

# ÖVERSIKT ÖVER CYTOSTATIKA- BEHANDLING VID MALIGNT MESOTELIOM



**M**PM är en aggressiv tumör med dålig prognos. Tumören har en höggradigt invasiv tillväxt som påverkar omgivande vävnader, även om den har en låg tendens att bilda metastaser. Medianöverlevnad (OS) vid lokalt framskriden eller metastatisk sjukdom utan behandling har under 80- och 90-talet varit 4-13 månader och effektiv behandling har saknats.

Multimodal behandling som kombinerar cytostatika, kirurgi och strålbehandling är ett fungerande alternativ endast för en mycket liten selekterad undergrupp av patienter. Systemisk behandling utgör det huvudsakliga behandlingsalternativet.

Tumörens unika tillväxtsätt försvårar bedömning av tumörrespons. Detta, samt den relativa sällsyntheten hos MPM har gjort behandlingsstudier komplicerade.


Det senaste decenniet har prognosen för patienter med MPM förbättrats genom bättre cytostatikabehandling, utbyggd palliativ vård samt nya diagnostiska metoder. Denna

översikt syftar till att beskriva tillgängliga randomiserade studier avseende systemisk medicinsk behandling för denna patientkategori.

## MATERIAL OCH METODER

Vi sökte efter randomiserade studier som jämförde olika systemiska medicinska behandlingar eller systemiska medicinska behandlingar i relation till "best supportive care" (BSC). Vi uteslöt studier som inkluderade kirurgisk behandling och/eller strålbehandling. Vi uteslöt också alla icke-randomiserade studier, studier som inte var skrivna på engelska samt studier där majoriteten av patienterna inte led av MPM.

Studierna identifierades genom en systematisk genomsökning av Medline och [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) fram till och med oktober 2014. Dessutom sökte vi systematiskt igenom referenserna i alla översiktsartiklar om MPM som publicerats sedan 2006.



En ny översiktsstudie har granskat det vetenskapliga underlaget för cytostatika-behandling vid malignt pleuralt mesoteliom. Malignt pleuralt mesoteliom (MPM) är en relativt sällsynt malign sjukdom och i Sverige insjuknar drygt 100 patienter årligen av MPM. **Carl Blomberg**, överläkare, Lungenheten, Gävle sjukhus redogör för studien.

#### RESULTAT

Vi hittade 12 randomiserade studier av MPM som motsvarade våra urvalskrav, 10 studier av cytostatika-naiva patienter som omfattade mellan 16 och 448 patienter och två studier av andra linjens-behandling av MPM som omfattade 222-243 patienter. Vi fann också fyra abstracts avseende opublicerade randomiserade studier av systemisk behandling av MPM. Studierna av cytostatika-naiva patienter inkluderade tre stycken randomiserade fas III-studier och sju randomiserade fas II-studier. De två studierna avseende andra linjens-behandling utgjordes av randomiserade fas III-studier. Endast en av första linjens-behandlingsstudierna och de två andra linjens-studierna jämförde systemisk behandling i relation till BSC.

Merparten av studierna tillät patienter med performance status (PS) 0-2 (alternativt Karnofsky score  $\geq 70$ ) att delta, men i samtliga studier fanns det endast ett fåtal patienter med PS 2 eller Karnofsky score 70. Kriterierna för bedömning av tumörrespons varierade mellan de olika studierna, även om

merparten av studierna använde de två radiologiska mätsystemen RECIST eller modified RECIST. Endast tre av de tolv studierna rapporterade utvärdering av livskvalitet (QoL), även om alla studierna utom en har beskrivit behandlingsbiverkningar.

#### FÖRSTA LINJENS BEHANDLING

De få randomiserade studier som genomfördes på 80- och 90-talen var små och hade inte tillräcklig "power" för att påvisa några avgörande slutsatser. **Vogelzang *et al.***<sup>6</sup> publicerade 2003 en studie som utvärderade 448 patienter som randomiserats till antingen cisplatin och pemetrexed eller till enbart cisplatin (EMPHACIS-studien). OS för behandlingsarmen pemetrexed/cisplatin var 12,1 månader jämfört med 9,3 månader i kontrollarmen ( $p=0,02$ ). TTPD var avsevärt längre i behandlingsarmen pemetrexed/cisplatin (5,7 månader jämfört med 3,9 månader;  $p=0,001$ ). RR var 41,3% i behandlingsarmen pemetrexed/cisplatin jämfört med 16,7% i behandlings-

## ”Det finns idag ingen rutinmässig terapi för andra linjens behandling av mesoteliom eftersom det inte finns tillräckliga bevis för någon sådan rekommendation.”

armen cisplatin ( $p < 0,0001$ ). Sedan 117 patienter hade inkluderats i studien, justerades försöksmodellen för att låta patienterna i armen som behandlats med pemetrexed få tillskott av folsyra och vitamin B12 för att minska toxiciteten. Skillnaderna i OS var mest slående hos de patienter som fått tillskott av folsyra och vitamin B12 (13,2 månader jämfört med 9,4 månader). Av 574 patienter som gav sitt skriftliga medgivande, var det endast 456 som genomgick randomiserad behandling. Skälen till att 118 patienter försvann mellan medgivande och randomisering framgår ej av studien. QoL beskrivs ej i studien, men ”Lung Cancer symptom Scale” användes och livskvalitetsdata presenterades vid American Society of Clinical Oncology meeting 2002<sup>7,8</sup>. Andnöd och smärta minskade signifikant hos patienterna i pemetrexed-behandlingsarmen.

