt graden av toxicitet mellan cCHT+RT och CET+RT. Patienter med icke resektabel stadium 3-4, det vill säga lokalt avancerad huvud-halscancer randomiserades till en 2 x 2 faktoriell design, arm A1: cCHT+RT (två cykler med cisplatin/5FU), arm A2: CET+RTX, arm B1: tre cykler med TPF följda av cCHT+RT, arm B2: tre cykler med TPF följda av CET+RT. I februari 2012 var 387/413 patienter möjliga att evaluera med avseende på toxicitet. Ingen fördel för cetuximabarmen kunde ses.

- Från Memorial Sloan Kettering rapporterade vid postersessionen **Lauren Quinn Shapiro** om effekten av konkomitant cetuximab (C225) jämfört med 5-fluorouracil/karboplatin (5FU/CBDCA) eller cisplatin (CDDP) med intens-

modulerad radioterapi (IMRT) för lokalt avancerad huvud-halscancer (abstrakt 5537). En retrospektiv studie av patienter som behandlats med IMRT plus cetuximab (n=49) eller 5FU/CBDCA (n=52) eller högdos CDDP (n=259).

Resultaten visade, efter korrigering av oberoende riskfaktorer, att det inte var någon skillnad i total överlevnad eller lokoregionalt recidivfri överlevnad mellan grupperna 5FU/CBDCA och högdos CDDP medan däremot cetuximabgruppen uppvisade signifikant sämre såväl total som lokoregionalt recidivfri överlevnad.

OBS dock, att detta var en retrospektiv studie (figur 6).

- Vem har sagt att det ska vara lätt? Det är dags att ta epigenitiken på allvar, den som inte redan gjort det. Årets ASCO fick absolut en rivstart med den oslagbart informativa utbildningssessionen: "Från upptäckt till behandlingsalternativ i kliniska studier av huvud-halscancer." Sessionen inleddes med **David Sidransky** från Johns Hopkins Universitetet som underströk betydelsen av epigenetiska fenomen, till exempel DNA-metylering som är en viktig gentranskriptionsregulator.

Förändringar i DNA-metylering är vanlig i många tumörformer och vid tumörutveckling. Hypermetylering kan

undertrycka transkription av tumor suppressor genernas promotorregioner vilket leder till nedsläckning av gener. Även hypometylering har visats ha onkogenetisk betydelse.

Metylering uppträder tidigt, kan till exempel detekteras i saliv, och kan komma att ha betydelse för tidig diagnos av primärtumör eller recidiv. Metylering kan kvantifieras och nu används även specifika metyleringsmarkörer.

Sidransky drog slutsatsen att kombinera genetik med epigenetik är helt nödvändigt för att komma vidare i dag, i motsats till många andra cancerformer har identifiering av de vanligt förekommande mutationerna inte varit till stor hjälp för utveckling av behandlingen. Vi lär oss hela tiden mycket mer om huvudhalscancers biologi och börjar nu förstå just hur heterogen sjukdomen är när det kommer till molekylär profilering även inom gruppen HPV-positiva respektive HPV-negativa tumörer.

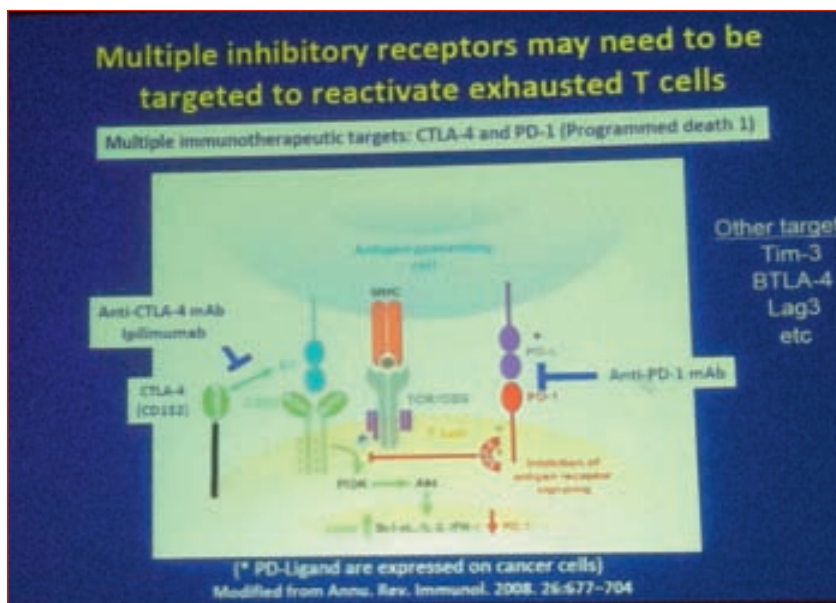
Det har varit en dramatisk expansion inom området av potentiella mål möjliga för behandling av dessa tumörer, men utmaningen att översätta dessa potentiella mål till kliniska resultat för patienterna kvarstår.

- Strålningssonkologen **Quynh-Thu Le** från Stanford talade om integrerade molekylära metoder i strålbehandling. Tidigare forskning har visat att hypoxi är en prognostisk faktor vid huvud-halscancer och olika strategier för hur tumörhypoxi kan angripas har prövats med varierad framgång. Karbongen och nikotinamid är ett sätt och studier visar att patienter med hypoxiska tumörer drar nytta av sådan behandling med undantag av patienter med p16-positiva tumörer.

Quynh-Thu Le föreslog andra metoder för att förstärka strålbehandlingens effektivitet, till exempel att angripa DNA-reparationssignalvägar och cellcykelregleringen samt bättre metoder att identifiera patienter som skulle dra nytta av kombinationsbehandling med målriktad terapi tillsammans med strålbehandling.

IMMUNOLOGI OCH CANCER

- Vid samma session höll Robert Ferris från Pittsburgh Cancer Institute en lysande presentation med titeln "Molekylära



Figur 7. Konvergens mellan målriktad terapi och immunterapi. Efter Ferris et al.

och immunologiska metoder för kirurgisk behandling.”. Han inledde med konstaterandet att historiskt sett är det väl ändå kirurgi som är den i särklass äldsta målriktade terapin (i alla fall är det vad han och kirurgkollegerna brukar säga till varandra).

Och nu föreslår han att vi med hjälp av robotkirurgi och tillvaratagande av tumörvävnad för analys ska öka vår kunskap om hur de tumörinfiltrerande lymfocyterna ska kunna reaktiveras. Lymfocyter är nödvändiga för tumörelimination men problemet är att de hämmas och/eller når utmattningsstadium av mikromiljön nära tumören, till exempel på grund av kronisk stimulering, och då inte klarar av sin uppgift att eliminera tumör.

Målet är att reaktivera utmattade T-celler och härigenom stödja till exempel monoklonala antikroppar. Hans ”spaning” var en konvergens mellan målriktad terapi och immunterapi (figur 7).

• **Sofia Lyford-Pike** från Johns Hopkins redovisade under kategorin muntliga presentationer ett högtintressant arbete om de immunreglerande molekylerna PD-1/PD-L1(B7-H1) och deras signalväg vid resistensutveckling. HPV-relaterad huvud-halscancer förknippas med ett starkt immunologiskt svar. Trots riklig lymfocytinfiltration (TILs) kvarstår cancer och växer.

Gruppen undersökte perifert blod och tumörinfiltrerande lymfocyter från patienter med HPV-relaterad skivepitelcancer i huvud- och halsregionen med avseende på PD-1-uttryck med flödescytometri och PD-L1-uttryck i tumörerna med immunhistokemisk metod. IFN-gammasekretion från PD-1-positiva och PD-1-negativa, CD8-positiva T-celler isolerade från tumörens mikromiljö av PD-L1-positiva och PD-L1-negativa HPV-relaterade huvud-halscancer undersöktes.

De fann att majoriteten av CD8-positiva TILs i HPV-relaterad huvud-halscancer uttrycker PD-1-kohämmande receptor. De noterade en tydlig association mellan uttrycket av liganden PD-L1 på tumörceller och tumörassocierade makrofager och närvaron av TILs. Membran-PD-L1-färgning på tumörcellerna och CD68-positiva antigenpresenterande celler var geografiskt lokaliserade till tumörkolvarna och låg intill T-cellernas infiltrationsfront.

Funktionsstudier visade att PD-1-be-roende T-cellshämning krävde PD-L1-uttryck i tumörens mikromiljö. De såg ett lokaliserat uttryck av PD-L1 i de djupa kryptorna på normala tonsiller, lokaliseringen för HPV-infektion och uppkomst av HPV-relaterad skivepitelcancer i huvud- och halsregionen.

Fyndet stödjer teorin att interaktionen mellan PD-1 och PD-L1 skapar ett

immunologiskt privilegierat område för initial virusinfektion och därefter utvecklad immunresistens när väl tumör etablerats och indikerar en rational för terapeutisk blockad av denna signalväg hos patienter med HPV-relaterad skivepitelcancer i huvud- och halsregionen.

EGFR-HÄMMARE OCH HPV+

• **Ezra Cohen** från Chicagos Universitet avslutade sessionen med att sammanfatta kunskapsläget om målriktad terapi vid huvud-halscancer. Han anförde att EGFR-hämmare har påvisad effekt men majoriteten av huvud-halscancerpatienter ansågs inte ha effekt av denna behandling. Cohen ansåg att det var osäkert huruvida patienter med HPV-positiva tumörer har nytta av behandling med EGFR-hämmare eller inte, möjligen innehåller de mutationer som gör dem refraktära mot denna behandling.

Ezra Cohen refererade till LF Chens arbete ”New strategies in head and neck cancer: Understanding resistance to EGFR inhibitors” (Clin Ca Res 16, 2489-2495, 2010). Trots att dessa tumörer uppvisar hög grad av EGFR-expression har monoterapi med EGFR-hämmare bara modest effekt. Möjliga orsaker till detta kan vara EGFR- och Ras-mutationer, epitelial-mesenchymal transition och aktivering av alternativa nedströms signalvägar.

Strategierna för att optimera behandlingen innebär inte bara identifiering av de patienter som förväntas svara på EGFR-hämmare utan också att kombinera terapier för att angripa nätverket av signalvägar involverade i tumörtillväxt, invasion, angiogenes och metastasering.

• ”Patienter med HPV-positiva orofarynx-tumörer – förmedlandet av diagnos till familjen och behandlingsmöjligheter” var titeln på sista dagens utbildningssession. William Westra från Johns Hopkins inledde och hade bra metodologiska synpunkter på när vi kan lita på att p16-immunhistokemisk analys speglar HPV-positivitet i tumören.

Det är viktigt att beakta att övriga, det vill säga icke tonsill/tungbas HNC-sites har mycket låg andel HPV-positiva tumörer och p16-positivitet här *inte* kan antas spegla närvaro av HPV. (Se även abstrakt 5504). Vidare bör krävas ett diffust infärgningsmönster i över 70

procent av orofaryngeala tumörceller för att tumören förväntas vara HPV-positiv.

- **Maura Gillison** från Ohio State University talade om HPV-överföring med fokus på implikationer för sexuell partner. Maura Gillison underströk hur otroligt vanligt förekommande asymtomatisk genital HPV-infektion är i befolkningen, hos kvinnor i storleksordningen 42,5 procent (specifikt HPV16 5,0 procent) och hos män 66,8 procent (HPV16 7,6 procent). Även hos personer som bara haft en sexpartner ses höga prevalenssiffror för HPV.

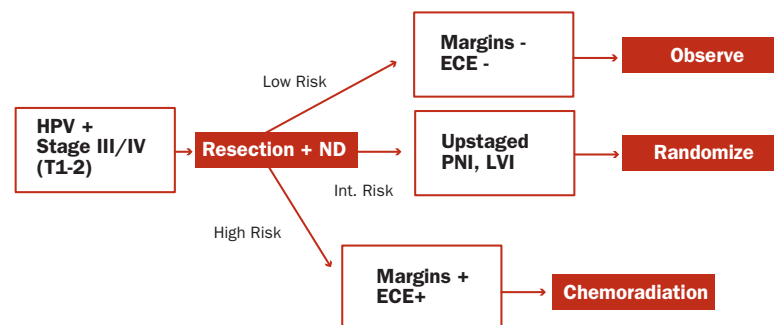
Överföringsgraden är mycket hög, det är 40-procentig risk att infektion överförs vid en sexuell kontakt. I 90 procent av fallen klaras infektionen av inom två år. När det gäller prevalensen asymtomatisk oral HPV-infektion är även den relativt hög för män (10,1 procent för valfri HPV, 5,9 procent för högrisk HPV och 1,6 procent för HPV 16). Motsvarande siffror för kvinnor är 3,6 procent, 1,5 procent och 0,3 procent.

Det föreligger en stark korrelation mellan sexuellt beteende och HPV-infektion men överföring kan helt klart ske även vid oral-oral kontakt, det vill säga kyssar. Risken för orofaryngeal cancer ökar med tidig sexdebut, många sexpartner och oralsex, men den absoluta risken att utveckla orofaryngeal cancer är ändå liten med tanke på att 13,7 miljoner människor i USA har oral HPV-infektion, 2,1 miljoner har oral HPV16-infektion men endast 10 500 insjuknar årligen i HPV-positiv orofaryngeal cancer.

- **David Brizel** från Duke University Medical Center avslutade sessionen och föreslog att tidiga stadier, det vill säga stadium 1 och 2 orofarynxcancer bör behandlas med *en* behandlingsmodalitet, det vill säga antingen kirurgi eller strålbehandling. David Brizels spaning var att de nu framväxande kirurgiska teknikerna, till exempel transoral robotkirurgi och laserkirurgi, i ökande grad kommer att inkorporeras i kliniska studier, särskilt där vi strävar efter möjlig nedtrappning av behandlingen.

Kirurgin omfattar resektion av primärtumörområdet och vanligtvis ipsilateral halslymfkörtelutrymning. Transoral robotkirurgi och laserkirurgi har

DESIGN NCI:S KOMMANDE STUDIE TONSILLCANCER



Figur 8. NCI:s planerade studie för patienter med tonsillcancer. Efter Brizet et al.

bägge lett till påtaglig reduktion av funktionell morbiditet hos dessa patienter och postoperativ strålbehandling ska bara ges om histopatologin visar perineural växt, positiva marginaler, multipla lymfkörtelmetastaser eller extrakapsulär växt.

Primär strålbehandling föredras oftast för tungbascancer eller om tonsilltumören engagerar mjuka gommen nära medellinjen, vilka bägge uppvisar ökad risk för bilateral metastasering och nödvändiggör bilateral strålbehandling, vilket får anses lindrigare än bilateral halslymfkörtelutrymning.

Tillägg med kemoterapi till strålbehandling ökar behandlingseffektiviteten men till priset av ökad toxicitet.

Andelen patienter med svåra senbiverkningar som cervikal fibros, tandproblem, neuropati ökar med ungefär 50 procent (Denis F et al. Int J Radiol Oncol Biol Phys 55:93-98, 2003). Andra studier har visat ytterligare biverkningsproblem vid såväl induktionskemo som konkomitant kemo som tillägg till strålbehandling. (Bentzen SM, Trotti A. J Clin Oncol 25:4096-4103, 2007).

Problemet med sekventiell kemoradioterapi, det vill säga induktionskemoterapi följt av kemoradioterapi är att en betydande del av patienterna inte förmår fullfölja behandlingen. (Posner MR et al. NEJM 357:1705-1715, 2007; Vermorken JB et al. NEJM 357:1695-1704, 2007).

På grund av den anmärkningsvärt goda prognosen för patienter med HPV-positiva tumörer, särskilt för icke rökare,

har initiativ tagits för att i prospektivt randomiserade studier undersöka möjligheten av att reducera behandlingen för dessa patienter.

RTOG driver nu en fas III-studie där patienter med lokoregionalt avancerad HPV-positiv tumör (p16-positiv med immunhistokemi) stratifieras med avseende på T-stadium, N-stadium och rökning och randomiseras till antingen två kurer cisplatin eller veckovis cetuximab. Bägge armar erhåller IMRT strålbehandling 70 Gy på sex veckor.

National Cancer Institute (NCI) huvud-halscancer-styrgrupp planerar en studie där patienter med tonsillcancer stadium I-IIb kommer att behandlas med kirurgi primärt och lågriskpatienterna efter kirurgi kommer att följas. Högriskpatienterna kommer att få postoperativ strålbehandling med cisplatin, och intermediärriskgruppen blir fas II-randomiserade mellan lägre respektive högre postoperativ strålbehandling (figur 8).

Livskvalitet kommer att evalueras och tumörbiopsier lagras. David Brizel poängterade att strategier för såväl de-eskalering som eskalering av behandling endast får ske inom ramen för rigoröst designade kliniska studier.

- **Jill Gilbert** från Vanderbilt Ingram Cancer Center talade om vikten av att studera patienternas livskvalitet efter behandling. Huvud-halscancer uppträder i dag oftare hos yngre patienter (HPV) och behandlande läkare måste hjälpa till

att förbättra långtidsöverlevnads livskvalitet, det vill säga särskilt seneffekterna av behandlingen. Våra kliniska studier måste seriöst beakta och redovisa dessa frågor om vi ska se någon förbättring.

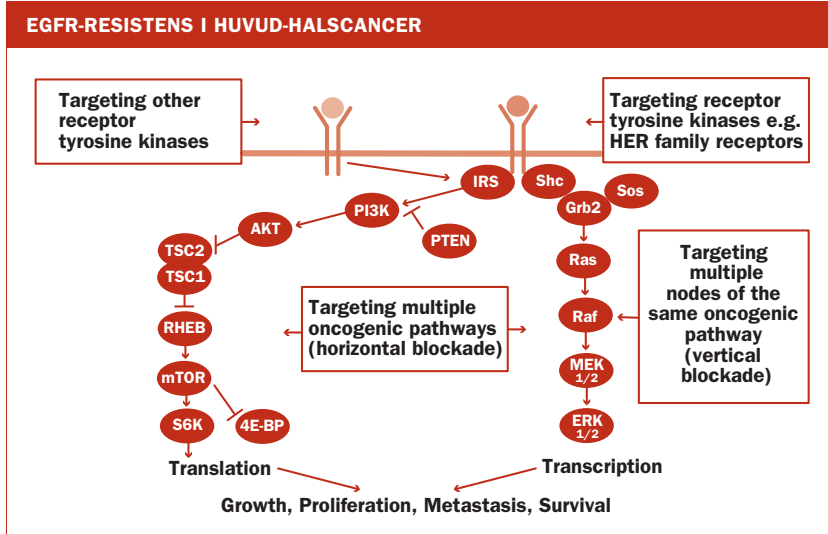
- Mötets sista utbildningssession med titeln "Att omsätta biologiska upptäckter till kliniska studier" inleddes av **Christine Chung** från Johns Hopkins. Sekvensering av det humana genomet var klart år 2001 och flera cancer genom finns nu sekvenserade, bland annat skivepitelcancer i huvud- och halsregionen år 2011. Även om DNA-sekvenseringsdata visar ett komplext genom med talrika mutationer är den biologiska interaktionen och kliniska betydelsen av de genetiska avvikelserna till stor del okända.

Genom- och proteomanalys av tumörer, bortom sekvensering, kan potentiellt sett accelerera identifieringen av biomarkörer för att förbättra biologidrivna klassifikation av tumörer för prognos och patientselektion för speciell terapi.

- **Lisa Licitra**, Istituto Nazionale dei Tumori, Milano talade om "Prognostiska och prediktiva biomarkörer i HNC-kliniska studier" och föreslog fortsatta studier av till exempel Bcl-2. P53 har visat sig vara en bra prediktiv markör för svar på strålbehandling. Patienter med icke fungerande p53 har visat komplett remission i väsentligt lägre grad (14 procent) än patienter med fungerande p53-funktion (86 procent).

Vidare refererade Licitra till Kian Angs studie i NEJM 2010 där han visade hur HPV/p16-positivitet och rökning var viktiga oberoende prognostiska faktorer och hur han bedömde att det biologiska beteendet hos HPV-positiva tumörer (god prognos) kan ändras på grund av samtidig rökning (sämre prognos).

- **Lillian Siu** från Princess Margaret Hospital, Toronto, väckte frågan "Vilka är de viktiga tidiga fas-studierna inom skivepitelcancer i huvud- och halsregionen (SCCHN)?" Terapeutiska framsteg inom SCCHN uppnås genom förbättrad lokoregional och/eller fjärrkontroll, liksom även reduktion av behandlingsrelaterad morbiditet, särskilt långtidsbiverkningar som påverkar normal organfunktion och livskvalitet. Nya tekniska inno-



Figur 9. Möjliga mål för precisionsbaserade terapeutiska regimer. Efter Siu et al.

vationer som transoral robotkirurgi och, inom strålbehandling, till exempel proton- och karbonjonterapi frambringar förväntningar på lika eller bättre behandlingsresultat med möjlighet att minimera skador på normalvävnad.

Vetenskapliga insikter i den systemiska behandlingen av SCCHN som till exempel metoder att bemästra EGFR-resistens kan möjliggöra mer effektiva molekylära målriktade behandlingar. Ett övergripande tema är att leverera precisionsbaserade terapeutiska regimer ur såväl tekniska som vetenskapliga perspektiv. Rigorösa kliniska studieutvärderingar är nödvändiga för att definiera regimernas roll i klinisk vardag.

Intressanta mål är till exempel:

1. p53 – Wee-1-inhibition, (MK-1775)
2. RAS-aktivering – reovirus
3. EGFR-hämmarresistens – Pan-Her-blockad, Her3 EGFR-blockad (figur 9).

- **Rusana Simonoska** från Karolinska universitetssjukhuset/Karolinska institutet rapporterade uppföljning på ett konsekutivt material av gingivalcancer, 156 patienter, från perioden 2000 till 2010. Femårsöverlevnaden var 24 procent. Tjugo procent av patienterna som opererades med staging neck, det vill säga kliniska N0, uppvisade ockult metastasering och nästan 30 procent av patienterna hade uppvisat premaligna lesioner i munhålan före cancerdiagnos.

HUVUDHALSCANCER PÅ ASCO 2012

- Två fas III-studier, DeCIDE och PARADIGM, visade att tillägg med TPF induktionskemoterapi inte förbättrade överlevnaden jämfört med endast kemoradioterapi. Dock ökade toxiciteten.

