



# Onkologi

i sverige •

den oberoende  
tidningen för  
svensk cancervård

**Från idé till klinik  
KI:s innovations-  
system**

**Wrap 53 – ett  
nyupptäckt mål**

**ASCO 2009**

## Ett urval rapporter

FÖR PATIENTER SOM BEHANDLAS MED KEMOTERAPI

# Neulasta®

minskar incidensen  
av febril neutropeni  
effektivare  
än dagligt G-CSF<sup>1</sup>  
–med **EN** injektion per  
kemoterapicykel<sup>2</sup>

**Neulasta®** (pegfilgrastim) R. **Indikation:** Reduktion av durationen av neutropeni och incidensen febril neutropeni hos patienter som behandlas med cytotoxisk kemoterapi för malignitet (med undantag för kronisk myeloisk leukemi och myelodysplasi).

**Dosering:** En dos av 6 mg (en förfylld spruta) Neulasta rekommenderas för varje kemoterapicykel, administrerad som en subkutan injektion cirka 24 timmar efter behandlingen med cytotoxisk kemoterapi. För fullständig information vid förskrivning, produktresumé (Amgen 04/2008) och aktuella priser, se [www.FASS.se](http://www.FASS.se) och [www.lfn.se](http://www.lfn.se)



 **Neulasta®**  
(pegfilgrastim)

Optimal protection

1 von Minckwitz G, et al. Ann Oncol. 2008;19:292-298

2 Produktresumé Neulasta, Amgen 04/2008, [www.fass.se](http://www.fass.se)

**AMGEN**

Oncology

Gustav III:s Boulevard 54  
169 27 Solna  
08 - 695 11 00  
[www.amgen.se](http://www.amgen.se)





## Positiv samsyn i Almedalen

Under Almedalsveckan bevakade jag en del seminarier med inriktning på cancer. Flera läkemedelsföretag inom cancerområdet arrangerade seminarier liksom Cancerfonden. Det kändes i luften att nästa val bara är ett år bort. Företrädare för regering och opposition börjar så smått att lova förändringar – som det sedan återstår att se om de kan leverera.

Det positiva som genomsyrade diskussionerna var framförallt samsynen om vad som behöver bli bättre. Riksdags- och landstingspolitiker pratade bland annat om vikten av öppna jämförelser, kvalitetsregister och oberoende uppföljning av resultat. Också rätten till en second opinion diskuterades, liksom givetvis prevention.

Ett område med klar förbättringspotential – som alla var rörande överens om – var samordningen mellan regering, landsting och kommun. I samband med detta diskuterades hälsoekonomi och de problem som uppkommer när kostnaderna ligger i en budget och besparingarna i en annan. Denna så kallade stuprörsbudgetering togs upp flera seminarier.

Den nationella cancerstrategin diskuterades också och kan förhoppningsvis bli ett steg på vägen mot ett ännu bättre resursutnyttjande, omhändertagande och behandlingsresultat när den väl är på plats.

Traditionsenligt presenterar vi i detta nummer ett antal texter ur Novartis "Snabbarapport från svenska specialister ASCO 2009". Vi tackar för möjligheten att delge våra läsare dessa och hoppas att fler på detta sätt får tillgång till de intressanta rapporterna.

Jag vill även slå ett slag för vårt nyhetsmejl. Fyll i blanketten som medföljer detta nummer och skicka in till oss, eller ännu hellre, skicka ett mejl så får du en sammanställning av den senaste veckans nyhetsflöde inom cancerområdet. Det är självklart kostnadsfritt.

Trevlig läsning!

Patrik Gustavsson  
*chefredaktör*



# redaktionsråd



**Bo Lennernäs**  
Överläkare, Docent  
Jubileumskliniken  
Sahlgrenska  
Universitetssjukhuset



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



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



**Pär Stattin**  
Överläkare, Docent  
Urologiska kliniken  
Norrlands Universitetssjukhus



**Elisabet Lidbrink**  
Överläkare,  
Radiumhemmet  
Karolinska Universitets-  
sjukhuset



**Sverre Sörenson**  
Överläkare, Docent  
Medicinkliniken  
Ryhov, Jönköping

Ansvarig utgivare: Patrik Gustavsson  
Vd: Niclas Ahlberg  
Grafisk form: Förnuft & Känsla AB  
Redigering: Lars Ringberg  
Tryck/Repro: Trydells Tryckeri, Laholm  
Papper inläga: 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

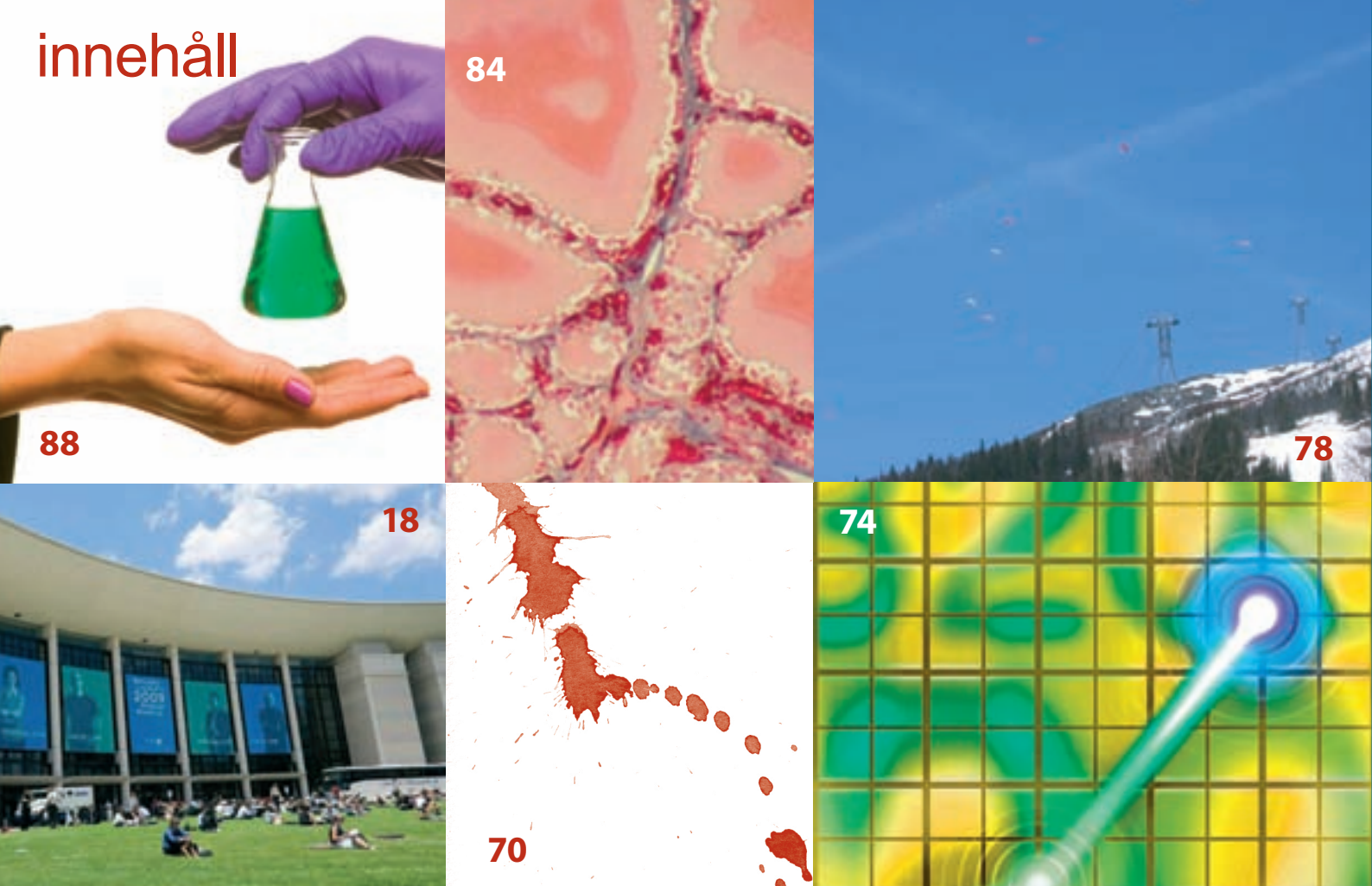


Onkologi i Sverige är TS-kontrollerad



# Roche Onkologi





## Forskning

Wrap 53 – ett nyupptäckt mål för cancerterapi **14**  
Marianne Farnebo

## ASCO 2009

Recist 1.1 – nytt omvärderat kriterium **18**  
Kjell Öberg

## Molekylär onkologi

Framgångar för PARP och rafhämmare **20**  
Arne Östman

## Bröstcancer

PARP-hämmare visade effekt **28**  
Elisabet Lidbrink

## GI-cancer

HER-2 överuttrycks även vid ventrikelcancer **38**  
Jan-Erik Frödin

## Urologisk cancer

Nya riktlinjer för screening och prevention av prostatacancer **44**  
Magnus Fovaeus

## Lungcancer

Underhållsbehandling ökar överlevnaden **52**  
Gunnar Wagenius

## Hematologi

Följsamhet och kostnad en besk medicin **56**  
Hans Wadenvik

## Neuroendokrina tumörer

Terapilandskapet håller på att förändras **66**  
Kjell Öberg

## Kongressreferat

Anemi vanligt vid cancer **70**  
Herman Nilsson-Ehle

## Svenska lungcancer-mötet 2009

Ny behandling för komorbida lungcancer-patienter **74**  
Sverre Sörensen

## Kicki Wallersymposiet 2009

Behåll de regionala vårdprogrammen **78**  
Elisabet Lidbrink

Gemensamt skandinaviskt thyroideamöte **84**  
Jens Engleson

## Från idé till klinik

Kl:s innovationssystem stor aktör i Europa **88**  
Eva Fredriksson

**Ledare** **3**

**Notiser** **8**

**Utbildning / Konferens** **94**



# **TORISEL – Bevisad förlängd (temsirolimus) medianöverlevnad vid metastaserad njurcancer<sup>1,2</sup>**



**Första linjens behandling av patienter med metastaserad njurcancer som har minst tre av sex prognostiska riskfaktorer.**

Referenser : 1. Hudes et al. NEJM 2007; 356: 2271-2281 2. [www.fass.se](http://www.fass.se)

**R**EF ATC kod: L01XE09. Indikationer: Första linjens behandling av patienter med metastaserad njurcancer som har minst tre av sex prognostiska riskfaktorer. För ytterligare information beträffande pris, dosering, kontraindikationer, varningar, försiktighet, biverkningar, hantering och beredningsinstruktioner, se [www.fass.se](http://www.fass.se). Senaste översyn av Produktresumè: 2009-01-07

Wyeth AB. Box 1822. 171 24 Solna. Telefon 08-470 32 00.

**TORISEL**<sup>®</sup>  
(temsirolimus) injection



### Tarmcancerpriset 2009

Haile Mahteme, kirurg vid Akademiska sjukhuset i Uppsala, och Lotta Gray, journalist och bloggare som har drabbats av tarmcancer, får dela på Tarmcancerpriset 2009. Haile Mahteme har introducerat en ny kirurgisk metod där man använder sig av varmt cellgift i bukhålan vid operation av patienter med spridd tarmcancer. Lotta Gray har på den framgångsrika bloggen Vimmelmamman på ett rakt och känslomässigt sätt ökat förståelsen för sjukdomen.

### Bendamustin normaliserar benmärgen hos var tredje patient

Ett nytt cytostatika, Bendamustin, normaliserar benmärgen hos var tredje patient. Det visar resultat från en fas III multicenterstudie på 319 patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) publicerad i Journal of Clinical Oncology. Studien visar att hos 31 procent av patienterna som behandlades med Bendamustin (ribomustin) som första linjens behandling upphörde alla symtom på KLL. Endast två procent av patienterna som behandlades med klorambucil fick samma resultat. Bendamustin ökade dessutom den progressionsfria överlevnaden med cirka ett år jämfört med klorambucil. (Källa: Mundipharma)

### Iressa godkänt för icke småcellig lungcancer

Europeiska kommissionen har godkänt Iressa (gefitinib), ett målriktat oralt läkemedel mot cancer, för behandling av vuxna med lokalt avancerad eller metastaserad icke småcellig lungcancer med mutationer i EGFR (så kallad EGFRm+), i alla behandlingsskeden. Godkännandet baseras på en registreringsansökan som inkluderar två fas III-studier, IPASS och INTEREST, som jämför Iressa med cellgiftsbehandling. (Källa: AstraZeneca)

### Instanyl godkänt för behandling av genombrottssmärta

EU-kommissionen har godkänt läkemedlet Instanyl, en intranasal fentanyl spray, för behandling av genombrottssmärta vid cancer. Enligt företaget har Instanyl snabbt tillslag, kort duration och är enkelt att använda. (Källa: Nycomed)

### Protein som sprider cancer upptäckt

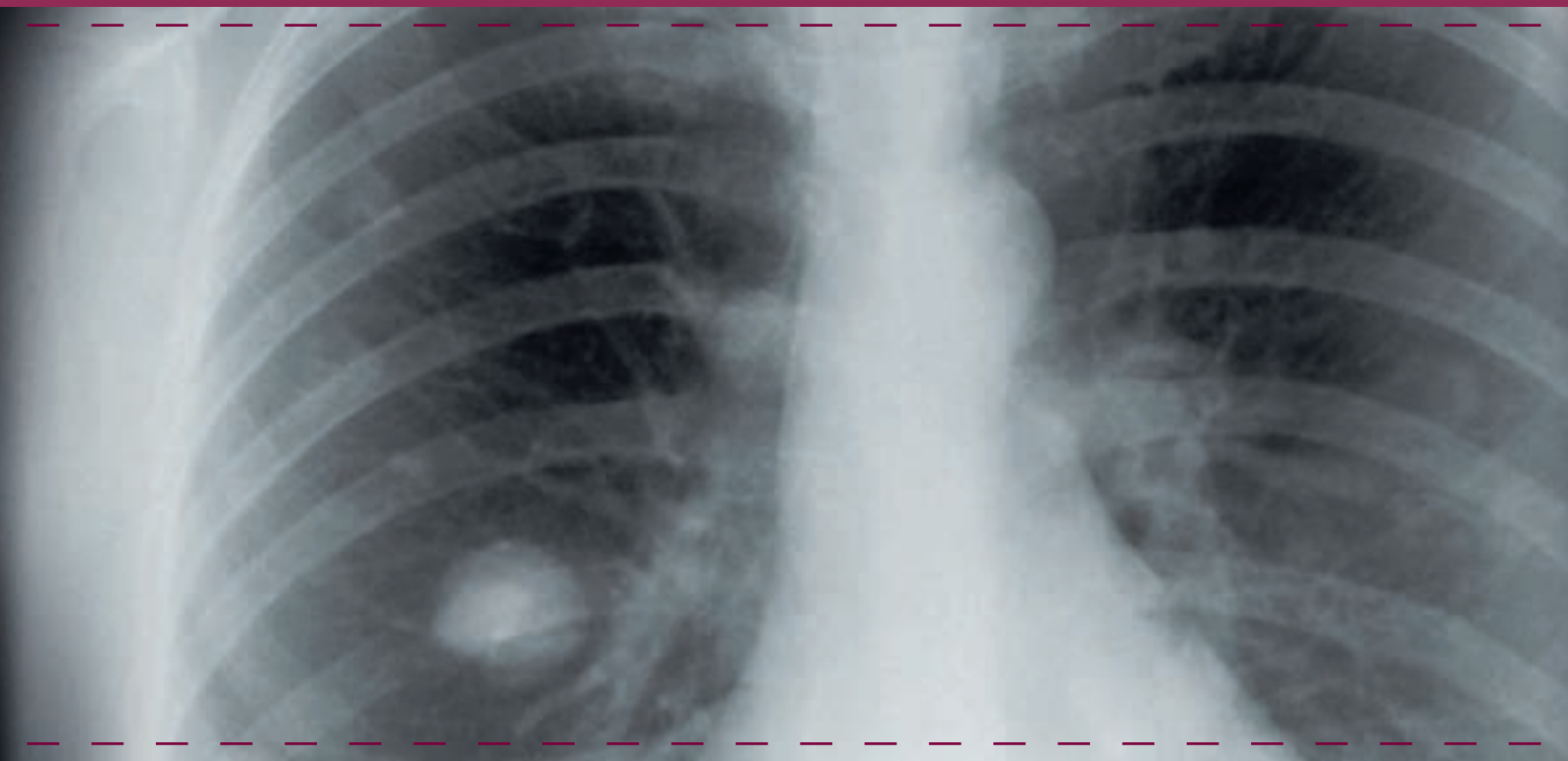
**Theresa Vincent** i Jonas Fuxes forskargrupp har hittat ett komplex av proteiner som aktiveras i cancerceller när de utsätts för TGF-beta, en tillväxtfaktor som finns i bland annat inflammatoriska områden och i tumörer. Det aktiverade proteinkomplexet stänger av gener som normalt gör att celler interagerar med varandra. Därmed förstörs cellernas förmåga att hålla ihop vilket gör det möjligt för enskilda cancerceller att förflytta sig i kroppen och sprida sjukdomen vidare. Cellerna agerar som när man släpper förtöjningen av en båt.