I en fas III-studie randomiserade Van Meerbeek *et al.*<sup>9</sup> 250 patienter till cisplatin och raltitrexed eller till enbart cisplatin. Medianöverlevnaden för cisplatin/raltitrexed-armen var 11,4 månader jämfört med 8,8 månader i cisplatinarmen ( $p = 0,048$ ). RR (24% jämfört med 14%,  $p = 0,056$ ). Progressionsfri överlevnad (PFS) (5,3 månader jämfört med 4,0 månader;  $p = 0,058$ ) var bättre för cisplatin/raltitrexed-armen men ej statistiskt signifikant. Ingen skillnad i QoL observerades.

Muirs *et al.*<sup>10</sup> utvärderade 409 patienter som randomiserats till aktiv symtomkontroll (ASC) eller till ASC samt mitomycin, vinblastin och lågdos cisplatin (50mg/m<sup>2</sup>) (MVP) eller till ASC samt vinorelbin. Patienterna inkluderades i studien mellan 2001 och 2006, och i enlighet med studieplanen behövdes totalt 840 patienter (280 i varje grupp). På grund av långsam inklusionstakt justerades studiens utförande under 2004, och de båda cytostatika-armarna kombinerades inför analys. RR bedömdes inte systematiskt utan behandlande kliniker tillfrågades om de ansåg att tumören hade förbättrats eller ej. Med denna mätmetod hade 14% av ASC-patienterna förbättrat sitt tillstånd, medan detsamma gällde för 29% av MVP-patienterna och 31% av vinorelbinpatienterna, 15 veckor efter randomisering. Ingen signifikant överlevnadsfördel kunde noteras vid jämförelse av de gemensamma cytostatika-armarna och ASC-armen. Medianöverlevnaden var 7,6 månader hos ASC-patienterna och 9,5 månader hos vinorelbinpatienterna, med en överlevnadsfördel för vinorelbin jämfört med ASC med två månader (riskkvot (HR)=0,80; (0,63–1,02);  $p = 0,08$ ), även om denna fördel inte kunde påvisas i MVP-armen. Det fanns ingen signifikant fördel vad gällde QoL vid jämförelse av de två behandlings-armarna.

Kindler *et al.*<sup>11</sup> utvärderade 108 patienter som randomiserats till antingen cisplatin/gemcitabin och bevacizumab eller till cisplatin/gemcitabin och placebo. Median-PFS var 6,9 månader för bevacizumab-armen, och 6,0 månader för placebo-armen. Generell mediantid för total överlevnad var 15,6 och 14,7 månader för bevacizumab- respektive placebo-armarna, ( $p = 0,91$ ), och bevacizumab kunde inte åstadkomma någon signifikant ökning av OS.

Habib *et al.*<sup>12</sup> randomiserade 40 patienter för att jämföra cisplatin/gemcitabin med karboplatin/pemetrexed. Det fanns ingen signifikant skillnad i OS vid jämförelse av de två armarna, men RR var överlägsen i karboplatin/pemetrexed-armen ( $p = 0,041$ ).

Krug *et al.*<sup>13</sup> utvärderade 63 patienter som randomiserats till cisplatin/pemetrexed med eller utan CBP501. CBP501 är en syntetisk dodekapeptid, som ökar upptaget av cisplatin i tumörceller. Det fanns ingen signifikant fördel vad gällde RR eller OS vid jämförelse av de två armarna. Median-OS var 13,3 månader i CBP501-armen och 12,8 månader i placeboarmen.

I en publicerad studie utvärderade Millenson *et al.*<sup>14</sup> 29 patienter som randomiserats till pemetrexed och karboplatin eller till pemetrexed och gemcitabin. I pemetrexed/karboplatin-armen, var median-OS 13 månader (95% konfidensintervall (CI)= 5,6–21,9 månader) och RR 19%. Median-OS var sex månader i pemetrexed/gemcitabin-armen, (95% CI=3,9–14,0 månader) och RR 0%. Författarna drog slutsatsen att det inte fanns bevis som stödde vidare studier av kombinationen pemetrexed/gemcitabin i förstalinjens behandling av MPM.