- DeCIDE visade att induktionskemoterapi minskade kumulativa incidensen av fjärrmetastaser men utan att påverka överlevnaden.

- Tillägg med EGFR-hämmare till cisplatin plus strålbehandling, CONCERT-1, förbättrade inte svar på behandling eller överlevnad. Dock ökade toxiciteten.

- Tillägg med EGFR-hämmare kan ha effekt vid behandling av en subgrupp av patienter med recidiv/metastaserande sjukdom, SPECTRUM.

- Prevalensen HPV är mycket hög såväl genitalt som oralt men incidensen orofaryngeal cancer är förhållandevis låg. Det krävs ytterligare någon/några faktorer för cancerutveckling.

- Vi kommer att få höra mer om såväl epigenetik som immunologi och huvud-halscancer framöver.



JEVTANA[®] (cabazitaxel)

Längre liv för patienter med mHRPC^I



SANOFI ONCOLOGY 

Jevtana[®] (cabazitaxel), Rx, EF, L01CD04, cytostatikum som ges intravenöst. Indikation: Jevtana[®] i kombination med prednison eller prednisolon är indicerat för behandling av patienter med hormonrefraktär metastaserande prostatacancer som tidigare behandlats med docetaxelinnehållande behandling. **Dosering:** Den rekommenderade dosen av Jevtana[®] är 25 mg/m² administrerat som en 1-timmars intravenös infusion var tredje vecka i kombination med oralt givet prednison eller prednisolon 10 mg dagligen under hela behandlingen. **Styrkor och förpackningar:** Jevtana[®] 60 mg koncentrat och vätska till infusionsvätska, lösning. **För varnings- och försiktighetsföreskrifter** samt ytterligare information se www.fass.se **Datum för senaste översyn av SPC:** 111024. Vid frågor om våra läkemedel kontakta: infoavd@sanofi.com

Referens: 1. SPC Jevtana[®] (cabazitaxel) 111024

SE-CAB-12-05-01

*Mikael Eriksson*

Docent, överläkare
Onkologiska kliniken
Skånes Universitetssjukhus,
Lund

Sarkom – en missförstådd sjukdomsgrupp

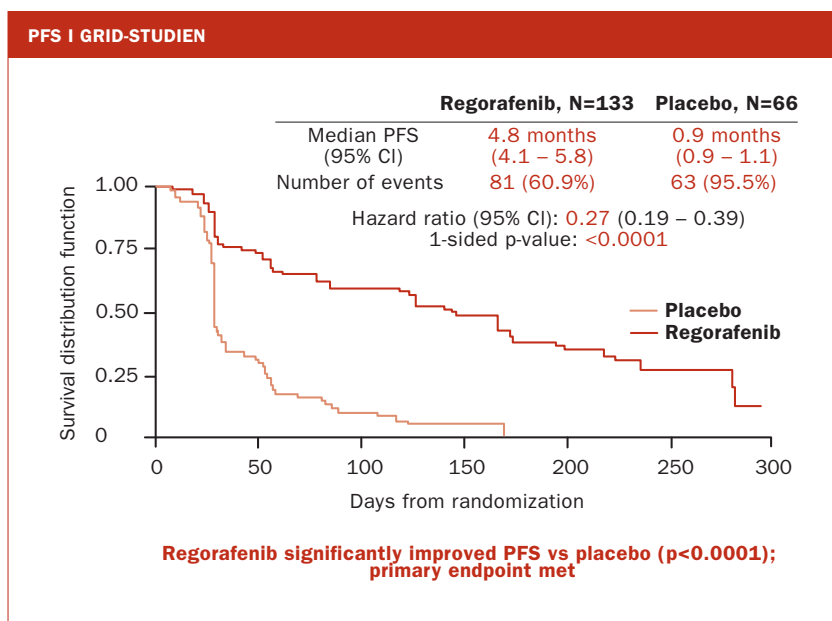
Genom sin sällsynthet och heterogena kliniska presentation missförstås många fall av sarkom vilket leder till försenad diagnos och behandling, ett fenomen som alla sarkom-verksamma läkare ofta blir smärtsamt påmind om. I Torino har en studiegrupp funnit att det finns en statistiskt signifikant skillnad mellan de som försenas med mindre än tre månader jämfört med längre tid. GIST avhandlades i något färre abstrakter på ASCO 2012 än under de senaste åren, men flera av dessa var av stort intresse. Övriga mjukdelssarkom dominerade som vanligt totalt, medan skelettsarkom bjöd på ett mindre utbud, där överraskande mycket i år berörde kondrosarkom.

• Vid årets ASCO presenterades en studie från Torino där man velat undersöka om en försenad diagnos och behandling av sarkom får konsekvenser för prognosen (abstrakt 10055). De fann en statistiskt signifikant och skrämmande skillnad i medianöverlevnad om förseningen var mindre än tre månader jämfört med längre tid, 190 månader mot 90 månader ($p=0,007$). Närmare analys visade att 75 procent av förseningen tycktes bero på patientens egen fördröjning jämte fördröjning i primärvård och på mindre sjukhus, medan 25 procent berodde på organisatoriska problem vid sarkomcentren. Detta tyder på att information, undervisning och organisatoriska förbättringar kan vara minst lika viktigt som nya behandlingsmöjligheter för att förbättra sarkompatienternas prognos.

GIST

• Två av de nyare tyrosinkinashämmarna, regorafenib och masitinib, tilldrog sig särskilt intresse med färiska resultat från randomiserade studier. Således presenterades GRID, en randomiserad fas III-studie där patienter som progredierat trots tidigare behandling med minst imatinib och sunitinib fick behandling med regorafenib eller placebo, som late breaking abstract (abstrakt LBA10008).

Inte överraskande var det en starkt signifikant fördel för regorafenib för det primära resultatmåttet progressionsfri överlevnad ($p<0,0001$), men man frågar sig om det egentligen är etiskt med en kontrollarm med placebo till patienter i progressiv fas av GIST, det är ju känt att detta leder till snabb progress hos nästan alla patienter. Median progressionsfri



Figur 1. Avseende progressionsfri överlevnad (PFS) är regorafenib signifikant bättre än placebo. PFS för placebo vid avancerad GIST som väntat mycket kort. Efter Demetri et al.

överlevnad för regorafenib var 4,8 månader, vilket var något sämre än i tidigare fas II-studie (figur 1).

Huvudsakliga biverkningar var hypertoni och hand-fotsyndrom. Det är svårt att säga vilken roll regorafenib kommer att få i framtiden, men vi kan sannolikt få glädje av flera av de tyrosinkinashämmarna som testas nu, antingen i tredje linjen eller tidigare.

Detta gäller till exempel kanske också pazopanib, som just nu testas i en SSG-studie i alla nordiska länder.

- Masitinib, en fransk tyrosinkinashämmare med högre in vitro-aktivitet och -selektivitet än imatinib mot GIST, har jämförts i en randomiserad fas II-studie mot sunitinib hos patienter som sviktat på imatinib (abstrakt 10007). Med 44 inkluderade patienter (23 med masitinib, 21 med sunitinib) sågs efter en medianuppföljning på 14 månader ingen skillnad för det primära resultatmålet progressionsfri överlevnad, 3,9 jämfört med 3,8 månader, men färre allvarliga biverkningar sågs med masitinib, 17 procent jämfört med 52 procent.

Av de patienter som sviktade på masitinib fick 88 procent sunitinib i tredje linjen, medan överkorsning i andra riktningen inte var möjlig. Med denna design sågs en klart bättre total överlevnad

för patienter som randomiserats till masitinib; efter 18 månader 79 procent jämfört med 20 procent, efter 24 månader 53 procent jämfört med 0 procent.

- Masitinib har även givits i första linjens behandling i en fransk fas II-studie vars femårsuppföljning också presenterades vid årets möte (abstrakt 10089). Totalt 30 patienter var inkluderade och efter en medianuppföljning på 65 månader hade ännu inte medianöverlevnad uppnåtts; 61,5 procent levde efter fem år.

Av patienter med exon 11-mutation levde 8/9 (89 procent), med en patient avliden i kirurgisk komplikation. Median progressionsfri överlevnad var 41 månader. Resultaten bedöms som uppmuntrande och har lett till en randomiserad jämförelse mellan masitinib och imatinib i första linjen som nu pågår (abstrakt LTP10102), och som presenterades i en ny kategori vid ASCO för "trials in progress" – måhända en sorts "trailer" för kommande ASCO-möten.

- I första linjens behandling har också en sedan tidigare känd tyrosinkinashämmare, dasatinib (godkänd vid KML), testats i första linjen vid avancerad GIST av den schweiziska SAKK-gruppen (abstrakt 10033). Man har använt FDG-PET för att bedöma respons

efter en månads behandling, och man fann att 67 procent uppnått antingen komplett respons (13 patienter) eller partiell respons (16 patienter) enligt PET. Median progressionsfri överlevnad var elva månader, och medianöverlevnad har inte nåtts. Problemet med denna tyrosinkinashämmare är en hög toxicitet; totalt 43 procent upplevde grad 3-4-biverkningar, och för 28 procent behövde man göra uppehåll eller reducera dosen.

- Givetvis förekom också som vanligt en del rapporter om imatinib. Från den franska studien BRF14 där man randomiserat patienter med avancerad GIST och stabil respons på imatinib mellan avbrott och fortsatt behandling och som tidigare avrapporterats efter randomiseringar gjorda efter ett, tre och fem års behandlingstid, kom det nu nya data.

Studien har tidigare visat att avbrott är förenat med snabba recidiv, vilka ofta kan bromsas efter återinsatt imatinib. Nu hade man närmare analyserat grupperna som randomiserats till avbrott i behandlingen, och i synnerhet karaktäristika för de som ännu inte recidiverat (abstrakt 10095).

Av totalt 71 patienter randomiserade till avbrott (efter ett, tre eller fem år) har elva inte progredierat, men tre av dessa hade trots randomiseringen vägrat sluta med imatinib (!) och av övriga var det bara en som hade residualtumör vid randomiseringen och inte opererats till komplett remission.

- En tysk fas II-multicenterstudie (APOLLON) undersökte neoadjuvant behandling med imatinib hos patienter med muterad lokalt avancerad men inte metastaserande GIST som bedömdes potentiellt resektabel, alltså en princip som de flesta sarkomcenter i dag tillämpar.

Av 41 patienter som behandlats på detta vis, där endast ett mindre antal fick postoperativ adjuvant behandling, var 85 procent progressionsfria efter tre år, och de uppgav att de fått en signifikant storleksminskning efter förbehandlingen (abstrakt 10031).

- Att genomföra kirurgisk cytoreduktion i avancerade fall av GIST före start av imatinib gav däremot ingen förbättring av progressionsfri överlevnad i en sydkoreansk studie (abstrakt 10093).

- På den experimentella sidan presenterades nästan inget av intresse i år, men en belgisk studie hade undersökt effekten av en PI3K-hämmare (NVP-BEZ235) som singeldrog och i kombination med imatinib i GIST xenograft (abstrakt 10030). PI3K är en signalväg som anses avgörande för GIST-proliferation och tumöröverlevnad.

En komplett hämning av signalvägen sågs endast vid kombinationen med imatinib, och i dessa fall sågs också en långvarigt kvarstående hämning av tumörtillväxten även efter avbruten behandling, vilket sällan är fallet vid behandling med enbart imatinib. Resultatet är spännande och kommer säkert att leda till framtida kliniska studier.

"Vid årets ASCO presenterades en studie från Torino där man velat undersöka om en försenad diagnos och behandling av sarkom får konsekvenser för prognosen."

- En sydkoreansk grupp har studerat farmakokinetik vid eskalerade doser av imatinib (mer än 400 mg/d) och korrelerat plasmakoncentrationen med effekt och toxicitet (abstrakt 10085). Man fann ingen korrelation med respons eller överlevnad, men avseende toxicitet sågs samband med procentuell förändring av koncentrationen, snarare än med det absoluta värdet.

- Ett par arbeten med intressant prognostisk information noterades. Den ovan nämnda franska BRF14-studien är nu analyserad avseende kliniska prognosfaktorer, och man fann att högre progressionsfri överlevnad var korrelerat med låg tumörvolym, WHO PS 0, kvinnligt kön och CD34-positivitet på tumörcellerna (abstrakt 10092). Bättre totalöverlevnad predikterades av kvinnligt kön, WHO PS 0 och trombocyter lägre än 400.

- En engelsk studie hade utgått från tidigare observation om att storleken av röda blodkroppar mätt som MCV (medellösvolym) och MCHC (hemoglobin-

massakoncentration) tycks öka vid behandling med imatinib vilket indikerar KIT-signaler i benmärgen. Ökning av dessa parametrar efter tre månaders behandling hade nu korrelerats med progressionsfri överlevnad (abstrakt 10086). I ett material som omfattade 130 patienter gav en ökning av MCV över 10 procent en signifikant förlängd progressionsfri överlevnad (37 månader jämfört med 24 månader, $p=0,032$), en motsvarande svagare trend sågs för MCHC.

- I en nordamerikansk databas (reGISTry) har kliniska data från ett stort antal GIST-patienter registrerats, och en analys av 1 226 patienter presenterades med viss information av intresse (abstrakt

10088). Symtom ledde till diagnos hos 84 procent, resten var incidentella.

Beslut om primär handläggning fattades i lika stor omfattning av medicinska onkologer som av kirurger. Diagnosen ställdes genom endoskopisk biopsi hos 22 procent, genom perkutan biopsi hos 11 procent och i resten av fallen efter kirurgi. Vid diagnosen var 83 procent lokaliserade; för övriga fall förekom metastaser främst i levern (62 procent) och/eller peritoneum (36 procent). Mutationsanalys var endast genomförd hos 8 procent. Majoriteten av de lokaliserade fallen hade medelhög eller hög risk för återfall enligt gängse kriterier, och bedömdes som potentiella kandidater för adjuvant behandling.

- Franska sarkomgruppen hade särskilt studerat en serie av 110 fall med GIST i duodenum (abstrakt 10078), och funnit en relativt god prognos. Man rekommenderade om möjligt lokal resektion hellre än duodenopancreatektomi för att bevara optimal pankreasfunktion, om så behövdes efter preoperativ imatinibbehandling.

- Slutligen kan det vara värt att uppmärksamma problemen vid evaluering av levermetastaser vid GIST enligt kriterierna i RECIST 1.1, eftersom man där bara mäter längsta diametern, medan dessa förändringar ofta ändrar form under behandling (abstrakt 10091); detta problem bör uppmärksammas och eventuellt studeras vidare.

ÖVRIGA MJUKDELSSARKOM

- De experimentella studierna även vid övriga mjukdelssarkom var sparsamma i år, men några resultat är värda uppmärksamhet. Så kallade PARP-1-hämmare, en ny klass av potentiella tumörläkemedel, påverkar olika reparationsmekanismer för DNA, och skulle teoretiskt vara intressanta att kombinera med trabectedin för en möjlig synergistisk effekt.

Ett sådant läkemedel, olaparib, har därför i kombination med trabectedin testats på cellinjer som representerar olika histotyper av mjukdelssarkom i en italiensk studie (abstrakt 10066). Studien bekräftade en stark synergistisk hämning av kolonitillväxten i åtta av 13 testade cellinjer, ett fynd som kan ligga till grund för kliniska försök med denna kombination.

- En forskargrupp i Florida har intresserat sig för mekanismerna bakom dedifferentiering av liposarkom, en process som konverterar sjukdomen till en kliniskt mer aggressiv variant, men vars biologiska bakgrund är okänd. Man presenterade nu analys av genexpressionsprofilering av 20 slumpvis utvalda lipomatösa tumörer – tre atypiska, sex väl differentierade (WD) och elva dedifferentierade (DD) (abstrakt 10048).

Efter en uppföljning på 64 månader var sju avlidna varav sex med DD, vilket medförde statistiskt signifikant sämre överlevnad för denna grupp ($p<0,05$). Vid mikroarrayanalys fann man 188 gener med olika uttryck mellan WD- och DD-typerna, och nätverksanalys visade signifikant ($p<0,001$) olika reglering av den glukosaktiverade transkriptionsfaktorn ChREBP, en nyckelfaktor för lipogener.

Enligt författarna skulle de olika genexpressionsmönstren kunna vara till hjälp för att identifiera lipomatösa tumörer med potentiell risk för progress till

DD, och dessutom möjligen ange en angreppspunkt för målriktad behandling av dessa svårbehandlade tumörer.

- En annan angreppspunkt vid liposarkom är CDK4, en gen som kodar för ett protein inom serin/treoninkinasgruppen, och som är amplifierad i cirka 90 procent av WD/DD-liposarkomen. Baserat på mycket lovande resultat från en fas I-studie har en fas II-studie nu genomförts vid Memorial Sloan-Kettering (abstrakt 10002). Inkluderade patienter i denna studie hade avancerade WD/DD-liposarkom som progredierat under minst en cytostatikaregim och där FISH påvisade CDK4-amplifiering; dessutom skulle de ha expression av retinoblastomprotein vid immunhistokemi.

Den selektiva CDK4/CDK6-hämmaren PD0332991 gavs peroralt under 14 dagar i 21-dagars cykler. Totalt 29 patienter togs in i studien och 27 var utvärderingsbara för det primära resultatmålet progressionsfri överlevnad efter tolv veckor, vilket visades uppfyllas hos 70 procent av patienterna; median progressionsfri överlevnad var 18 veckor vilket betraktas som mycket uppmuntrande för denna patientgrupp. En randomiserad fas III-studie planeras.

- Vid förra årets ASCO presenterades flera randomiserade studier inom sarkomfältet, och i år framlades kompletterande data för en slutlig analys av totalöverlevnad för två av dessa. SUCCEED-studien, som för ett år sedan demonstrerade en statistiskt signifikant ökning av progressionsfri överlevnad från 14,6 till 17,7 veckor av mTOR-hämmaren ridafolimus som underhållsbehandling för patienter som uppnått respons eller stabil sjukdom efter kemoterapi av avancerade mjukdelssarkom, visade nu en icke signifikant vinst rörande överlevnad, 93 veckor mot 83 veckor för placebo ($p=0,23$) (abstrakt 10010). Denna studie indikerar att mTOR-hämmare sannolikt bör användas i ett annat läge vid sarkom än som underhållsbehandling.

- Ett godkännande är däremot på väg för pazopanib vid mjukdelssarkom baserat på de resultat av PALETTE-studien som också presenterades i fjol, och som visade en förlängd progressionsfri över-

levnad från sju till 20 veckor jämfört med placebo. Med tanke på att 63 procent av placebopatienterna och 49 procent av de som fått pazopanib fick annan systemisk behandling efter progress under studien är det inte så underligt att man inte heller i denna studie kan påvisa någon statistiskt signifikant totalöverlevnad vid årets presentation; medianöverlevnad 12,5 månader för pazopanib, 10,7 månader för placebo (HR 0,86; 95% CI 0,67–1,1) (abstrakt 10009).

- En tyrosinkinashämmare med vissa likheter med pazopanib är sorafenib, som utan att vara godkänt vid någon sarkomindikation sedan flera år använts "off label" vid GIST och andra sarkom såväl i Sverige som på andra håll. Tre intressanta studier med sorafenib vid sarkom presenterades vid årets möte.

Två ovanliga entiteter med dålig cytostatikakänslighet behandlades med sorafenib av franska sarkomcenter i en fas II-studie; epiteloidea hemangioendoteliom (EHE) (15 patienter) och hemangio-pericytom/solitary fibrous tumor (5 patienter) (abstrakt 10020). Man fann en lovande progressionsfrihet hos 39 procent efter sex månader och hos 33 procent efter nio månader. Två partiella remissioner sågs vid EHE med duration av två respektive nio månader.

- I en studie från New York undersöktes effekten av sorafenib vid strålinducerade angiosarkom (AS) i bröstet med MYC- och FLT4(VEGFR-3)-amplifiering (abstrakt 10019). I en tidigare studie av sorafenib vid AS sågs en PR-frekvens av 14 procent, och genom att nu välja ut enbart strålinducerade angiosarkom som vanligen har ovan nämnda amplifiering, vilken bedöms som betydelsefull för neoangiogenes, ville man se om resultatet förbättrades ytterligare. Av nio evaluerbara patienter såg man komplett respons hos två, partiell respons hos en och stabil sjukdom hos fem, vilket medför klinisk nytta hos 89 procent. Sju patienter genomgick molekyllär analys, bland annat två av de tre som responderat; dessa uppvisade MYC och FLT4 co-amplifiering.

- Slutligen hade man i Seattle lagt till sorafenib till ett komplicerat neoadjuvant/adjutant protokoll med kemoradio-

terapi vid mjukdelssarkom och tyckt sig se bättre resultat än för patienter som tidigare behandlats på samma vis men utan sorafenib. Således hade ingen av 16 patienter recidiverat efter en medianuppföljning på 15 månader, men toxiciteten var betydande och 38 procent fick sårkomplikationer som krävde kirurgisk intervention, i ett fall amputation (abstrakt 10011).

- Kemoterapi av traditionellt slag berördes också i ett antal arbeten. Från Heidelberg presenterades erfarenheter av behandling av avancerade mjukdelssarkom med den vanliga regimen docetaxel plus gemcitabin där alla utom två av 34 patienter var förbehandlade med annan kemoterapi (abstrakt 10040). De flesta patienter fick sex cykler, och en utvärdering efter tre visade partiell respons hos två och stabil sjukdom hos ytterligare 22 patienter, det vill säga klinisk nytta sågs hos 70 procent, och progressionsfri överlevnad vid sex månader var 62 procent. Patienter som uppnådde minst stabil sjukdom hade en signifikant förlängd progressionsfri överlevnad och total överlevnad.

- Lovande resultat presenterades också från Israel med en liknande regim, gemcitabin plus paklitaxel (abstrakt 10034).

- En viktig rapport presenterades av franska sarkomgruppen rörande återinsättning av trabectedin efter ett behandlingsuppehåll som varit betingat av patientens önskemål eller av medicinska skäl (abstrakt 10062).

Totalt 49 patienter som återinsatts på trabectedin efter behandlingsuppehåll identifierades vid franska sarkomcenter, 40 av dessa var lipo- eller leiomyosarkom. Av dessa hade 41 två behandlingsperioder, sju hade tre perioder och en patient hade fyra. I detta selekterade material hade (givetvis) alla klinisk nytta av sin första period (en komplett respons, 15 partiell respons och 33 stabil sjukdom), men även av dem som fick en andra period efter en paus hade 67 procent klinisk nytta, och av dem som fick en tredje period sågs denna effekt hos 43 procent.