Upptäckten tros vara viktig för att motverka spridning av cancer hos både vuxna och barn. I nästa steg kan forskningsresultaten leda till att man hittar metoder som blockerar spridningen av tumörceller. Man kan också förbättra diagnostiken genom att ta ett prov från tumören och snabbt se om canceren kommer att sprida sig. Om så visar sig vara fallet kan man sätta in en aggressivare behandling än vad som var tänkt från början. (Källa: Barncancerfonden)



### Nya kombinationsdata för Vectibix

Vectibix i kombination med kemoterapi förbättrade signifikant den progressionsfria överlevnaden för patienter med KRAS wild-type metastatisk kolorektalcancer, (mCRC). Detta har visats i en fas III-studie på 1 183 patienter. Enligt forskare på företaget är detta de första prospektiva data som visat användbarheten av KRAS-mutationsanalys som en prediktiv biomarkör. Vikten av att fastställa KRAS-status före behandling med Vectibix underströks då förbättringen i progressionsfri överlevnad är begränsad till de patienter som uppvisar KRAS wild-type metastatiska tumörer. (Källa: Amgen)



# FEMAR hjälper dig hålla fjärrmetastaserna utanför bilden

FEM200902.87

FEMAR är den enda aromatashämmaren som signifikant minskar risken för tidiga fjärrmetastaser redan efter 26 månaders uppföljning – jämfört med tamoxifen – hos patienter med tidig östrogenreceptorpositiv bröstcancer:

- 19% minskning av den totala relativa risken för återfall ( $p=0,003$ )<sup>1,2</sup>
- 27% minskning av den totala relativa risken för fjärrmetastaser ( $p=0,001$ )<sup>1,2</sup>

Sjukdomsfri överlevnad för fjärrecidiv (DDFS) är en sekundär endpoint i BIG 1-98 studien. Som primärendpoint i studien är sjukdomsfri överlevnad (DFS). Godkännandet för tidig adjuvant behandling är baserat på en medianuppföljning på 26 månader,  $n=8010$  (ITT-analysen exkluderade 18 patienter på grund av återtagande av informerat samtycke).

Femar tolererades i allmänhet väl vid adjuvant behandling av tidig bröstcancer. Upp till 70–75% av de patienter som erhöll adjuvant behandling fick biverkningar av mild eller medelsvår natur. De vanligaste biverkningarna med Femar var blodvallningar, nattliga svettningar, artralgi, viktökning och illamående. Av dessa inträffade endast artralgi signifikant oftare vid Femarbehandling jämfört med tamoxifen (20% mot 13% för tamoxifen). Femarbehandling var associerad med högre risk för osteoporos (2,2% mot 1,2% för tamoxifen). Följande biverkningar inträffade efter randomisering, oberoende av orsak, i Femar- respektive tamoxifengruppen: tromboemboliska biverkningar (1,5% mot 3,2%,  $p<0,001$ ), angina pectoris (0,8% mot 0,8%), hjärtinfarkt (0,7% mot 0,4%) och hjärtsvikt (0,9% mot 0,4%,  $p=0,0006$ ). **FEMAR® (letrozol, aromatashämmare)** Indikation: Adjuvant behandling av postmenopausala kvinnor med tidig östrogenreceptorpositiv bröstcancer. Förlängd adjuvant behandling vid hormonberoende tidig bröstcancer hos postmenopausala kvinnor som tidigare behandlats med standard adjuvant tamoxifenbehandling i 5 år. Vid avancerad östrogen-receptorpositiv bröstcancer hos postmenopausala kvinnor. Effekt har inte påvisats hos patienter med negativ östrogenreceptorstatus. Beredningsform och styrka: Tablett 2,5 mg en gång om dagen. Förmån, förpackning och pris: Rx, F, Tablett 2,5 mg: 30 styck blister, 1178,50 kr; 100 styck blister, 3546,50 kr. Produktresumén uppdaterad 2008-11-12. ATC-kod L02BG04. För fullständig information se: [www.fass.se](http://www.fass.se)

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

**Femar**<sup>®</sup>  
(letrozol)





### Kostnadseffektivt att skydda mot återfall i bröstcancer

Resultat från en unik svensk studie som studerat kostnaden för att behandla återfall i bröstcancer har publicerats i juli-numret av European Journal of Cancer. Kostnaden är betydligt högre än vad som tidigare visats. Slutsatsen är att både mammografi och nya läkemedel som skyddar mot återfall i bröstcancer är betydligt mer kostnadseffektivt än vad man tidigare antagit.

Under de senaste åren har ett flertal nya effektiva läkemedel mot bröstcancer, som till exempel aromatashämmare (Taxotere och Herceptin) införts som förebyggande behandling. Detta har lett till en kostnadsökning för sjukvården varför de nya läkemedlens kostnadseffektivitet har ifrågasatts. Samtidigt har säkra data avseende den totala kostnaden för behandling av ett återfall i bröstcancer hittills saknats. Kunskapen om denna kostnad är viktig för att bedöma värdet när nya bättre förebyggande metoder införs.

– Slutsatsen från denna studie är att nya effektiva skyddande läkemedel mot återfall vanligen är mycket kostnadseffektiva. Vi räddar fler liv samtidigt som vården även gör besparingar. Det finns nu all anledning för vården att se över sina ekonomiska utvärderingar för dessa behandlingar, säger Henrik Lindman, överläkare vid onkologiska kliniken, Akademiska sjukhuset i Uppsala, som är initiativtagare för studien "Health care costs for treatment of disseminated breast cancer" som nu publicerats.

– Trots att man vanligen måste behandla många patienter med aromatashämmare för att rädda ett liv så är kostnaden betydligt mindre än vad man tidigare trott. Behandling med aromatashämmare och Taxotere vid spridning till armens lymfkörtlar tycks vara näst intill kostnadsneutral – det vill säga lönsam enligt dessa nya data, tillägger Henrik Lindman.

Herceptin, som är en annan ny skyddande behandling, rekommenderas till kvinnor med så kallad HER2-positiv bröstcancer. Närmare 1 000 kvinnor får denna diagnos varje år.

– Herceptin kan vara hälften så kostnadskrävande som vi tidigare ansett, menar Henrik Lindman. Dessutom är även förebyggande strategier som till exempel mammografihälsoundersökningar betydligt mer kostnadseffektiva än vad som tidigare visats.

Studien, som är den första i sitt slag i Sverige, har gjorts av Akademiska sjukhuset i samarbete med Uppsala universitet och European Health Economics.

Tidigare liknande hälsoekonomiska analyser har byggt på utländska data. (Källa: Novartis)

### Studie visar frakturprevention hos män

HALT-studien visar att denosumab givet två gånger årligen reducerade incidensen av nya kotfrakturer med 62 procent hos män med icke metastaserad prostatacancer som behandlades med hormonell kastration. Studien på 1 468 män visar att denosumabbehandlade patienter efter 36 månader uppnådde en 62-procentig reduktion av risken att drabbas av en ny kotfraktur jämfört med placebo. Man kunde se en signifikant reduktion redan så tidigt som efter 12 månader. För närvarande finns inga godkända läkemedel för denna patientgrupp. (Källa: Amgen)



### Femar från start ger bäst skydd efter operation

För första gången finns nu också långtidsresultat som pekar på att en aromatashämmare i fem år ger bättre överlevnadsmöjligheter. Resultat från en stor oberoende studie som publicerats i New England Journal of Medicine bekräftar att aromatashämmaren Femar (letrozol) ger bättre skydd mot återfall i bröstcancer än tamoxifen. Bäst skydd uppnås om behandlingen ges i fem år. Dessutom visar sig en ny kombination, start med Femar i två år följt av tamoxifen i tre år, ge bättre skydd än det omvända – vilket hittills varit standard vid så kallad sekvensbehandling. (Källa: Novartis)

Efter år av forskning inom KML är vår slutsats given:

# Gå rakt på sak.



Vår andra generations tyrosinkinashämmare – Tasigna (nilotinib) – har en passform som effektivt koncentrerar sig på KML:s huvudorsak – Bcr-Abl.<sup>1</sup> Den siktar in sig på målet snarare än att slå brett och är väl tolererad av patienter.<sup>2,3</sup> Pleurautgjutning och perikardiell utgjutning, liksom komplikationer av vätske-retention, inträffade hos <1 % av patienterna.<sup>5</sup> In vitro studier visar att Tasigna binder mer effektivt till Bcr-Abl än Glivec (imatinib) och blir därför en kraftfullare blockerare av enzymet.<sup>4</sup> Tasigna ges till patienter med Ph+KML i kronisk eller accelererad fas som utvecklat resistens eller intolerans mot imatinib.<sup>5</sup> Den är aktiv mot 32 av 33 Bcr-Abl-mutationer<sup>4</sup>, visar låg kors-intolerans<sup>6</sup> och är därför ett passande nästa steg efter Glivec.


**Tasigna®**  
(nilotinib)  
**Kampen mot KML går vidare.**

Tasigna är indicerat för behandling av vuxna med Philadelphiakromosompositiv kronisk myeloid leukemi (KML) i kronisk och accelererad fas, med resistens eller intolerans mot tidigare behandling där imatinib ingått. Varning och försiktighet: Tasigna skall användas med försiktighet till patienter som har eller löper signifikant risk att utveckla QTc-förlängning. Dosering: Rekommenderad dos av Tasigna är 400 mg två gånger dagligen med ca 12 timmars mellanrum. Mat skall inte intas under 2 timmar närmast före och minst en timme efter dosintag. Kapsel 200 mg, 112 styck blister. Produktresumén uppdaterad 2009-04-07.

Rx. F. ATC-kod: LO1XE08. För fullständig information, förmån och priser vg. se [www.fass.se](http://www.fass.se)

<sup>1</sup> Hantschel O. et al. Leuk Lymphoma 2008; 49: 615-619 <sup>2</sup> Kantarjian H. et al. Blood 2008; Vol. 112, Issue 11, Abstract 3238. ASH Annual Meeting Dec 6-9, 2008

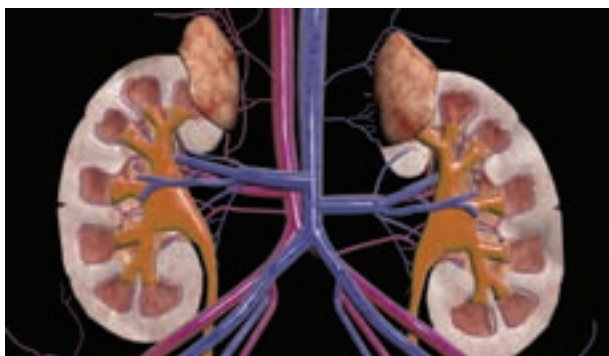
<sup>3</sup> Le Coutre P. et al. Blood 2008; Vol. 112, Issue 11, Abstract 3229. ASH Annual Meeting Dec 6-9, 2008 <sup>4</sup> Weisberg et al. British Journal of Cancer 2006; 94: 1765-1769

<sup>5</sup> Tasigna Produktresumé <sup>6</sup> Jabbour E. et al. Blood 2008; Vol. 112, Issue 11, Abstract 3215. ASH Annual Meeting Dec 6-9, 2008

### Afinitor godkänt för spridd njurcancer

EU-kommissionen har godkänt läkemedlet Afinitor (everolimus) för behandling av spridd njurcancer. Godkännandet bygger på en studie som visar att Afinitor mer än fördubblar tiden utan tumörtillväxt jämfört med placebo; 4,9 månader jämfört med 1,9 månader. Godkännandet av Afinitor bygger på en studie med 416 patienter som hade spridd njurcancer och vars tumörer hade fortsatt att växa trots annan målriktad behandling.

Flera europeiska behandlingsriktlinjer för njurcancer har redan uppdaterats med rekommendationer om Afinitor. EU:s godkännande av Afinitor innebär en ny behandlingsmöjlighet för patienter med spridd njurcancer vars sjukdom fortskrider trots tidigare målriktad cancerbehandling. (Källa: Novartis)



### Nya kombinationsdata för Avastin

Avastin i kombination med kemoterapi förlänger tiden utan sjukdomsförsämring hos patienter med tidigare behandlad bröstcancer. RIBBON-2 är den första fas III-studien som visar förlängd progressionsfri överlevnad med Avastin som andra linjens behandling vid avancerad bröstcancer. (Källa: Roche)

**Gratis  
Cancernyheter  
veckovis!**

Anmäl dig till vårt  
nyhetsbrev du med på  
[www.onkologiisverige.se](http://www.onkologiisverige.se)

**Onkologi** i sverige



### Rosa Bandet med punktskrift

Cancerfondens rosa band formges i år av prisbelönte arkitekten Gert Wingårdh. På årets rosa band står orden "ska bara" tryckta i punktskrift, vilket uppmanar kvinnor att undersöka sina bröst istället för att skjuta upp det. Orden uttrycker det obehag många kvinnor kan känna inför bröstcancerfrågan och de ursäkter man kan hitta på för att slippa undersöka sina bröst.

- Att undersöka bröstet är som att läsa med fingrarna, därav punktskriften. Jag hoppas att bandet kan fungera som en påminnelse om att undersöka sina bröst och gå på mammografi när man blir kallad. På så sätt kan ännu fler upptäcka och överleva bröstcancer, säger Gert Wingårdh

### EGFR och lungcancer

Två studier som visar att två typer av preparat mot lungcancer har bättre effekt hos människor med en viss mutation i genen som kodar för en receptor för epidermisk tillväxtfaktor, EGFR. har publicerats i New England Journal of medicine.

I det ena fallet handlar det om Iressa (gefitinib). I studien ingick tidigare obehandlade kvinnor i Östasien med lungcancer. Av dessa behandlades 609 med gefitinib (250 mg per dag) och lika 608 med karboplatin (individanpassad dos) kombination med paklitaxel (200 mg per kvadratmeter kroppsytta). Resultatet visade att behandling med gefitinib gav ett mycket bättre resultat än paklitaxel i kombination med karboplatin bland östasiatiska kvinnor. Behandling med gefitinib hade ett bättre resultat för de patienter som hade en mutation i genen för EGFR.

I det andra utfördes i Spanien en studie där 350 patienter med lungcancer och en mutation i EGFR identifierades. Personerna med den specifika mutationen visade sig svara bra på behandling av Tarceva (erlotinib). Författarna bakom studien visade också att screening för EGFR-mutation bland lungcancerpatienter kan göras snabbt och i stor skala. (Källa: Läkemedelsvärlden)

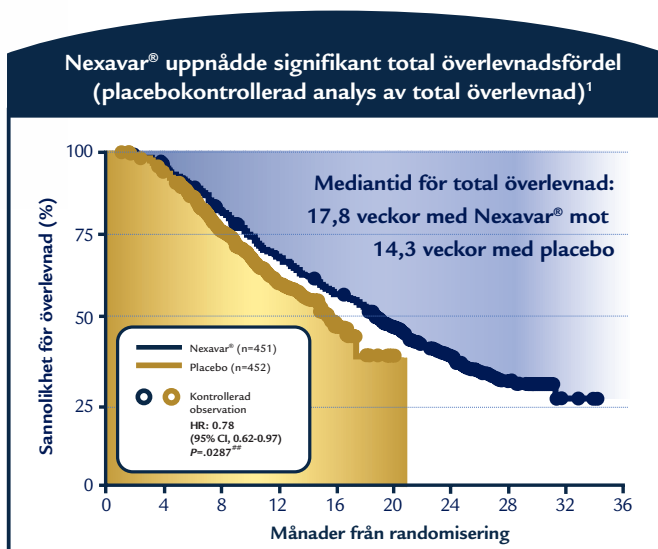


Hos patienter med avancerad njurcellscancer (RCC) kan  
Nexavar® hjälpa till att

# förlänga livet



Nexavar® – förlängde signifikant den totala överlevnaden  
och fördubblade den progressionsfria överlevnaden (PFS)<sup>1,2,#</sup>



Omarbetad från Bukowski et al.  
# II TARGET (Treatment Approaches in Renal Cancer Global Evaluation Trial), en internationell, randomiserad, dubbelblind placebokontrollerad multicenterprövning i fas III på patienter med avancerad RCC, vilka hade fått 1 tidigare systemisk behandling (n=903).

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

- Nexavar® fördubblade PFS: 24 veckor med Nexavar® (n=384) mot 12 veckor med placebo (n=385) (HR: 0,44; 95% KI, 0,35–0,55;  $P<0,000001$ )<sup>2</sup>
  - Detta ledde till att 48% (216/452) av placebopatienterna gick över till Nexavar®-armen<sup>1</sup>
- Nexavar®-behandling visade en signifikant total överlevnadsfördel i en förplanerad placebo-kontrollerad analys: 17,8 månader med Nexavar® mot 14,3 månader med placebo<sup>1</sup>
- Tolererades i allmänhet väl
  - Avbrott på grund av biverkningar var jämförbara: Nexavar® 10% mot placebo 8%<sup>2</sup>

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

Materialet granskat november 2008.

**Referenser:** 1. Bukowski RM, et al. Presentation at ASCO Ann Meet 2007, Chicago, IL. (Abstr 5023) [www.asco.org](http://www.asco.org). Accessed April 15, 2008. 2. Escudier B et al. for the TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356(2):125-134.

[www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)



Bayer HealthCare  
Bayer Schering Pharma

Bayer AB, Box 606 169 26 Solna. Tel: 08-580 223 00, fax 08-580 223 01.  
[www.bayerscheringpharma.se](http://www.bayerscheringpharma.se)

 **Nexavar®**  
(sorafenib) tabletter

# WRAP53 – ett nyupptäckt mål för cancerterapi

Tidigare är det känt att p53-genen förhindrar cancer genom att förmå celler med DNA-skador att antingen reparera sitt DNA eller utlösa celledöd. Nu har en forskargrupp under medicine doktor **Marianne Farnebos** ledning upptäckt en ny gen, *Wrap53*, som styr p53-genens uttryck, vilket pekar mot att skador i *Wrap53*-genen kan leda till cancer. Forskargruppens upptäckt är den första som visar att p53 styrs via antisense-reglering. Därmed kan även *Wrap53* tänkas vara ett mål för framtida cancerterapi.

**T**umörsuppressorgen p53 förhindrar canceruppkomst och räknas som en av de viktigaste generna inom cancerforskningen. Defekter i p53:s funktion ligger bakom mer än hälften av all cancersjukdom. Vår forskargrupp har nu identifierat en ny gen, *Wrap53*, som styr p53:s aktivitet, vilket pekar mot att skador i *Wrap53* indirekt kan orsaka cancer.