I en annan publicerad studie, undersökte Szlosarek *et al.*<sup>15</sup> 214 patienter med MPM, av vilka uppskattningsvis hälften var kemoterapi-naiva och hälften var tidigare behandlade med platinabaserad kombinationscytostatika. Av dessa hade 68 patienter tumörer med icke existerande eller lågt argininosuccinate syntas 1 (ASS1) vid immunhistokemi. De 68 patienterna randomiserades (2:1) till antingen arginin-hämmaren pegylerad arginine deiminase (ADI-PEG20) eller till best supportiv care (BSC). Genomsnittlig OS var 12,8 månader för patienter som valts ut för BSC och 14,5 månader för de som också fick ADI-PEG 20 ( $p = 0,53$ ). Median-PFS ökade från 1,9 månader med BSC till 3,2 månader med tillägg av ADI-PEG 20 (HR=0,51;  $p = 0,012$ ).

### ANDRA LINJENS BEHANDLING

Jassem *et al.*<sup>16</sup> randomiserade 243 patienter till antingen pemetrexed eller BSC. Patienterna hade fått återfall efter första linjens kemoterapi (som inte omfattat pemetrexed). Ingen signifikant skillnad sågs i OS sågs mellan behandlingsalternativen. OS 8,4 månader för pemetrexed och 9,7 månader för BSC. Partiell respons noterades hos 18,7% i pemetrexed-armen och hos 1,7% i BSC-armen. Pemetrexed åstadkom en signifikant ökning av median-PFS (3,6 månader jämfört med 1,5 månader). Efterbehandling med kemoterapi var avsevärt mer omfattande bland BSC-patienter jämfört med pemetrexed-patienterna (51,7% jämfört med 28,5%, respektive). Det fanns ingen statistiskt signifikant skillnad mellan armarna vad gällde QoL.

Buikhusen *et al.*<sup>17</sup> randomiserade 222 patienter till talidomid eller till aktivt stödjande vård (ASC). Patienterna hade

tidigare genomgått som minst fyra cykler av första linjens-behandling innehållande åtminstone pemetrexed. Det fanns ingen signifikant skillnad i PFS eller OS mellan armarna (OS=10,6 månader för talidomid och 12,9 månader för ASC, respektive). Ingen analys av QoL rapporterades.

Reck *et al.*<sup>18</sup> randomiserade 413 patienter i en opublicerad studie, med doxorubicin med eller utan ranpimase (Onconase). En linjes kemoterapi tilläts före behandlingen. Totalt fanns ingen signifikant överlevnads fördel i studien, men vid en tidigare planerad analys av en subgrupp som omfattade 130 förbehandlade patienter återfanns en signifikant överlevnads-fördel i doxorubicin/ranpimase-armen (10,5 månader jämfört med 9,0 månader).

I den hittills största randomiserade studien som är opublicerad, randomiserade Krug *et al.*<sup>19</sup> 661 patienter med antingen vorinostat eller placebo. Patienterna hade progress av MPM efter att tidigare behandlats med 1-2 cytotostatikabehandling-ar, innehållande pemetrexed och antingen cisplatin eller karboplatin. Det fanns ingen signifikant skillnad i OS mellan vorinostat- och placeboarmarna (30,7 veckor jämfört med 27,1 veckor). PFS var något bättre i vorinostatarmen (6,3 jämfört med 6,1 veckor;  $p < 0,001$ ). Det fanns ingen skillnad mellan armarna vad gällde RR.

## ”Det råder fortfarande brist på högkvalitativa studier kring vilken roll som systemisk behandling spelar vid behandling av MPM.”

### DISKUSSION

Malignt pleuralt mesoteliom (MPM) är en relativt sällsynt malign sjukdom som huvudsakligen uppträder i lungsåcken. Trots att det är en mycket aggressiv tumörbildning har överlevnaden ökat till 9-17 månader under senare år. Med hjälp av fas III-studierna som rapporterades i mitten av 2000-talets första årtionde, etablerades en ny standard för cytotostatikabehandling av MPM med en kombinationsterapi med cisplatin och pemetrexed. Det har varit svårt att utveckla nya behandlingsstrategier på grund av den relativa sällsyntheten hos denna tumör.

Det finns flera sätt att bedöma kliniska fördelar av tumörbehandling; RR, ”disease control rate” (CDR), PFS och OS. OS har utgjort huvudsaklig endpoint i samtida randomiserade försök. Både RR och PFS har använts som surrogat för effektivitet i äldre studier. I MPM-studier finns det två radiologiska mätsystem som bedöms med hjälp av datortomografi: RECIST och modified RECIST. Modified RECIST mäter lungsåcksvålen eller tumörtjockleken lodrätt i förhållande till bröstkorgsväggen på två ställen och på tre separata nivåer vid en CT thorax. Summan av dessa sex mått används för att definiera responsten med hjälp av RECIST-kriterier. På grund av svårigheten att bedöma responsten hos mesoteliom,

bör man dock vara extra försiktig vid jämförelser av RR mellan icke-randomiserade mesoteliomstudier.