- Ifosfamid har länge varit en viktig drog vid mjukdelssarkom, och olika as-

pekter av dess användning dyker regelmässigt upp på sarkommöten. Synoviala sarkom (SS) tycks vara den histotyp som har allra bäst respons och detta kan med fördel utnyttjas genom högdos ifosfamid, även för patienter som fått standardbehandling med doxorubicin plus ifosfamid tidigare.

Resultat av denna strategi hos 34 patienter med synoviala sarkom vid Institut Gustave Roussy i Paris presenterades, och behandlingseffekten var god men inte överraskande (abstrakt 10044). Av 31 utvärderade patienter hade 15 partiell respons, 14 stabil sjukdom och bara två progressiv sjukdom.

- Mer överraskande var då de goda resultaten av 14 dagars poliklinisk långtidsinfusion av ifosfamid given vid Royal Marsden i London, där en retrospektiv genomgång nu framlades (abstrakt 10039). En majoritet av patienterna (18/29) hade dedifferentierade liposarkom (D-LPS), en relativt kemoresistent histotyp. Fyra partiella responser sågs, två vid D-LPS och två vid synoviala sarkom. Median total överlevnad var över ett år. Två av D-LPS-patienterna hade en kvarstående nytta i 15 respektive 16 månader. Neurotoxiciteten var emellertid påfallande.

- Även från Essen rapporterades goda resultat av "re-challenge" med ifosfamid (abstrakt 10046).

- Ifosfamid i kombination med såväl doxorubicin som cisplatin vid uterina leiomyosarkom gav lovande resultat, där tillägget av cisplatin höjde objektiv svarsfrekvens (ORR) från 10 till 30 procent, som man vanligen ser vid denna entitet för doxorubicin singel eller doxorubicin plus ifosfamid, till 47 procent (fyra komplett respons, 12 partiell respons); ytterligare 23 procent hade stabil sjukdom, och median progressionsfri överlevnad och total överlevnad var 10 respektive 27 månader (abstrakt 10098).

- Flera neoadjuvanta/adjuvanta strategier rymdes bland årets abstrakter. Spanska GEIS-gruppen presenterade data från en ovanlig variant av neoadjuvant behandling av lokaliserade högrisk mjukdelssarkom; högdos ifosfamid och samtidig strålbehandling (utan doxorubi-

cin) utan särskilt övertygande progressionsfri överlevnad på 58 procent efter två år (abstrakt 10052).

- I en randomiserad fas III-studie från EORTC-ESHO jämfördes neoadjuvant kemoterapi i fyra cykler med eller utan regional hypertermi, och värmebehandlingen medförde klart bättre preoperativ respons, 49 procent mot 27 procent (abstrakt 10054). Detta medförde också bättre sjukdomsfri och total överlevnad.

- Från Texas rapporterades en strategi man tillämpat på ett par kliniker sedan 20 år – några dagars radiosensiterande doxorubicin (30 mg per dag) följt av 27 Gy på tio dagar och därefter kirurgi (abstrakt 10037). Frekvensen lokalrecidiv var endast 5 procent medan lokala sårkomplikationer sågs hos 21 procent.

- Allra bäst resultat för neoadjuvant behandling presenterades från Boston där den gamla multidrogregimen MAID (mesna, doxorubicin, ifosfamid, dakarbazin) gavs omväxlande med radioterapi, och ytterligare radiokemoterapi lades till postoperativt (abstrakt 10058). Totalöverlevnad efter fem år var 86 procent, och den sjukdomsspecifika överlevnaden 89 procent.

- Några av de många subtyperna av sarkom var särskilt studerade. En retrospektiv genomgång av 197 patienter som behandlats för desmoplastisk småcellig rundcellstumör vid MD Anderson och Memorial Sloan Kettering underströk vikten av en multidisciplinär handläggning som utöver intensiv kemoterapi också måste inkludera lokala åtgärder för att förbättra långtidsöverlevnaden vilket man där varit framgångsrika med (abstrakt 10021). En lika ovanlig entitet är de så kallade PEComen (perivascular epitheloid cell) vilka drivs av mutationer i tuberoskleroskomplexgenen vilket leder till uppreglering av mTOR.

- På Royal Marsden i London har man använt mTOR-hämmarna sirolimus och temsirolimus, och man presenterade nu erfarenheter från sju patienter (abstrakt 10038). Av sex evaluerbara patienter uppnådde tre partiell respons och två stabil sjukdom; effekten var emellertid

ganska kortvarig och ytterligare behandlingsmöjligheter är angelägna.

- Pigmenterad villo-nodulär synovit (PVNS) är ett sällsynt tumoröst tillstånd som drabbar synovian hos unga vuxna och där kirurgi ibland kan vara mutilerande. Sjukdomen drivs av en t(1;2)-translokation som resulterar i en fusion mellan COL6A3 och M-CSF-generna. Eftersom nilotinib hämmar M-CSF-receptorn har denna tyrosinkinas-hämmare använts i en europeisk multicenter fas II-studie med 33 inkluderade patienter, och nu framlagda resultat är lovande med en tolv veckors progressionsfrihet på 86 procent; endast någon enstaka partiella responser har emellertid ännu noterats (abstrakt 10006).

- Flera rapporter vid årets möte påminde om värdet av metastaskirurgi vid sarkom. En subanalys från de franska PAL-SAR-studierna (som jämför dosintensifierad MAID med högdosbehandling med stamcellsstöd vid avancerade mjukdelssarkom) har undersökt värdet av metastaskirurgi i samband med första linjens kemoterapi (abstrakt 10035). Totalt 77 patienter (18 procent) av patienterna genomgick metastaskirurgi, och slutsatsen av analysen var att de patienter som efter genomförd behandling uppnått komplett respons, oavsett om det var med hjälp av metastaskirurgi eller inte, hade signifikant längre totalöverlevnad än de som inte uppnått komplett respons. Metastaskirurgi utan komplett respons gav däremot ingen överlevnadsvinst.

- Franska sarkomgruppen presenterade dessutom data från en retrospektiv analys av 243 patienter som hade en till fem metastaser vid diagnos eller uppkomna under sjukdomsförloppet, och där 69 procent genomgick metastaskirurgi (abstrakt 10042). Medianöverlevnad för hela gruppen var 51 månader, och multivariatanalys visade att genomförd metastaskirurgi jämte låg histologisk grad var det enda som oberoende förbättrade överlevnaden.

- En överlevnadsvinst för patienter som genomgått multipla pulmonella metastasektomier sågs också i en studie från Florida (abstrakt 10070).

- Radioterapi är sällan ett huvudämne vid sarkom, men ett par abstrakter behandlade också denna modalitet. Milano-gruppen hade retrospektivt undersökt resultatet av radioterapi vid hemangiopericytom/solitary fibrous tumor för 19 patienter med en ganska låg median stråldos av 42 Gy, varvid man fann 29 procent partiell respons och 65 procent stabil sjukdom (abstrakt 10065). Resultatet överraskade italienarna positivt, men jag blir inte överraskad!

- En länge debatterad fråga är huruvida pre- eller postoperativ strålbehandling gör någon nytta vid retroperitoneala sarkom, och frågan undersöks för närvarande i en randomiserad EORTC-studie. I en kanadensisk fas I/II-studie inkluderades 40 sådana patienter i ett program bestående av preoperativ radioterapi till 50 Gy och därefter makroskopiskt radikal tumörexcision (abstrakt 10050). Hälften av patienterna randomiserades till att dessutom få postoperativ brakyterapi till 20-25 Gy. Recidivfri och total överlevnad för alla patienter efter fem år var 65 respektive 70 procent, vilket är bättre än i tidigare publicerade serier, men tillägg av brakyterapi medförde ingen extra vinst.

- Prognostiken vid mjukdelssarkom ägnades också visst utrymme. Konstruktionen av enkelt användbara nomogram för prognos har ökande popularitet, och förslag på sådana presenterades nu för såväl opererade retroperitoneala sarkom (abstrakt 10000), där en kombination av grad och histologisk subtyp visade sig signifikant, som opererade desmoidtumörer (abstrakt 10015), där enbart storlek, läge och patientens ålder predikterade lokalt återfall. För sistnämnda tumör blev slutsatsen att systemisk behandling kan övervägas för unga patienter med stora tumörer belägna i extremiteterna.

Intressant var ett nytt begrepp för att mäta aktivitet av läkemedel vid avancerade mjukdelssarkom, growth modulation index (GMI), som beskrevs i ett par arbeten. Detta är ett föreslaget effektmått som definieras som tid till progress (TTP) för studerat läkemedel dividerat med TTP för närmast föregående behandlingslinje.

- En fransk studie undersökte ett antal andra linjens behandling och fann att 70/227 patienter hade ett GMI högre än 1,33, och att detta medförde avsevärt förlängd överlevnad (abstrakt 10014). Således var medianöverlevnaden i dagar för GMI lägre än 1: 324, för GMI 1-1,33: 302, och för GMI högre än 1,33: 710 ($p < 0,0001$).

- I ett annat arbete hade man studerat trabektedin med GMI, och fann att patienter med GMI högre än 1,33 hade en klart förbättrad överlevnad (abstrakt 10013).

”Utan omtumlande nyheter kan årets sarkomprogram sammanfattas som innehållsrikt och spännande med många indikationer på framtida förbättringar av vår terapiarsenal.”

- Användningen av PET vid mjukdelssarkom berördes i några arbeten. Från Los Angeles rapporterades en studie där 76 patienter genomgick PET i samband med neoadjuvant kemoterapi (57 primära och 19 metastaserande), såväl före som efter första cykeln och efter avslutad behandling (abstrakt 10012). PET efter första cykeln predikterade överlevnaden med statistisk signifikans hos såväl patienter med lokal sjukdom som för metastaserande, efter avslutad behandling förelåg emellertid endast korrelation vid primär sjukdom.

- Från Tyskland kom ett arbete där man använt PET-MR i olika situationer vid mjukdelssarkom (21 patienter) och funnit värdefull klinisk information i många fall (abstrakt 10068). Intressant var också en rapport från Frankrike där man med hjälp av PET undersökt 125 tumörer från 98 patienter med NF-1 (Recklinghausen) med misstänkt MPNST (ökande storlek eller symtom från neurofibrom). Med hjälp av en tumör/leverkvot avseende upptag på mer än 1,5 fann man en mycket stor korrelation; 42/125 hade upptag över denna kvot och av dessa visade sig 30 ha MPNST; av de 83 tumörer som låg under kvoten var endast en malign (abstrakt 10049).

- Bland andra intressanta axplock var en spansk rapport som visade att patienter under trabektedinbehandling som ökar i vikt har en betydligt bättre prognos än övriga, sannolikt beroende på detta medels reduktion av IL-6 som har en kakexiinducerande verkan (abstrakt 10047).

- En europeisk multicentergenomgång identifierade 135 mjukdelssarkom som metastaserat till skelett (abstrakt 10063). Man fann en medianöverlevnad från diagnos av skelettmetastas på sex månader, och denna var korrelerad med skelettrelaterade händelser. Tiden till såda-

na kunde emellertid nedbringas väl med hjälp av zoledronsyra (fem månader mot två månader, $p = 0,002$).

- Avancerade mjukdelssarkom hos äldre (75 år eller äldre) från 1990 till 2011 var genomgångna i Bordaex och New York, och man fann att totalöverlevnaden bland dem som ansågs tolerera och också fick kemoterapi (63,5 procent av patienterna) var lika bra som hos yngre (abstrakt 10057).

SKELETTSARKOM

Som vanligt få rapporter om skelettsarkom, och ovanligt nog denna gång med tyngdpunkt på kondrosarkom, ett glädjande tecken på att vi kan ha effektiva behandlingar mot denna hittills i stort sett terapiresistenta (frånsett kirurgi) entitet inom räckhåll.

- Från Israel rapporterades nio konsekutiva patienter (varav åtta med konventionellt kondrosarkom) som behandlats med metronomisk kemoterapi i form av cyklofosamid peroralt varannan vecka kombinerat med mTOR-hämmaren sirolimus (abstrakt 10043). En respons och fem patienter med stabil sjukdom minst sex månader medförde klinisk nytta hos 67 procent.

- Från Frankrike meddelades att man sett objektiva responser hos 14 procent bland 98 patienter med olika typer av kondrosarkom efter sedvanlig huvudsakligen doxorubicinbaserad kemoterapi (abstrakt 10023). Som väntat skedde de flesta svar hos dedifferentierade eller mesenchymala kondrosarkom, men förvånansvärt nog uppgav man även responser hos 12 procent av de med konventionella kondrosarkom.

- Hedgehog-signalerings är annars det som diskuteras mest vid kondrosarkom; det pågår bland annat en global randomiserad studie av en hedgehog-hämmare där Lund deltar. En annan sådan hämmare, GDC-0449, har genomgått en fransk-amerikansk fas II-studie, där man visar viss aktivitet, huvudsakligen i form av stabil sjukdom, hos en mindre del av patienterna (abstrakt 10005).

- Från USA kom också resultaten av en stor fas II-studie (383 patienter) där kemorefraktära patienter med olika typer av metastaserande sarkom fick en kombinerad hämning av mTOR och IGF-1R (abstrakt 10003). Man såg vissa aktiviteter i form av progressionsfrihet, och allra bäst hos kondrosarkom med nära 23 veckor.

- För osteosarkom bekräftades från Münster det stora värdet av upprepad kirurgi av lungmetastaser i ett material bestående av 45 barn (6–18 år) (abstrakt 10080). Vid första lungkirurgi avlägsnades i genomsnitt åtta lesioner (1–53) utan någon operationsrelaterad mortalitet. Totalöverlevnaden efter ett och fem år var 98 respektive 77 procent, och genomsnittlig sjukdomsfri överlevnad var ett drygt år.

Hos drygt 40 procent inträffade nya lungmetastaser, och upp till totalt sju operationer genomfördes. Överlevnaden vid fem år var signifikant bättre för de som vid första kirurgi hade färre än tio metastaser (85 respektive 54 procent, $p=0,028$).

- Kollegerna i Stockholm hade gått igenom sina fall av metotrexattoxicitet, vilket presenterades av Daniel Alm med en snygg poster (abstrakt 10083). Njur-

svikt, anemi och leukopeni var mer tydligt associerat med fördröjd utsöndring än trombocytopeni och leverpåverkan.

- Slutligen förelåg också två intressanta arbeten om den udda tumörformen chordom som befinner sig i gränslandet mellan sarkom och CNS-tumörer och som visar överuttryck av EGFR. Milano-gruppen hade i en fas II-studie undersökt värdet av lapatinib, en tyrosinkinashämmare som används vid bröstcancer och som hämmar EGFR, och med Choi-responskriterium fann man 19 procent partiell respons och 50 procent stabil sjukdom; den kliniska nyttan uppskattad med RECIST var 19 procent (abstrakt 10026).

- Sist men inte minst presenterades en fin poster av Ola Lindén från Lund där en serie av åtta patienter med chordom och neurologiska symtom såsom gångrubbningar beskrevs (abstrakt 10024). Baserat på en tidigare fallrapport hade alla fått dubbel målriktad behandling mot EGFR genom samtidig behandling med antikroppen cetuximab och EGFR-riktad tyrosinkinashämmare (gefitinib eller erlotinib), och av sex utvärderingsbara patienter hade fyra fått klar regress av neurologiska symtom, genom förbättrad gång hos tre och miktions hos den fjärde.

Utan omtumlande nyheter kan årets sarkomprogram ändå sammanfattas som innehållsrikt och spännande med många indikationer på framtida förbättringar av vår terapiarsenal, och även en del matnyttigt för omedelbart bruk.

SARKOM PÅ ASCO 2012

- **Diagnosfördröjning försämrar signifikant överlevnaden i sarkom.**

- **Regorafenib inte oväntat bättre än placebo vid avancerad GIST, kan eventuellt registreras i tredje linjen.**

- **Masitinib ytterligare ett lovande vapen mot GIST, förefaller mindre toxiskt än sunitinib.**

- **Experimentellt stöd för att PI3K-hämmare kan förlänga effekten av imatinib vid GIST.**

- **Kvinnligt kön, CD34-positivitet, låga trombocyter samt ökning av MCV under imatinib-behandling tycks innebära förbättrad prognos vid GIST.**

- **Hämning av CDK4 lovande behandlingsmöjlighet vid WD/DD-liposarkom.**

- **Återinsättning av trabectedin efter behandlingsuppehåll kan innebära ny god effekt, och viktökning under trabectedin indikerar förbättrad prognos.**

- **Nya data förstärker värdet av också upprepad kirurgi av lungmetastaser vid sarkom.**

- **Behandling med zoledronsyra viktigt vid skelettmetastaser av mjukdelssarkom; förlänger tiden till skelettrelaterade händelser och därmed också medianöverlevnaden.**

- **Flera lovande angreppspunkter mot avancerade kondrosarkom: hedgehog-hämning, och mTOR-hämning kombinerat med metronomisk kemoterapi eller antikroppar mot IGF1-R.**

LÅT INTE TILLFRISKNANDET FRÅN CANCERN FÅ ETT OVÄNTAT SLUT



Venös tromboembolism är en av de vanligaste orsakerna till död hos cancerpatienter¹



LMH i minst sex månader rekommenderas för behandling och sekundärprofylax av djup ventrombos och lungemboli hos cancerpatienter^{2,3}



Fragmin är det enda LMH som har godkänd indikation för behandling och sekundärprevention av VTE hos cancerpatienter⁴

Referenser

1. Khorana A.A., Francis C.W., Culakova E., Kuderer N.M., Lyman G.H., Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. Cancer 2007; 110, 2339-2346.
2. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A et al, American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. J Clin Oncol. 2007; 25: 5490-505.
3. Nicolaides AN et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement (guidelines according to scientific evidence). Int Angiol. 2006; 25(2): 101-61.

4. www.fass.se

Fragmin® (dalteparinnatrium). Rx. Ingår i läkemedelsförmånen. **Godkända indikationer:** 1. Behandling av akut djup ventrombos och lungemboli när trombolytisk behandling eller kirurgi inte är aktuell. 2. Cancerpatienter: Behandling och sekundärprevention av djup ventrombos och lungemboli. 3. Trombosprofylax vid kirurgi. 4. Profylax till patienter med kraftigt ökad risk för venös tromboembolism och som är tillfälligt immobiliserade p.g.a. akut sjukdomstillstånd som t.ex. hjärtsufficiens, andningsinsufficiens, allvarlig infektion. 5. Instabil kranskärlssjukdom (instabil angina och icke Q-vågsinfarkt). 6. Trombosprofylax-antikoagulation vid extrakorporeal cirkulation under hemodialys och hemofiltration. **Kontraindikationer:** Överkänslighet för Fragmin eller andra lågmolekylära hepariner och/eller heparin t.ex. tidigare konstaterad eller misstänkt immunologiskt medierad heparininducerad trombocytopeni (typ II). Akut gastroduodenalt ulcus och hjärnblödning eller annan aktiv blödning. Svår koagulationsrubning. Septisk endokardit. Skador och operationer i centrala nervsystemet, öga och öra. Punktion av spinalkanalen och samtidig behandling med höga doser Fragmin (såsom vid behandling av akut djup venös trombos, lungemboli och instabil kranskärlssjukdom). Epidural anestesi under förlösning är absolut kontraindicerat hos kvinnor som behandlas med antikoagulantia. Hos gravida kvinnor har halveringstider på 4-5 timmar uppmätts under den sista trimestern. Styrkor: 2500 IE/ml, 10000 IE/ml, 25000 IE/ml. Förpackningar och priser: se fass.se. För gällande priser på sjukhusartiklar på rekvisition, se regionala upphandlingsavtal. Datum för senaste översyn av produktresumén 2011-09-30. För mer information se www.fass.se.

FRA120113PSE03



Bo Björkstrand

Leg. läkare, Docent
Medicinsk Chef
Novartis Onkologi

Hematologi

Inga hematologiska kioskvältare vid årets ASCO

Med 262 abstrakter utgjorde hematologin en liten del av innehållet på ASCO-mötet. Årets tema på området var nya substanser och målriktad behandling, med en stor mängd fas I- och II-studier inom de olika sjukdomsområdena. För övrigt presenterades sedan länge förväntade slutresultat av fas III-studier med avgörande klinisk betydelse. Data från den tyska lymfomstudien var ju trots allt kända sedan tidigare.

KML

ENESTnd är en randomiserad studie som jämför nilotinib med imatinib för behandling av KML i första kronisk fas. Studien som omfattade 846 patienter publicerades i NEJM 2010 och visade att nilotinib var överlägset imatinib, vilket låg till grund för nilotinibs registrering på denna indikation.

- I abstrakt 6509 presenterade **Hagop Kantarjian** och medarbetare treårsuppföljningen av studien, vilken bekräftar tidigare resultat. Major molekyllär respons (MMR) av olika grader var signifikant högre för nilotinib jämfört med imatinib: MMR 73 procent jämfört med 53 procent, MR (4-log minskning) 50 procent jämfört med 26 procent, MR (4,5-log minskning) 32 procent jämfört med 15 procent. Transformation till blastkris eller accelererad fas var signifikant färre med imatinib (under behandling 2 jämfört med 12, efter utsatt behandling 9 jämfört med 19), men ingen

patient har transformerat efter tvåårsuppföljningen i någon av undersökningsarmarna. Överlevnad med avseende på endast dödsfall relaterade till leukemisjukdomen var signifikant bättre för nilotinib (98 procent jämfört med 95 procent, $p=0,03$).

- **Hochhaus** och medarbetare redovisade i abstrakt 6504 treårsuppföljningen av den tidigare publicerade DASISION-studien, en randomiserad fas III-studie som jämför dasatinib med imatinib för behandling av KML i första kronisk fas. 219 patienter randomiserades. Vid en median uppföljningstid på 26,6 månader var molekyllär respons signifikant högre för dasatinib: MMR 64 procent jämfört med 46 procent, $p<0,0001$; MR (4-log minskning) 29 procent jämfört med 19 procent, $p=0,0053$ och MR (4,5-log minskning) 17 procent jämfört med 8 procent ($p=0,0032$).