Vi har funnit att *Wrap53*-genen ger upphov till ett RNA som bestämmer p53:s genuttryck. När ett RNA reglerar genuttryck sker det oftast via antisense-reglering, vilket går ut på att RNA-molekyler parar ihop sig med varandra och bildar dubbelsträngat RNA (motsvarande DNA-duplex). Detta leder i sin tur antingen till stabilisering eller nedbrytning av RNA. Vi har visat att *Wrap53* stimulerar p53:s genuttryck genom stabilisering av p53-RNA. När vi eliminerar *Wrap53* i celler sjunker p53-nivåerna vilket förhindrar p53 från sin normala funktion det vill säga att agera "väktare av genomet" vid DNA-skada.

Vår upptäckt är den första som visar att p53 styrs via antisense-reglering och

den exponerar därmed en ny källa till felreglerat p53 och canceruppkomst.

## SENSE- OCH ANTISENSE-RNA

Generna är den del av vår arvs massa (DNA) som innehåller information om våra proteiner. Det är välkänt att uttryck av gener kontrolleras av proteiner som kallas transkriptionsfaktorer. Dessa proteiner känner igen specifika DNA-sekvenser, binder till dem och startar på så sätt transkription och genuttryck. Genuttryck kan också kontrolleras av RNA-molekyler som kallas antisense-RNA. Regleringen sker då vanligtvis efter transkription.

Det RNA som transkriberats (kallat sense-RNA) känns igen av ett antisense-RNA, de två RNA-molekylerna parar ihop sig och bildar dubbelsträngat RNA, som leder till stabilisering eller nedbrytning av sense-RNA.

2006 års Nobelpris i medicin/fysiologi belönade upptäckten av "RNA interference" som är en stegvis och komplicerad process som förklarar hur RNA-molekyler genom att bilda dubbelsträngat RNA kan bryta ner varandra (A Fire

och C Mello). Hur RNA stabiliserar varandra är fortfarande oklart men en hypotes är att formationen av dubbelsträngat RNA mellan antisense- och sense-RNA blockerar andra molekylers bindning till och nedbrytning av sense-RNA.

Antisense-RNA känner igen ett sense-RNA genom en komplementär sekvens som är unik för de två RNA-molekylerna och möjliggör att just de två kan para ihop sig. Omkring 20 procent av människans gener överlappar varandra i genomet och transkription av dessa gener ger upphov till just antisense- och sense-RNA<sup>1,2</sup> (figur 1).

Det har förbryllat forskare varför gener är placerade på detta vis men anses nu vara ett sätt för cellen att kunna använda sig av antisense-reglering för att styra genuttryck av de överlappande generna. Nya fynd visar att antisense-transkription (transkription från motsatt DNA-sträng) sker för 40–70 procent av alla gener<sup>3,4</sup>, det vill säga även för gener som inte överlappar varandra.

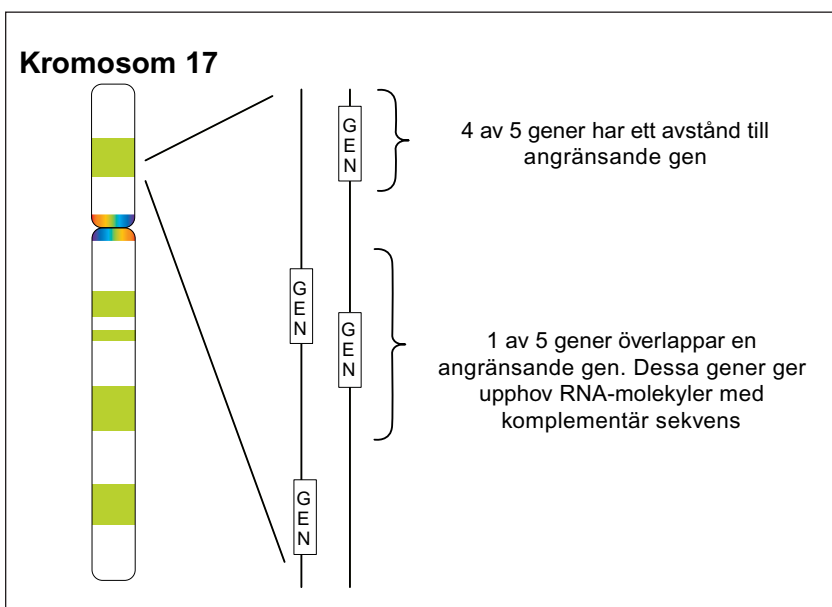
Det öppnar för att antisense-reglering är en generell mekanism som kan styra

# Wrap53

många av människans gener. Hittills har dock endast ett fåtal antisense-RNA-molekyler karakteriserats, så det återstår att bevisa för hur många gener denna reglering är viktig<sup>3</sup>.

Antisense-RNA kan styra genuttryck också på andra sätt än via dubbelsträngat RNA, till exempel genom att stänga av transkription av sense-RNA. Antisense-RNA påverkar då

**"Att p53 kan utföra sina funktioner är avgörande för om vi får cancer eller inte eftersom p53 ser till att potentiellt cancerogena celler antingen repareras eller dör."**



Figur 1. Vanligtvis ligger gener sida vid sida i vår arvs massa. Men en del gener överlappar varandra och transkription av dessa gener ger upphov till antisense- och sense-RNA-molekyler.



DNA-strukturen där sense-genen är placerad och ser till att enzymer antingen metylerar DNA eller modifierar histoner som DNA rullas upp på.

Denna reglering tillämpas bland annat vid imprinting av gener och inaktivering av X-kromosomen hos kvinnor<sup>6,7</sup>.

### P53 AKTIVERAS VID DNA-SKADA

Tumörsuppressorgen p53 kallas ofta för "väktare av genomet" eftersom p53-proteinet (som är produkten av genen) aktiveras vid DNA-skada eller annan påverkan/stress som är farlig för cellen. Vid aktivering förflyttar sig p53-proteinet från cytoplasman in i cellkärnan och binder där till promotorregioner i DNA. p53 är alltså en transkriptionsfaktor som bestämmer vilka gener som ska uttryckas för att cellen ska reparera sitt skadade DNA. Beroende på hur allvarlig skadan är väljer p53 att transaktivera gener som blockerar cellcykeln (till exempel p21) så att cellen kan reparera sin skada (cellcy-

kelarrest) eller att transaktivera gener (till exempel PUMA) som ser till att cellen begår självmord (apoptos).

Att p53 kan utföra sina funktioner är avgörande för om vi får cancer eller inte eftersom p53 ser till att potentiellt cancerogena celler antingen repareras eller dör. I ungefär hälften av alla tumörer är p53 satt ur spel via mutationer av p53-genen. I de resterande 50 procenten har forskare upptäckt förändringar hos molekyler som styr p53:s aktivitet, vilket indirekt ger förlorad p53-funktion och därmed bidrar till cancerutveckling.

Vår upptäckt att Wrap53 styr p53:s aktivitet indikerar att skador i Wrap53 ger förlorad p53-funktion och ökad risk för cancerutveckling<sup>8</sup>.

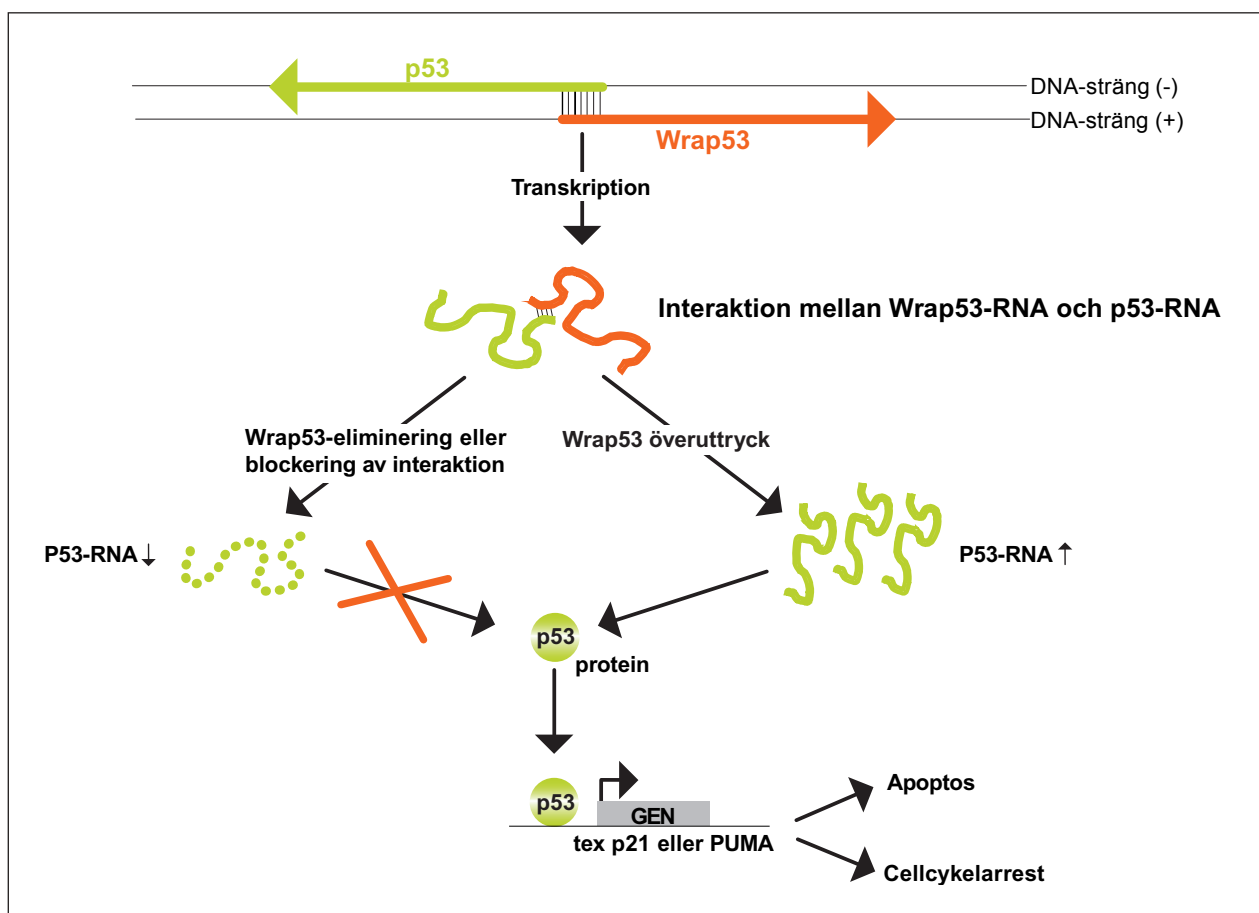
Wrap53-genen identifierades av oss 2004 genom sökning i olika DNA- och RNA-databaser som innehöll information om presumtiva gener. Hela det mänskliga genomet är sekvenserat och finns tillgängligt i databaser. Genom att

titta på hur byggstenarna A-T-G-C kombineras i en DNA-sekvens kan man se tecken på om en gen ligger där eller inte. RNA-databaser visar alla RNA-molekyler som transkriberas från DNA, vilket också indikerar närvaro av en gen och var genen är placerad.

Wrap53 är placerad på den korta armen av kromosom 17, på samma ställe som den kända p53-genen, men på motsatt DNA-sträng. Vi fann att de två generna låg överlappande varandra och att transkription av Wrap53 och p53 ger upphov till antisense- respektive sense-RNA-molekyler (figur 2). Eftersom antisense-RNA har möjlighet att styra genuttryck bestämde vi oss för att undersöka om Wrap53 kontrollerar p53.

### INTERAGERAR MED VARANDRA

Vi manipulerade nivåerna av Wrap53-RNA upp och ner i cellen och analyserade eventuella effekter på p53-RNA. Eliminering/utslagning av Wrap53-



Figur 2. Modell för hur Wrap53 styr p53. Efter transkription interagerar Wrap53-RNA och p53-RNA via deras komplementära sekvens (markerat som vertikala streck mellan generna) vilket skyddar p53 från nedbrytning. Eliminering av Wrap53 eller blockering av RNA-interaktion ger minskade p53-nivåer. Motsatt ger överuttryck av Wrap53 förhöjda p53-nivåer. Förändringar i Wrap53 påverkar p53:s förmåga att agera som genoms väktare vid DNA-skada.

RNA med hjälp av siRNA-behandling ledde till minskade p53-nivåer, både RNA och protein, medan ökade Wrap53-mängder resulterade i ökade p53-mängder (figur 2). Eftersom styrningen går åt samma håll indikerade det att Wrap53-RNA stabiliserar p53-RNA.

## **"Vår upptäckt att Wrap53 styr p53:s aktivitet indikerar att skador i Wrap53 ger förlorad p53-funktion och ökad risk för cancerutveckling."**

Ytterligare experiment bekräftade att så var fallet och att endast Wrap53 styr p53 och inte vice versa eftersom förändringar av p53-nivåer inte påverkar Wrap53. Hur kan Wrap53 då stabilisera p53:s RNA och involverar denna kontroll deras komplementära region?

Genom att behandla celler med små RNA-bitar med förmåga att förhindra att dubbelsträngat RNA bildas visade vi att Wrap53:s och p53:s RNA-molekyler faktiskt interagerar med varandra och att denna kontakt krävs för att Wrap53 ska kunna kontrollera p53.

Exakt hur Wrap53 genom att interagera med p53-RNA kan styra stabiliseringen av p53 är fortfarande oklart. En hypotes är att nedbrytningsfaktorer som till exempel RNaser känner igen och binder p53-RNA och att Wrap53 genom att binda till samma sekvens blockerar inbindning av dessa molekyler.

Vad händer då om man klistrar fast denna komplementära sekvens från p53 på ett annat RNA? Kommer nedbrytningsfaktorer då att attraheras och bryta ner den RNA-molekylen? Och kan Wrap53 i så fall skydda den molekylen från nedbrytning?

Vi visade med reporter-metoden (Luciferas) att så var fallet. Principen är att en reportermolekyl uttrycks i en cell och rapporterar vad som händer, inte via

mikrofon utan via ett självlysande protein som den tillverkar. Genom att på reportermolekylen klistra fast p53-sekvensen som attraherar nedbrytningsprocesser kunde reportern plötsligt kontrolleras av Wrap53 och uppvisade samma typ av styrningsmönster som vi tidigare sett mellan Wrap53 och p53.

När Wrap53-RNA fanns närvarande tillverkade reportermolekylen det självlysande proteinet utan problem men när vi eliminerat Wrap53 bildades inte längre det självlysande proteinet. Det visar att den komplementära sekvensen i p53 är mottagare för Wrap53:s kontroll.

### **RÄTT BALANS AV WRAP53 KRÄVS**

Wrap53 styr alltså nivåer av p53-RNA, men vad är den biologiska relevansen av denna kontroll? Påverkar det p53:s funktion i cellen? Som tidigare nämnts är p53 en transkriptionsfaktor som ger cellcykelarrest eller apoptos vid DNA-skada. För att undersöka vilken roll Wrap53 har för p53:s funktion eliminerade vi Wrap53 i celler och behandlade dem sedan med DNA-skadande droger. Vi upptäckte då att p53 inte längre fungerade som en väktare av genomet. Eliminering av Wrap53 förhindrade p53 att stimulera transkription av relevanta gener, vilken normalt sker när cellen har DNA-skador.

Vi såg även att förhöjda nivåer av Wrap53-RNA överaktiverade p53 vilket fick stora konsekvenser för celldöd. Rätt balans av Wrap53-RNA i cellen är alltså av största vikt för att p53, vårt främsta cancerskydd, ska kunna göra sitt jobb.

Vi vill i framtiden undersöka om Wrap53-genen är skadad i tumörer. Vi

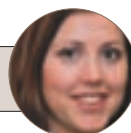
inriktar oss i första hand på tumörer där p53 inte är muterat eftersom skador i Wrap53 kan vara ett alternativt sätt för cancercellen att inaktivera p53. Om skador i Wrap53 förekommer hos cancerpatienter kan Wrap53 vara ett nytt tänkbart mål för framtida cancerterapi. Exempelvis kan man i tumörer som saknar Wrap53 försöka återinföra Wrap53 genom genterapi.

Sammanfattningsvis är vår upptäckt av Wrap53 den första som visar att p53 styrs via antisense-reglering och avslöjar därmed en ny källa till felreglerat p53 och canceruppkomst.

### **Referenser**

1. Chen J, Sun M, Kent WJ, Huang X, Xie H, Wang W, et al. Over 20% of human transcripts might form sense-antisense pairs. *Nucleic Acids Res* 2004; 32:4812-20.
2. Yelin R, Dahary D, Sorek R, Levanon EY, Goldstein O, Shoshan A, et al. Widespread occurrence of antisense transcription in the human genome. *Nat Biotechnol* 2003; 21:379-86.
3. Katayama S, Tomaru Y, Kasukawa T, Waki K, Nakanishi M, Nakamura M, et al. Antisense transcription in the mammalian transcriptome. *Science* 2005; 309:1564-6.
4. Engstrom PG, Suzuki H, Ninomiya N, Aka- lin A, Sessa L, Lavorgna G, et al. Complex Loci in human and mouse genomes. *PLoS Genet* 2006; 2:e47.
5. Mahmoudi S, Henriksson S, Corcoran M, Mendez-Vidal C, Wiman KG, Farnebo M. Wrap53, a natural p53 antisense transcript required for p53 induction upon DNA damage. *Mol Cell* 2009; 33:462-71.
6. Rougeulle C, Avner P. The role of antisense transcription in the regulation of X-inactivation. *Curr Top Dev Biol* 2004; 63:61-89.
7. Rougeulle C, Heard E. Antisense RNA in imprinting: spreading silence through Air. *Trends Genet* 2002; 18:434-7.