Inom första linjens behandling av malignt mesoteliom finns bara en enda studie som jämför medicinsk systemisk behandling med BSC. Studien kunde inte påvisa någon statistiskt signifikant förbättring av OS eller QoL. Därmed finns det inga absoluta bevis för att medicinsk behandling är överlägsen BSC vad gäller OS och QoL. Dock, under förutsättning att cisplatin som singel-behandling inte minskar OS, vilket verkar mycket osannolikt, finns det signifikanta bevis för att kombinationsbehandlingen med cisplatin och en antifolat (pemetrexed eller raltitrexed) förlänger OS. I äldre, icke-randomiserade studier framstod behandling med cisplatin som den singel-behandling som var den mest aktiva och effektiva cytotostatikabehandlingen i jämförelse med andra singel-behandlingar. Förbättringen av OS i kombinationsbehandlingsarmen i EMPHACIS-studien var ungefär densamma som i cisplatin/raltitrexed-studien (2,8 månader jämfört med 2,6 månader). Däremot såg man en signifikant förbättring av RR och PFS samt även QoL vad gällde andfäddhet och smärta i EMPHACIS-studien, till skillnad från i cisplatin/raltitrexed-studien. Skillnaderna mellan cisplatin/pemetrexed och cisplatin/raltitrexed skulle eventuellt kunna bero på skillnader i studiernas ”power”, men sedan 2003 har kombinationsbehandlingen med cisplatin och pemetrexed utgjort standarden för cytotostatikabehandling av MPM.

Kombinationen karboplatin/pemetrexed ersätter ibland cisplatin/pemetrexed för att minska toxiciteten. Det finns inga randomiserade bevis som stödjer denna ersättningsmodell, men det finns icke-randomiserade studier och analyser som ger stöd för att detta skulle kunna vara ett behandlingsalternativ om cisplatin-toxiciteten är problematisk. I studien av Habib *et al.*<sup>13</sup> fanns det en signifikant förhöjd RR till fördel för karboplatin/pemetrexed jämfört med cisplatin/gemcitabin.

Kindlers *et al.* studie<sup>12</sup> av cisplatin/gemcitabin med eller utan bevacizumab är intressant eftersom median-OS var uppskattningsvis 15 månader för båda behandlingsarmarna, ett resultat som överstiger den OS som iakttagits för cisplatin/pemetrexed. Detta kan spegla skillnader i patienturval, behandlingserfarenhet och påverkan från efterföljande behandlingar mellan studierna. Patienter som genomgick behandling med blodförtunnande medel uteslöts från Kindlers studie, vilket kan ha medfört en urvalsselektion. På grund av den höga kostnaden finns pemetrexed inte tillgängligt för en del patienter i länder med begränsad hälsovård, och det finns därför en pågående randomiserad fas II-studie i Slovenien som jämför cisplatin/pemetrexed med cisplatin/gemcitabin.

Det finns förhållandevis få patienter med performance status 2, alternativt Karnofsky score = 70 inkluderade i de randomiserade studierna. Det är därför oklart huruvida dessa patienter drar nytta av systemisk behandling eller ej.

I andra linjens behandling av malignt mesoteliom finns inga bevis för att systemisk behandling är överlägsen BSC vad gäller OS eller QoL. I den studie som utfördes av Jassem *et al.*<sup>17</sup>, gav pemetrexed en signifikant ökning av PFS men förbättrade inte OS eller QoL. Thalidomid, ranpimase/doxorubicin och vorinostat har inte uppvisat några betydande positiva effekter jämfört med BSC. Det finns idag ingen rutin-

mässig terapi för andra linjens behandling av mesoteliom eftersom det inte finns tillräckliga bevis för någon sådan rekommendation. De vanligast förekommande behandlingsalternativen i andra linjen inkluderar pemetrexed, vinorelbin eller gemcitabin som singelbehandling.

I svenska nationella vårdprogrammet för lungcancer 2015 föreslås att hos patienter som responderat på kemoterapi i första linjen, radiologiskt och/eller med symtomlindring och där tumörprogression visar sig 3-4 månader eller senare efter avslutad behandling, kan man överväga att upprepa behandlingen med platinum plus pemetrexed.

Sammanfattningsvis finns det signifikanta bevis som stödjer behandling av MPM hos patienter med god funktionsstatus (PS 0-1) med kombinationen cisplatin och en antifolat som första linjens behandling. Det råder fortfarande brist på högkvalitativa studier kring vilken roll som systemisk behandling spelar vid behandling av MPM och ytterligare studier behövs. Många nya studier pågår och vidare framsteg emotses förväntansfullt.

### ACKNOWLEDGEMENTS

Tack till våra medförfattare Michael Bergqvist, Professor, Överläkare, Onkologkliniken Gävle, Institutionen för strålningsvetenskap Umeå Universitet, Per Edlund, Överläkare, Onkologkliniken Gävle, Linda Adwall, MD, Specialistläkare, Kirurgkliniken UAS, Simon Ekman, MD, Överläkare Onkologkliniken UAS och Daniel Brattström MD, Överläkare, Onkologkliniken UAS.