Färre patienter i dasatinibgruppen transformerade till blastkris/accelererad

fas under behandling eller efter avslutad behandling (9 respektive 15 patienter). Vid 24 månader förelåg ingen skillnad i total överlevnad eller progressionsfri överlevnad (dasatinib 95 procent respektive 94 procent, imatinib 95 procent respektive 92 procent).

- **ENESTcmr** är en substudie till **ENESTnd**, där patienter som behandlats med imatinib och gått i komplett cytogenetisk respons men fortfarande var bcr-abl-positiva efter 24 månaders behandling randomiserades 1:1 till nilotinib 400 mg x 2 eller att fortsätta med imatinib i dos 400 eller 600 mg dagligen. Resultaten presenterades av **Lipton** och medarbetare i abstrakt 6505.

207 patienter randomiserades. Kompletterad molekyllär remission (CMR; odektektbart bcr-abl med en känslighet på 4,5 log med RQ-PCR i minst ett prov) vid tolv månaders behandling var signifikant högre med nilotinib, 23,1 procent jämfört med 10,7 procent ($p=0,02$). Även MMR, MR (4-log) och MR (4,5-log) var signifikant högre i nilotinibarmen (75 procent jämfört med 36 procent, 49 procent jämfört med 26 procent respektive 33 procent jämfört med 16 procent) och det tog också signifikant kortare tid än med imatinib att uppnå respons.

- I abstrakt 6506 redogör **Shah** och medarbetare för en långtidsuppföljning av patienter med KML i första kronisk fas med resistens eller intolerans för imatinib. 670 patienter randomiserades till dasatinib i fyra olika doser. I abstraktet presenteras data från fem års uppföljning. För de 167 patienter som randomiserats till en dos på 100 mg x 1 var progressionsfri överlevnad vid fem år 57 procent och total överlevnad 78 procent. Fem procent av patienterna har transformerat till mer aggressiv sjukdom.

- **PACE** är en fas II-studie av ponatinib hos patienter med KML och Ph-positiva, ALL-resistenta eller intoleranta mot dasatinib eller nilotinib, eller med T3151-mutation. Data presenterades av **Cortes** och medarbetare (abstrakt 6503). Totalt 449 patienter har inkluderats, varav 96 procent haft tidigare terapivikt på imatinib, 85 procent på dasatinib och 66 procent på nilotinib; 94 procent hade

svikt på behandling med ökad eller oförändrad dos tyrosinkinashämmare. Tolv procent av patienterna var enbart intoleranta. Respons enligt primära resultatmått var 45 procent vid KML kronisk fas, 72 procent vid blastkris/accelererad fas och 37 procent vid ALL.

MYELOPROLIFERATIV SJUKDOM

Den potenta effekten av JAK1/2-hämmaren ruxolitinib – jämfört med bästa tillgängliga standardbehandling – på kliniska symtom, mjältstorlek och livskvalitet vid myelofibros har påvisats i de tre **COMFORT**-studierna 1, 2 och 3.

- I abstrakt 6514 har **Vanucchi** och medarbetare gått igenom data från **COMFORT 2** med avseende på molekyllär respons genom att mäta förändringen i den muterade allelen V617F med allelspecifik qPCR hos 214 patienter. Signifikant fler patienter i ruxolitinibarmen uppnådde mer än 10 procent reduktion av V617F jämfört med kontrollbehandlingen (41 procent jämfört med 5 procent, $p=0,01$). Graden av hämning korrelerade till den kliniska effekten hos de ruxolitinibbehandlade patienterna. En hämning på mer än 20 procent uppnåddes hos 21 procent av patienterna, och hos de flesta av dessa skedde reduktionen gradvis och kontinuerligt under hela behandlingsstiden.

- **Verstovsek** och medarbetare (abstrakt 6624) har inom ramen för **COMFORT 1**-studien undersökt sambandet mellan behandlingsuppehåll med ruxolitinib och återkomst av kliniska symtom. **COMFORT 1** är en dubbelblind randomiserad fas III-studie som jämför ruxolitinib med placebo, och 309 patienter deltog i studien. Patienterna gjorde dagligen självregistrering av sina symtom och Total Symtom Score (TSS) beräknades med avseende på buksmär, buksmärta, nattsvettningar mm. Enligt protokollet stoppades behandlingen om trombocyter eller neutrofiler sjönk under 50 respektive 0,5. Behandlingsavbrott gjordes för 49 patienter på ruxolitinib och 54 på placebo, och permanent utsättande hos 21 respektive 37 patienter. För patienterna som erhöll aktiv behandling ökade symtomen snabbt efter utsättning, och TSS hade återgått till utgångsnivån efter cirka en vecka.

MDS

- Effekten av azacytidin vid epo-resistent MDS undersöks för närvarande i studier inom den nordiska MDS-gruppen. **Gardin** och medarbetare från den franska MDS-studiegruppen (abstrakt 6523) har också adresserat denna fråga och man redovisar resultat från en randomiserad fas II-studie av azacytidin med eller utan tillägg av epo vid epo-resistent lågrisk-MDS.

Totalt 98 patienter randomiserades och 93 var evaluerbara med avseende på resultatmåttet som var att uppnå transfusionsberoende (RBC-TI). Respons på behandling var lägre än förväntad, och ingen ökad effekt sågs med tillägg av epo (bästa respons 35 procent och 33 procent med azacytidin respektive azacytidin plus epo).

AML

Liposomal beredning av läkemedel för att optimera effekt och reducera biverkningar har använts och prövats under rätt många år nu. CPX-351 kapslar in cytarabin och daunorubicin i liposomer i en 5:1 ratio. Liposomal inkapsling ökar upptaget av cytostatika i leukemiska blaster och följs av ett intracellulärt frigörande av läkemedlet vilket förstärker effekten in vitro.

- I en intressant randomiserad fas II-studie (abstrakt 6525) har **Goldberg** och medarbetare studerat CPX-351 vid AML i första recidiv. Totalt 126 patienter randomiserades till att erhålla upp till två induktions- och två konsolideringskuror med CPX-351 jämfört med standard reinduktionsbehandling enligt behandlande läkares beslut. CPX-351 var bättre med avseende på andel kompletta remissioner (51 procent jämfört med 41 procent), median händelsefri överlevnad (EFS) (4,0 jämfört med 1,4 månader) och total överlevnad (8,5 jämfört med 6,3 månader).

Överlevnadsfördelen var störst i subgruppen med dålig prognos (ettårsöverlevnad 29 procent jämfört med 10 procent, $p=0,02$). CPX-351 gav fler cytopenier och febrila neutropenier, men inte någon ökning av tidig mortalitet.

- **Barasertib** är en selektiv Aurora B-kinashämmare som visat antileukemisk effekt i tidigare studier. **Martinelli** och

medarbetare (abstrakt 6527) redogör för en randomiserad fas II-studie som jämför barasertib med lågdos-araC vid AML hos patienter äldre än 60 år och där intensiv remissionsinducerande kemoterapi bedömts som olämplig.

74 patienter randomiserades 2:1 till att erhålla barasertib 1 200 mg/dag under sju dagar eller lågdos-araC 20 mg subkutant x 2 under tio dagar, och behandlingen upprepades i 28-dagarscykler. Primärt resultatmätt var uppnående av komplett remission (CR+CRi). Barasertib inducerade signifikant fler kompletta remissioner (35 procent jämfört med 11 procent, $p < 0,05$). Medianöverlevnad var längre i barasertibgruppen (8,2 jämfört med 4,5 månader) men skillnaden var inte statistiskt signifikant.

Biverkningsfrekvensen var betydligt högre i barasertibgruppen, där stomatit och febril neutropeni var de vanligaste, men det förelåg ingen skillnad i behandlingsrelaterad mortalitet, där frekvensen låg på cirka 12 procent i båda behandlingsarmarna.

”Årets tema var nog ändå nya substanser och målriktad behandling, med en stor mängd fas I- och II-studier inom de olika sjukdomsområdena.”

KLL

Brutons tyrosinkinaser (BTK) är en viktig mediator för B-cellsignalering och ett mycket viktigt kinas för lymfomcellsöverlevnad. PCI-32765 (ibrutinib) är en oralt verksamt, selektivt och irreversibelt hämmare av BTK och hämmar proliferation, migration och adhesion hos KLL-celler.

- Data från tre fas I-II-studier vid KLL presenterades: Interimsdata från en fas I-studie med PCI-32765 vid tidigare obehandlad KLL presenterades av Byrd och medarbetare (abstrakt 6507). Totalt 31 patienter inkluderades och behandlades på två olika dosnivåer, där man kunde konstatera att dosökning utöver den lägsta dosen 420 mg dagligen inte till-

förde ytterligare effekt. Objektiv svarsfrekvens var 73 procent, med 65 procent partiell respons och 8 procent komplett respons.

Biverkningar var huvudsakligen grad 1/2, där de vanligaste var diarré, illamående och trötthet. Tio procent fick neutropeni eller infektion av grad 3 eller högre.

- I den andra studien av Jaglowski och medarbetare (abstrakt 6508) hade PCI-32765 givits i kombination med ofatumumab i en fas Ib/II-studie på 27 patienter med tungt behandlad, återkommande eller refraktär KLL, SLL eller PLL, där medianantal tidigare behandlingslinjer var tre. PCI-32765 gavs i dosen 420 mg dagligen i 28-dagarscykler, och ofatumumab 2 000 mg en gång per vecka i cykel 1–4 och därefter månatligen i cykel 5–8 (undantag första dosen i cykel 1 som var 300 mg).

24 patienter var evaluerbara och samtliga svarade med partiell respons. Biverkningar var huvudsakligen grad 1/2, och grad 3/4-biverkningar få.

- Slutligen, i abstrakt 6515, presenterade O'Brien och medarbetare en fas Ib/II-studie av PCI-32765 i kombination med bendamustin och rituximab (BR) hos 30 patienter med återkommande eller refraktär KLL. Medianåldern var 62 år (41–82), 46 procent hade Rai stadium III/IV och medianantalet tidigare behandlingar två (1–4). Trettiosju procent var bedömda som purinanalogresistenta.

Objektiv svarsfrekvens var 90 procent varav 10 procent kompletta remissioner. Detta kan jämföras med en rapporterad objektiv svarsfrekvens av BR på denna patientpopulation av 59 procent enligt nyligen publicerade studiedata. Grad 3/4-neutropeni sågs hos 47 procent av patienterna.

- I abstrakt 6516 har Falchi och medarbetare från MD Anderson gjort en fas II-studie av ofatumumab plus lenalidomid vid recidiverande KLL hos 36 patienter. Ofatumumab gavs en gång per vecka under fyra veckor (300 mg vecka 1, därefter 1 000 mg), därefter en gång per månad i fem månader och efter det varannan månad upp till två år efter behandlingsstart.

Lenalidomid gavs i dosen 10 mg dagligen upp till två år. Hos de 34 evaluerbara patienterna var objektiv svarsfrekvens 65 procent. Andelen kompletta remissioner var 21 procent, av vilka fyra patienter uppnådde MRD-negativitet. Medianduration av respons är inte uppnådd efter en median uppföljningstid på 13 månader.

HÖGMALIGT NON-HODGKINLYMFOM

- Slutanalysen av GELA-studien LNH03-6B presenterades av Delarue och medarbetare (abstrakt 8021). I denna randomiserade studie på 602 patienter har man jämfört R-CHOP-14 med R-CHOP-21 hos patienter mellan 60 och 80 års ålder med diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL).

Primärt resultatmätt var händelsefri överlevnad (EFS). Medianålder var 70 år och prognosfaktorer som IPI var likvärdigt distribuerade mellan behandlingsarmarna. I båda behandlingsarmarna gavs både CHOP och rituximab i åtta cykler, med två respektive tre veckors cykelintervall.

Resultatet visar ingen skillnad mellan behandlingsarmarna vad gäller primära och sekundära resultatmätt: Händelsefri överlevnad efter tre års uppföljning var 56 procent för R-CHOP-14 och 60 procent för R-CHOP-21, och total överlevnad 69 procent respektive 72 procent. Det var inte heller någon skillnad i biverkningsprofil, till exempel grad 3/4-neutropeni och febril neutropeni (profylaktiskt G-CSF gavs enligt behandlande läkares bedömning, och gavs i 89 procent av behandlingscyklerna i R-CHOP-14-armen).

- Held och medarbetare från den tyska högmaligna studiegruppen DSNHL (abstrakt 8022) redovisade resultaten från studien RICOVER-60-no-rx, som undersökt betydelsen av tillägg av lokal strålbehandling mot lokal lymfombulck,

Kan du se att den här mannen har cancer?

Kan du se att han får en opioid mot svår smärta?

Kan du se att han har fått förstoppning och att laxantia inte räcker?

Nu när du vet det. Vad gör du då?

BEHANDLA MED **TARGINIQ®** (oxikodon/naloxon)

Oxikodon behandlar effektivt svår smärta medan naloxon motverkar opioidinducerad obstipation.

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. **R₅, (F)**.

Texten är baserad på produktresumé: 11-10-21. 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.



TARGINIQ®
OXIKODON/NALOXON

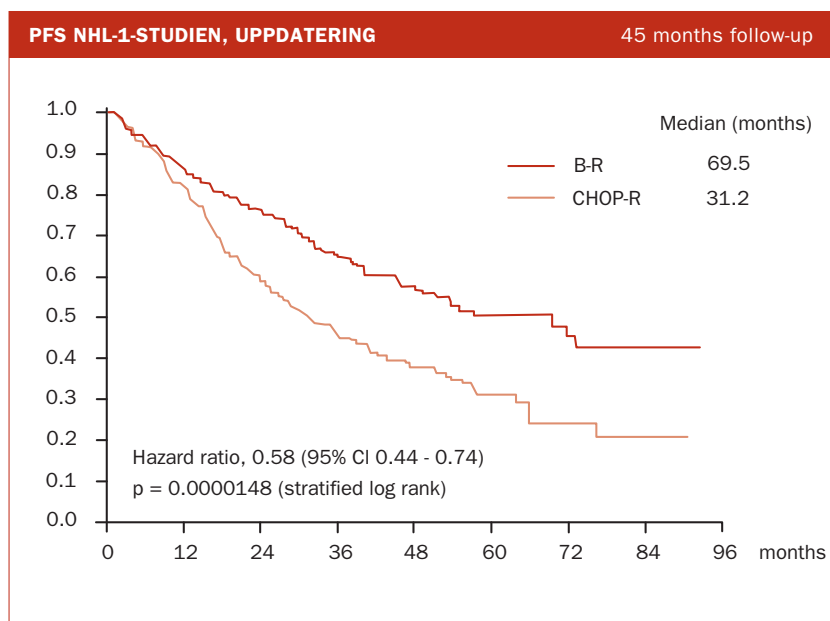
till R-CHOP-14 i sex cykler följt av två ytterligare doser rituximab. I RICOVER-studien, som omfattade 1 222 patienter, erhöll 306 patienter sådan strålbehandling. Genom ett tillägg i studieprotokollet gjordes en delstudie där 166 patienter med lymfobulck inte erhöll strålbehandling. För patienter i komplett remission sågs ingen skillnad mellan grupperna, medan patienter som inte uppnådde komplett remission hade bättre händelsefri överlevnad och total överlevnad i strålbehandlingsgruppen jämfört med de som inte strålbehandlades.

- Den tyska DSNHL-gruppen presenterade vidare, i två eleganta studier med koppling till varandra, evidens för könsskillnader i känsligheten för rituximab och hur detta kan påverkas med ändring i doseringsschemat. I abstrakt 8024 redogör **Pfreundschuh** och medarbetare för könsskillnader i rituximabs farmakokinetik på 1 222 patienter mellan 61–80 års ålder med DLBCL i RICOVER-60-studien, samt hur dessa skillnader är kopplade till behandlingsresultat.

Kvinnliga patienter hade dels en signifikant långsammare rituximabclearance (8,21 ml/h jämfört med 12,68 ml/h; $p=0,003$), dels en förlängd halveringstid (30,7 dagar jämfört med 24,7 dagar; $p=0,003$). Detta korrelerar till att de kvinnliga patienterna hade en högre progressionsfri överlevnad (68 procent jämfört med 61 procent; $p=0,062$) och total överlevnad (74 procent jämfört med 68 procent; $p=0,086$); dock är dessa skillnader inte statistiskt signifikanta.

Kvinnor med en kroppsvikt på 60 kg eller lägre hade en ännu längre halveringstid av rituximab (mer än 38,1 dagar) och en progressionsfri överlevnad vid tre år på 74 procent, en förbättring som inte kunde ses hos kvinnor med hög kroppsvikt, över 77 kg. Författarna drar slutsatsen att män och kvinnor med högre kroppsvikt är underdoserade med rituximab med den gängse doseringen baserad på 375 mg per kvm kroppsyta.

- I abstrakt 8025 har denna problematik adresserats av **Murawski** och medarbetare från samma studiegrupp i den så kallade SMARTE-R-CHOP-14-studien. 189 patienter mellan 61–80-års ålder med DLBCL med högriskkriterier (IPI 3–5) behandlades med sex cykler CHOP-



Figur 1. Progressionsfri överlevnad hos patienter med indolenta lymfom. Bendamustin (BR) 69 månader jämfört med R-CHOP 31 månader ($p<0,001$). Efter Rummel et al.

14 och rituximab som – till skillnad från gängse R-CHOP-14 – gavs med högre dosintensitet i början av behandlingen och som förlängd behandling efter avslutad kemoterapi: Åtta doser rituximab gavs på dag -4, -1, 10, 29, 57, 99, 155 och 239.

Som kontrollgrupp användes en likvärdig grupp bestående av 306 patienter behandlade i RICOVER-60-studien, som behandlats med sex cykler CHOP-14 och åtta doser rituximab givet varannan vecka på dag 1, 15, 29, 43, 57, 71, 85 och 99. Händelsefri överlevnad vid tre år hos de manliga patienterna ($n=51$) i SMARTE-R-studien var 67 procent, att jämföras med 47 procent hos motsvarande patienter i RICOVER-60 ($n=66$; $p=0,037$). Motsvarande resultat för total överlevnad var 80 procent jämfört med 60 procent ($p=0,027$).

För kvinnor kunde ingen signifikant skillnad konstateras med avseende på doseringsschema: Händelsefri överlevnad vid tre år var 67 procent i SMARTE-R ($n=48$) jämfört med 61 procent i RICOVER-60 ($p=0,354$) och total överlevnad 80 procent jämfört med 76 procent ($p=0,528$). Författarnas slutsats är att de manliga patienterna, med snabba clearance och kortare halveringstid av rituximab, drar betydande nytta av den längre exponeringen för rituximab enligt SMARTE-R-studien.

LAGMALIGNT NON-HODGINLYMFOM

- ASCO-mötets hematologiska highlight får nog sägas vara **Rummel** och medarbetare (abstrakt 2), en uppdaterad analys av den tyska StIL-gruppens studie NHL-1, som är en randomiserad studie av rituximab plus bendamustin (BR) jämfört med R-CHOP som första linjens behandling vid indolent lymfom och mantelcellslymfom. Resultaten presenterades första gången på ASH-mötet 2009, och har därefter legat till grund för ändrade behandlingsrutiner och behandlingsrekommendationer i Sverige, till förmån för BR.

Totalt 514 patienter randomiserades. BR-regimen utgjordes av upp till sex cykler med fyra veckors intervall, där rituximab gavs dag 1 i standarddos (375 mg/kvm) och bendamustin 90 mg/kvm dag 2 och 3. Medianuppföljningstid är nu 45 månader. De tidigare positiva resultaten för BR-regimen är bibehållna: Objektiv svarsfrekvens är lika i de båda armarna (BR 92 procent, R-CHOP 91 procent). De flesta övriga effektmått är dock signifikant bättre i BR-armen: Kompletta remissioner 40 procent jämfört med 30 procent ($p=0,021$) och median progressionsfri överlevnad 69 månader jämfört med 31 månader ($p<0,001$) (figur 1).

Det var ingen skillnad i total överlevnad vid fem år (80 procent respektive 78

SISTA TIDEN RÄKNAS INTE I SEKUNDER.

Den räknas i skratt och smekningar, andetag och ögonblick.

Teysuno är ett nytt oralt 5FU som i kombination med cisplatin är indicerat för behandling av avancerad magsäckscancer. Läkemedlet (känt som S1) är en DPD-hämmande fluoropyrimidin speciellt utvecklad för att möta patientens behov. Med sin unika kombination och verkningsmekanism bibehåller Teysuno exponeringen av 5FU. Därmed upprätthålls den antitumöra aktiviteten, samtidigt som den toxicitet som är förknippad med 5FU ensamt reduceras.

NYHET!

Teysuno[®]
TEGAFUR GIMERACIL OTERACIL

Advancing oral 5FU therapy

NORDIC
DRUGS

Teysuno® (tegafur, gimeracil och oteracil som oteracilmonokalium) (Rx, SPC 2012-01-31) hård kapsel. **Indikation:** behandling av avancerad magsäckscancer hos vuxna när det ges i kombination med cisplatin. Teysuno ska endast förskrivas av behörig läkare med erfarenhet av behandling av cancerpatienter med cancerläkemedel. **Kontraindikationer:** överkänslighet mot någon av de aktiva substanserna (tegafur, gimeracil och oteracil) eller mot något hjälpämne. Tidigare svåra och oväntade reaktioner på behandling med fluoropyrimidin. Känd brist på dihydropyrimidinehydrogenas (DPD). Graviditet och amning. Svår benmärgssuppression (svår leukopeni, neutropeni eller trombocytopeni). Patienter med njursjukdom i slutfasen som kräver dialys. Samtidig administrering av andra fluoropyrimidiner tillsammans med Teysuno. Behandling inom 4 veckor med DPD-hämmare, däribland sorivudin eller dess kemiskt relaterade analoger såsom brivudin. Kontraindikationer för cisplatin se produktresumén för cisplatin. **Varningar och försiktighet:** dosbegränsande toxiciteter omfattar diarré och dehydrering. De flesta biverkningar är reversibla och kan behandlas med symptomatisk terapi, doseringsavbrott och dosreduktioner. **Styrkor:** Teysuno (hårda kapslar) 15 mg/4,35 mg/11,8 mg eller 20 mg/5,8 mg/15,8 mg. **Förpackningar och priser:** 15 mg: 42 kapslar 1296 kr, 126 kapslar 3888 kr. 20 mg: 42 kapslar 1728 kr, 84 kapslar 3456 kr. Teysuno ingår i läkemedelsförmånen. **För mer information se www.fass.se. Nordic Drugs AB, tel. 040-36 66 00, www.nordicdrugs.se.**

S1209-1209

procent); dock ska noteras att 39 procent av de patienter i R-CHOP-armen som progredierat erhöill BR som nästa behandling. Fördelen för BR förelåg i alla histologiska subgrupper utom marginal-zonslymfom, och både hos patienter äldre än 60 år och hos 60 år och yngre.