MARIANNE FARNEBO, PH D, INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI OCH PATOLOGI, CANCER CENTRUM KAROLINSKA, KAROLINSKA INSTITUTET





Kjell Öberg, Professor, Kliniken  
för onkologisk endokrinologi,  
Akademiska sjukhuset, Uppsala

Ur Novartis "Snabbrapport från svenska specialister ASCO 2009"

## Recist 1.1 – NYTT OMVÄRDERAT KRITERIUM

Recistkriteriet (response evaluation criteria in solid tumors) för utvärdering av terapisvar hos solida tumörer introducerades år 2000. Dessa kriterier har nu reviderats på grund av att nya avbildande tekniker och biomarkörer kommit till. Daniel C Sullivan, Duke University Medical Center, har varit ordförande i den kommitté som har utvecklat det nya protokollet.

Några av recistkriterierna var nödvändiga att förändra, särskilt eftersom stabil sjukdom (SD) har blivit ett accepterat svarkriterium med de nya biologiska terapierna. Dessutom har nya avbildande modaliteter, som PET (FDG) och MRI, ställt nya krav på utvärdering. Dessa ger funktionell och fysiologisk information om tumörstatus långt före reduktion av tumören inträffar. Även biomarkörer ger ett svar långt innan man observerar tumörminskning. För detaljer se tabell som är baserad på studier på mer än 6 500 patienter med mer än 18 000 lesioner.

Det nya kriteriet, Recist 1.1, har publicerats i European Journal of Cancer i januari 2009.

Exempel på förändringar i den nya versionen är att det räcker med fem lesioner, två per organ, för att mäta tu-

mörbördan. Fem lesioner gav lika bra utvärdering som det tidigare kravet på tio lesioner. Man anser fortfarande att unidimensionell mätning av tumörbördan från CT är standard eftersom volumetrisk utvärdering fortfarande inte existerar baserat på MR eller PET.

De nya riktlinjerna ger också en mer relevant och reproducerbar utvärdering av lymfkörtelinvolvering. Den nya recistversionen kommer sannolikt att få genomslag i kliniska studier under de kommande åren. Det är glädjande att se att stabil sjukdom numera räknas som ett terapisvar hos patienter där man har demonstrerat en tumörprogression före terapistart. Detta har varit en av mina käpphästar i mer än 20 år, alltsedan introduktion av terapi med interferoner och somatostatinanaloger.

KJELL ÖBERG, PROFESSOR, KLINIKEN FÖR ONKOLOGISK ENDOKRINOLOGI,  
AKADEMISKA SJUKHUSET, UPPSALA





TABELL 1

| What has changed       | RECIST 1.0 (2000)                                                                                                           | RECIST 1.1 (2009)                                                                                    |
|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Measuring tumor burden | 10 targets<br>5 per organ                                                                                                   | For response<br>5 targets (2 per organ)                                                              |
| Lymph node             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Measure long axis as for other lesions</li> <li>• Silent on normal size</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Measure short axis</li> <li>• Define normal size</li> </ul> |
| Progression defined    | 20% increase in sum                                                                                                         | 20% increase and at least 5 mm absolute increase                                                     |
| Nonmeasurable disease  | Must be unequivocal                                                                                                         | Expanded definition to convey impact on overall burden of disease                                    |
| Confirmation           | Required                                                                                                                    | Required when response is the primary endpoint, but not PFS                                          |
| New lesions            | –                                                                                                                           | New section which includes comment on FDG PET                                                        |

Skillnader mellan Recist 1.0 and Recist 1.1. Förklaringar: FDG-PET, 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography; PFS, progressionsfri överlevnad. Källa: Eisenhauer EA et al 2008.



Arne Östman, professor,  
Cancer Centrum Karolinska  
Institutet, Solna

Ur Novartis "Snabbrapport från svenska specialister ASCO 2009"

## Molekylär onkologi FRAMGÅNGAR FÖR PARP- OCH RAFHÄMMARE

En rad intressanta enskilda studier presenterades på ASCO 2009. Bland de randomiserade studierna återfanns den första positiva studien med PARP-hämmare, positiva studier med EGFR-hämmare vid lungcancer och en innovativ och positiv studie med trastuzumab i HER2-positiv ventrikelcancer. En ny b-raf-hämmare väckte särskild uppmärksamhet genom lovande aktivitet i melanom. Utöver dessa enskildheter spårades även en del hoppingivande trender både när det gäller studiedesign och läkemedel med nya verkningsmekanismer. Flera exempel fanns på studier där de klassiska tumörtyperna ersatts av molekylärt baserade undergrupper valda för att passa de läkemedel som testades. Bland nya läkemedelstyper skymtade, utöver PARP -hämmare, nya apoptosstimulerande läkemedel som bcl-antagonister och anti-kroppar som aktiverar "dödsreceptorer".

För sex år sedan öppnade jag för första gången den telefonkatalogstjocka abstraktboken för "ASCO annual meeting" för att rapportera om nya läkemedel. Sedan dess har de två godkända läkemedel riktade mot tyrosinkinaser (TK:s) som då fanns (trastuzumab och imatinib) utökats till elva. Antiangiogen terapi har etablerats. Tyrosinkinashämmare har tagit plats i adjuvant behandling. Patologer och onkologer har fått lära sig molekylär typning av tumörer genom ras-mutationsdiagnostik av kolorektalcancer.

Andralinjesbehandlingar har introducerats efter behandling med trastuzumab och imatinib i HER2-positiv bröstcancer och KML. Nyttan av att blockera nedströmssignalering har visats genom introduktion av två mTOR-hämmare.

Det har alltså rört sig framåt med den molekylära onkologin. Nu är det juni och dags för ASCO 2009. Dags att fälla upp datorn och koppla upp mot "Virtual meeting".

### ADJUVANT BEVACIZUMAB

Sex år har gått sedan Huruwitz på ASCO-mötet 2003 presenterade den första fas III-studien med bevacizumab i avancerad kolorektalcancer, och därigenom etablerade antiangiogenes som en ny strategi för cancerbehandling. Sedan dess har bevacizumab visat effekt i fas III-studier i spridd lung-, bröst- och njurcancer.

Under dessa år har förväntningarna stigit på att få se vad detta läkemedel kan åstadkomma när det används för ad-

juvant behandling. Intresset var därför stort när den första fas III-studien med adjuvant behandling med bevacizumab, som tillägg till mFOLFOX6 i kolorektalcancer, presenterades på årets plenarsession (abstrakt LBA4).

Det faktum att studien – enligt rapportering i medierna i våras – avbrutits i förtid dämpande förhoppningarna något. Den korta sammanfattningen av resultatet är att adjuvant bevacizumab inte ökade treårig sjukdomsfri överlevnad, vilket var primärmålet i studien. En vidare analys av resultaten visade effekter av bevacizumab vid kortare tider än tre år.

Detta gav upphov till diskussioner om huruvida en längre behandling med bevacizumab skulle ha gett bättre resultat. Sannolikt blir resultaten från andra pågående liknande studier vägledande för den fortsatta utvecklingen av adjuvant bevacizumabbehandling. Diskussionerna runt fynden poängterade också behoven av att identifiera markörer för bevacizumabkänslighet, för att tillåta ett mer välinformerat urval av patienter för framtida studier.

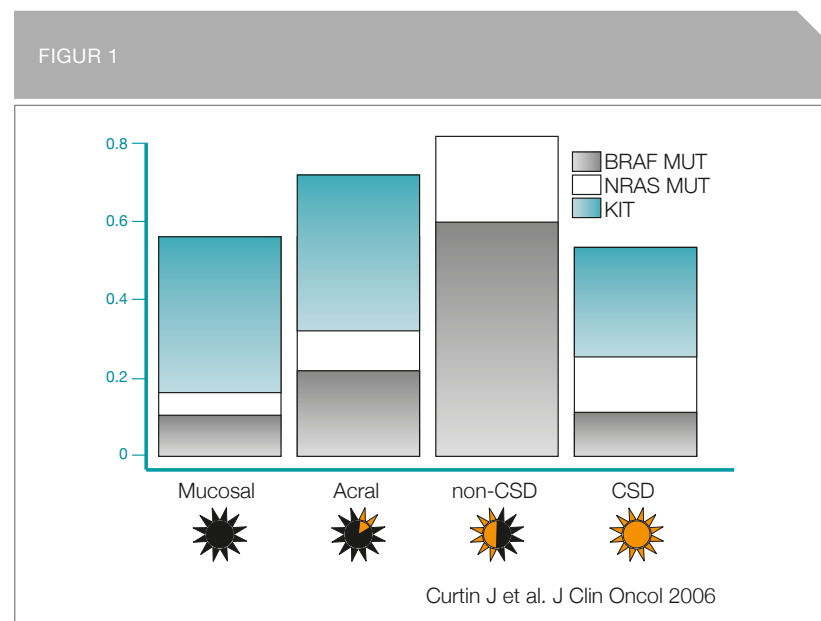
#### TRASTUZUMAB I VENTRIKELCANCER

Tidigare analyser av ventrikelcancer har visat att en grupp av dessa (cirka 10 procent) uppvisar överuttryck av HER2-protein och/eller amplifiering av HER2-genen. I en berömvärd studie av van Cutsem prövades effekten av HER2-rikat trastuzumab. Studien inkluderade endast patienter med påvisat HER2-överuttryck och/eller amplifiering (abstrakt LBA4509). Efter FISH- och IHC-analys av mer än 3 800 fall kunde 594 patienter med HER2-positiva tumörer identifieras, som randomiserades till behandling med standardkemoterapi med eller utan tillägg av trastuzumab.

Studien visade att trastuzumab gav signifikanta ökning i responsfrekvens och medianöverlevnad (13,5 månader jämfört med 11,1 månader). Sannolikt kommer uppföljningsstudier att presenteras med undersökningar av molekyllärt definierade undergrupper.

#### EGFR-HÄMMARE I LUNGCANCER

Flera nya fas III-studier med EGF-receptorhämmare i lungcancer presenterades (abstrakter 8001, 8002 och 8006). De två första studierna undersökte effekten



Figur 1. Melanom kan indelas i olika molekyllära undergrupper som sannolikt har olika etiologi. Genetiska analyser av melanom har visat förekomst av aktiverande onkogen mutationer i flera olika tillväxtstimulerande proteiner; c-kit, ras och b-raf. Mutationsmönstret skiljer sig åt i melanomtyper som uppstår på hud med olika mängd solexponering. Studier på årets ASCO visade effekter av imatinib (c-kit-hämmare) och nya b-raf-hämmare i de undergrupper som hade c-kit respektive b-raf-mutationer (abstrakter 9000, 9001). Källa: Curtin J et al. J Clin Oncol 2006

av erlotinib givet som underhållsbehandling (maintenance) omedelbart efter kemoterapi. Studierna skilde sig åt på så sätt att erlotinib i SATURN-studien gavs som monoterapi och jämfördes med placebo (abstrakt 8001), medan ATLAS-studien gav bevacizumab som underhållsbehandling med eller utan erlotinib (abstrakt 8002).

SATURN-studien visade att erlotinib gav en signifikant ökning i progressionsfri överlevnad, PFS (31 procent jämfört med 17 procent efter 24 veckor). Vinsten med erlotinib var större i gruppen med adenokarcinom.

I enlighet med tidigare studier sågs de absolut bästa effekterna i gruppen av patienter (cirka 10 procent) med aktiverande EGFR-mutationer där man fann ett HR på 0,10 jämfört med HR i hela studiegruppen på cirka 0,7.

Också resultaten från ATLAS-studien visade på positiva PFS-effekter. I den efterföljande diskussionen noterades att ingen av studierna ännu mognat till presentation av data för total överlevnad, OS. Det är också oklart vid vilken fas av behandlingen som erlotinib gör störst nytta; som förstabehandling, i under-

hållsbehandling eller som andralinjesbehandling.

Fortsatta bedömningar av livskvalitetseffekter efterlystes också.

En annan väg till optimerat bruk av EGFR-hämmare presenterades i en studie (abstrakt 8016) som, likt trastuzumabstudien i ventrikelcancer, specifikt undersökte effekten i den grupp av patienter där nyttan förväntas vara störst. I detta fall jämfördes EGF-receptorhämmaren gefitinib mot kemoterapi i en fas III-studie som enbart analyserade patienter med EGFR-receptor-mutationer.

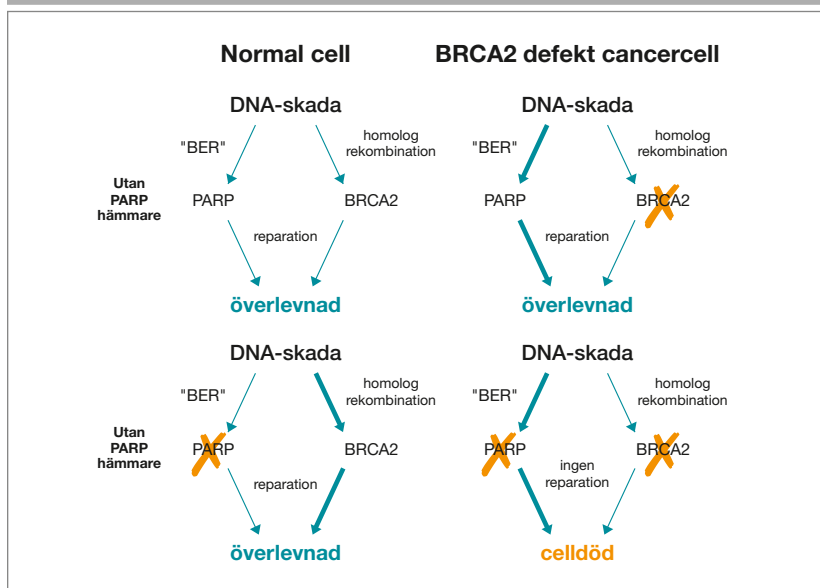
Överlevnadsfördelarna med gefitinib var dramatiska. Median-PFS för de två behandlingarna var 317 respektive 166 dagar. Resultaten från EGFR-mutationsgruppen i SATURN-studien (abstrakt 8001) och den japanska studien (abstrakt 8016) stödjer alltså starkt tidigare data som antytt störst nytta av EGFR-hämmare i lungcancer med aktiverande EGFR-mutationer.

#### B-RAF VANLIG VID MELANOM

B-raf är ett proteinkinase som verkar nedströms tyrosinkinase-receptorer. Inom ramen för det stora sekvensningsprojek-



FIGUR 2



Figur 2. PARP-hämmare är särskilt effektiva i tumörceller med BRCA2-förlust på grund av deras defekta DNA-reparationssystem. Normala celler har fler olika komplementära system för DNA-reparation, varav ett är särskilt beroende av PARP ("base excision repair") och ett annat av BRCA2 (homolog rekombination) (övre del, vänster). Många typer av tumörceller, inklusive de som förlorat BRCA2, är extra beroende av det fungerande PARP-systemet (övre del, höger). Vid behandling med PARP-hämmare (abstrakter LBA3, 501 och 5500) kan normala celler klara sig med BRCA-systemet (nedre del vänster), medan tumörceller genomgår en "genetisk katastrof" som leder till celldöd (nedre del höger).

tet av cancergenom vid Sanger-institutet visades för några år sedan att b-raf-mutationer var vanliga vid melanom. Senare studier har visat att olika melanomtyper existerar, har skilda kopplingar till UV-bestrålning och också uppvisar aktivering av olika onkgener. B-raf-mutationer förekommer i flera av dessa grupper men är vanligast i "non-CSD"-gruppen som uppstår på hudområden med måttlig solexponering (figur 1).

Dessa fynd har tillsammans lett till förhoppningar om att målriktad b-raf-behandling skulle kunna vara effektiv i melanom med aktiverande mutationer i b-raf. Studier har tidigare genomförts med sorafenib, men övertygande resultat har inte erhållits. En tolkning av detta har varit att sorafenib har otillräcklig aktivitet mot den muterade form av b-raf som förekommer i melanom.

Årets ASCO innehöll en presentation (abstrakt 9000) som väckte nytt liv i förhoppningarna om b-raf-riktad behandling vid melanom. Denna tidiga rapport meddelade resultaten från en fas I-studie

med en ny b-raf-hämmare, PLX4032, som tagits fram för att vara särskilt aktiv mot den muterade formen av b-raf (V600E) som finns i melanom.

Studien var ambitiöst upplagd och innehöll karaktärisering av tumörvävnad både före och efter behandling, samt mutationsanalys av b-raf. Vävnadsanalyser gav också stöd för anti-b-raf-aktivitet genom att påvisa behandlingsberoende förändringar i tumörfosforylering av Erk, ett protein som regleras av b-raf.

Resultat rapporterades för 16 patienter med V600E-formen av b-raf. En responsfrekvens på mer än 50 procent redovisades för denna grupp. Från dessa fall redovisades också exempel på regression av metastaser i ben, lunga och lever. Enligt en mycket preliminär skattning var mediantid för progressionsfri överlevnad sex månader.

Sammantaget bevisar dessa studier att terapeutiska vinster kan erhållas genom blockering av b-raf. Den fortsatta kliniska utvecklingen av denna substans ska bli intressant att följa. Förhopp-

ningsvis kommer också PLX- 4032 att komma till produktivt bruk i andra tumörformer som också drivs av V600E-formen av b-raf.

#### MATCHNING LÄKEMEDEL/PATIENT

Det är nu väl etablerat att effekten av de nya målriktade läkemedlen bestäms av specifika genetiska egenskaper hos tumörer. En återkommande kritik under tidigare ASCO-möten har varit att denna insikt inte utnyttjats i studiedesign. Många nya läkemedel har testats på "osorterade" stora patientgrupper. Det var därför uppmuntrande att på årets ASCO-möte finna en serie studier där patienter selekterats baserat på läkemedlens verkningsmekanism.