**REFERENSER** (Utförligare referenslista återfinns i referensartikel 1. Blomberg *et al.*)

- Blomberg C, Nilsson J, Holgersson G, Edlund P, Bergqvist M, Adwall L, Ekman S, Brattström D, Bergström S: Randomized trials of systemic medically treated malignant mesothelioma: A systematic review. *Anticancer Research* 35, 2015.
- Sorensen PG, Bach F, Bork E och Hansen HH: Randomized trial of doxorubicin versus cyclophosphamide in diffuse malignant pleural mesothelioma. *Cancer Treat Rep* 69: 1431-1432, 1985.
- Cantwell BM, Franks CR och Harris AL: A phase II study of the platinum analogues JM8 and JM9 in malignant pleural mesothelioma. *Cancer Chemother Pharmacol* 18: 286-288, 1986.
- Samson MK, Wasser LP, Borden EC, Wanebo HJ, Creech RH, Phillips M och Baker LH: Randomized comparison of cyclophosphamide, imidazole carboxamide, and Adriamycin versus cyclophosphamide and adriamycin in patients with advanced stage malignant mesothelioma: a Sarcoma Intergroup Study. *J Clin Oncol* 5: 86-91, 1987.
- Chahinian AP, Antman K, Goutsou M, Corson JM, Suzuki Y, Modas C, Herndon JE 2nd, Aisner J, Ellison RR och Leone L: Randomized phase II trial of cisplatin with mitomycin or doxorubicin for malignant mesothelioma by the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 11: 1559-1565, 1993.
- Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, Gatzemeier U, Boyer M, Emri S, Manegold C, Niyikiza C och Paoletti P: Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 21: 2636-2644, 2003.
- Boyer MJ, Jassem J och Liepa AM: Symptom and quality of life advantages for pemetrexed + cisplatin versus cisplatin in treatment of malignant pleural mesothelioma (abstract). *Lung Cancer* 41: S19, (suppl 2) 2003.
- Vogelzang NJ, Rusthoven J och Paoletti P: Phase III single-blinded study of pemetrexed + cisplatin vs. cisplatin alone in chemo-naïve patients with malignant pleural mesothelioma (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 21: A5, 2002.
- van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C, Van Klaveren RJ, Van Marck EA, Vincent M, Legrand C, Bottomley A, Debruyne C och Giaccone G: Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada. *J Clin Oncol* 23: 6881-6889, 2005.
- Muers MF, Stephens RJ, Fisher P, Darlison L, Higgs CM, Lowry E, Nicholson AG, O'Brien M, Peake M, Rudd R, Snee M, Steele J, Girling DJ, Nankivell M, Pugh C och Parmar MK: Active symptom control with or without chemotherapy in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma (MS01): a multicentre randomised trial. *Lancet* 371: 1685-94, 2008.
- Kindler HL, Karrison TG, Gandara DR Lu C, Krug LM, Stevenson JP, Jänne PA, Quinn DI, Koczywas MN, Brahmer JR, Albain KS, Taber DA, Armato SG 3rd, Vogelzang NJ, Chen HX, Stadler WM och Vokes EE: Multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized phase II trial of gemcitabine/cisplatin plus bevacizumab or placebo in patients with malignant mesothelioma. *J Clin Oncol* 30: 2509-15, 2012.
- Habib EE och Fahmy ES: Chemotherapy management of malignant pleural mesothelioma: a phase II study comparing two popular chemotherapy regimens. *Clin Transl Oncol* 15: 965-968, 2013.
- Krug LM, Wozniak AJ, Kindler HL, Feld R, Koczywas M, Morero JL, Rodriguez CP, Ross HJ, Bauman JE, Orlov SV, Ruckdeschel JC, Mita AC, Fein L, He X, Hall R, Kawabe T och Sharma S: Randomized phase II trial of pemetrexed/cisplatin with or without CBP501 in patients with advanced malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 85: 429-34, 2014.
- Millenson MM, Lee J, Hanna NH, Langer J, Hoang T, Graham DL, Okuno SH och Schilleret JH: Pemetrexed plus gemcitabine or carboplatin in patients with advanced malignant mesothelioma: A randomized phase II trial (abstract). *J Clin Oncol* 28, (suppl; abstr e18053), 2010.
- Szlosarek PW, Steele JP, Nolan L, Gilligan D, Taylor P, Spicer JF, Lind MJ, Bomalaski JS, Fennell DA och Hackshawet A: Randomized trial of arginine deprivation with pegylated arginine deiminase in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 32: 5s (suppl; abstr 7507), 2014.
- Jassem J, Ramlau R, Santoro A, Schuette W, Chemaissani A, Hong S, Blatter J, Adachi S, Hanauske A och Manegold C: Phase III trial of pemetrexed plus best supportive care compared with best supportive care in previously treated patients with advanced malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 26: 1698-704, 2008.
- Buikhuisen WA, Burgers JA, Vincent AD, Korse CM, van Klaveren RJ, Schramel FM, Pavlakis N, Nowak AK, Custers FL, Schouwink JH, Gans SJ, Groen HJ, Strankinga WF och Baas P: Thalidomide versus active supportive care for maintenance in patients with malignant mesothelioma after first-line chemotherapy (NVALT 5): an open-label, multicentre, randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 14: 543-51, 2013.
- Reck M, Krzakowski M, Jassem J, Eschbach C, Kozlowski J, Costanzi JJ, Gatzemeier U, Shogen K och von Pawel J: Randomized, multicenter phase III study of ranpirnase plus doxorubicin versus doxorubicin in patients with unresectable malignant mesothelioma. *J Clin Oncol* 27: 15s (suppl; abstr 7507), 2009.
- Krug LM, Kindler H, Calvert H, Manegold C, Tsao AS, Fennell D, Lubiniecki GM, Sun X, Smith M och Baas P: Vorinostat in patients with advanced malignant pleural mesothelioma who have failed prior pemetrexed and either cisplatin or carboplatin therapy: A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Cancer* 47, 2-3, 2011.