I subgruppen follikulära lymfom (54 procent av patienterna) var median progressionsfri överlevnad ännu inte uppnådd i BR-armen, jämfört med 41 månader för R-CHOP, skillnaden är statistiskt signifikant.

I subgruppen FLIPI 0-2 var progressionsfri överlevnad inte uppnådd för BR jämfört med 47 månader för R-CHOP ($p=0,0428$), medan skillnaden i gruppen FLIPI 3-5 inte var statistiskt signifikant (BR 53 månader, R-CHOP 35 månader; $p=0,0679$).

Biverkningsprofilen var gynnsammare med BR, med 29 procent grad 3/4-neutropeni jämfört med 69 procent för R-CHOP. De BR-behandlade patienterna fick som förväntat heller ingen alopeci. Andelen sekundära maligniteter var lika i båda armarna, 20 patienter i BR- och 23 i R-CHOP-armen. Författarna konstaterar att BR är mindre toxiskt och mer effektivt än R-CHOP på denna indikation, och rekommenderar att BR bör ses som första terapival.

- Slutanalysen från den italienska FOLL05-studien redovisades av **Federico** och medarbetare (abstrakt 8006) som jämför R-CVP, R-CHOP och R-FM (fludarabin, mitoxantron) som första linjens behandling vid follikulärt lymfom. 534 patienter randomiserades till behandling med någon av de tre regimerna. Underhållsbehandling med rituximab gavs inte. Median uppföljningstid var 34 månader. Tid till behandlingssvikt (TTF) vid tre år var 46 procent, 64 procent och 61 procent för R-CVP, R-CHOP respektive R-FM, där det är en signifikant skillnad till fördel för R-CHOP och R-FM gentemot R-CVP ($p=0,007$ respektive 0,021). Det förelåg ingen skillnad i total överlevnad.

HODGKINLYMFOM

- Effekten av everolimus vid recidiverande eller refraktärt Hodgkinlymfom (HD) har studerats av Johnston och medarbetare och resultaten redovisades i abstrakt 8028. Totalt 42 evaluerbara

patienter med HD i andra eller senare recidiv (median sex tidigare behandlingslinjer inkluderande högdosbehandling med autolog stamcellstransplantation, gemcitabin, vinorelbin eller vinblastin) behandlades med everolimus 10 mg dagligen till progress. Objektiv svarsfrekvens var 38 procent och median progressionsfri överlevnad 7,9 månader.

- De första resultaten av EORTC-studien 20012 presenterades av **Carde** och medarbetare i abstrakt 8002. Totalt 549 patienter under 60 år med högrisk Hodgkinlymfom (stadium III-IV, IPS 3 eller högre) randomiserades till ABVD (åtta cykler) eller BEACOPP (fyra eskalerade cykler, fyra baseline). Medianuppföljningstid är 3,8 år. De två behandlingsregimerna förefaller likvärdiga då det primära effektmåttet händelsefri överlevnad vid fyra år var 64 procent respektive 69 procent ($p=0,312$). Dock inträffade händelser av progress eller recidiv i ABVD-armen, med en signifikant skillnad till fördel för BEACOPP (progressionsfri överlevnad vid fyra år 83 procent jämfört med 73 procent för ABVD, $p=0,005$). Det var ingen skillnad i total överlevnad (87 procent respektive 90 procent) och andelen kompletta remissioner var 83 procent i båda armarna.

MULTIPELT MYELOM

Asher Chanan-Khan från Mayo-kliniken konstaterade helt korrekt i sin diskussion i den orala myelomsessionen att "clinical drug development in multiple myeloma is still empirical" – det vill säga inte baserad på molekylär målstyrning. De studier som presenterades vid årets ASCO var som ofta är fallet dominerade av små och medelstora fas II-studier av olika läkemedelskombinationer, med kort uppföljningstid och med respons som första eller enda effektmått. Detta gör området fortsatt svårtolkat, på grund av osäkerheten i att jämföra olika små studier med varandra och ofta avsaknad av överlevnadsdata som progressionsfri överlevnad och total överlevnad. **Asher Chanan-Khan** konstaterade slutligen i sin kommentar att jämförande fas III-studier är av nöden.

- Flera studier redovisade data för nya proteasomhämmare. **Kolb** och medarbetare (abstrakt 8009) presenterade en

fas I/II-studie av carfilzomib plus melfalan-prednisolon vid tidigare obehandlat myelom hos patienter äldre än 65 år. Carfilzomib gavs intravenöst på dag 1, 2, 8, 9, 22, 23, 29 och 30, i upp till nio 42-dagarscykler. I fas I-delen behandlades 24 patienter, och MTD var 36 mg/kvm. Ytterligare 16 patienter inkluderades i studiens fas II-del. 26 patienter är evaluerbara för respons.

Objektiv svarsfrekvens var 92 procent och mycket god partiell respons (VGPR) 42 procent, vilket ligger väl i paritet med tidigare studier av MP-kombinationer med bortezomib, talidomid och lenalidomid. Carfilzomib förefaller ha en gynnsammare biverkningsprofil än bortezomib framförallt med avseende på neuropati, vilket rapporterades för endast en patient.

- I CYCLONE-studien presenterad av **Mikhael** och medarbetare (abstrakt 8010) har carfilzomib givits i kombination med cyklofosfamid, talidomid och dexametason. Totalt 27 patienter med tidigare obehandlat myelom ingick i studien, med en medianålder på 65 år (27–74). Carfilzomib gavs här i en lägre dos, 27 mg/kvm (20 mg/kvm i cykel 1), och gavs under två dagar per vecka under vecka 1–3 i varje fyraveckorscykel.

Alla de 17 evaluerbara patienterna svarade på behandlingen, med 35 procent komplett respons, 48 procent mycket god partiell respons och 18 procent partiell respons efter fyra cykler. Grad 3/4-toxicitet konstaterades hos 66 procent av patienterna, där de vanligaste biverkningarna var "fatigue", hematologisk toxicitet, tromboembolism och myopati.

Fyra patienter utvecklade neuropati, dock endast av grad 1.

- I studie av **Jakubowiak** och medarbetare (abstrakt 8011) gavs carfilzomib i kombination med lenalidomid och dexametason, även här som första linjens behandling. Behandlingen gavs i åtta fyraveckorscykler och carfilzomib i samma schema som i CYCLONE-studien, dock i doseringen 20–36 mg/kvm. Därefter fortsatte man med samma behandlingschema som underhåll, dock med en modifiering av carfilzomib som gavs på dag 1, 2, 15 och 16 i varje fyraveckorscykel, i den senaste tolererade dosen.

53 patienter är evaluerbara, med en

medianuppföljningstid på 14 månader (4–25). Objektiv svarsfrekvens var 94 procent. Hos de 36 patienter som vid analystillfället påbörjat underhållsbehandling, (median antal behandlingscykler 13) var andelen stringent komplett respons (sCR) 64 procent, 20 av dessa 22 patienter var MRD-negativa, mätt med multiparameter flödescytometri. Biverkningsprofilen liknade den i de tidigare studierna, med 11 procent neuropati där ingen var svårare än grad 2.

”Asher Chanan-Khan från Mayo-kliniken konstaterade helt korrekt att ’clinical drug development in multiple myeloma is still empirical’ – inte baserad på molekylär målstyrning.”

- MLN9708 är den första perorala proteasomhämmaren, och fas I-data vid myelom redovisades i två fas I-studier på patienter med recidiverande eller refraktärt myelom (abstrakterna 8017 och 8034). I den första studien, av **Lonial** och medarbetare, gavs MLN9708 som monoterapi på dag 1, 4, 8 och 11 i treveckorscykler. Totalt 58 patienter inkluderades, varav 38 har fortsatt behandling efter doseskaleringsfasen. Patienterna var tidigare tungt behandlade, med i median fyra tidigare behandlingslinjer, och där majoriteten tidigare erhållit bortezomib, lenalidomid och/eller talidomid.

Det förelåg relativt mycket biverkningar, med grad 3/4-toxicitet relaterad till studiebehandlingen hos 63 procent av patienterna, dominerat av hematologisk toxicitet och fatigue; neuropati konstaterades hos sex patienter (11 procent), där samtliga var grad 1/2.

Responnsfrekvens hos de 46 evaluerbara patienterna var 13 procent.

- I den andra studien av **Kumar** och medarbetare gavs MLN9708 en gång per vecka på dag 1, 8 och 15 i fyraveckorscykler. 36 patienter ingick i studien, mindre tungt behandlade än i den förra studien (median två tidigare behandlingslinjer) där över 90 procent erhållit tidigare bortezomib och/eller lenalido-

mid och drygt hälften tidigare talidomid. MTD fastställdes till 2,97 mg/kvm.

Tjugoåtta procent av patienterna hade grad 3/4-biverkningar relaterade till behandlingen, vilket är klart lägre än i den föregående studien med en mer intensiv dosering. Hos 8 procent rapporterades neuropati, dock även här endast av grad 1/2.

Två av de 18 evaluerbara patienterna (11 procent) svarade med partiell respons respektive mycket god partiell respons,

och hos åtta patienter stabiliserades sjukdomen.

- **Alsina** och medarbetare (abstrakt 8012) presenterade resultaten från PANORAMA 2-studien, vilken är en fas II-studie av panobinostat i kombination med bortezomib och dexametason till patienter med recidiverande och bortezomibrefraktärt myelom, där 65 procent av patienterna hade progredierat under behandling. Alla patienter hade fått minst två tidigare behandlingslinjer, med ett medianantal på fyra.

Behandlingsschemat var initialt åtta treveckorscykler, och de patienter som svarade på detta erhöll fortsatt fyra sexveckorscykler med samma regim. Panobinostat gavs peroralt tre dagar per vecka under vecka 1 och 2 i varje cykel. Bortezomib och dexametason gavs i vanlig dosering.

55 patienter har inkluderats. Objektiv svarsfrekvens var 33 procent – varav 31 procent partiell respons och 2 procent nära komplett respons (nCR) – och 23 procent hade minimal respons.

Vanliga grad 3/4-biverkningar var trombocytopeni, fatigue, anemi, pneumoni, neutropeni och diarré. Frekvensen neuropati var 31 procent, men endast i ett fall (2 procent) var denna grad 3/4.

En randomiserad fas III-studie – PANORAMA 1 – som jämför denna be-

handlingsregim med bortezomib plus dexametason pågår, och patientinklusionen avslutades där tidigare i år.

- En randomiserad fas II-studie av pomalidomid med eller utan lågdos dexametason för patienter med recidiverande/refraktär sjukdom presenterades av **Vij** och medarbetare (abstrakt 8016). Pomalidomid gavs i dosen 4 mg på dag 1–21 i varje fyraveckorscykel, och 221 patienter randomiserades till monoterapi eller kombination med dexametason 40 mg per vecka. Objektiv svarsfrekvens för alla patienter var 20 procent; 30 procent i pom-dex-gruppen och 9 procent i gruppen som erhöll endast pomalidomid. I pom-dex-gruppen var objektiv svarsfrekvens jämförbar – mellan 25–38 procent – för patienter som var refraktära för lenalidomid, bortezomib eller både och, samt för patienter som tidigare transplanterats.

Biverkningar var huvudsakligen av hematologisk art, med grad 3/4-neutropeni hos cirka hälften av patienterna.



Kjell Öberg

MD, Ph.D.

Professor Onkologisk endokrinologi

Chairman Center of Excellence

Endocrine Tumors

Uppsala University President European

Neuroendocrine Tumor Society

Ökad uppmärksamhet bland onkologer

Vid årets ASCO i Chicago presenterades totalt 21 abstrakter, en plenarföreläsning och en meet-the-professor-session på temat neuroendokrina tumörer, vilket är det största utbudet av presentationer vid ASCO hittills. Detta tyder på att det finns ett ökat allmänt intresse bland onkologer för neuroendokrina tumörer. Tidigare har dessa tumörer varit förbehållna kirurger, endokrinologer och gastroenterologer.

- De två största grupperna av neuroendokrina tumörer täcktes av en plenarföreläsning som gavs i form av ett utbildningsseminarium om endokrina pankreastumörer. **Pamela Kunz** från Stanford lyfte fram de framsteg som har gjorts inom området under de senaste fem till sex åren. Införandet av ett nytt klassificeringssystem, WHO 2010, har blivit en hörnsten i handläggningen av patienter med neuroendokrina tumörer.

Vidare har under 2011 två nya terapier registrerats internationellt för behandling av patienter med endokrina pankreastumörer: everolimus och sunitib. Tidigare har det endast funnits några få registrerade läkemedel för neuroendokrina tumörer, nämligen somatostatinanaloger och interferon för tunnarmscarcinoider och cytostatika (streptozotocin enbart eller i kombination med 5-fluorouracil/doxorubicin) för endokrina pankreastumörer.

Det återstår dock att i framtida randomiserade studier se den exakta placeringen för de nya målriktade behand-

lingarna i behandlingsalgoritmen för endokrina pankreastumörer. De har också en konkurrens från tumörriktad strålbehandling (peptide receptor radio therapy) med 177-Lutetium- och 90-Yttrium-DOTATATE respektive -DOTATOC, vilka finns tillgängliga i Europa.

- Meet-the-professor-sessionen avsåg carcinoider och var en ren educational session, utan några specifika nyheter.

- Två abstrakter (4014 och 4015) hade valts för muntlig presentation. Abstrakt 4015 rönste stor uppmärksamhet. En nordisk studie har tagit fram prediktiva och prognostiska faktorer för behandling av patienter med lågt differentierade neuroendokrina tumörer (G3-tumörer). Denna studie har genomförts inom den nordiska neuroendokrina tumörgruppen (NNTG) och jag känner mig stolt över att den fick muntlig presentation på ASCO.

Studien presenterades av **Halfdan Sørby** från Haukelands universitetssjuk-

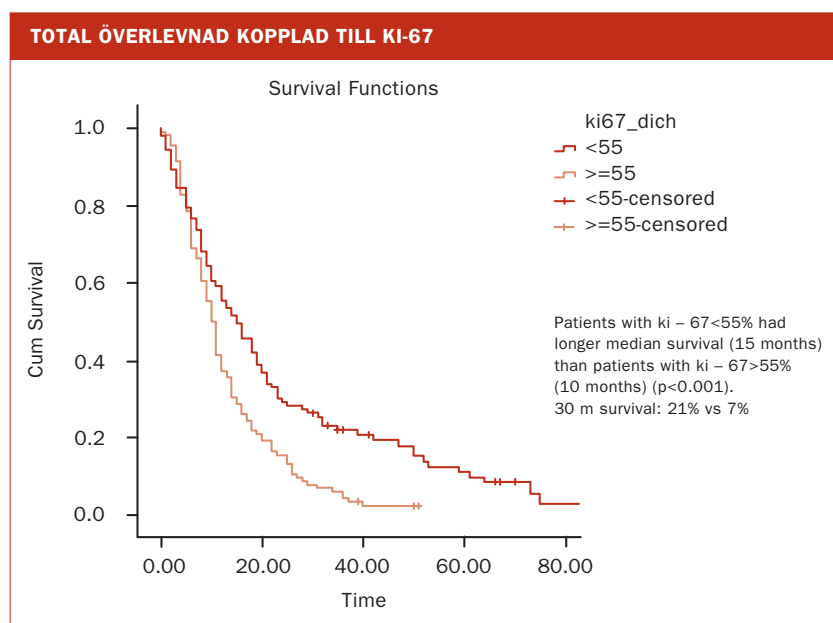
hus, Bergen. Gruppen har lyckats samla det hittills största materialet på lågt differentierade neuroendokrina cancer (305 patienter) från tolv nordiska universitetssjukhus. Samtliga patienter har histologiskt verifierad diagnos av en lågt differentierad neuroendokrin cancer med ett Ki-67-värde på över 20 procent. Majoriteten av tumörerna var lokaliserade i pankreas eller kolon, men det fanns även esofagus-/ventrikel- och rektaltumörer samt en stor grupp med okänd primärtumörlokalisering.

Samtliga patienter hade metastaser, majoriteten i lever och lymfkörtlar. Morfologiskt hade tumörerna ett utseende som en småcellig cancer. Majoriteten av patienterna hade också Ki-67-värde över 55 procent (53 procent av patienterna). Patienterna hade huvudsakligen behandlats med cisplatin plus etoposid, alternativt karboplatin plus etoposid. Det fanns ingen skillnad i svarsprocent mellan de olika kombinationerna.

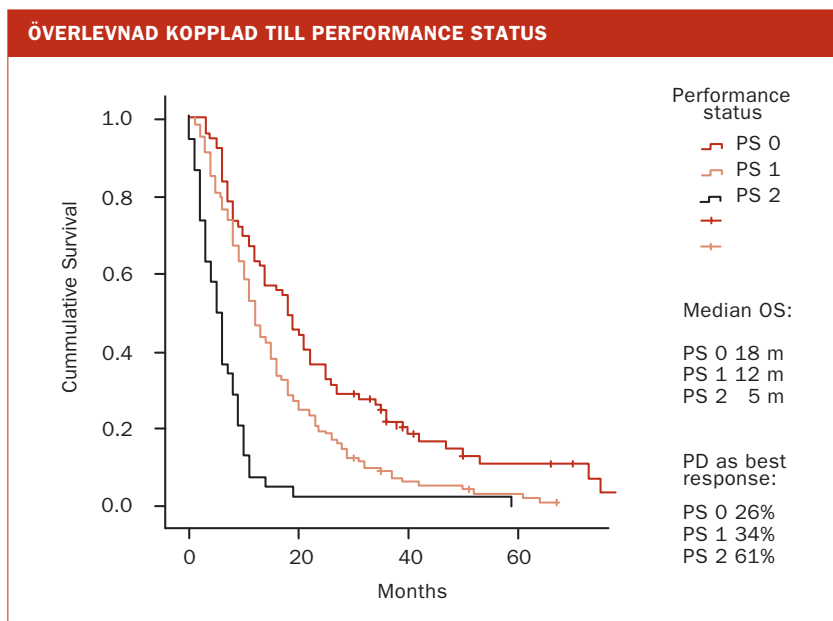
Komplett och partiellt svar sågs hos cirka 30 procent av patienterna och stabil sjukdom hos ytterligare en tredjedel. Median total överlevnad var elva månader och progressionsfri överlevnad fyra månader. En Cox-regressionsanalys för överlevnad visar att performance status var av signifikant värde, med förhöjt trombocytal och LDH-värde. En annan viktig observation var att cisplatin/karboplatinbaserad kemoterapi var av mindre värde om Ki-67 var lägre än 55 procent (figur 1–3).

Sammanfattningsvis är detta en mycket viktig studie som visar på att man sannolikt i framtiden måste finjustera klassificeringssystemet för lågt differentierade neuroendokrina tumörer och ta hänsyn till detta i samband med val av terapi. Möjligen skall patienter med Ki-67 lägre än 55 procent kunna erhålla målriktade substanser som everolimus, sunitinib alternativt temozolomid, medan patienter med över 55 procent proliferation fortfarande skall behandlas primärt med cisplatin/karboplatin plus etoposid.

- Det andra abstraktet som fick muntlig presentation var en multivariatanalys av biomarkörer i en fas III-studie på patienter med neuroendokrina tumörer, huvudsakligen carcinoider, den så kallade RADIANT-2-studien, som presentera-



Figur 1. Patienter med lägre andel av proliferationsmarkören Ki-67 än 55 procent hade en längre medianöverlevnad (15 månader) än patienter med högre Ki-67 än 55 procent (p<0,001). 30 månaders överlevnad: 21 procent respektive 7 procent.



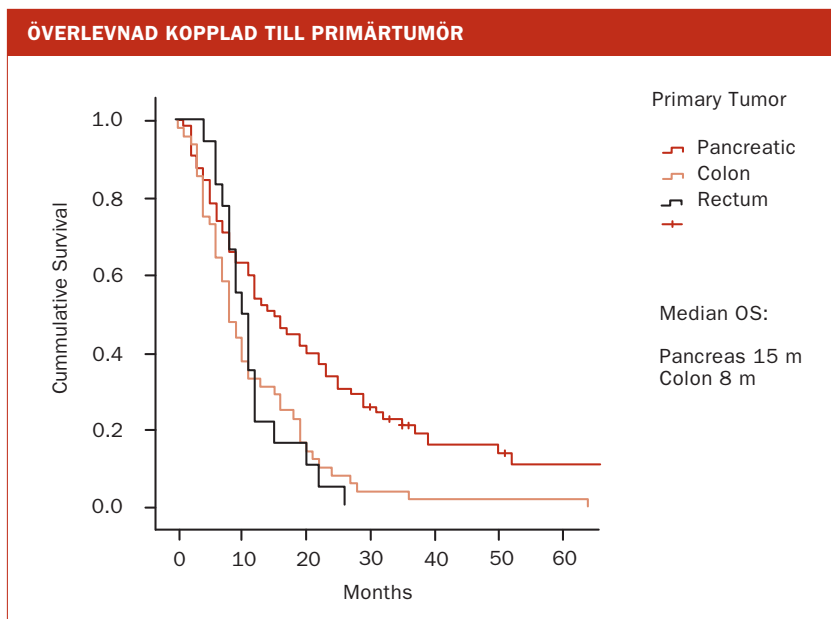
Figur 2. Överlevnad fördelad mellan performance status 0–2 visar en signifikant skillnad.

des av **James Yao** från MD Anderson, Texas (abstrakt 4014). En multivariatanalys avseende nivåer av plasmakromogranin A och urin-5-hydroxiindolättiksyra (5HIAA) i ett stort material av patienter med huvudsakligen carcinoider, totalt 429 patienter utvärderades.

Analysen visade att median progressionsfri överlevnad var signifikant längre

för patienter med icke förhöjt plasmakromogranin A och normalt urin-5HIAA. Andra parametrar som var av intresse var WHO performance status och ålder samt engagemang av lever och skelett.