Exempel som diskuteras tidigare i denna rapport är trastuzumabstudien i magcancer som genomfördes på undergruppen av patienter som visat högt HER2-uttryck (abstrakt 4509) och den japanska EGFR-riktade lungcancerstudien (abstrakt 8016). Flera av de positiva PARP-hämmarstudierna som redovisas nedan genomfördes också på ett rationellt urval av patienter med BRCA1/BRCA2-mutationer (abstrakter 501 och 5500). Flera mindre studier i lungcancer följde också dessa strategier.

BIBW2992 är en ny EGFR-hämmare som, till skillnad från godkända EGFR/HER2-tyrosinkinashämmare, leder till irreversibel blockering av EGFR. Substansen prövades som andralinjesbehandling i lungcancer. Responsfrekvenser på mer än 50 procent rapporterades i en studie som endast innefattade patienter med EGFR-mutationer.

Utöver EGFR har MET och ALK identifierats som viktiga tyrosinkinaser i lungcancer. PF-02341066 är en ny tyrosinkinashämmare som blockerar dessa två tyrosinkinaser. Substansen visade lovande effekter när den testades på lungcancerpatienter med tumörer som bar på mutationer i ALK eller MET (abstrakt 3509).

Även i nya melanomstudier prövades denna princip med matchning av läkemedel och en väldefinierad studiegrupp av patienter. I en studie (abstrakt 9001) testades imatinib på den nyligen beskrivna undergrupp av melanom som har mutationer i c-kit (figur 1). Genom mutationsanalys kunde 31 fall med c-kit-mutationer identifieras från 146 tes-



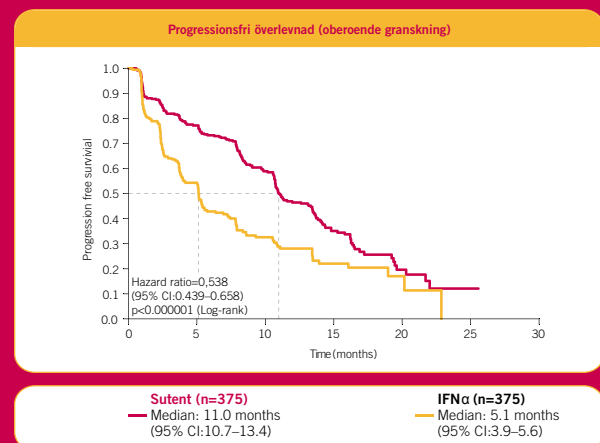
# Svenska nationella riktlinjer för behandling av njurcancer

**Sutent®** är den perorala tyrosinkinashämmaren som rekommenderas av såväl EAU som den svenska vårdprogramgruppen i monoterapi vid första linjens behandling av spridd njurcancer med god/intermediär prognos<sup>1</sup>

## Studiedesign<sup>2</sup>:

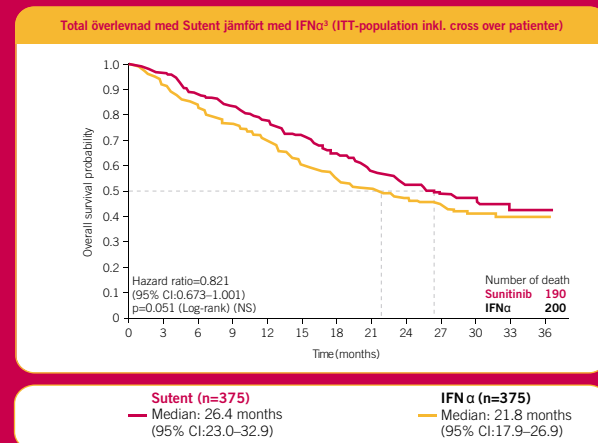
- En randomiserad, jämförande, internationell multicenterprövning i fas III på tidigare obehandlade patienter med histologiskt bekräftad mRCC. Första linjens behandling med Sutent 50mg (oralt) en gång om dagen (4/2 Schema) v.s. IFN $\alpha$  3 x per vecka (subkutant) Vecka 1: 3 ME, vecka 2: 6 ME, vecka 3 och vidare: 9 ME. (n. 750)
- Behandlingssvar bedömt av en oberoende central granskningskommitté

## Primär endpoint: progressionsfri överlevnad



- Sutent ökar den progressionsfria överlevnaden jämfört med interferon alfa vid metastatisk klarcellig njurcancer hos patienter som är obehandlade och med god/intermediär prognos (11 månader, mot 5 månader för interferon alfa p<0.001).<sup>1</sup>
- Livskvaliteten i sutentgruppen avseende skalorna FCSI, FACT-G rapporterades också som högre än livskvaliteten i IFN $\alpha$  gruppen (p<0.001).<sup>2</sup>

## Sekundär endpoint: total överlevnad



- Överlevnadsanalysen inkluderar patienter som randomiserades till IFN $\alpha$  och som efter progredierande sjukdom bytte till Sutent enligt studieprotokollets anvisningar.<sup>3</sup>
- Patienter som fick Sutent i första linjen hade en median total överlevnad på 26,4 månader.<sup>3</sup>

**Referenser:** 1) Svenska nationella riktlinjerna för njurcancer samt EAU riktlinjer. 2) Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356:115-24. 3) Hutson et al. Sunitinib (SUTENT) for the treatment of metastatic renal cell carcinoma. Expert Rev. Anticancer Ther. 8(11), 1723-1731 (2008).  
**Sutent** (sunitinibmalat). Rx. Ingår i läkemedelsförmåner. 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". 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. November 2007.

tade tumörer. Bland dessa 31 fall blev 15 föremål för behandling med imatinib och responsdata från 12 patienter redovisades. Dessa innefattade två komplett remission (CR), två partiell remission, (PR) och sex stabil sjukdom (SD). Uppenbarligen är detta fortfarande en liten studie, men det principiella upplägget är intressant och ger förhoppningsvis tydliga resultat.

effekter av BSI-201 med avseende på responsfrekvens, progressionsfri överlevnad och även mOS (5,7 månader jämfört med 9,2 månader).

Två andra studier analyserade en annan PARP-hämmare (olaparib) i ärftlig BRCA-defekt ovarial- och bröstcancer (abstrakter 501, 5000). I båda fallen sågs höga dosberoende responsfrekvenser. Vid den högre dosen såg man till exempel svar i 24 av de 27 testade bröstcancerfal-

#### NYA PROAPOPTOTISKA LÄKEMEDEL

Det cellbiologiska maskineri som kontrollerar apoptos/celldöd är vid det här laget rätt väl karaktäriserat. Analyser av tumörer har också visat att komponenter i detta fall ofta är störda på så sätt att proapoptotiska komponenter är försvagade och att antiapoptotiska vägar är förstärkta.

Tillsammans har dessa studier lett till förhoppningar om nya behandlings-

**"Över dessa ljusare stämningar vilar dock fortfarande oron för att cancer i sent stadium förblir oerhört svårbehandlad på grund av heterogenitet och genetisk instabilitet."**

#### GENOMBROTT FÖR PARP -HÄMMARE

Störningar i förmågan till DNA-reparation är ett väletablerat särdrag hos tumörceller. PARP-hämmare är en ny klass av cancerläkemedel som har utvecklats för att kunna använda denna egenskap hos tumörceller för att erhålla en tumorspecifik celldödande effekt. För fyra år sedan publicerades två mycket uppmärksamade studier i Nature som visade att PARP-hämmare var utomordentligt aktiva i celler som förlorat tumorsuppressorgen BRCA2, och därför förlorat förmågan till den form av DNA-reparation som använder sig av homolog rekombination (figur 2).

Från svenskt håll kan noteras att den svensk-engelska forskaren Thomas Helleday var huvudförfattare på ett av dessa två pionjärbeten. Sedan dessa studier publicerades har nyfikenheten och förväntan stigit för att se de kliniska effekterna av PARP-hämmare i BRCA1/2-muterade tumörer.

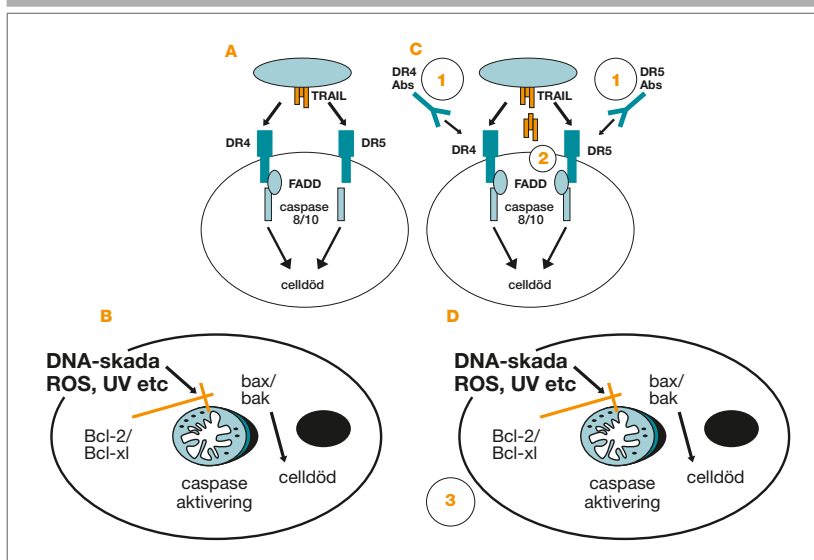
Årets ASCO bjöd på flera abstrakter (3, 501, 5500) med resultat som levde upp till de höga förväntningarna.

Störst uppmärksamhet i detta sammanhang väckte den randomiserade fas II-studien som undersökte effekten av tillägg av en PARP-hämmare (BSI-201) till gemcitabin/karboplatin vid trippelnegativ bröstcancer med två eller färre tidigare kemobehandlingar. Ett skäl till att pröva PARP-hämmare i denna tumörtyp är att flera tumörbiologiska studier tyder på en tumörbiologisk likhet mellan trippelnegativa tumörer och BRCA-negativa tumörer. Studien uppvisade signifikanta

len. Responser sågs i både BRCA1- och BRCA2-defekta tumörer, även om indikationer fanns att effekterna var större i BRCA2-negativa tumörer. Samtliga tre studier gav alltså positiva signaler och fas III-studier är att vänta.

strategier som antingen blockerar de antiapoptotiska vägarna eller stimulerar de proapoptotiska signalerna (figur 3). Tidigare rapporter från ASCO-möten har introducerat några av de apoptosstimulerande substanser som nu är under ut-

FIGUR 3



Figur 3. Nya proapoptotiska läkemedel. Schematiskt indelas celldöd/apoptossignaler i två huvudgrenar; den som kontrolleras av "dödsreceptorer" på cellytan (A) och den signalering som innefattar mitokondrier och kontrolleras av de proapoptotiska proteinerna bax/bak och de antiapoptotiska bcl2/bcl-xl (B). Läkemedel som syftar till att aktivera "dödsreceptorer" innefattar aktiverande antikroppar riktade mot "dödsreceptorer" (C1) och rekombinantformer av dödsreceptorligander (C2) (abstrakt 4501). För aktivering av mitokondriell apoptos är hämmare av de antiapoptotiska bcl2/bcl-xl under utveckling (D3) (abstrakter 3504, 3505).



# Nya data för Caelyx

(pegylerat liposomalt doxorubicin)

- CALYPSO-studien jämför Caelyx + carboplatin med paklitaxel + carboplatin (nuvarande standardbehandling) hos ovarialcancer-patienter med sena recidiv
- Resultat\*:
  - Caelyxgruppen hade längre progressionsfri överlevnad ( $p=0,005$ )
  - Caelyxgruppen hade färre långvariga biverkningar ( $p<0,001$ )
  - Caelyxgruppen hade färre behandlingavbrott på grund av biverkningar ( $p<0,001$ )
- Är det dags för en ny standardbehandling vid sena recidiv?



 **CAELYX**  
peglyerat liposomalt doxorubicinhydroklorid

\*Pujade-Lauraine, S et al, ASCO 2009

Caelyx® (peglyerat liposomalt doxorubicinhydroklorid 2 mg/ml). Koncentrat till infusions-vätska, lösning. Cytotoxiskt antracyklinantibiotikum. Caelyx är godkänt inom indikationsområdena metastaserande bröstcancer, avancerad ovarialcancer, AIDS relaterat Kaposi sarcom samt progredierande multipelt myelom i kombination med bortezomib.

**Dosering:** Bröst-/Ovarialcancer: Caelyx administreras intravenöst i en dos på 50 mg/m<sup>2</sup> en gång var 4:e vecka så länge sjukdomen inte progredierar och patienten fortsätter att tolerera behandlingen. Kaposi sarkom: Caelyx administreras intravenöst i en dos på 20 mg/m<sup>2</sup> varannan till var tredje vecka. Multipelt myelom: Caelyx administreras som en timmes infusion dag 4 av bortezomib 3-veckors regim, omedelbart efter bortezomibinfusionen. För fullständig information om indikationer, beredning och dosering se produktresumén på [www.fass.se](http://www.fass.se). Receptbelagt.

Förpackningar: Koncentrat till infusionsvätska, lösning 2 mg/ml halvgenomskinlig, röd suspension 10 ml injfl, 3841.50 kr. 25 ml injfl, 9467 kr. Övanstående information sammanställd 090817



veckling. En huvudgrupp av dessa är de olika läkemedel som verkar som agonister till dödsreceptorer. Flera av dessa är nu föremål för senare klinisk utveckling, även om fas III-studier ännu inte rapporterats.

På årets ASCO framhövdes bland annat AMG655, en antikropp som aktiverar dödsreceptor 5. I en större fas I-studie testades antikroppen, tillsammans med gemcitabin, i metastatisk pankreascancer (abstrakt 4501). Fas I-studien gav inga signaler om oacceptabla biverkningar och vissa lovande effekterresultat erhöles. Abstraktet redovisade en median-PFS på 5,3 månader och en sexmånaders överlevnadsfrekvens av mer än 75 procent. En fas II-studie är planerad.

En annan kategori läkemedel som verkar genom att modulera dödssignalering är småmolekyler som blockerar de antiapoptotiska proteinerna bcl-2 och bcl-xl. Två sådana substanser fick en framstående plats vid en speciell session om läkemedel med nya verkningsmekanismer (abstrakter 3504, 3505).

### ”Mötet innehöll flera studier som sannolikt leder till förändring i behandlingspraxis av flera tumörformer inom de närmaste ett till två åren.”

I båda fallen redovisades aktivitet i småcellig lungcancer. Sannolikt kommer rapporter på kommande ASCO-möte från fas II-studier i denna tumörtyp av dessa båda läkemedel.

#### ETT DELVIS NYTT LANDSKAP

Det bör ha framgått av ovanstående sammanfattning att mötet innehöll flera studier som sannolikt leder till förändring i behandlingspraxis av flera tumörformer inom de närmaste ett till två åren. Sådant är värt att glädja sig åt. På längre sikt är det kanske ännu mer hoppfullt att läkemedel riktade mot ty-

rosinkinasreceptorsignalering nu är på väg att få sällskap av nya klasser läkemedel som PARP-hämmare och apoptosriktade läkemedel.

En annan välkommen trend är utvecklingen mot smartare, mer välinformerade och mer kostnadseffektiva kliniska studier där läkemedel testas på bättre definierade patientgrupper. Kanske kommer årets möte också att bli ihågkommet som mötet då immunterapi fick nytt liv genom de positiva resultaten från den stora vaccinbaserade fas III-immunterapi studien i follikulärt lymfom (abstrakt 2).

Över dessa ljusare stämningar vilar dock fortfarande oron för att cancer i sent stadium förblir oerhört svårbehandlad på grund av heterogenitet och genetisk instabilitet. Störst hopp knyts därför även i fortsättningen till prevention och tidig behandling. Kanske kan den negativa studien med bevacizumab i bästa fall sporra och utmana till friare och mer drastiskt tänkande när det gäller design och analys av adjuvanta studier.

ARNE ÖSTMAN, PROFESSOR, CANCER CENTRUM KAROLINSKA INSTITUTET, SOLNA



# Förläng nyttan av endokrin terapi

## Faslodex –

- endokrin verkningsmekanism – det första rena antiöstrogenet<sup>1</sup>
- för patienter som progredierar på endokrin behandling
- injektion en gång per månad garanterar god compliance

Faslodex är ett rent antiöstrogen som nedreglerar östrogenreceptorn. Faslodex har god effekt när tamoxifen inte längre är verksamt. Kvinnan erbjuds en behandling som tolereras väl<sup>2</sup>. Faslodex kan således förlänga nyttan av endokrin behandling vid avancerad bröstcancer.

## Flera goda skäl att använda Faslodex

- Kvinnor som progredierar på tamoxifen ges möjlighet att få en effektiv endokrin behandling<sup>2</sup>.
- Kvinnor som tidigare behandlats med endokrin behandling ges ytterligare en möjlighet till respons.
- Vid tumörer som är känsliga för låga nivåer av östrogen
  - Faslodex har ingen östrogenagonistisk effekt.

**FASLODEX**<sup>®</sup>  
fulvestrant

– förläng nyttan av endokrin terapi

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

**För information om kontraindikationer, försiktighet, biverkningar, pris och dosering se [www.fass.se](http://www.fass.se)**

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



Elisabet Lidbrink, överläkare,  
Radiumhemmet, Karolinska  
Universitetssjukhuset, Solna

Ur Novartis "Snabbrapport från svenska specialister ASCO 2009"

# Bröstcancer

## PARP-HÄMMARE VISADE EFFEKT

Inga himlastormande nyheter fanns på bröstcancersidan det här året. En av de mer uppmärksammade nyheterna var presentationerna om PARP. Att singelbehandling med PARP-hämmaren olaparib hade sådan påtaglig effekt på tidigare tungt behandlade BRCA-muterade kvinnor med spridd bröstcancer var nästintill en sensation. PARP-hämmaren BSI 201 visade remarkabel effekt på trippelnegativ spridd bröstcancersjukdom. Att cisplatinum singel ger så hög patologisk komplett remission hos neoadjuvant behandlade BRCA-muterade var också tankeväckande.