TABELL I. RANDOMISERADE STUDIER AV SYSTEMISKT BEHANDLAT MALIGNT PLEURALT MESOTELIOM

Författare	Antal patienter	Regim	Histologi Epi/Sar/Blandad/ Övrigt %	PS 2 (%) /KS	Median-ålder
Krug <i>et al.</i> , 2014 <sup>13</sup>	63	Pem500mg/m <sup>2</sup> +Cis 75mg/m <sup>2</sup> + CBP50125mg/m <sup>2</sup>	75/15/10/0	PS2=3%	64 år
		<i>jämfört med</i> Pem500mg/m <sup>2</sup> +Cis 75mg/m <sup>2</sup>	70/22/9/0	PS2=0%	66 år
Habib <i>et al.</i> , 2013 <sup>12</sup>	40	Pem500mg/m <sup>2</sup> +CarboAUC5mg/mL7min, bothq3wk	79/0/21/0	PS2=11%	52 år
		<i>jämfört med</i> Cis80mg/m <sup>2</sup> + Gem1000mg/m <sup>2</sup> (d.1,8,15), bothq4wk	62/0/38/0	PS2=24%	62 år
Kindler <i>et al.</i> , 2012 <sup>11</sup>	108	Cis75mg/m <sup>2</sup> +Gem1250mg/m <sup>2</sup> (d.1+8) +Bev15mg/kgq3wk	74/0/0/26	PS2=0%	62 år
		<i>jämfört med</i> Cis75mg/m <sup>2</sup> +Gem1250mg/m	67/0/0/33	PS2=0%	65 år
Muers <i>et al.</i> , 2008 <sup>10</sup>	409	Aktiv symptomkontroll (ASC)	74/0/8/18	PS2=13%	65 år
		<i>jämfört med</i> ASC +MVP(6/6/50mg/m <sup>2</sup> q3W x4cykel)	74/0/10/16	PS2=14%	65 år
		Eller ASC +vinorelbin	73/0/13/14	PS2=15%	65 år
Van Meerbeek <i>et al.</i> , 2005 <sup>9</sup>	250	Ral3mg/m <sup>2</sup> +Cis80 mg/m <sup>2</sup> , bothd1 q3wk	75/14/4/7	PS2=13%	58 år
		<i>jämfört med</i> Cis80mg/m <sup>2</sup> d1q3wk	60/24/6/1		59 år
Vogelzang <i>et al.</i> , 2003 <sup>6</sup>	448	Pem500mg/m <sup>2</sup> +Cis 75mg/m <sup>2</sup> , bothd1 q3wk	69/8/16/7	KS<80:37%	61 år
		<i>jämfört med</i> Cis75mg/m <sup>2</sup> d1q3wk	69/11/16/4	KS<80:31%	60 år
Chahinian <i>et al.</i> , 1993 <sup>5</sup>	70	Cis75mg/m <sup>2</sup> +Mit10 mg/m <sup>2</sup> q4wk	69/0/0/31	PS2=26%	37% >60 år
		<i>jämfört med</i> Cis75mg/m <sup>2</sup> +Dx60 mg/m <sup>2</sup> q4wk	69/0/0/31	PS2=14%	62% >60 år
Samson <i>et al.</i> , 1987 <sup>4</sup>	76	Cy500mg/m <sup>2</sup> +Dx 50mg/m <sup>2</sup> d1q3wk	45/17/19/19	PS2=16%	56 år
		<i>jämfört med</i> Cy+Dx som ovan+ IC250mg/m <sup>2</sup> d1-5	52/8/12/28	PS2=22%	62 år
Cantwell <i>et al.</i> , 1986 <sup>3</sup>	16	Carbo:400mg/m <sup>2</sup> månatligen	Ej angivet	Median PS=2	58 år
		<i>jämfört med</i> JM9:300mg/m <sup>2</sup> månatligen		Median PS=2	58 år
Sorensen <i>et al.</i> , 1985 <sup>2</sup>	30	Dx60mg/m <sup>2</sup> q3wk	Generellt	PS2=0%	Ej angivet
		<i>jämfört med</i> Cy1500mg/m <sup>2</sup> q3wk	28/22/50/0		
		Alla patienter behandlades med den alternativa medicinen i händelse av sjukdomsprogression			
<b>ANDRA LINJENS BEHANDLING</b>					
Buikhuisen <i>et al.</i> , 2013 <sup>17</sup>	222	Thalid200mg dagl. +BSC	86/0/0/14	PS2=4%	64 år
		<i>jämfört med</i> BSC	85/0/0/15	PS2=2%	64 år
Jassem <i>et al.</i> , 2008 <sup>16</sup>	243	Pem500 mg/m <sup>2</sup> q3wk +BSC	73/0/0/27	KS50-80:50%	60 år
		<i>jämfört med</i> BSC	72/0/0/28	KS50-80:43%	61 år