Multivariatanalys indikerade att signifikant prognostiska faktorer för progressionsfri överlevnad inkluderade kromogranin A (HR 0,47; p=0,01) WHO



Figur 3. Överlevnad fördelad mellan primärtumörer.

performance status (HR 0,69; $p=0,06$) och benmetastaser (HR 1,52; $p=0,2$). Slutligen var också lungcarcinoid som primär tumörlokalisering potentiellt utslagsgivande (HR 1,55; CI 1,01–2,36; $p=0,4$), i denna analys.

Samtliga patienter i den här studien har randomiserats antingen till behandling med everolimus, 10 mg/dag, eller placebo i kombination med oktreotid. En 38-procentig riskreduktion (HR 0,62; CI 0,51–0,87; $p=0,003$) sågs med kombinationen everolimus och oktreotid. Slutsatsen av studien var att everolimus hade signifikant effekt oberoende av dessa parametrar.

- I abstrakt 4047 presenterade **Timothy Hobday** från Mayokliniken en multicenter fas II-studie av temsirolimus i kombination med bevacizumab hos patienter med endokrina pankreastumörer. Efter en interimanalys av de första 25 inkluderade patienterna såg man partiell respons enligt RECIST hos 52 procent av patienterna och 85 procent av patienterna var progressionsfria i sex månader.

Biverkningar grad 3–4 var måttliga med hypertension, leukopeni och lymfopeni som de vanligaste. Även mucositis och hyperglykemi sågs, vilka är typiska biverkningar för mTOR-hämmare. Slutsatsen blir att denna kombination har signifikant effekt hos patienter med en-

dokrina pankreastumörer och bör studeras i randomiserad studie i framtiden. Man avser också att utöka patientantalet i nuvarande fas II-studie.

- Ett signifikant problem hos patienter med tunntarmscarcinoider är diarré som delvis lindras med hjälp av somatostatinanaloger och interferoner. I abstrakt 4085 har man studerat effekter på diarré hos patienter med carcinoidsyndrom med ett nytt medel, telotristat etiprate (LX1606, LX1032). Detta är en oral hämmare av perifer serotonin-syntes. Postern presenterades av **Thomas O'Dorisio** från University of Iowa. Totalt inkluderades 23 patienter, varav 18 erhöill det aktiva preparatet och fem placebo. Patienter som erhöill en mer än 50-procentig sänkning av urin-5HIAA uppvisade en signifikant lägre diarréfrekvens, vilket man inte såg hos patienter som fick placebo.

Studien visade således att telotristat etiprate sänkte scrotominsyntesen och därmed också diarréfrekvensen hos patienter med carcinoidsyndrom. En större fas III-studie är planerad inom den närmaste tiden för att ytterligare verifiera dess effekt vid carcinoidsyndrom.

- Den franska gruppen från Institute Gustave Roussy, Villejuif, hade två abstrakter inom den så kallade BETTER-

studien. I det första abstraktet (4036) redovisas resultat av behandling av patienter med väl differentierade duodenala och pankreatiska endokrina tumörer (G1+G2) med en kombinerad kemoterapi och bevacizumab.

Trettiofyra patienter var inkluderade i studien, samtliga med levermetastaser och proliferationsindex på under 20 procent. Mediandurationen av behandlingen var 14 månader. Vid 24 månaders uppföljning hade man en progressionsfri överlevnad på 23,7 månader, partiell respons hos 56 procent av patienterna och stabil sjukdom hos 44 procent.

Cytostatikadelen i den här studien utgjordes av 5FU plus streptozotocin som gavs i kombination med bevacizumab. Resultaten är häpnadsväckande goda, men man måste inse att det är ett begränsat patientmaterial. Streptozotocin och 5FU som singelbehandling ger i regel inte mer än 40 procent objektivt svar och här har man 56 procent partiell remission och 44 procent stabil sjukdom. Median progressionsfri överlevnad på 23,7 månader är också uppseendeväckande lång att jämföras med elva månader för everolimus och sunitinib.

Denna kombination bör definitivt kontrolleras i en fas III-prövning.

- Samma grupp har i en annan patientkohort behandlat patienter med väldifferentierade neuroendokrina gastrointestinala tumörer med bevacizumab i kombination med capecitabin vid tumörprogression (abstrakt 4071). Denna studie inkluderar 49 patienter. Majoriteten med primärtumör i tunntarmen, cecum och rektum. Proliferationsindex var 0–2 procent hos majoriteten av patienterna. Det fanns vissa patienter med primärlokalisering i peritoneum som hade högre proliferation.

Median behandlingsduration var 13,8 månader. Vid 24 månader var median progressionsfri överlevnad 23,3 månader, partiell respons sågs hos 18,4 procent av patienterna och stabil sjukdom hos 69 procent. Patienter som inkluderades i studien var resistent mot tidigare kemoterapi och uppvisade tumörprogression. Mot bakgrund av detta får resultatet ses som upplyftande men behöver naturligtvis kontrolleras i en framtida randomiserad studie.

• Sunitinib registrerades i föl på indikationen endokrina pankreastumörer. Aaron Vinik från Neuroendocrine Unit Norfolk redovisade en uppdatering av registreringsstudien där man hade försökt titta på total överlevnad (abstrakt 4118). I de tidigare presenterade resultaten hade man en progressionsfri överlevnad på elva månader mot fem månader för placebo, totalt 171 patienter med väl differentierade pankreastumörer var randomiserade.

Studien avslutades i förtid, vilket var en stor nackdel. De uppdaterade resultaten på total överlevnad på 33 månader i sunitinibarmen och 26,7 månader i placeboarmen gav ingen statistisk skillnad mellan armarna. Möjlig anledning till att man inte kunnat visa någon överlevnadsvinst i behandlingsarmen kan vara att 69 procent av patienterna vid tumörprogress korsade över till aktiv behandling från placeboarmen.

Jag tycker personligen att det är dags att sluta att "massera" statistiken mer i denna studie. Det finns en tydlig PFS för behandlingsarmen och jag tror inte att ytterligare statistiska spetsfundigheter kan förbättra resultatet. För detta krävs en ny studie som inte avslutas i förtid!

• En intressant studie kommer från Spanien där deras studiegrupp av neuroendokrina tumörer GETNE redovisar en fas II-prövning av pasopanib, en annan tyrosinkinashämmare än sunitinib hos patienter med progressiv metastaserande neuroendokrin tumör (abstrakt 4119). Pasopanib i en dos av 800 mg gavs dagligen till tumörprogression eller oacceptabel toxicitet.

Man angav resultatet i så kallad Clinical Benefit Rate (CBR), vilket inkluderade komplett respons, partiell respons och stabil sjukdom vid sex månader. Trettio patienter var evaluerbara för respons och vid sex månader hade 6 procent partiell remission, 79 procent stabil sjukdom. Behandlingen gavs efter tidigare terapi men också till terapinaiva patienter.

De patienter som inte hade fått någon målriktad terapi uppvisade alla 100 procent CBR. Patienter som tidigare hade erhållit mTOR-hämmare hade 89 procent CBR medan patienter som hade erhållit antiangiogen terapi tidigare, 83 procent CBR. Toxiciteten är snarlik an-

dra tyrosinkinashämmare med trötthet, diarré, illamående, men uppfattas ändå som mindre allvarliga än för sunitinib.

Det intressanta med denna studie är det sekventiella upplägget där patienter tidigare erhållit målriktad behandling med sunitinib, everolimus med flera och där man då kan gå in med pasopanib och få ett nytt svar. De för därför fram konceptet att man skall kunna behandla patienter sekventiellt med olika nya målriktade substanser. Detta är mycket intressant och sker redan i dag okontrollerat men bör evalueras i framtida studier.

"Detta var ett av de bästa åren på ASCO för neuroendokrina tumörer, med många intressanta föredrag och abstrakter."

• En annan studie som presenterades, där undertecknad har varit initiativtagare, var den så kallade RAMSETE-studien (abstrakt 4122). Patienter med avancerad progressiv neuroendokrin tumör, dock inte lokaliserad i pankreas, behandlades med mTOR-hämmaren everolimus 10 mg/dag. Totalt inkluderades 73 patienter från 16 europeiska kliniker.

Det bästa svaret var stabil sjukdom hos 55 procent, median progressionsfri överlevnad var 185 dagar. Samma biverkningar som tidigare rapporterats för andra tumörgrupper som behandlats med everolimus. Studien visar att man i andra typer av neuroendokrina tumörer än pankreastumörer kan erhålla ett terapeutiskt svar med everolimus. Studien täcker således gapet mellan RADIANT-2-studien, som är gjord i carcinoider och RADIANT-3-studien som gjordes för endokrina pankreastumörer, där samtliga tre studier nu visar på en effekt av mTOR-hämning i olika subtyper av neuroendokrina tumörer.

• En terapistudie från Storbritannien från UKI NET (the UK and Ireland Neuroendocrine Tumour Society), som presenterades av **Philippa Corrie** från

Cambridge (abstrakt 4121), redovisade resultatet av behandling av avancerade neuroendokrina tumörer. Patienterna erhöLL antingen capecitabin plus streptozotocin med eller utan cisplatin.

Åttiosex patienter var randomiserade till antingen cap-strep eller cap-strep plus cisplatin. Toxiciteten var signifikant större i trippelkemoarmen utan att man gjorde några signifikanta vinster effektmässigt. Progressionsfri överlevnad var 33 respektive 30 i de båda armarna, ingen signifikant skillnad. Andelen partiell remission var något högre i cisplatinarmen, 14 procent mot 8 procent i cap-

streparmen. Det finns således ingen anledning att lägga till cisplatin till capecitabin plus streptozotocin som synes fungera väl.

• I abstrakt 4125 redovisades en multi-institutionell öppen fas II-studie med AMG479 i avancerade neuroendokrina tumörer. Studien presenterades av **Matthew Kulke** från Boston. AMG479 är en IGFR-hämmare, en antikropp mot IGF-receptorn. Studier har visat att IGF-signalvägen har varit uppreglerad hos många typer av neuroendokrina tumörer. Sextio patienter involverades i denna studie, 30 med carcinoider och 30 med pankreastumör.

Median progressionsfri överlevnad för båda grupperna var 6,3 månader; 10,5 månader för carcinoidpatienter och 4,2 månader för patienter med pankreastumörer. Man såg inga signifikanta tumörreduktioner och slutsatsen blir att AMG479 som singelterapi inte ger någon signifikant antitumoral effekt.

• I abstrakt 4127 presenterar **Irfan Firdaus** från Cincinnati resultatet från en studie med bevacizumab, pertuzumab och oktreotid för patienter med avancerade neuroendokrina tumörer. Tillägget

av pertuzumab beror på att man har sett ett HER2-uttryck i neuroendokrina tumörer, företrädesvis i carcinoider. Totalt 43 patienter inkluderades i studien.

Sexton procent av patienterna erhöll ett objektivi svar (CR+PR); på gruppen carcinoider var frekvensen 15,6 procent. Median progressionsfri överlevnad för hela gruppen var 8,2 månader; för carcinoider 8,5 månader och för pankreastumörer 6,4 månader.

Författarna upplever resultaten som stimulerande och den högre svarsprocenten i carcinoider jämfört med endokrina pankreastumörer indikerar att man bör göra en studie i den gruppen. Detta är inte så svårt att förklara eftersom HER2-uttryck har rapporterats i carcinoider men inte i endokrina pankreastumörer enligt en tidigare studie från Italien.

För första gången presenterades vid ASCO abstrakter på pågående studier som fortfarande inkluderar patienter.

virusuttryck i framför allt tunntarmscarcinoider.

- I abstrakt 4123 redovisar gruppen vid University College of London, med **Mohid Khan** som presentatör, cirkulerande tumörceller (CTC) vid neuroendokrina tumörer som prognostisk och prediktiv markör. Nittio patienter enrullerades i studien med en träningsgrupp på 85 patienter för att validera provgruppen. Totalt 31 pankreas, 81 midgut och 12 broncho-pulmonary studerades under behandling med somatostatinanaloger och kemoterapi. Även vissa patienter erhöll tumörriktad strålbehandling (peptide receptor radio therapy) och enstaka sunitinib och interferon.

Median uppföljningstid var 9,7 månader. Patienter med förhöjt antal cirkulerande tumörceller (>1) hade signifikant sämre progressionsfri överlevnad och total överlevnad (HR 4,3; CI 1,8–10,3 res-

höjda halter sågs hos patienter med neuroendokrina tumörer jämfört med kontrollserum. Uttryck av PIGF sågs i tumörstroma vilket indikerar en parakrin stimulering. PIGF stimulerar proliferation och migration av NET-celler i kultur och PIGF-nivåerna korrelerade med tumörgrad och stadium, vilket indikerar mer aggressiv fenotyp vid höga nivåer.

Förhöjda PIGF-nivåer var också associerat med sämre prognos inom en grupp av patienter med G2-tumörer. Förhöjda nivåer i den prospektiva analysen fanns både hos pankreastumörer och midgutcarcinoider. PIGF-nivåer ovanför medianen korrelerade med kortare tid till tumörprogress hos midguttumörer. Således kan PIGF möjligen bli en prognostisk parameter hos patienter med neuroendokrina tumörer i framtiden och bör evalueras i en större studie.

- I en studie från Lyon presenterade **Jean Y Scoazec** (abstrakt 4129) förekomst av väl differentierade neuroendokrina G3-tumörer. Det nya WHO-klassificeringssystemet indelar neuroendokrina tumörer i G1, G2 och G3 (NEC-tumörer). Gruppen i Lyon designade en ettårig prospektiv studie med gastro-entero-pankreatiska och lung-neuroendokrina tumörer från ett stort antal center, 80 totalt. Man fick in totalt 1 340 fall, varav 778 var väl differentierade, G1/G2-tumörer (58 procent). Totalt 72 fall var "poorly" differentierade G3-tumörer. Av de som var bedömda som G3 var 20 procent väl differentierade trots Ki-67 på 35.

De drar slutsatsen att det generellt finns en god överensstämmelse mellan de tre graderna i WHO klassificeringssystemet, men att det finns en grupp G3-tumörer som kan klassificeras som väl differentierade. Den gruppen bör reklassificeras för att hjälpa kliniken i behandlingsvalet.

- Slutligen i abstrakt 4133 studerades DNA-O-metyltransferas-uttrycket (MGMT) som prediktor av respons vid behandling med temozolomid. Studien kommer från Beaujon Paris, och presenterades av **Pascal Hammel**. Det har varit kontroversiellt om MGMT-uttryck kan korreleras till effekt av behandling med temozolomid eller inte. Det finns vissa studier som stödjer och andra som inte kan visa på någon korrelation.

"Införandet av ett nytt klassificeringssystem, WHO 2010, har blivit en hörnsten i handläggningen av patienter med neuroendokrina tumörer."

- En sådan studie är den så kallade CLARINETT-studien från Europa (abstrakt TPS4153). I denna studie inkluderas så kallade non-functioningtumörer av neuroendokrin typ till behandling med somatostatinanalogen lanreotid, 120 mg, var fjärde vecka eller placebo i den andra armen. Studien har nu inkluderat 204 patienter och rekryteringen är komplett och avslutad. Analys av resultatet pågår och slutresultatet lär komma i början av nästa år.

- Virusteorin har börjat dammas av som möjlig etiologi bakom förekomsten av neuroendokrina tumörer. En poster från en grupp i Milano (abstrakt 4120) som presenterades av **Salvatore Lorenzo Orenne** hade undersökt uttryck av Merkel cell polyomavirus i neuroendokrina tumörer. Studien är fortfarande pågående. Virus-DNA var uttryckt hos 7/14 GI-NETs. Detta är en intressant studie där även vår egen grupp har identifierat

pektive HR 6,1; CI 1,8–10,23), jämfört med de som saknade CTC. I en multivariatanalys var närvaro av CTC associerad med sämre progressionsfri överlevnad (HR 3,7; CI 1,5–8,9) och total överlevnad (HR 5,1; CI 1,5–7,3). Förändringen i antalet cirkulerande tumörceller indikerade terapivar. De patienter som hade en ökning av CTC med mer än 33 procent efter behandlingen hade signifikant sämre progressionsfri överlevnad än de som hade en sänkning med mer än 33 procent under terapi.

Slutsatsen är att analys av CTC är intressant och lovande och vidare utvärdering i kliniska studier är indicerat.

- I en studie studerades den kliniska relevansen av cirkulerande nivåer av placenta growth factor PIGF, en VEGF-homolog (abstrakt 4128). Serum samlades från 87 patienter retrospektivt och 84 prospektivt för analys av cirkulerande PIGF och tumöruttryck av PIGF. För-

Vi har själva sett en viss korrelation i vår första studie med temozolomid. Gruppen i Paris studerade 22 patienter med pankreastumörer (14), carcinoider (5) och andra icke klassificerade (3). Man analyserade MGMT med immunhistokemi och räknade ut ett poängvärde.

Högt uttryck sågs hos 36 procent av patienterna, vilket korrelerade med primärtumörlokalisering (huvudsakligen carcinoider). Lågt MGMT-värde tenderade att vara associerade med objektiva svar ($p=0,06$) medan patienter med högt värde inte visade något svar. De drar således slutsatsen att i denna lilla studie finns det fog att anta att uttryck av det DNA-reparerande enzymet MGMT kan

användas för att prognostisera terapivar.

Naturligtvis behöver man fortsätta att studera metyleringsgrad hos andra tumörformer och i större studier i framtiden för att vara säker på att det finns en god korrelation mellan högt uttryck av MGMT och uteblivet svar på temozolomid.

SAMMANFATTNING

Sammanfattningsvis kan sägas att detta var ett av de bästa åren på ASCO för neuroendokrina tumörer med många intressanta föredrag och abstrakter. Det mest uppseendeväckande resultatet var den nordiska studien på patienter med lågt differentierade neuroendokrina tu-

mörer, totalt 305 patienter, som inkluderades i denna studie. Resultatet har skakat om kolleger som arbetar på fältet och kommer att få inverkan på bland annat graderingssystemet som sannolikt måste förfinas, men också på val av terapi inom den här gruppen av patienter.

I övrigt pågår det en rad studier där man kombinerar olika typer av tyrosinkinashämmare med angiogeneshämmare respektive mTOR-hämmare. Vidare pågår också studier med kombinationer av nya målriktade behandlingar med kemoterapi. Framtiden får också utvisa den exakta rollen av sunitinib och everolimus i behandlingsarsenalerna för patienter med endokrina pankreastumörer.

XGEVAs® effekt och säkerhet har utvärderats i jämförande studier med Zometa® (zoledronsyra) ¹⁻³

Resultat:

- 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. Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion¹

XGEVA® (denosumab) R_x F 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; mars 2012

AMGEN

Oncology

Gustav III:s Boulevard 54
169 27 Solna, 08-695 11 00

Referenser:

1. XGEVA® Produktresumé, Amgen mars 2012, www.fass.se
2. Stopeck AT, et al. J Clin Oncol. 2010;28:5132-513943.
3. Fizazi K, et al. Lancet. 2011;377:813-822

DMO-SWE-AMG-368-2012- August-P

XGEVA®
(denosumab)

Mammografienheten på Radiumhemmet

DIAGNOSTISKT PRECISIONSARBETE I HÖGT TEMPO

En vanlig vardag kommer upp emot 250 kvinnor till mammografienheten vid Radiumhemmet på Karolinska universitetssjukhuset i Solna för att få sina bröst undersökta. Arbetstakten är hög och kraven på noggrannhet och precision stränga.

– Det är ett väldigt tryck på personalen eftersom vi tar emot så många patienter. Det fungerar tack vare att vi är en väl sammansvetsad personalgrupp där man hjälps åt och känner tillit till varandra, säger chefssjuksköterskan Karin Andrén.

Det är en av försommarens så kallade klämdagar som Onkologi i Sverige får komma på besök. Just i dag är patienttillströmningen något mindre och det finns tid att tala med reporter och fotograf och visa oss runt. ”En normal arbetsdag skulle vi inte ha tid, men i dag är det lite lugnare”, får vi höra.

På torget framför Karolinskas höga glasentré är det ändå allt annat än lugnt denna soliga förmiddag. Trafiken av taxibilar och bussar som hämtar och lämnar passagerare är tät, från näraliggande E4 hörs ett ständigt trafikbrus, människor kommer och går i strida strömmar och man hör många olika språk.

Fem minuters promenad förbi taxiköer och sjukhusbyggnader från skiftande epoker för oss till Radiumhemmets fyrkantiga röda tegelbyggnad från 1930-talet. Mammografienheten på andra våningen är en av tre avdelningar inom Karolinska universitetssjukhusets röntgenklinik. Trots enhetens namn är det inte enbart bröstströntgen som görs här utan även bröstdiagnostik med ultraljud och röntgen- och ultraljudsledda punktionsprover.

MÅNGA PATIENTMÖTEN PÅ KORT TID

Mammografienheten vid Radiumhemmet tar dagligen emot omkring 200 kvinnor som kallas till mammografiscreening, och dels 35–50 patienter som kommer på remiss på grund av symtom eller för att kontrolleras av andra skäl. Enheten har sex mammografiapparater, fyra för screeningen och två för remisspatienterna, och deras kapacitet är välutnyttjad. Personalstyrkan består av 22 personer. Här finns tre läkartjänster och ett par undersköterskor, men de flesta som arbetar vid mammografienheten är sjuksköterskor och det är de som utför flertalet av undersökningarna.

Innanför glasluckan i receptionen sitter denna morgon Lena Karlsson, undersköterska. I hennes jobb ingår både vissa administrativa sysslor och arbetsuppgifter där hon träffar patienter. Receptionsjobbet kan kräva en hel del tålamod.

– En del är väldigt oroliga inför sitt besök här och många är också jättade när de kommer. Detta kan göra att vissa blir otrevliga, men jag har lärt mig att förstå varför och inte ta illa upp, säger Lena Karlsson.



**"Mammografienheten
vid Radiumhemmet tar
dagligen emot omkring
200 kvinnor som kallats till
mammografiscreening."**



Lena Karlsson

– Istället får man försöka lugna ned dem så gott man kan.

Victoria Hjelmberg är röntgensjuksköterska och har arbetat här i två år. Hon tycker att mammografienheten är den bästa arbetsplats hon jobbat på. Hon trivs med sina arbetskamrater, arbetsledningen, lokalerna och med själva jobbet.