- Nya uppdaterade ASCO-riktlinjer för sentinel node-biopsi (SNB) kommer i höst! (se faktaruta 1) SNB anses numera vara standard vid bröstcancerkirurgi. Det finns dock fortfarande situationer där man inte kan säga säkert om det är rätt att använda tekniken. Gary H Lyman, Duke University, Durham, North Carolina, ledde en education session med temat. Cirka 80–90 procent av alla som

ska opereras för en bröstcancer lämpar sig för ingreppet. Cirka två tredjedelar av dessa har ingen metastasering i sentinel node och har vunnit minskad morbiditet av att slippa genomgå axillutrymning.

Enligt gällande ASCO-riktlinjer bör SNB användas för T1- och T2-tumörer och accepteras för äldre och obesa kvinnor och även för män. SNB bör dock

### FAKTARUTA 1 SENTINAL NODE – KUNSKAPSLÄGET

- › För patienter med negativ SNB är det fortsatt standard att inte göra utvidgad excision eller strålbehandla axillen.
- › För patienter med isolerade tumörceller i SNB kan man endast avstå från ytterligare åtgärder förutsatt att det är en biologisk lågrisktumör. Åtgärder förutsatt att det är en biologisk lågrisktumör.
- › Om mikrometastaser föreligger i SNB ska utvidgad axilloperation göras.

Faktaruta 1.



inte användas vid T3-, T4-tumörer och inflammatorisk bröstcancer och inte heller om det finns palpabla axillmetastaser, vid graviditet eller om patienten tidigare strålats eller opererats i bröstet. Ett flertal randomiserade SNB-studier finns publicerade men långtidsuppföljning saknas ännu.

Det finns tre stora frågetecken med SNB.

*Ska man använda SNB vid stora DCIS där man gör mastektomi?*

Ett starkt argument för detta är att man vid en mastektomi av stor DCIS ofta hittar små invasiva härdar och att det inte går att göra SNB i efterskott om patienten är mastektomerad.

*Ska man göra SNB vid sektorresektion av höggradig DCIS eller en större DCIS?*

Här skiljer sig åsikterna och det finns inget konsensus i frågan. På dessa patienter kan man ju göra SNB i efterhand om man hittat invasiva härdar.

*Ska man göra immunohistokemi (IHC) på alla SNB?*

Vad gör man om man hittar mikrometastaser eller isolerade tumörceller? Amerikanska patologförbundet rekommenderar inte att man gör IHC rutinmässigt på SNB.

Den mest kontroversiella frågan är den om SNB och neoadjuvant terapi. Om man gör SNB efter kemoterapi kan eventuella metastaser ha försvunnit. Om SNB görs före kemoterapi behöver man bara göra axillutrymning om man hittat metastas i SNB. Det senare är ett betydligt bättre alternativ även om det kan vara resurskrävande och logistisk svårt att hinna med innan kemoterapi måste starta.

Till hjälp för att fatta beslut om man i vissa fall kan avstå från axillutrymning har Van Zee och kollegor utvecklat ett nomogram (där olika variabler poängsätts) med vars hjälp man kan estimerar risken för återfall med att avstå från kirurgi mot risken för morbiditet med axillutrymning.

## BENHÄLSA OCH BRÖSTCANCER

- I en educational session diskuterades benhälsa. Vetskapen om vikten av att upprätthålla benhälsan hos bröstcanceropererade kvinnor blir successivt större. Patienter med bröstcancer och osteoporos som behandlas med denosumab (inhiberar RANKL) eller bisfosfonater (in-

## ”Letrozolpatienterna uppvisade mindre kognitiv funktionsnedsättning än de som fick tamoxifen.”

hiberar ett viktigt enzym i osteoklasterna) får ökad bentäthet. Osteoklastaktivitet kan också vara viktig för den metastatiska processen. Nytt är att höga interleukin-8-nivåer (IL-8) är korrelerade till minskad överlevnad vid spridd bröstcancer.

Studier tyder på att IL-8 är involverat i benresorption. Risken för återfall hos patienter med tidig bröstcancer minskar med tillförsel av zoledronsyra två gånger per år och bör eventuellt rekommenderas till premenopausala kvinnor (den österrikiska bröstcancergruppen ASBG, ASCO 2008). Konsensus avseende zoledronsyra två gånger per år har inte uppnåtts: fortfarande saknas resultat från Azurstudien.

För postmenopausala kvinnor som får aromatashämmare bör ansträngningar alltid göras för att inte försämra kvinnans bentäthet. Motion, kalktillskott, rökavvänjning och liberal inställning till bisfosfonatbehandling rekommenderas.

Om patienten inte tagit sin medicin och om vi inte ser ett bra svar på behandlingen tror vi att det är behandlingen som är ineffektiv. Vi tror att det är dålig respons på den aktuella drogen i

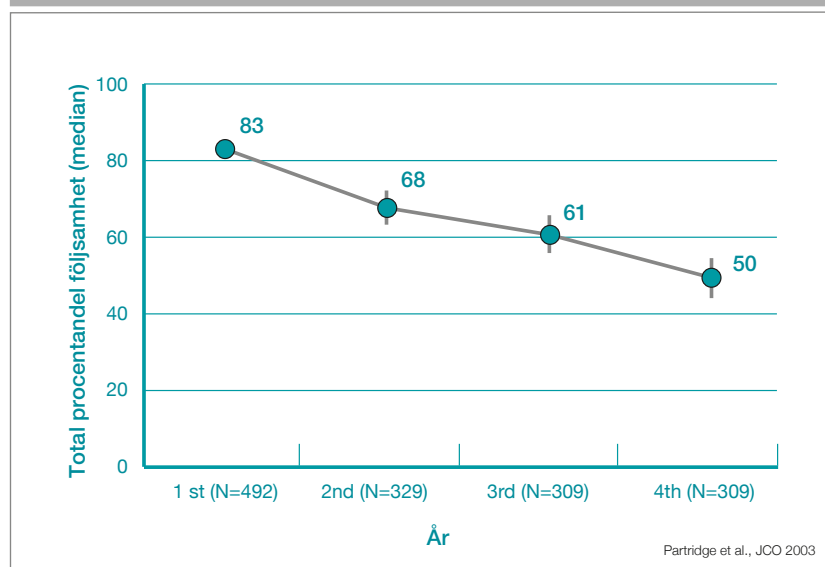
stället för att inse att det beror på att patienten inte tagit sin medicin.

- I en educational session “Compliance and cost: Bitter pills to swallow in the era of oral cancer treatment” diskuterades läkarnas oförmåga att kontrollera att patienterna verkligen tar de läkemedel som ordinerats. Det blir allt vanligare med perorala cancermedel och vi har små möjligheter att se till att patienterna verkligen tar sin medicin.

Förutom att verbalt motivera sin patient för behandlingen finns mer drastiska metoder att ta till. I en del studier har man haft en specialburk med ett datatag i locket som registrerar när burken öppnas. Följsamheten i Atlas-studien, med tio års adjuvant behandling med tamoxifen, sjunker med varje år som går med risk för att nyttan av tamoxifenbehandlingen underskattas. Problemet med följsamhet är påtagligt och läkarkåren står rätt handfallen inför det och problemet blir sannolikt större med alla nya perorala läkemedel som finns i pipeline (figur 1).

- Resultat från den holländska MIRROR-studien (abstrakt 506) presenterades av Vivianne C Tjan-Heijnen, Maast-

FIGUR 1 FÖLJSAMHET TILL ADJUVANT TAMOXIFEN ÖVER TID



Figur 1. Följsamheten vid tamoxifenbehandling minskar med tiden.

Källa: Partridge et al., JCO 2003

richt University Medical Centre, Holland. Det är den största kohortstudien som gjorts på bröstcanceropererade kvinnor som genomgått SNB och där man eftergranskat patologin centralt. Alla holländska sjukhus är med i studien, som samlat patienter under åren 1998–2005. Man identifierade bröstcanceropererade kvinnor med goda prognostiska variabler och utan makrometastaser i SNB. Kvinnorna kategoriserades efter SN-stadium. Endpoint var axillärt återfall efter fem år. Totalt ingick 835 kvinnor utan tumörceller i SN, 799 med isolerade tumörceller i SN och 958 med mikrometastaser i SN.

Slutsatsen blev att lågriskpatienter med negativ SNB inte behövde någon ytterligare axillär terapi. Lågriskpatienter med isolerade tumörceller i SNB hade en 2,39 gånger icke statistiskt säkerställd högre risk för axillärt återfall. De som hade mikrometastaser i sentinal node hade en 4,39 gånger ökad risk att få axillärt återfall på fem år när de inte fick någon axillär behandling. Från studien framgick också att både de med isolerade tumörceller och de med mikrometastaser hade nytta av adjuvant systemisk terapi.

#### EVIDENS FÖR STRÅLBEHANDLING

• Att ge strålbehandling till bröstcanceropererade kvinnor med 1–3 positiva körtlar gör klar nytta. Shaheenah Dawood presenterade ett retrospektivt material från MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, där hon visade på nytan av strålbehandling till denna grupp av patienter (abstrakt 507). Det är dock fortfarande inte självklart att man erbjuder strålbehandling till denna grupp även om den senaste Oxforduppföljningen visar på starkt indikation.

4 240 kvinnor med bröstcancer i stadium T1–T2/N0–N1 som diagnostiserats under åren 1980–2007 identifierades. De hade antingen genomgått mastektomi utan strålbehandling eller bröstbevarande ingrepp och strålbehandling. Alla hade fått systemisk behandling. Man exkluderade de med mer än tre positiva körtlar. Man räknade ut total överlevnad (OS), fjärrmetastasfri överlevnad (DDFS, distant disease-free survival) och lokalrecidivfri överlevnad (LDFS) (figur 2).

För dem med tumörer som var mindre än fem cm och med 1–3 positiva körtlar var risken för återfall kraftigt ökad både lokalt och med fjärrmetastaser om de inte fått strålbehandling. Största nytan med strålbehandling sågs

för dem med T2-tumörer och var mer osäker för dem med T1-tumörer.

Studien är viktig och stärker strålbehandlingens roll för bröstcancerbehandling. Tyvärr har den stora brister framför allt av det skälet att man inte vet exakt hur strålbehandlingen gavs. Man tror att de flesta fick lokoregional strålbehandling men vet inte till hur stor andel. Det kan finnas kvinnor som enbart fått bröstbestrålning med i studien.

Är det acceptabelt att kvinnor som står på tamoxifen samtidigt medicinerar med antidepressiv medicinering? Att frågan inte har ett självklart svar belystes i två presentationer. Tamoxifen bryts ner till den aktiva substansen endoxifen av leverns cytochrome P450 CYP2D6. Om det inte finns tillräckligt med P450 CYP2D6 minskar effekten av tamoxifen. Man kan ha minskad CYP2D6-funktion av genetiska skäl och på grund av att man intar läkemedel med inhiberande effekt. Välkända potenta inhibitorer är dagens antidepressiva läkemedel som fluoxetin, paroxetin och sertralín. Citalopram och fluvoxamin är svaga inhibitorer.

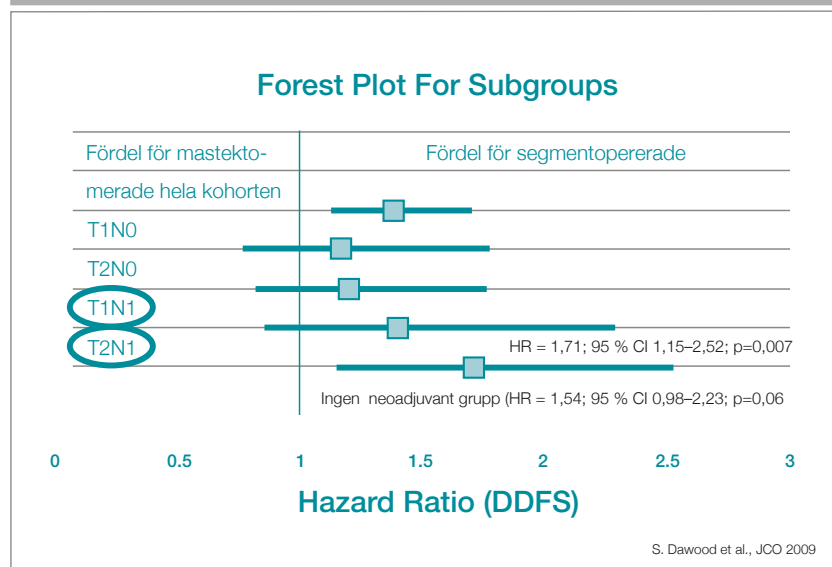
#### MOTSATTA RESULTAT

• R E Aubert, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, presenterade en gigantisk datasökning på mer än tio miljoner personer (abstrakt 508). Man hade använt sig av ICD-9- och CPT-4-koder. Man kunde då identifiera studiepopulationen på 1 659 kvinnor som påbörjat tamoxifenbehandling från den 1 juli 2003 till den 31 december 2005 och som stod kvar på tamoxifen ett år senare. 355 av dessa hade samtidig medicinering med svag CYP2D6-inhibitor, 945 hade ingen sådan behandling och 359 stod på potent CYP2D6-inhibitor.

Man följde dessa kvinnor avseende bröstcancerrecidiv till den sista december 2007 genom att se om de blivit inlagda för strålbehandling eller någon form av reoperation. Enligt författaren är risken för återfall 20 procent med samtidigt intag av tamoxifen och högpotent CYP2D6-inhibitor (figur 3).

• V Dezentje, Leiden University Medical Center, Holland, kom fram till det motsatta i sin farmakoepidemiologiska presentation (abstrakt 509). Han hade identifierat bröstcanceropererade kvinnor med pågående tamoxifenbehandling un-

FIGUR 2 FOREST PLOT FÖR SUBGRUPPER



Figur 2. Fjärrmetastasfri överlevnad (DDFS – distant disease free survival). HR 1,71 till fördel för dem som opererats med bröstbevarande kirurgi och strålbehandlats.  
Källa: S. Dawood et al., JCO 2009.



EN LJUSARE  
FRAMTID FÖR  
PATIENTER  
MED KLL



# Med MabThera\* 500 mg/m<sup>2</sup> plus cytostatika som första linjens behandling vid KLL får din patient längre tid utan återfall.

**MabThera** (rituximab) Monoklonal antikropp L01XC02 (Rx, F). Produktresumé uppdaterad 2009-03-25.

**Indikationer:** Behandling av patienter med CD20-positiva diffusa storcelliga B-cells non-Hodgkinlymfom i kombination med CHOP. Behandling av patienter med stadium III-IV follikulära lyfom vilka är kemoterapiresistenta eller har minst sitt andra recidiv efter kemoterapi. Behandling av tidigare obehandlade patienter med stadium III-IV follikulära lyfom i kombination med cytostatika. Underhållsbehandling av patienter med relapse-  
rande/refraktära follikulära lyfom som svarat på induktionsbehandling med kemoterapi med eller utan MabThera. Behandling i första linjen av patienter med kronisk lyfmatisk leukemi (KLL) i kombination med kemoterapi.

**Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne eller mot murina proteiner. **Förpackningar:** Koncentrat till infusionsvätska, lösning 100 mg (10 mg/ml). Koncentrat till infusionsvätska, lösning 500 mg (10 mg/ml).  
För priser och fullständig information se [www.fass.se](http://www.fass.se). För läkare med medicinska frågor 020-76 24 32.

Ref: Hallek M, et al. Blood 2008; Abstract 325.

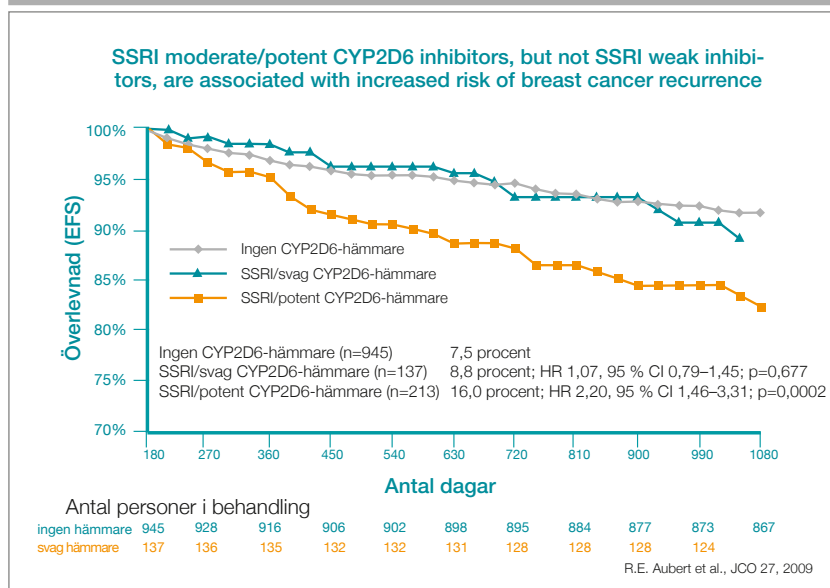
\* Vid första cykeln ges MabThera 375 mg/m<sup>2</sup>.



**MABTHERA**<sup>®</sup>  
R I T U X I M A B  
**REBUILDING LIVES**



FIGUR 3 SAMTIDIGT INTAG AV SSRI-PREPARAT OCH TAMOXIFEN



Figur 3. Risken för återfall ökar markant med samtidigt intag av potenta SSRI-preparat och tamoxifen. Källa: R.E. Aubert et al., JCO 27, 2009

der åren 1994–2006 med hjälp av de holländska registren PHARMO (medicinregister) och PALGA (patologregister).

De fann 1 990 kvinnor med bröstcancer och tamoxifenbehandling. Drygt 10 procent av dessa hade samtidig medicinering med CYP2D6-inhibitor. Univariat Cox-regressionsanalys visade inte på någon ökad risk för dem som intog SSRI-preparat oavsett typ (HR 0,95; P=0,73). Resultaten visade däremot på ökad risk för recidiv hos dem som inte fullföljde sin tamoxifenbehandling. Fullföljd tamoxifenbehandling minskade återfallen med 27 procent.