ASC, aktiv symptomkontroll; Bev, bevacizumab; BSC, best supportive care; Carbo, karboplatin; Cis, cisplatin; Cy, cyclofosamid; Dx, doxorubicin; Epi, epitel; Gem, gemcitabin, Hematox, hematologisk toxicitet; IS, dakarbazin; JM9, platinaanalog; KS, Karnofsky score; Mit, mitomycin; MVP, mitomycin +

ORR (%)	PFS/TTPD	OS	Hematox, Grad 3 / 4 (%)	Dominerande icke-hematox Grad 3 / 4 (%)	QoL
31%	5,1 månader	13,3 månader	Anemi 8% Leukopeni 6%	Fatigue 18% Dehydrering 10%	Ej angivet
10%	3,4 månader	12,8 månader	Anemi 4% Leukopeni 4%	Fatigue 13% Dehydrering 17%	
79%	Ej angivet	Kumulativ överlevnad efter 18 månader var 57,8%	Leukopeni 10% Trombocytopeni 5%	Ingen Illamående 33%	Ej angivet
48%		<i>jämfört med</i> 41%	Leukopeni 38% Trombocytopeni 14%	Hörselnedsättning 5%	
24%	6,9 månader	15,6 månader	Neutropeni 41% Trombocytopeni 38%	Hypertoni 23% Ventrombos 17%	Ej angivet
21%	6,0 månader	14,7 månader	Neutropeni 40% Trombocytopeni 25%	Hypertoni 9% Ventrombos 9%	
14%	5,1 månader	7,6 månader	Ej angivet	Andnöd 34% Bröstsmärtor 27%	Ingen signifikant skillnad mellan armarna
29%	5,1 månader	NS från ASC	Ej angivet	Andnöd 31% Letargi 27%	
31%	6,2 månader	9,5 månader	Neutropeni 41%	Andnöd 29% Letargi 24%	
24%	5,3 månader	11,4 månader	Anemi (3%) Neutropeni 16%	Illamående (14%), Fatigue (12%)	Ingen signifikant skillnad mellan armarna
14%	4,0 månader	8,8 månader	Anemi (2%) Neutropeni (8%)	Illamående (10%), Fatigue (6%)	
41%	5,7 månader	12,1 månader	Trombocytopeni 6% Neutropeni 28%	Illamående (15%), Fatigue (10%)	Ej angivet (Minskad smärta och andnöd i Pem + Cis-armen)
17%	3,9 månader	9,3 månader	Neutropeni 2%	Illamående (6%), Fatigue (9%)	
26% <i>jämfört med</i> 14%	3,6 månader <i>jämfört med</i> 4,8 månader	7,7 månader <i>jämfört med</i> 8,8 månader	Trombocytopeni 43% Anemi 29%	Illamående 23% Viktnedgång 26%	Ej angivet
			Leukopeni 46% Anemi 40%	Illamående 26% Viktnedgång 20%	
11%	3,2 månader	6,7 månader	Leukopeni 38%	Ej angivet	Ej angivet
13%	2,1 månader	5,5 månader	Leukopeni 46%		
22%	Ej angivet	Ej angivet	Ingen	Illamående 16%	Ej angivet
0%			Anemi 6%	Illamående 31%	
0% <i>resp.</i> 0%	Ej angivet	Ej angivet	Ej angivet	Ej angivet	Ej angivet
Ej angivet	3,6 månader	10,6 månader	Neutropeni 13% Trombocytopeni 6%	Utmattning 4% Tromboembolism 3% Hjärtinfarkt etc 3% Fatigue 1%	Ej angivet
	3,5 månader	12,9 månader	Neutropeni 9% Trombocytopeni 10%		
19%	3,6 månader	8,4 månader	Anemi 6% Neutropeni 7%	Andnöd 17% Utmattning 16%	Ingen signifikant skillnad mellan armarna
2%	1,5 månader	9,7 månader	<i>jämfört med</i> 0%	Andnöd 16% Fatigue 11%	

vinblastin + cisplatin; NS, icke signifikant; ORR, total responsfrekvens; PFS, progressionsfri överlevnad; TTPD, tid till progressiv sjukdom; Pem, pemetrexed; PS, performance status; pts, patienter; q, varje; QoL, Livskvalitet; Ral, raltitrexed; Sar, sarkomatös; Thalid, thalidomid.

TABELL II. RANDOMISERADE ABSTRACTS UR OPUBLICERADE STUDIER MED SYSTEMISKT BEHANDLAT MALIGNT PLEURALT MESOTELIOM.