– När jag gör mammografiundersökningar på kvinnor som kallats till screening blir det många patientmöten på kort tid. Jag gillar att jobba i ett högt tempo, förklarar hon.

– Att ta bra bilder kan ta lite tid att lära sig. I början hade jag svårt att vara tillräckligt nära kvinnan och att ta på hennes bröst. Men nu känns det inte konstigt längre.

Chefssjuksköterskan Karin Andrén framhåller att det vilar ett stort ansvar på mammografisjuksköterskorna:

– Om man missar bara en centimeter av ett bröst kan det göra att en hel diagnos missas. Men det räcker inte att kunna ta bra bilder. Man behöver vara både stresstålig och empatisk också. Många patienter är oroliga och det kan kännas intimt att klä av sig inför en annan människa. Det är viktigt att kunna få patienten att känna sig trygg.

Som chefssjuksköterska är Karin Andrén personal- och schemaansvarig.

– Ett flexibelt schema, där alla får växla mellan olika uppgifter, och fortlöpande vidareutbildning är två viktiga verktyg för att få personalen att vilja stanna och utvecklas hos oss. Folk ska tycka det är kul att gå till jobbet, säger hon.

DET BÖRjade PÅ NORRBACKAHEMMET

Redan 1964 började man göra mammografiundersökningar vid Karolinska sjukhuset. 1989 startade screeningprogrammet. Karin Andrén har arbetat vid enheten ända sedan dess. Det var inledningsvis svårt att få personal till mammografiscreeningen, men den dåvarande, numer pensionerade, chefsjuksköterskan Gun-Britt Sjöberg lyckades specialrekrytera Karin Andrén och elva av hennes kollegor. Verksamheten höll då till på Norrbackahemmet på Karolinskas område och Gun-Britt Sjöberg ledde sin personal med fast och kompetent hand.

– Hon var sjuksköterska ut i fingerspetsarna. Det var ordning och reda. Vi fick specialsydda arbetskläder i rosa och ingen fick slafsa omkring i långbyxor, minns Karin Andrén.

Tyg från de rosa arbetskläderna ingår numer, tillsammans med bland annat gardintyger från enhetens tidiga år, i de lapptäckerna som alla anställda som slutar får i avskedspresent. Lapptäckerna skapas av en hantverksintresserad medarbetare.

Den senaste mottagaren av ett av de minnesväckande täckena var överläkare Gunilla Svane som var med och startade mammografienheten och nu går i pension. ”Jag önskar att det gick att spara allt hon kan om mammografi i en liten låda och plocka fram den när kunskaperna behövs”, kommenterar en medarbetare med en blandning av vördnad och vemod.



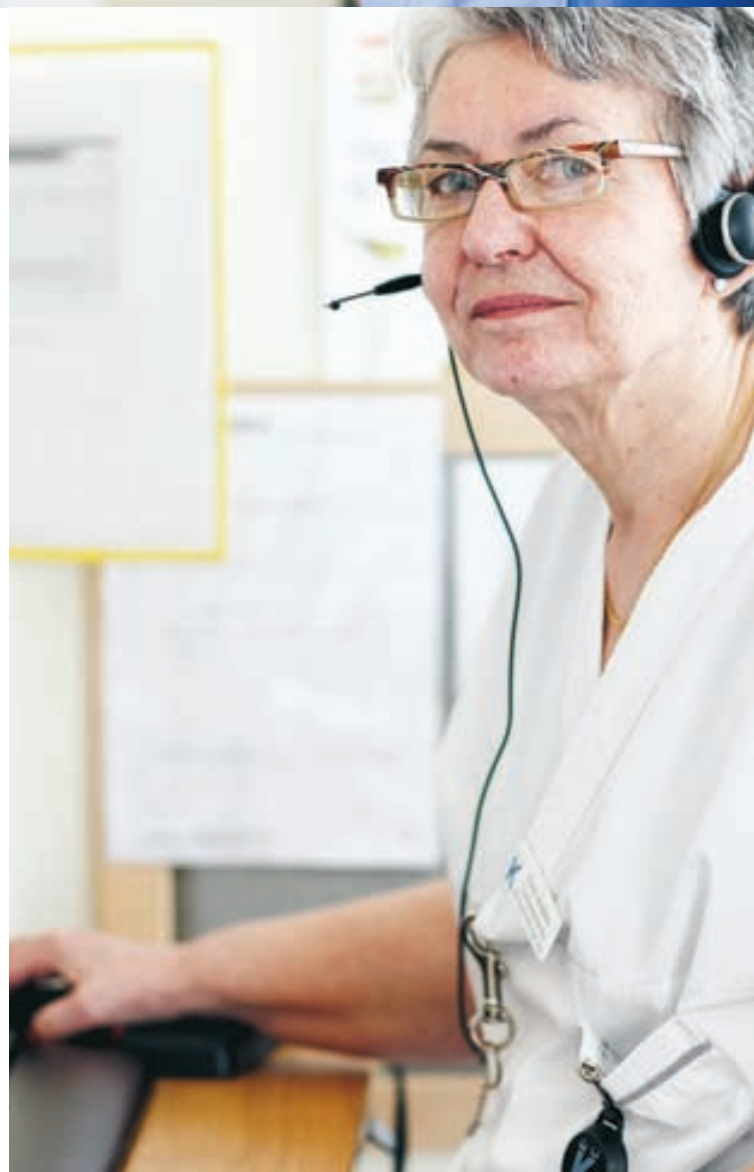
Victoria Hjelmberg

Karin Andren

**”Granskningen av mammo-
grafibilderna görs på dator-
skärmar i mörklagda rum.
Granskningsjobbet är
koncentrationskrävande
och tröttande för synen.”**

År 2005 utökades det åldersspann som kallas till kontrol-
lerna genom att den nedre åldersgränsen sänktes till 40 år
(numera kallas Stockholmskvinnor i åldrarna 40–74 år). Plöts-
ligt skulle enheten ta emot många fler och det blev alldeles
för trångt i de dåvarande lokalerna. Besökarna fick till och
med stå ute i hisshallen och vänta ibland.

Samtidigt skulle en vårdavdelning vid Radiumhemmet
läggas ned och mammografienheten erbjöds att ta över loka-
lerna. De byggdes om för sitt nya ändamål och de anställda
fick själva forma inredningen. Arbetsgrupper med egen bud-
get ritade, skötte färgval, valde konst och köpte möbler och







Gunilla Svane

Edward Azavedo

textilier. Resultatet blev fräscha, trivsamma och ändamålsenliga lokaler med mer hem- än landstingskänsla. Väggar och golv går i matta, mättade nyanser av bland annat grönt, gult och rostrött. Gardiner, draperier och andra textilier är sydda av tyger med designtryck som är sköna att vila ögonen på medan man väntar på sin tur hos sköterskan eller doktorn.

ALLT FLER KOMMER TILL SCREENING

Det märks på många sätt att lokalernas utformning och inredning har formats av personer som är väl insatta i verksamhetens alla olika aspekter. Ett av många exempel är den tygklädda skärm som skapar en skyddad vrå i ena änden av en korridor, precis utanför det mottagningsrum där patienter med nyupptäckt bröstcancer vanligen får den första informationen av doktorn om diagnosen. Skärmen med en stol intill ger möjlighet till en stund i avskildhet efter samtalet med läkaren. I spegeln på väggen kan den som gråtit kolla att spårren av tårarna är borta innan man går vidare.

– Många är väldigt ledsna när de kommer ut från det där rummet. Man kan behöva återhämta sig innan man möter en massa folk, förklarar Karin Andréén.

Hon och de andra i personalen som vi talar med är stolta och glada över lokalerna och hoppas att enheten får stanna här även när Nya Karolinska öppnas i sjukhusområdets syd-

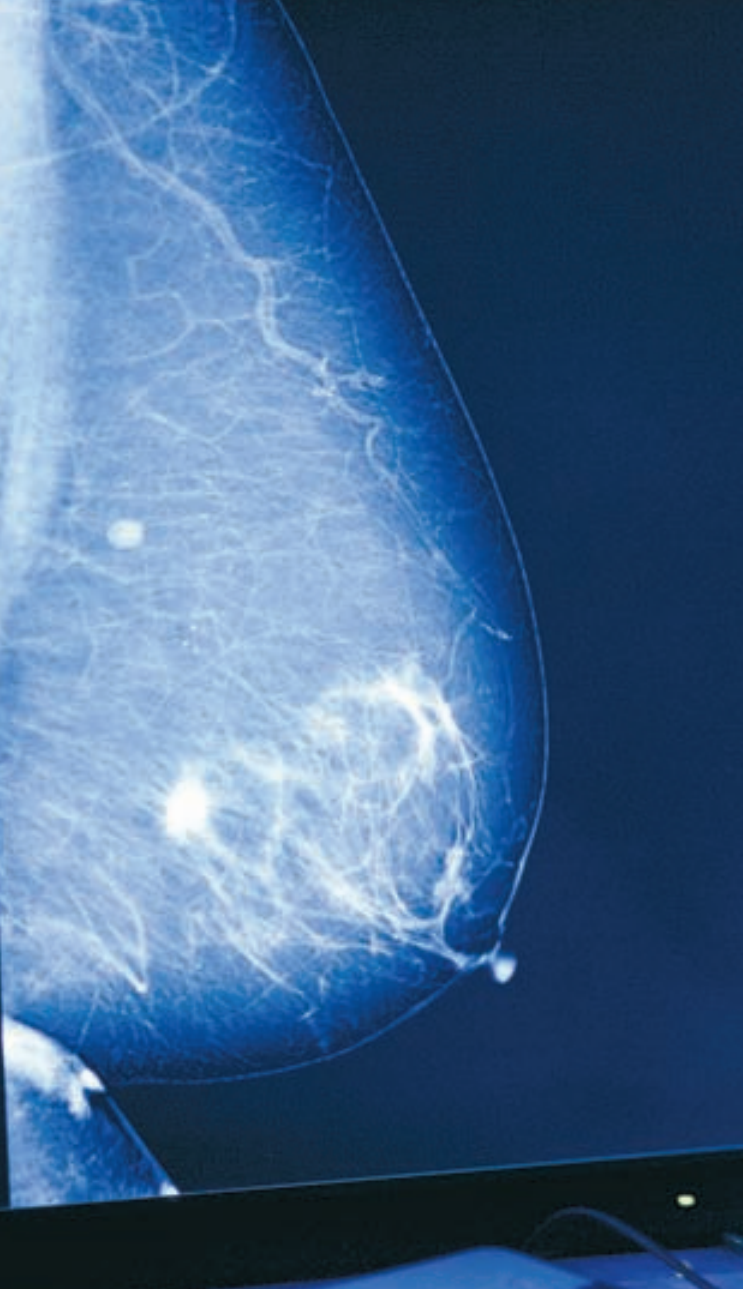
västra hörn, enligt planerna 2016. De besked som hittills kommit tyder på att de får som de vill, men mycket kan hinna ändra sig, går resonemanget. "Vi får väl se", är en vanlig kommentar.

I Stockholm är deltagandet i bröstcancerscreeningen ungefär tio procentenheter lägre än de 85–90 procent av de kallade som deltar i screening i landet som helhet. Skillnaden beror sannolikt främst på att storstaden erbjuder andra möjligheter än landsorten att gå och få sina bröst kontrollerade utanför screeningprogrammet. Men även i Stockholm är det större andel av de kallade som kommer till mammografiundersökningen i dag än för ett par decennier sedan.

– Det är glädjande och jag tror det beror på en ökad medvetenhet om möjligheten att genom tidig upptäckt av en eventuell bröstcancer rädda liv och förlänga överlevnaden, säger mammografienhetens chef, överläkare Edward Azavedo.

År 2006 inleddes digitaliseringen av verksamheten och sedan 2008 sköter mammografienheten bildhanteringen helt digitalt. Bilderna lagras i ett digitalt arkiv. 100 000 nya tas varje år. Enheten har även ett arkiv med en miljon analoga bilder i källaren.

Granskningen av mammografibilderna görs på datorskärmar i mörklägda rum. Granskningsjobbet är koncentrationskrävande och tröttande för synen.



– Det är skönt att man kan växla om med andra arbetsuppgifter för det behöver man efter 1-2 timmar bildgranskning i ett sträck, säger Edward Azavedo.

Vissa bröst är svårare än andra att undersöka med mammografi. Bröst som till stor del består av epitel- och bindväv, "täta" bröst, är svårare att kontrollera än bröst med mer fettvävnad. Hos kvinnor som låtit göra bröstförstoring genom att en gel sprutas in i bröstet försvåras undersökningen rejält. En undersökning från Läkemedelsverket har visat att man hos dessa kvinnor inte kan använda bilddiagnostik för att på ett säkert sätt kunna upptäcka bröstcancer.

– När det gäller bröstimplantat som opererats in bakom bröstmuskeln är det inga problem. Det går att trycka undan protesen när man tar bilderna. Men när bröstet förstörats genom insprutning blir mammografibilderna helt vita, gelen maskerar eventuell tumörvävnad, berättar Edward Azavedo.

STRÄVAR EFTER OPTIMAL VÄRDKEDJA

Om bilderna visar något misstänkt, kallas kvinnan för fortsatt utredning. Rutinen är att ringa och kalla kvinnan per telefon och att då erbjuda en återbesökstid inom två dagar för att göra den oroliga väntan så kort som möjligt för henne.

En annan viktig målsättning är att alla undersökningar som behövs hos en kvinna med misstänkt bröstcancer ska göras samma dag. Det gäller såväl kvinnor som återkallas för att mammografikontrollen visat något avvikande som kvinnor som kommer hit på remiss. För att leva upp till denna målsättning krävs inte bara ett gott samarbete inom enheten utan också en god samverkan med andra enheter. Detta eftersom en bröstcancerdiagnos ska vila på trippeldiagnostik där resultaten av palpation av bröstet, bildundersökning och vävnadsprov vägs samman. I diagnosarbetet samarbetar mammografienheten nära med bland annat cytologerna, patologerna och läkarna vid sjukhusets Bröstcentrum.

– I en optimal vårdkedja ska den kvinna som undersöks hela tiden ha nästa steg planerat och alla ska göra det de är bäst på, säger Edward Azavedo.

Efter undersökningdagen behöver läkarna några dagar på sig att utvärdera och diskutera för att diagnosen ska bli så säker och korrekt som möjligt. En viktig roll spelar de multidisciplinära konferenserna varje vecka. Där går radiologer, cytologer, cytopatologer, kirurger och onkologer tillsammans igenom vartenda fall som lett till en bröstcancerdiagnos.

Information om diagnos och behandling får patienten vanligen av en läkare vid Bröstcentrum, men mammografienheten fortsätter att finnas med som länkar i patientens vårdkedja under hela behandlings- och uppföljningstiden. Exempelvis är det här som tumören märks ut med hjälp av kolidikering inför operationen när den ska tas bort. Och när kirurgen tagit bort tumörområdet transporteras operationspreparatet snabbt hit och undersöks för att man ska vara säker på att all vävnad som ska opereras bort verkligen finns med.

– Kirurgen syr inte ihop såret förrän vi ringer och bekräftar att tumören återfinns i den bortopererade delen av bröstet och att allt är klart, förklarar Edward Azavedo.

"En annan viktig målsättning är att alla undersökningar som behövs hos en kvinna med misstänkt bröstcancer ska göras samma dag."

SCREENINGKRIK VÄCKER FRÅGOR

Han har arbetat med bröstdiagnostik i 28 år. Under dessa år har överlevnaden bland kvinnor med bröstcancer stadigt ökat både tack vare screeningen som gör att fler fall upptäcks på ett botbart stadium och tack vare mer effektiva behandlingar.

– Vinsterna av den ökade överlevnaden är enorma. Den innebär inte minst att fler kvinnor får se sina barn växa upp och att fler barn slipper bli mammalösa. Även för andra i kvinnans omgivning och för samhället är vinsterna stora.



Fadumo Ahmed

... kliniken i fokus

– Analyser har bland annat visat att en kliniskt upptäckt bröstcancer kan kosta tre-fyra gånger mer för samhället än en screeningupptäckt cancer, som ju normalt sett upptäcks i ett betydligt tidigare stadium.

I forskarkretsar pågår sedan länge något av ett skyttegravskrig mellan en liten skara kritiker av mammografiscreening och den stora majoritet av bröstcancerexperter som är övertygade om screeningens värde. Med jämna mellanrum får screeningkritiska inlägg genomslag i vanliga massmedier. Edward Azavedo berättar att mammografienhetens personal brukar få svara på fler frågor än vanligt när sådana nyheter varit publicerade.

– Någon enstaka gång kan det hända att vi får en liten svacka i besökarantalet också, men oftast märker vi bara att vi får fler samtal från kvinnor som vill diskutera det de läst.

Han anser att nyhetsrubrikerna ofta är överdrivna eller felvinklade och förstår att kvinnor kan behöva hjälp att sätta sig in i de fakta som ligger bakom.

– Förfinade behandlingsmetoder har lett till längre överlevnad även för patienter vars bröstcancer upptäcks utanför screening. Det gör att skillnaden i överlevnad minskat något mellan screeningupptäckt och annan bröstcancer. Men det finns fortfarande en betydelsefull skillnad, till de screeningupptäckta fallens fördel, framhåller han.

– Utvärderingar visar tydligt på nyttan av mammografiscreening och hela landets mammografiexpertis är enig om detta. Det är antagligen just därför som de få mammografikritikerna får så stor uppmärksamhet; bästa sättet att märkas i ett maratonlopp är att springa åt motsatt håll mot alla andra ...



MAMMOGRAFIENHETEN

- En av fem enheter för mammografiscreening i Stockholms län. De övriga fyra finns på Danderyds sjukhus, Södersjukhuset, St Görans sjukhus och i Tumba.

- Omkring tre fjärdedelar av dem som kallas till screening vid Radiumhemmet kommer. Deltagandet har ökat från 68 procent vid starten för screeningprogrammet 1989.

- I Stockholms läns landsting kallas kvinnor i åldrarna 40–74 år till kostnadsfri bröstcancerscreening. Antal nya fall av bröstcancer i den åldersgruppen i Sverige var år 2009 2,76/1 000 kvinnor. Varje år ställs drygt 7 000 nya bröstcancerdiagnoser i Sverige. Cirka 1 500 kvinnor avlider varje år av sjukdomen.

- Ungefär 4–5 per 1 000 screenade kvinnor diagnostiseras med bröstcancer. Mammografiscreening kan, enligt Socialstyrelsens bedömning, minska dödligheten i bröstcancer för kvinnor i åldrarna 40–74 år med mellan 24 och 33 procent.

HELENE WALLSKÄR, MEDICINJOURNALIST
FOTO: JEANETTE HÄGGLUND



Metadon Recip

– mot svåra smärttillstånd

- Opioid-receptoragonist¹
- NMDA-receptorantagonist^{2,4}
- Hämmar återupptag av serotonin (5HT) och noradrenalin (NA)^{3,4}



Beroendeframkallande medel. Iakttag största försiktighet vid förskrivning av detta läkemedel.

Metadon Recip (metadon). ATC: N07BC02 Indikation: Svåra smärttillstånd. Ingår i förmånssystemet. Receptbelagt. För övrig information, var god se www.fass.se. Förpackningar, Metadon Recip. VNR: 129809 Injektion Metadon Recip 10 mg/ml 10 x 1 ml. VNR: 138826 Tablett Metadon Recip 10 mg 25 st. VNR: 527853 Tablett Metadon Recip 10 mg 100 st. Datum för översyn av produktresumé: 2009-11-27.

Referenser: **1)** Gutstein HB, Akil H. Opioid analgesics. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, eds. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th ed. McGraw-Hill; 2005: 547-590. **2)** Ebert B, Andersen S, Krosgaard-Larsen P. Ketobemidone, methadone and pethidine are non-competitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonists in the rat cortex and spinal cord. *Neurosci Lett* 187 (3): 165-8, 1995. **3)** Codd EE, Shank RP, Schupsky JJ, Raffa RB. Serotonin and norepinephrine uptake inhibiting activity of centrally acting analgesics: structural determinants and role in antinociception. *J Pharmacol Exp Ther* 274 (3): 1263-70, 1995. **4)** Manfredi PL, Houde RW. Prescribing methadone, a unique analgesic. *J Support Oncol*. 2003; 1:216-220.

Meda AB, Box 906, 170 09 Solna, tel 08 630 19 00, fax 08 630 19 50, www.smartlindring.se, info@meda.se

Nobelkonferensen i år om
BRÖSTCANCERFORSKNING

I mitten av juni hölls den 59:e Nobelkonferensen vid Karolinska institutet. Denna gång tog konferensen upp den senaste bröstcancerforskningen inom ett antal olika områden. Från grundforskning om hur till exempel stamceller i bröstet fungerar och hur mikromiljön bidrar till tumörtillväxt och spridning till specifika behandlingsstrategier och gensekvensering på stora tumörserier. Ett urval av presentationerna på konferensen refereras här av **Janna Paulsson, Nick Tobin, Theodoros Foukakis och Helene Rundqvist**, Cancercentrum Karolinska, Karolinska institutet, Solna.

Session 1. Hur uppstår bröstcancer och hur kan vi arbeta förebyggande?

- **Mary-Claire King**, University of Washington, Seattle, USA, är känd för att hon på 1990-talet först upptäckte genen BRCA1 vars mutationer visades ge upphov till en stor del av den ärftliga bröstcancer. Nu berättade hon om en ny sekvensmetod kallad storskalig parallellsekvensering som fokuserar på att hitta många av de vanliga mutationerna – och inte

bara BRCA1 och BRCA2 – som ger ökad risk för ärftlig bröstcancer.

Metoden går ut på att man fångar DNA från de 21 vanligast förekommande muterade generna med specifika oligonukleotider och utvärderar alla former av mutationer, inte bara deletioner och dupliceringar¹. Denna metod ger en mer precis bild av den individuella risken för att få bröstcancer baserat på kända riskgener.



Thomas Helleday och Mary-Claire King



Håkan Olsson och Douglas Easton

• **Douglas Easton**, University of Cambridge, Cambridge, Storbritannien, och medlem av "the Breast Cancer Association Consortium" beskrev en associationsstudie som omfattar hela genomet (GWAS) på fem mottaglighetsloci i 49 608 bröstcancerfall och 48 772 kontroller². Av dessa fem loci visade rs614367-varianten på kromosom 11q13 den starkaste kopplingen till ökad bröstcancerrisk med ett odds ratio (OR) på 1,21 (95% CI 1,17–1,24). Denna association var specifik för

östrogenreceptorpositiv bröstcancer. Framtida studier kommer att krävas för att identifiera specifika individuella mutationer som ligger till grund för dessa associationer.