Att två så ambitiösa uppföljningar med hjälp av befintliga dataregister visade på helt olika resultat väckte en viss förståmning.

Vered Steams, Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, Maryland, kommenterade resultaten. En viktig synpunkt var att CYP2D6:s aktivitet är olika på grund av genetiska variationer och varierar beroende på vilken population man kommer från. Tidigare mindre studier har visat olika resultat men studierna är gjorda retrospektivt och utan att man haft uppgifter om övrig behandling (kemoterapi med mera).

De aktuella studierna har många brister som att de är retrospektiva, man vet inget om CYP2D6:s genotyp och upp-

gifterna om recidiv är inte kompletta.

I väntan på bättre studier där man tar hänsyn till CYP2D6:s genetiska variabilitet bör man vara försiktig med att låta bröstcanceropererade kvinnor samtidigt medicinera med tamoxifen och SSRI-preparat. Om de måste ha sådan medicinering bör det vara ett medel av

den typ som ger liten inhibition av CYP2D6, till exempel Citalopram.

## HORMONER OCH KOGNITIONEN

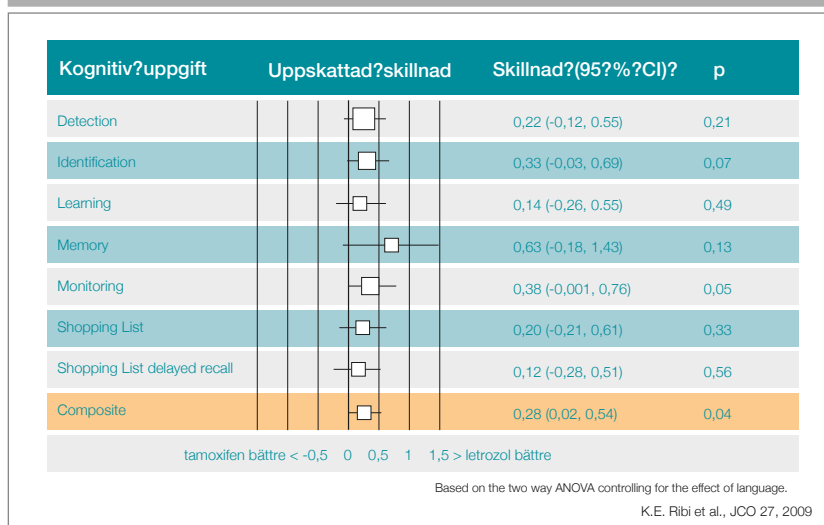
• En intressant presentation om hormonbehandling och risken för nedsatt kognitiv funktion hölls av K E Ribí, Bern, Schweiz (abstrakt 510). Materialet kom från den fyrmåade switch BIG 1-98-studien. Hypotesen var att de kvinnor som fick total österogetendeprivation i form av letrozol skulle påverkas negativt avseende kognitiva funktioner.

135 patienter togs med i studien men 15 av dessa var av olika skäl tyvärr inte med i slutanalysen. 55 stod på tamoxifen och 65 på letrozol. 28 av letrozolpatienterna hade tidigare haft tamoxifen och 33 av tamoxifenpatienterna hade tidigare haft letrozol. Detta var en svaghet för studien, men att det blev så berodde på svårigheter att inkludera patienter (figur 4).

Letrozolpatienterna uppvisade mindre kognitiv funktionsnedsättning än de som fick tamoxifen. Lite överraskande resultat – många hade nog trott att det skulle vara tvärtom. Livskvalitet, psykologisk stress och trötthet skiljde sig inte mellan grupperna.

Många kvinnor med N0-tumörer får kemoterapi i onödan – inte bara ett lidande för kvinnorna utan också en stor onödig kostnad för samhället. Är det nu

FIGUR 4 KOGNITIVA VARIABLER – JÄMFÖRELSE TAMOXIFEN- OCH LETROZOLBEHANDLING



Figur 4. Jämförelse av kognitiva variabler mellan dem som står på tamoxifen och dem som står på letrozol. Källa: K.E. Ribí et al., JCO 27, 2009



**NYTT LÄKEMEDEL**

FÖR BEHANDLING AV VUXNA PATIENTER MED KRONISK ITP\*1

# Den första tillväxtfaktorn för trombocyter godkänd av EMEA

- Effektiv ITP-behandling utan immuno-suppression<sup>2,3</sup>
- Höjer och upprätthåller trombocytvärdet<sup>2,4</sup>
- Frihet för patienten – Minskar behovet av steroider och andra ITP behandlingar<sup>2</sup>

1. Nplate produktresumé, Amgen mars 2009, [www.fass.se](http://www.fass.se)

2. Kuter DJ et al. Lancet 2008;371:395-403

3. Kaushansky K. The molecular mechanisms that control thrombopoiesis. J Clin Invest. 2005; 115: 3339-3347

4. Bussel JB et al. Blood 2009; 113: 2161-2171

**\*KRONISK IDIOPATISK (IMMUNOLOGISK)  
TROMBOCYTOPEN PURPURA**

Nplate® (romiplostim) R

Indikationer: Nplate är indicerat för vuxna patienter med kronisk Idiopatisk (immunologisk) Trombocytopen Purpura (ITP) som har genomgått splenektomi och som är refraktära mot andra behandlingar (t.ex. kortikosteroider, immunglobuliner).

Nplate kan övervägas som andra linjens behandling för vuxna, icke-splenektomerade patienter hos vilka kirurgisk behandling är kontraindicerad.

250 och 500 µg pulver till injektionsvätska, lösning.

För fullständig information vid forskrivning, varningar, produktresumé och aktuella priser se [www.fass.se](http://www.fass.se).

Datum för översyn av produktresumén: mars 2009

 **Nplate**®  
romiplostim

**Raised Counts. Sustained Results  
Fewer Worries**

**AMGEN**®

Amgen AB, Gustav III:s Boulevard 54, 169 27 Solna.  
08 - 695 11 00. [www.amgen.se](http://www.amgen.se)

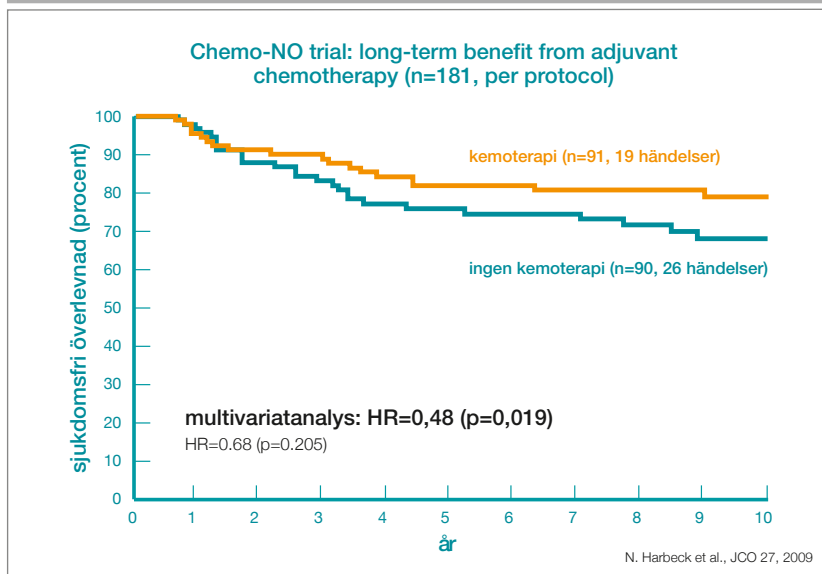
dags att införa biomarkörerna uPA/PAI-1? Med införandet av uPA/PAI-1 kan sannolikt hälften av de med N0-tumörer som nu får kemoterapi besparas detta!

- Som alternativ till uPA/PAI-1 finns Mammaprint. Mammaprint (70-genprofilen) är inte bara en oberoende stark prognostisk faktor: den kan också prediktera för nyttan av kemoterapi. De som klassas som högrisk har nytta av kemoterapi och de som klassas som lågrisk har ingen nytta och bör slippa behandling (abstrakt 512).

- Att höga uPA/PAI-1-nivåer innebär en hög risk för återfall är väl känt. Äntligen presenterades tioårsresultaten av den stora multicenterstudien Chemo No (abstrakt 511) och Nadia Harbeck, München, Tyskland, fick äran att göra detta. Patienterna, sammanlagt 647 kvinnor med körtelnegativ bröstcancer, inkluderades under åren 1993–1998. Tolv olika center var inkluderade. Studiens design var att de med låga uPA/PAI-1-nivåer inte fick kemoterapi (283 patienter). De med höga nivåer (n=364) randomiserades till antingen CMF (cyclofosfamid, metotrexat, 5Fu) (n=117) eller observation (n= 125). Tioårsåterfallsrisken för dem med höga uPA/PAI-1-nivåer som inte fått någon CMF var 23 procent jämfört med 12,9 procent hos dem med lågt uPA/PAI-1 (p=0,011).

De med höga uPA/PAI-1-nivåer som randomiserades till CMF hade 26 procent lägre risk att få återfall jämfört med dem som randomiserats till kontrollarmen (n=242 intention to treat analysis, HR 0,74, 0,44–1,27; p=0,28) men som figuren visar blev det signifikant i per protokoll-analys, det vill säga för de 181 kvinnor som fick den tänkta behandlingen (figur 5).

BILD 5 – LÅNGTIDSNYTTA AV KEMOTERAPI FÖR DE 181 MED HÖGA UPA/PAI-1



Figur 5. Chemo-No-studien långtidsnytta av adjuvant kemoterapi (n=181, per protokoll). Källa: N. Harbeck et al., JCO 27, 2009

#### METASTATISK BRÖSTCANCER

- A.D Seidman, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York presenterade en intressant fas III-prövning, gemcitabin och docetaxel (GD) jämfört med capecitabin och docetaxel (CD) med planerad överkorsning till alternativ singelkemo vid spridd bröstcancer. Primär endpoint var tid till progression (TTP) och sekundär endpoint var total svarsfrekvens (ORR), toxicitet, progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS) (faktaruta 2).

Grad III–IV-leukopeni, neutropeni och trombocytopeni var signifikant vanligare i GD-armen. I CD-armen var hand-fotsyndrom, diarré och mukositt signifikant mer förekommande. Fler i

CD-armen bröt behandlingen på grund av biverkningar. TTP skiljde sig inte signifikant i behandlingsarmarna: 9,3 månader för GD och 8,9 månader för CD. Inte heller skiljde sig ORR och OS. TTP beräknat för summan av båda behandlingarna visade en vinst på drygt fem månader för GD följt av C jämfört med CD följt av G (inte signifikant).

Även om behandlingarna inte skiljde sig signifikant avseende effektmått avslutade föreläsaren med att rekommendera GD följt av C. På många kliniker i Sverige är det standard att starta med CD – något som man kanske borde ändra på.

- Ska man avbryta palliativ kemoterapi efter en viss tid eller ska man fortsätta till progress? Jose Majordomo från Spanien redogjorde för en studie där man randomiserat till underhållsbehandling med veckovis paklitaxel (abstrakt 1001). 108 kvinnor med spridd bröstcancer randomiserades 1:1 till antingen tre kurer epirubicin 100 mg/kvadratmeter, följt av tre kurer paklitaxel 225 mg/kvadratmeter följt av kontroll eller till samma behandling följt av veckovis paklitaxel 60 mg/kvadratmeter.

Progressionsfri överlevnad var åtta månader för dem som fick sex kurer, och tolv månader för dem som fick underhållsbehandling (ingen signifikant skill-

Studiedesign fas III - studie GD jämfört med CD

Randomisering  
1:1

|                                                                                             |                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| G 1 000 mg/m <sup>2</sup> d lo 8<br>D 75 mg/m <sup>2</sup> till<br>sjukdomsprogress (n=239) | Byte till C 1 000 mg/m <sup>2</sup><br>gång 2 i 14 dagar till<br>sjukdomsprogress (n=236) |
| C 1 000 mg/m <sup>2</sup> gång 2 i<br>14 d D 75 mg/m <sup>2</sup> till<br>sjukdomsprogress  | Byte till G 1 000 mg/m <sup>2</sup> d<br>lo 8 till sjukdomsprogress                       |

Faktaruta 2.

nad). Även om veckovis paklitaxel tolereras utan större biverkningar (22 procent fick dock neurologiska grad II-biverkningar mot 7 procent i den andra armen) är det enligt talaren tveksamt att rekommendera underhållsbehandling med veckovis paklitaxel.

Det är helt enkelt inte värt priset framförallt ur livskvalitetssynpunkt.

#### **EFFEKTMAÅT I METASTASSTUDIER**

- A Katz, Sirio Libanes Hospital, Sao Paulo, Brazil höll en mycket stimuleran-

signifikant förbättrade värden. Median PPS (post progression survival =median OS minus median PFS/ TTP för varje behandlingsarm) hade en starkare korrelation med median OS än median TTP, PFS och TTF.

Slutordet från föreläsaren blev dock att surrogatmåten TTP, PFS och TTF får duga i de flesta fallen. De flesta studier som görs är för underdimensionerade för att OS ska kunna bli signifikant och så lär det nog förbli.

## **”Slutsatsen var att singelbehandling med olaparib 400 mg gånger två är effektivt och biverkningarna är tolerabla.”**

de och tänkvärd presentation om denna fråga (abstrakt 1002). Total överlevnad (OS) är det huvudsakliga terapeutiska målet hos patienter med spridd sjukdom. Nackdelarna med att använda OS är att det

1. influeras av behandling som ges efter avslutad studie,
2. influeras av konkurrerande orsaker till död,
3. kräver att man har lång uppföljning,
4. kräver stor studiepopulation.

Som primär endpoint används oftast TTP, PFS och TTF (tid till behandlings-svikt). Författarna hade gjort en omfattande sökning på metastasstudier och målet var att undersöka vilka slutmål som används i studierna och att undersöka om överlevnad efter sjukdomsprogression korrelerar med OS.

Man letade fram fas III-studier från tio av de mest citerade tidskrifterna. 58 studier med 122 behandlingsarmar och 23 371 patienter inkluderades i studien. Man analyserade fem olika slutmål som använts i de olika prövningarna. Primär endpoint var OS i 5 procent, RR (response rate) i 33 procent och PFS, TTP, TTF i 62 procent av studierna.

I 11 av de 58 studierna (19 procent) rapporterade man en signifikant förbättrad OS. Signifikant förbättrad OS sågs framför allt om PFS, TTP, TTF visade

#### **LAPATINIB OCH HER-2**

- Lapatinib har visat effekt till en subgrupp av HER-2 negativa bröstcancer-tumörer. Dessa överraskande resultat presenterades i en poster (abstrakt 1018) med titeln ”Progressionsfri överlevnad (PFS) hos patienter med HER-2-negativ, låg estrogenreceptorpositiv spridd bröstcancer med tillägget av lapatinib till letrozol. Biomarkörresultat i studien EGF30008”.

1 286 kvinnor med spridd hormonreceptorpositiv bröstcancer randomiserades 1:1 till antingen letrozol plus placebo eller letrozol plus lapatinib. Lapatinib är en tyrosinkinashämmare målstyrd mot EGF- och HER-2-receptorns tyrosinkinas. Primär endpoint var PFS.

Resultaten visade på statistiskt förlängd PFS med tillägget av lapatinib till letrozol för de 219 kvinnorna med hormonreceptor och HER-2-positiv tumör (8,2 månader jämfört med 3 månader, HR=0,71, 0,53–0,96; p=0,019). De 952 individerna med HER-2-negativ tumör hade ingen nytta av tillägget med lapatinib. Man kunde dock identifiera en subgrupp av HER-2-negativa patienter som hade nytta av lapatinibtillägget.

Hos de 207 kvinnor som hade svagt estrogenreceptorpositivitet i kombination med HER-2-negativitet fann man en signifikant förlängd PFS från 6,6 till 13,6 månader (HR=0,65, 95 procent CI 0,47–0,9; p mindre än 0,005). De med

höga estrogenreceptornivåer hade ingen nytta av lapatinibtillägget.

Författaren förklarar resultaten med att låg hormonreceptorpositivitet kan vara surrogat för ”peptid growth factor dependence” och att det kanske är viktigt att kvantifiera estrogenreceptorpositiviteten för ställningstagande till eventuell målstyrd anti-HER-2-behandling hos HER-2-negativa patienter.

#### **LOVANDE NY TYROSINKINASHÄMMARE**

- Neratinib gavs i kombination med trastuzumab (abstrakt 1004) till HER-2-positiv spridd bröstcancer. Neratinib är en pan-ErbB-receptortyrosinkinashämmare som visat lovande resultat i en pågående fas II-studie med 26 procent svarsfrekvens (RR). Nu gavs antikroppen i kombination med trastuzumab i en liten studie på 45 patienter. Inga svåra biverkningar registrerades: Den vanligaste biverkan var diarré hos 91 procent av patienterna men endast 13 procent fick grad III–IV diarré. Ingen hjärtpåverkan iaktogs.

Total svarsfrekvens var 29 procent och progressionsfri överlevnad 16 veckor. Resultaten är tillräckligt bra för att det kan vara realistiskt att gå vidare med nya prövningar.

En fundering: kommer våra patienter att vara tillräckligt många för att kunna testa den flod av nya lovande läkemedel som finns i pipeline?