Författare	Antal patienter	Regim	Histologi Epi/Sar/Blandad/ Övrigt %	PS 2 (%) /KS	Median-ålder
Krug <i>et al.</i> , 2011 <sup>12</sup>	660	BSC+vorinostat3dq3wk <i>jämfört med</i> BSC	83/0/0/17	Median KS= 90%	64 år
			81/0/0/19	Median KS= 85%	65 år
Millenson <i>et al.</i> , 2010 <sup>14</sup>	29	Pem500mg/m <sup>2</sup> + CarboAUC5bothq3wk <i>jämfört med</i> Pem500mg/m <sup>2</sup> + Gem1000mg/m <sup>2</sup> (d.1,8), bothq3wk	Ej angivet	PS2=0%	71 år
				PS2=0%	
Szlosarek <i>et al.</i> , 2014 <sup>15</sup>	68	ADI-PEG20(36.8mg/m <sup>2</sup> vecka) + BSC <i>jämfört med</i> BSC	Ej angivet	PS2=0%	Ej angivet
				PS2=0%	
Reck <i>et al.</i> , 2009 <sup>18</sup>	413	Dx60mg/m <sup>2</sup> q3wk + Ran240-480mikrog/m <sup>2</sup> vecka <i>jämfört med</i> Dx60mg/m <sup>2</sup> q3wk	Ej angivet	PS2=0%	62 år
				PS2=0%	62 år

ADI-PEG20, argininhämmande pegylerat arginindeiminias; BSC, best supportive care; Carbo, karboplatin; Dx, doxorubicin; Epi, epitel; Gem, gemcitabin, Hematox, hematologisk toxicitet; KS, Karnofsky score Mit, mitomycin; NS, icke-signifikant; ORR, total responsfrekvens; PFS, progressionsfri överlevnad; TTPD, tid till progressiv sjukdom; Pem, pemetrexed; PS, perforanstatus; pts, patienter; q, varje; QoL, livskvalitet; Ran, ranpimase; Sar, sarkomatös.



CARL BLOMBERG, ÖVERLÄKARE, LUNGENHETEN, GÄVLE SJUKHUS, CARL.BLOMBERG@LG.SE



JONAS NILSSON, LEG. LÄKARE, ONKOLOGKLINIKEN, GÄVLE SJUKHUS.



GEORG HOLGERSSON, LEG. LÄKARE, ONKOLOGKLINIKEN, GÄVLE SJUKHUS.



STEFAN BERGSTRÖM, DOCENT, ÖVERLÄKARE, ONKOLOGKLINIKEN, GÄVLE SJUKHUS





ORR (%)	PFS/Tid till PD	Generellt Överlevnad	Hematox, Grad 3 / 4 (%)	Dominerande icke-hematox Grad 3 / 4 (%)	QoL
Ingen signifikant skillnad mellan armarna	6,3 veckor 6,1 veckor	30,7 veckor 27,1 veckor	Ingen signifikant skillnad mellan armarna	Ingen signifikant skillnad mellan armarna	Ej angivet
19%	4,1 månader	13,0 månader	Neutropeni 19% Anemi 19%	Fatigue 13%	Ej angivet
0%	3,3 månader	6,0 månader	Neutropeni 77% Anemi 15%	Fatigue 23%	
0%	3,3 månader	13,0 månader	Neutropeni 11%	Fatigue 7%	Ej angivet
0%	2,0 månader	10,6 månader	Trombocytopeni 5%	Anafylaktoida reaktioner 7%	
Ej angivet	Ej angivet	11,1 månader 10,7 månader	Ej angivet	Ingen signifikant skillnad mellan armarna	Ej angivet

## Vill du hålla dig uppdaterad med Cancernyheter från OIS?

Varje vecka lägger vi samman de nyheter vi snabbt upp i cancerområdet och sammanställer detta i ett enkelt nyhetsbrev. Detta för att du snabbt ska kunna hålla dig uppdaterad på vad som sker inom ditt eller angränsande områden. Du får på ett överskådligt sätt information om nya forskningsrön, avhandlingar, rapporter och läkemedelsnyheter mm. Vi har tillhandahållit denna tjänst i drygt tre år.

Om du också vill få tillgång till nyhetsbrevet skickar du oss ett mail med dina uppgifter: Namn, befattning, arbetsställe till [redaktionen@pharma-industry.se](mailto:redaktionen@pharma-industry.se) så ordnar vi detta. Ett annat alternativ är att gå in på webbplatsen [onkologiisverige.se](http://onkologiisverige.se) och fylla i formuläret där. (Tjänsten är såklart gratis)

**Vi ser fram emot att hålla dig uppdaterad!**

**Onkologi** i sverige  
den oberoende  
tidningen för  
svensk cancervård

Onkologi i Sverige, Tyra Lundgrens väg 6, 134 40 Gustavsberg,  
Tel 08 - 570 10 520, Fax 08 - 570 10 521, email [redaktionen@pharma-industry.se](mailto:redaktionen@pharma-industry.se),  
se, [www.onkologiisverige.se](http://www.onkologiisverige.se)