• Ett betydande antal studier belyser kopplingen mellan levnadsvanor och bröstcancer. Professor **Anthony Howell**, The University of Manchester, Manchester, Storbritannien, lyfte fram den ökade incidensen av bröstcancer i västvärlden men



Anthony Howell och Kathy Miller

även i länder med en tidigare låg incidens och gjorde kopplingen till minskat barnafödande och förändrade levnadsvanor. Utöver det kända faktum att livsstilsrelaterade faktorer som övervikt och inaktivitet är kopplade till ökad risk för bröstcancer diskuterades även betydelsen av dessa faktorer för återfall och mortalitet.

Professor Howell framhöll bland annat en nyligen publicerad studie som visar att kopplingen mellan övervikt och överlevnad inte skiljer sig med hormonreceptorstatus eller menopaus³. Denna information har betydelse för hur framtida adjuvanta interventionsstudier bör designas.

- **Jane Visvader**, Walter and Eliza Hall Institute of Medical Research, Melbourne, Australien, berättade om nya forskningsfynd som visar på att olika typer av stamcells-liknande celler återfinns i bröstkörteln, både unipotenta och multipotenta. Den multipotenta typen är troligtvis den enda som är av äkta stamcellskaraktär med potentiell självförnyelse medan de unipotenta bara har stamcellskaraktär under en kortare period, som till exempel under en graviditet. Dessa unipotenta bröststamceller skulle kunna ha implikationer för tumörväxt⁴.

Professor Visvader visade att unipotenta stamceller av basaltyp som märkts gula i en musmodell under puberteten kunde ge upphov till både myoepiteliala och luminala celler till skillnad från luminalstamceller som endast gav upphov till luminalceller. Det verkar alltså som att bröstkörteln består av en hierarki av stamcells- eller progenitorcelltyper och inte som man tidigare trott att alla uppkommit från en multipotent cell.

- I en annan studie på stamcellsliknande celler från bröstepitelet visade **Charlotte Kuperwasser**, Tufts University School of Medicine, Boston, USA, att tumörer av både luminal- och basalkaraktär kan uppkomma från samma urcell. Tidigare har man trott att tumörer av basaltyp uppkommer från basala progenitorer och de luminala uppkommer från luminala progenitorer.

Till skillnad från Jane Visvaders studier i normala celler visar Kuperwasser och medarbetare att de flesta brösttumörer förmodligen härstammar från luminala Epcam-positiva progenitorer i och med att de kan ge upphov till både luminala ER-positiva och basala ER-negativa cancerformer⁵. Detta kan förklara varför många basaltumörer inte uttrycker några markörer för basala celler. Basallika, myoepiteliala progenitorceller (CD10-positiva) å andra sidan, ger troligtvis i stället upphov till ovanliga, så kallade metaplastiska, former av tumörer.

Tumörstamcellers existens är ett debatterat område, här visas att bilden kanske inte är så klar som man tidigare trott både vad gäller tumörstamceller och även stamceller i frisk normalvävnad. I stället verkar det finnas ett hierarkiskt nätverk av stamlika celler som ger upphov till de olika mogna celler och inte som man tidigare trott en urstamcell.

Session 2. Tumörstroma och metastasering

Flera av de inbjudna forskarna framhöll betydelsen av stromala celler för metastasering. Joan Massague, USA, och Joerg Huelsken, Schweiz, presenterade båda studier med fokus på

hur tumörceller som lämnar primärtumören ger upphov till etablerade metastaser.

- **Professor Joan Massague**, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, USA, har tidigare i en rad studier visat hur latent tumörceller efter spridning samverkar med stromala celler för att bilda en metastatisk nisch. Frågan som forskargruppen ställer är vad som håller dessa latent tumörceller viabla och om denna process kan angripas i terapeutiskt syfte. Genom att analysera vävnad från primärtumörer och metastaser har de identifierat gener som är kopplade till metastasering eller är avgörande för överlevnad. Funktionen har sedan testats in vitro och i djurmodeller.

På detta sätt har flera centrala faktorer identifierats. Exempel på sådana faktorer är tenascin-C, VCAM-1 och senast CXCL1/2. I en studie som publicerades i Cancer Cell förra året var högt uttryck av VCAM-1 på bröstcancerceller kopplat till metastasering till lungan. I ett experimentellt system visade sedan studien att VCAM-1-medierad interaktion med leukocyter i lungan hämmade apoptossignalering i tumörcellerna⁶.

Vid konferensen lyfte Joan Massague fram data från en annan, ännu inte publicerad, studie som visade att faktorerna CXCL1/2 är överuttryckta i bröstcancer. Funktionella försök visade att CXCL1/2 är viktiga för rekrytering och aktivering av myeloida celler vid tidig metastasetablering. Denna parakrina interaktion visades reglera överlevnaden hos tumörceller och även känsligheten för kemoterapi.

Blockeringen av denna interaktion med CXCR2-hämmare förbättrade påtagligt effekterna av kemoterapi på de metastaserade tumörcellerna. Denna studie visar på en interaktion mellan stromala celler och tumörceller som är väsentlig för både metastasering och behandlingsresistens och öppnar för nya behandlingsstrategier. Möjligheten till en kombinationsbehandling riktad mot både spridning och behandlingsresistens framlades.

”En studie visade på en interaktion mellan stromala celler och tumörceller som är väsentlig för både metastasering och behandlingsresistens och öppnar för nya behandlingsstrategier.”

- **Professor Joerg Huelsken**, Ecole polytechnique federale de Lausanne, Lausanne, Schweiz, publicerade en studie i Nature förra året som visar hur periostin, ett protein i extracellulärmatris som produceras av lokala fibroblaster, har en avgörande roll för etablering och tillväxt av tumörceller i målorganet⁷. Periostin aktiverar wnt-signalering i tumörcellerna och bidrar till stamcellsegenskaper som är nödvändiga för sekundärväxt.



Sandra McAllister

• **Sandra McAllister**, Dana-Farber/Harvard Cancer Center, Boston, USA, har i tidigare studier visat att en experimentell tumör som inplanterats på musens ena flank kan stimulera tillväxt av en annan tumör inplanterad på den andra flanken, som en slags modell av en primärtumör som metastaserar. I sin nya studie har de visat att en speciell typ av celler från benmärgen också kan ge upphov till tumörväxt genom att utsöndra faktorer som tumörcellerna växer av⁸.

Denna systemiska effekt är troligtvis viktig för hur tumör-celler metastaserar. En av dessa faktorer, som var uppreglerad i benmärgsceller från djur med en instigatortumör, var GRN. De GRN-positiva benmärgscellerna som rekryterats till den nya tumören rekryterade i sin tur fibroblaster som ökade tumörtillväxten.

I en analys av humana brösttumörer fann man att GRN korrelerade med trippelnegativa och basallika tumörer. Att blockera denna systemiska effekt av stromala celler skulle kunna vara en ny terapeutisk metod för att hämma tumörtillväxt.

Möjligheten att bryta samverkan mellan tumör-celler och stromala celler för att minska omvandlingen av latent celler i sekundära vävnader till växande metastaser är ett gemensamt mål för dessa tre grupper.

• Professor **Randall S Johnson**, University of Cambridge, Cambridge, Storbritannien, har i tidigare studier visat hur lokal syrebrist i solida tumörer inducerar det hypoxikänsliga HIF-systemet och därigenom ökar tumör-cellernas förmåga att metastasera. Här presenterade han data som visar att aktivering av samma system specifikt i endotelceller påverkar graden av metastasering in vivo⁹. Signaleringen sker huvudsakligen via VEGF och kväioxid (NO). Dessa fynd tyder på

att egenskaper hos endotelet är av direkt betydelse för tumör-cellers förmåga att metastasera.

”Bilderna är kanske inte så klara som man tidigare trott både vad gäller tumörstamceller och även stamceller i frisk normalvävnad.”

• Professor **Adrian Harris**, University of Oxford, Oxford, Storbritannien, fortsatte diskussionen kring lokal hypoxi, den här gången som en konsekvens av antiangiogen terapi. PDK-1 är ett hypoxiinducerbart kinas som reglerar flödet genom citronsyracykeln och därmed mitokondriell funktion. Adrian Harris visade data på hur PDK-1 är överuttryckt i de patienter som inte svarar på antiangiogen terapi och visade hur en kombination av bevacizumab och pdk-1-hämmaren DCA minskar tumörvolymen i djurmodeller. Han visade även hur hypoxi följt av reoxygenering leder till ackumulering av triglycerider i bröstcancer-celler. Sammantaget tyder detta på ett nära samband mellan angiogenes och metabolism i bröstcancer-tumörer som kan vara av betydelse för terapeutiska interventioner.

Session 3. Bröstcancerterapi

Ett flertal föreläsningar på konferensen var kliniskt inriktade.



Adrian Harris och Lajos Pusztai

 **Vectibix®**
(panitumumab)

**I KOMBINATION MED KEMOTERAPI
I FÖRSTA OCH ANDRA LINJEN***

*** Vectibix® (panitumumab) R, EF**

Indikation: Vectibix är indicerat som behandling av patienter med metastaserande kolorektalcancer (mCRC) med vildtyp KRAS:

- i första linjens behandling i kombination med FOLFOX.
- i andra linjens behandling i kombination med FOLFIRI för patienter som har fått fluoropyrimidinbaserad kemoterapi (exklusive irinotekan) som första linjens behandling.
- som monoterapi efter behandlingssvikt med kemoterapiregimer innehållande fluoropyrimidin, oxaliplatin och irinotekan.

Koncentrat till infusionsvätska, lösning 20mg/ml. Injektionsflaska.
Datum för översyn av produktresumén: 06/2012.

För fullständig information vid förskrivning, produktresumé och aktuella priser, se www.fass.se, ATC-kod L01XC08
PMO-SWE-AMG-369-2012- August-P

AMGEN®

Oncology

Gustav III:s Boulevard 54, 169 27 Solna, 08-695 11 00
www.amgen.se



Michael Gnant och Arne Östman

• **Kathy Miller**, Indiana University, Indianapolis, USA, har tidigare varit huvudprövare i ECOG E2100-studien, en av de pivotala fas III-studierna av angiogeneshämmaren bevacizumab i bröstcancer. Presentation handlade om gruppens aktuella forskning som syftar till att identifiera resistensmekanismer vid behandling med angiogeneshämmare. Flera potentiella mekanismer diskuterades i relation till endotelceller, tumörceller, tumörheterogenitet och tumörstroma. Kathy Miller presenterade även data som tyder på att tumörerna kompensatoriskt kan öka angiogenesen eller skaffa sätt att växa oberoende av klassisk angiogenes efter behandling med angiogeneshämmare¹⁰.

• Professor **Michael Gnant**, the Medical University of Vienna, Wien, Österrike, visade uppdaterade data från ABCSG-12-studien, en fas III-studie som visat att tillägget av zolendronsyra, en bisfosfonat för intravenöst bruk, till adjuvant endokrin behandling leder till förbättrad överlevnad i tidig bröstcancer¹¹. Även andra kliniska studier och prekliniska modeller visades, som stödjer hypotesen att bisfosfonater har en tumörhämmande funktion i bröstcancer, framförallt i en östrogenfattig miljö.

• Professor **Richard Peto**, University of Oxford, Oxford, Storbritannien, presenterade den senaste metaanalysen av adjuvanta bröstcancerstudier som uppdateras var femte år av EBCTCG (Early Breast Cancer Trials Collaborative Group). Långtidsuppföljning av fler än 100 000 patienter har visat att modern kemoterapi reducerar mortalitet i bröstcancer med en tredjedel oavsett ålder och tumörkaraktistika¹². Som Professor Peto påpekade är dock den absoluta riskreduktionen

mycket lägre för patienter som har tumörer med låg risk för recidiv.

• Professor **Gunther von Minckwitz**, University of Frankfurt, Frankfurt, Tyskland, visade en sammanfattning av neoadjuvanta bröstcancerstudier utförda av den tyska bröstcancergruppen GBG (German Breast Cancer Group). Huvudbudskapet i presentationen var att neoadjuvanta studier ger en utmärkt möjlighet att studera onkologiska behandlingar in vivo och att genom upprepande biopsier kunna analysera tumörvävnad och identifiera terapiprediktiva faktorer. Ett antal pågående translationella projekt inom GBG presenterades.

*”Experter inom bröstcancer genomik
lät förstå hur omfattande graden av
heterogenitet i bröstcancertumörer
egentligen är.”*

• **Laura Esserman**, University of California, San Francisco, USA, presenterade de motsvarande amerikanska samarbetsprojekt som kallas I-SPY och I-SPY 2. Patienter som har behandlats med neoadjuvant kemoterapi har inkluderats i I-SPY-studien och omfattande analyser pågår för att upptäcka prediktiva biomarkörer. I-SPY 2 är ett banbrytande försök som syftar till att testa nya läkemedel i fas II som neoadjuvant

behandling i kombination med klassisk kemoterapi. Rationalen är att man med denna strategi tidigt kan identifiera vilka av de nya läkemedlen som är aktiva (och mot vilka tumörer) och på detta sätt minska både tiden till utveckling och antalet patienter som måste behandlas innan läkemedlet går till fas III-studier.

Session 4. Inblick i modern bröstcancer genomik

Konferensen lade stor vikt vid bröstcancer genomik och experter inom området lät både forskare och kliniker förstå hur omfattande graden av heterogenitet i bröstcancertumörer egentligen är.

”Modern sekvenseringsteknik och storskaliga studier ger tillgång till unik genetisk information som tidigare har ansetts avlägsen.”

• **Michael Wigler**, Cold Spring Harbor Laboratory, New York, USA, använde sig av single-cell-DNA-sekvensering för att analysera 100 individuella tumörceller från olika delar av en primärtumör³. Detta gav en ovanligt detaljerad inblick i

tumörens genomiska landskap och avslöjade tre distinkta, klonala subpopulationer. Ytterligare sekvensering av en andra primärtumör tillsammans med en matchad levermetastas visade att bulken av tumörceller bildats genom expansion av en av dessa kloner, vilken även gav upphov till den matchade fjärrmetastasen.

• **Matthew Ellis**, Washington University School of Medicine, Missouri, USA, visade data från en studie där hans forskargrupp genomfört storskalig parallellsekvensering av 77 tumörer från två kliniska prövningar på neoadjuvant behandling med aromatashämmare¹⁴. Syftet var att bestämma de genetiska variationer som avgör vilka patienter som svarar på behandling med aromatashämmare och vilka som inte gör det. Resistent tumörer uppvisade ett större antal somatiska mutationer, ”structural rearrangements” och förändrade biologiska signaleringsvägar jämfört med de som svarade på behandling. Dessa fynd stödjer utnyttjandet av moderna sekvenseringstekniker som ett tidigt steg i kliniska studier, på detta sätt kan detaljerad information om tumörsekvensen tas med i beräkningen när patientens behandling utformas.

• Slutligen presenterade **Larry Norton**, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, USA, sin forskning om uppkomsten av tumörheterogenitet genom att beskriva sina fynd kring spridning av tumörceller^{15,16}. Gruppen har nyligen publicerat en studie som tyder på att cirkulerande tumörceller från aggressiva primärtumörer har förmågan att inte enbart invadera andra organ utan även den egna primärtumören. Denna nyupptäckta och potentiellt viktiga process belyser



Matthew Ellis

möjligheten att disseminerade celler kan ge upphov till återfall i primärorganet efter kirurgi. Vikten av att adressera dessa kvarvarande celler vid terapi framhölls.

Det huvudsakliga budskapet från denna session var hur modern sekvenseringsteknik och storskaliga studier ger tillgång till unik genetisk information som tidigare ansetts avlägsen. Än så länge skrapar vi bara på ytan vad gäller användandet av dessa data, men det är ändå tydligt att individuella brösttumörer är långt mer heterogena än vad vi kunnat föreställa oss för bara ett decennium sedan. Sammantaget kan vi säga att resan mot individanpassad behandling nu tar steget in i dess mest informationsrika fas.



Bakre: Matthew Ellis, Joan Massagué. 2:a raden: Michael Wigler, Michael Clarke, Douglas Easton, Per Hall, Arne Östman, Jan-Åke Gustafsson, Rune Toftgård, Daniel Hayes, Joerg Huelsken. 1:a raden: Laura Esserman, Richard Peto, Laura van't Veer, Robert Kerbel, Anthony Howell, Kathy Miller, Sandra McAllister, Anne-Lise Börresen-Dale, Adrian Harris, Jonas Bergh, Gunter von Minckwitz, Michael Gnant. Längst fram: Mina J. Bissel, Valerie Weaver, Charlotte Kuperwasser

REFERENSER

1. Walsh T, Lee MK, Casadei S, Thornton AM, Stray SM, Pennil C, et al. Detection of inherited mutations for breast and ovarian cancer using genomic capture and massively parallel sequencing. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Jul 13;107(28):12629-33.
2. Lambrechts D, Truong T, Justenhoven C, Humphreys MK, Wang J, Hopper JL, et al. 11q13 is a susceptibility locus for hormone receptor positive breast cancer. *Hum Mutat*. Jul;33(7):1123-32.
3. Niraula S, Ocana A, Ennis M, Goodwin PJ. Body size and breast cancer prognosis in relation to hormone receptor and menopausal status: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. May 5.
4. Visvader JE, Lindeman GJ. The unmasking of novel unipotent stem cells in the mammary gland. *EMBO J*. 2011 Dec 14;30(24):4858-9.
5. Keller PJ, Arendt LM, Skibinski A, Logvinenko T, Klebba I, Dong S, et al. Defining the cellular precursors to human breast cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Feb 21;109(8):2772-7.
6. Chen Q, Zhang XH, Massague J. Macrophage binding to receptor VCAM-1 transmits survival signals in breast cancer cells that invade the lungs. *Cancer Cell*. 2011 Oct 18;20(4):538-49.

7. Malanchi I, Santamaria-Martinez A, Susanto E, Peng H, Lehr HA, Delaloye JF, et al. Interactions between cancer stem cells and their niche govern metastatic colonization. *Nature*. 2011 Jan 5;481(7379):85-9.
8. Elkabets M, Gifford AM, Scheel C, Nilsson B, Reinhardt F, Bray MA, et al. Human tumors instigate granulosa-expressing hematopoietic cells that promote malignancy by activating stromal fibroblasts in mice. *J Clin Invest*. 2011 Feb;121(2):784-99.
9. Branco-Price C, Zhang N, Schnelle M, Evans C, Katschinski DM, Liao D, et al. Endothelial cell HIF-1alpha and HIF-2alpha differentially regulate metastatic success. *Cancer Cell*. 2012 Jan 17;21(1):52-65.
10. Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Perez EA, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2007 Dec 27;357(26):2666-76.
11. Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, Luschin-Ebengreuth G, Postlberger S, Menzel C, et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2009 Feb 12;360(7):679-91.
12. Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, Clarke M, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet*. 2011 Feb 4;379(9814):432-44.
13. Navin N, Kendall J, Troge J, Andrews P, Rodgers L, McIndoo J, et al. Tumour evolution inferred by single-cell sequencing. *Nature*. 2011 Apr 7;472(7341):90-4.
14. Ellis MJ, Ding L, Shen D, Luo J, Suman VJ, Wallis JW, et al. Whole-genome analysis informs breast cancer response to aromatase inhibition. *Nature*. 2012 Jun 21;486(7403):353-60.
15. Comen E, Norton L, Massague J. Clinical implications of cancer self-seeding. *Nat Rev Clin Oncol*. 2011 Jun;8(6):369-77.
16. Kim MY, Oskarsson T, Acharyya S, Nguyen DX, Zhang XH, Norton L, et al. Tumor self-seeding by circulating cancer cells. *Cell*. 2009 Dec 24;139(7):1315-26.

JANNA PAULSSON



NICK TOBIN



THEODOROS FOUKAKIS



HELENE RUNDQVIST



CCK/ INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI OCH PATOLOGI VID KAROLINSKA INSTITUTET, SOLNA
FOTO: MARKUS DAGNELL

Immuno Oncology Seminar

Terapiinriktad utbildning

Kurs i tumörimmunologi, 27-28 september 2012

Radisson Royal Viking, Vasagatan 1 Stockholm

Välkommen att delta i utbildning inom tumörimmunologi!

Torsdag, 27 september

12:00 - 13:15 ANKOMST & LUNCH

13:15 - 13:30 Välkommen & information, R. Kiessling, G. Masucci, Karolinska Institutet/Karolinska Sjh.

13:30 - 15:00 Immunologi - introduktion, K. Kärre, Karolinska Institutet

15:00 - 16:00 Tumörimmunologi - introduktion, R. Kiessling

16:00 - 16:30 KAFFE

16:30 - 17:30 Cancervacciner, A. Lundqvist, Karolinska Institutet

17:30 - 18:30 Antikroppsterapi, M. Liljefors, Karolinska Sjukhuset

Fredag, 28 september

09:00 - 10:00 Adoptiv cellterapi, O. Winqvist, Karolinska Institutet

10:00 - 10:30 KAFFE

10:30 - 12:00 Klinisk immunterapi, J. Hansson & G. Masucci, Karolinska Institutet/Karolinska Sjukhuset

12:00 - 13:00 LUNCH

13:00 - 14:30 Gruppdiskussioner & examination

Avgift

Avgiften är 2200 varav 400 avser seminarieavgift och 1800 avser 50 % av kost, logi och resa.

Resor bokas av Bristol-Myers Squibb.

Sista anmälningdag

2012-09-07

Anmälningförfarande

Anmälningblanketter och detaljerat program har skickats till huvudmannen, vars godkännande krävs för deltagande. Frågor besvaras av Ulrika Brunell Abrahamsson, BMS, ulrika.brunellabrahamsson@bms.com tfn 070 228 70 92.

Kursintyg

Ja, deltagarbevis delas ut vid seminariets slut.

Utbildningen sker i samarbete mellan Karolinska Institutet och Bristol-Myers Squibb.



**Karolinska
Institutet**



Bristol-Myers Squibb

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) injektion

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 irinotekantinnehållande 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