- Tillägg av bevacizumab till capecitabin förlängde den progressionsfria överlevnaden. RIBBON-studien är en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad fas III-studie för metastatisk bröstcancer (abstrakt 1005). Man studerade tillägget av bevacizumab till första linjens kemoterapi för kvinnor med HER-2-negativ bröstcancer. Kemoterapi varierade mellan antracykliner, taxaner och capecitabin, hälften av patienter

#### **Behandlingsprotokoll fas II - studie med BSI 201**

|                                                    |                                                    |
|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Gemcitabin<br>1 000 mg/m <sup>2</sup><br>dag 1 o 8 | BSI 201 5,6 mg/<br>kg dag 1,4,8,11                 |
| Carboplatin AUC<br>2 dag 1 o 8                     | Gemcitabin<br>1 000 mg/m <sup>2</sup><br>dag 1 o 8 |
|                                                    | Carboplatin AUC<br>2 dag 1 o 8                     |



| TABELL 1 MÅLRIKTAD BEHANDLING MED OLAPARIB FÖR BRCA-MUTERADE KVINNOR MED BRÖSTCANCER |                          |                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Effektivitet                                                                         |                          |                          |
| IT (intention to treat) %                                                            | olaparib 400 mg bid n=27 | olaparib 100 mg bid n=27 |
| total svarsfrekvens                                                                  | 11 (41 %)                | 6 (22 %)                 |
| komplett respons                                                                     | 1 (4 %)                  | 0                        |
| partiell respons                                                                     | 10 (37 %)                | 6 (22 %)                 |

Tabell 1. Slutsatsen var att singelbehandling med olaparib 400 mg gånger två är effektivt och biverkningarna är tolerabla.

terna fick bevacizumab. Primär endpoint var progressionsfri överlevnad.

1 237 patienter från 22 länder inkluderades från december 2005 till augusti 2007. Den progressionsfria överlevnaden var signifikant bättre för alla tre kategorier av kemo när bevacizumab adderades till kemoterapi. Ingen skillnad sågs avseende total överlevnad.

Tidigare studier har visat liknande resultat för kombination taxan och bevacizumab, men detta är den första studien där samma sak visats för kombinationen capecitabin och bevacizumab (HR=0,69, 0,56–0,85; p=0,0002). Tillägget av bevacizumab till taxan/antracyclinbehandling gav en HR=0,64 (0,52–0,80) med p mindre än 0,0001. Median total överlevnad var 7,8 månader längre med tillägget av bevacizumab till capecitabin (inte signifikant).

#### LOVAND E DATA MED PARP-HÄMMARE

• J O'Shaughnessy, Baylor-Sammons Cancer Center, Dallas, Texas höll en presentation av en fas II-studie med en PARP-hämmare som samlade mer än 5 000 lyssnare. Föredragets titeln var "Effekt av BSI-201, en PARP-hämmare i kombination med gemcitabin/karboplatin hos patienter med trippelnegativ (TNBC) spridd bröstcancer" (se faktaruta 3). PARP är involverat i DNA-reparation. PARP-hämmaren orsakar kromosomala abberationer i BRCA-muterade celler och reducerar selektivt överlevnad av dessa. PARP-inhibition leder till dubbelsträngsbrott och cellen dör.

Trippelnegativa brösttumörer utgör 15 procent av all bröstcancer. De har en aggressiv naturalhistoria och patienterna utvecklar ofta visceral- och hjärnmetastaser. Medianöverlevnaden är bara 13

månader efter metastasdiagnos. Cirka 30 procent utvecklar metastaser. TNBC påminner i mångt och mycket om BRCA-muterade tumörer. De är båda oftast av typen basal-like, de är höggradiga och de är känsliga för DNA-skadande substanser.

TNBC är känsliga för många olika cytostatika och bevacizumabtillägg har visat på nytta. PARP 1 är uppreglerat i majoriteten av TNBC. I den aktuella studien ingick 120 patienter med metastatisk TNBC som randomiserades till två grupper, hälften fick tillägg av PARP-hämmaren. Primär endpoint var klinisk nytta (komplett, partiell eller stabil sjukdom som varat i minst sex månader) och säkerhet.

Resultaten visade på en stark effekt av PARP-hämmaren.

• BSI 201 var väl tolerabelt och ökade inte på toxiciteten av kemoterapi. Resultaten var så anmärkningsvärda och

lovande att det knappast torde vara några problem att inkludera patienter i den kommande fas III-prövningen med liknande design. Stor uppmärksamhet väckte presentationen av PARP-hämmaren olaparib (abstrakt 501) i behandling av spridd bröstcancer hos BRCA-muterade kvinnor.

Andrew Tutt, Kings College London, Storbritannien, presenterade studien där man startade med en dos på 400 mg gånger två (maximalt tolererad dos i fas I-studie) (n=27) och där en senare kohort inkluderade patienter fick 100 mg två gånger dagligen (n=27). Primär endpoint var ORR och sekundär endpoint var bäst procentuell minskning av tumör vid jämförelse med utgångsstatus, PFS och säkerhet (tabell 1).

Detta är den första rapporten avseende målstyrd behandling för BRCA-muterade kvinnor med bröstcancer. Den objektiva responsen var 41 procent och progressionsfri överlevnad var 5,7 månader hos dessa tidigare tungt behandlade patienter. Slutsatsen var att singelbehandling med olaparib 400 mg gånger två är effektivt och biverkningarna är tolerabla. De grad III-biverkningar man såg var trötthet (15 procent), illamående (19 procent) och kräkningar (11 procent). Niklas Loman i Lund har med en patient i studien och hade sitt namn med på en av bilderna.

#### POLEN GENETISKT HOMOGEN T

• I Polen screenar man alla kvinnor med bröstcancer avseende BRCA-mutationer.

| TABELL 2 NEOADJUVANT BEHANDLING FÖR BRCA-MUTERADE POLSKA KVINNOR MED BRÖSTCANCER |                  |                                     |                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------|------------------|-------------------------------------|---------------------------------|
| Typ av kemo                                                                      | Antal behandlade | Antal komplett patologisk remission | % komplett patologisk remission |
| CMF (cyclo/metotrexat/5Fu)                                                       | 14               | 1                                   | 7 %                             |
| AC                                                                               | 23               | 5                                   | 22 %                            |
| FAC (5Fu/doxo/cyclof)                                                            | 28               | 6                                   | 21 %                            |
| AT(doxo/docetaxel)                                                               | 25               | 2                                   | 8 %                             |
| Cisplatin                                                                        | 12               | 10                                  | 83 %                            |

Tabell 2. I en retrospektiv analys av neoadjuvant behandling för BRCA-muterade polska kvinnor med bröstcancer fann man mycket låga responser med sedvanliga cytostatika.



Från Stettin i Polen kom J Gronwald, som talade om neoadjuvant behandling med cisplatin till BRCA-muterade kvinnor (abstrakt 502). Polen med sina 38 miljoner invånare är ovanligt homogent ur genetisk synpunkt. Cirka 0,4 procent av befolkningen är BRCA-mu-

terade och i 90 procent av dessa fall rör det sig om tre kända varianter. I Polen screenas alla bröstcancerfall för dessa mutationsvarianter och bland

## "Sentinel node-biopsi (SNB) anses numera vara standard vid bröstcancerkirurgi."

terade och i 90 procent av dessa fall rör det sig om tre kända varianter.

I Polen screenas alla bröstcancerfall för dessa mutationsvarianter och bland

och det uppnåddes hos 72 procent av patienterna vilket betraktas som en mycket hög siffra. I en retrospektiv analys av neoadjuvant behandling för BRCA-mu-

terade polska kvinnor med bröstcancer utförd av samma grupp fann man mycket låga responser med sedvanliga cytostatika som framgår av tabell 2.

I Sverige är det standard att neoadjuvant erbjuda kombinationen ET (epirubicin och docetaxel) förutsatt att tumören är HER-2-negativ, oavsett om det finns vetskap eller misstanke om att det rör sig om en kvinna som är mutationsbärare. Det pågår en studie i Sverige, PROMIX, där kvinnorna får ET neoadjuvant och tillägg av bevacizumab om stabil sjukdom eller respons föreligger. De polska siffrorna skapar därvid viss oro med tanke på att vi inte tar hänsyn till eventuell BRCA-mutation.

Det skulle kunna vara så att vi ger en del kvinnor en mindre bra behandling.

ELISABET LIDBRINK, ÖVERLÄKARE, RADIUMHEMMET, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, SOLNA

**ERBITUX®**  
CETUXIMAB  
Blocks EGFR – opens new options

## A new era in therapy for mCRC

ERBITUX – Approved for 1<sup>st</sup> line – KRAS wild type

Merck Serono Oncology | Combination is key™

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

**Indikation:** Erbitux är indicerat för behandling av patienter med epidermal tillväxtfaktor (EGFR)-uttryckande, KRAS vildtyp metastaserande kolorektalcancer i kombination med kemoterapi, som monoterapi till patienter som inte svarat på oxaliplatin- och irinotekanbaserad terapi och som är intoleranta mot irinotekan. Erbitux är indicerat för behandling av patienter med skivepitelcancer i huvud och hals i kombination med strålbehandling för lokalt avancerad sjukdom, i kombination med platinabaserad kemoterapi för recidiverande och/eller metastaserande sjukdom.

**Beredningsform och förpackningar:** Erbitux 5 mg/ml infusionsvätska, lösning. En ml infusionsvätska, lösning innehåller 5 mg cetuximab. En injektionsflaska innehåller 20 ml (100 mg) eller 100 ml (500 mg) cetuximab. **Dosering:** Erbitux ges en gång per vecka vid alla indikationer. Den första dosen är 400 mg cetuximab per m<sup>2</sup> kroppsyta. Samtliga påföljande veckodoser är 250 mg/m<sup>2</sup>.

**Varningar och försiktighet:** Före den första infusionen måste patienten premedicineras med ett antihistamin och en kortikosteroid. Denna premedicinering rekommenderas före alla påföljande infusioner. E. Merck AB, 195 87, Stockholm, Sverige, Telefon 08-562 445 00, [www.merck.se](http://www.merck.se), [www.erbitux.com](http://www.erbitux.com), [www.tarmcancer.nu](http://www.tarmcancer.nu)

För ytterligare information och aktuellt pris: [www.fass.se](http://www.fass.se)

S.CET.08.08.03

ERBITUX® is a trademark of ImClone Systems Inc. used under license by Merck KGaA, Darmstadt, Germany.

**MERCK**  
SERONO

onkologi i sverige nr 4-09 37



Jan-Erik Frödin, docent,  
sektionschef GI-sektionen,  
Onkologiska kliniken, Karolinska  
Universitetssjukhuset, Solna

Ur Novartis "Snabbrapport från svenska specialister ASCO 2009"

## GI-cancer HER-2 ÖVERUTTRYCKS ÄVEN VID VENTRIKEL- CANCER

Vid årets ASCO var det framförallt övre GI som hade de spännande studierna. HER2 överuttrycks hos 22 procent av patienterna med ventrikeltumor, vilket ungefär motsvarar vad som gäller för bröstcancer. Tillägg av trastuzumab till standardkemoterapi gav signifikant bättre överlevnad. Värdet av andra linjens kemoterapi visas vid ventrikeltumor. Vidare visas vid gallvägscancer att kemoterapi är bättre än best supportive care och att kombinationskemoterapi är överlägsen singelterapi. Vid koloncancer presenterades resultaten för den adjuvanta studien FOLFOX6 med eller utan bevacizumab och denna var negativ.

### VENTRIKELCANCER

- En av årets stora nyheter var ToGA-studien (abstrakt LBA4509) som visar värdet av trastuzumab vid HER2-positiv ventrikeltumor. Patienter med inoperabel eller metastaserad HER2-positiv ventrikeltumor randomiserades till 5Fu alternativt capecitabin plus cisplatin sex cykler var tredje vecka jämfört med det samma plus trastuzumab var tredje vecka till progress.

594 patienter inkluderades och trastuzumabtillägget gav signifikant bättre effekt för svarsfrekvensen, RR (47,3 procent jämfört med 34,5 procent,  $p=0,0017$ ), och medianöverlevnaden, MS (13,5 månader jämfört med 11,1 månader,  $p=0,0048$ ). Överlevnaden var anmärkningsvärt god i båda grupperna, vilket förklarades med den höga andelen patienter som erhöll andra linjens kemo-

terapi (45 procent respektive 42 procent). Inom ramen för ToGA-studien analyserades 3 807 patienter med ventrikeltumor med avseende på HER2-positivitet (abstrakt 4556).

Samma kriterier som för bröstcancer tillämpades (immunhistokemisk färgning 3+ eller FISH-positiv). Man fann att andelen patienter som var HER2-positiva var 22,1 procent. Det förelåg ingen skillnad mellan Europa (23,6 procent) och Asien (23,5 procent). Däremot var andelen HER2-positiva högre för cardia-cancer än för corpuscancer (33,2 procent jämfört med 20,9 procent,  $p<0,001$ ) och högre för intestinal än för diffus/blandad typ (32,2 procent jämfört med 6,1/20,4 procent,  $p<0,001$ ).

Fördelningen av anatomiska lokaliseringar respektive histologiska typer varierar mellan olika länder, vilket förkla-

## ”En av årets stora nyheter var ToGA-studien som visar värdet av trastuzumab vid HER2-positiv ventrikeltcancer.”

rar att andelen HER2-positiva skiljer sig åt mellan olika länder. De noterar Australien (33 procent), Japan (28 procent), Danmark (27 procent) i toppen och Finland (9 procent) samt Taiwan (6 procent) i botten.

Någon analys för Sverige hade inte utförts.

- Valet av optimal kemoterapi vid ventrikeltcancer återstår likväl att definiera. ECF (epirubicin, cisplatin, 5Fu-infusion) är en av de regimer som har rapporterats ge högst svarsfrekvens. En fransk studie (abstrakt 4533) jämförde ECC (epirubicin 50 mg/kvadratmeter dag 1, cisplatin 60 mg/kvadratmeter dag 1, capecitabin 1 000 mg/kvadratmeter gånger 2/dag i 21 dagar) med FOLFIRI. 349 patienter randomiserades till att starta med ECC för att vid progress erhålla FOLFIRI och tvärtom.

ECC gav mer grad-3/4-toxicitet (88 procent jämfört med 68 procent) och grad-3/4-hematotoxicitet (69 procent jämfört med 36 procent). Tid till behandlingssvikt, TTF, i första linjen var 4,7 månader för ECC jämfört med 5,2 månader för FOLFIRI ( $p=0,78$ ). Slutlig analys återstår men studien visar att effekten av FOLFIRI är minst lika god som den av ECC och då till vinsten av betydligt lägre toxicitet.

- En tysk studie (abstrakt 4540) visar för första gången i en randomiserad studie värdet av andra linjens kemoterapi vid ventrikeltcancer. Fyrtio patienter som progredierat på första linjens behandling randomiserades under perioden oktober 2002 till december 2006 mellan BSC (best supportive care) och irinotekan singelbehandling (250 mg/kvadratmeter cykel ett och sedan eskalering till 350 mg/kvadratmeter). På grund av svårigheter att rekrytera patienter stängde studien i förtid. Medianöverlevnaden var signifikant bättre för de behandlade (123 dagar jämfört med 72,5 dagar, HR=2,85, 1,41–5,79;  $p=0,0027$ ).

### GALLVÄGSCANCER

Randomiserade studier avseende behandling av gallvägscancer har varit en bristvara. Men på årets ASCO kom flera viktiga presentationer.

- I en indisk studie (abstrakt 4521) jämfördes BSC med 5Fu/LV (Mayo) respektive Gem-Ox (gemcitabin 900 mg/kvadratmeter plus oxaliplatin 80 mg/kvadratmeter dag ett, åtta var tredje vecka) vid gallblåsecancer. Studien som inkluderade 81 patienter visade signifikant bättre progressionsfri överlevnad, PFS (2,8 månader, 3,5 månader, 8,5 månader) och total överlevnad, OS (4,5 månader, 5,3 månader, 9,3 månader) för behandling jämfört med BSC.

- UK-ABC-01 inkluderade 86 patienter i en randomiserad fas II-studie. Denna fortsatte sedan i UK-ABC-02, en randomiserad fas III-studie som inkluderade 324 patienter med inoperabel eller metastaserad gallvägscancer (60 pro-

cent gallgång, 35 procent gallblåsa, 5 procent ampullär cancer). Sammanlagt inkluderades 410 patienter under perioden februari 2002 till oktober 2008.

Behandlingen utgjordes av antingen gemcitabin (1 000 mg/kvadratmeter dag ett, åtta, 15 var fjärde vecka) sex cykler eller cisplatin (25 mg/kvadratmeter dag ett) plus gemcitabin (1 000 mg/kvadratmeter dag ett, åtta var tredje vecka) åtta cykler. Kombinationsarmen gav bättre progressionsfri överlevnad (8,5 månader jämfört med 6,5 månader, HR 0,70;  $p=0,003$ ) och total överlevnad (11,7 månader jämfört med 8,2 månader, HR 0,68;  $p=0,002$ ). Detta är den största studien som visar värdet av kombinationskemoterapi vid gallvägscancer.

### PANKREASCANCER

- GIP-1 är en italiensk fas III-studie (abstrakt 4504) som jämförde standard gemcitabin med eller utan cisplatin vid avancerad pankreascancer. Studien som inkluderade 400 patienter kunde inte visa bättre RR, PFS, OS eller klinisk nytta av cisplatintillägget, tvärtom var siffrorna marginellt bättre för kontrollarmen.

Ettårsöverlevnaden var 34,0 procent för gemcitabin respektive 30,7 procent för kombinationen. Ett stort kliniskt

### FAKTARUTA

- 5Fu = Fluorouracil
- LV = kalciumfolinat
- 5Fu/LV (Mayo): (5Fu 425 mg/m<sup>2</sup> + LV 20 mg/m<sup>2</sup> dag 1–5 var 4:e v.)
- FOLFOX 4: (Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> (dag 1) LV 200 mg/m<sup>2</sup>; 5Fu bolus 400 mg/m<sup>2</sup>; 5Fu 24 tim infusion 600 mg/m<sup>2</sup> (dag 1+2))
- FOLFOX 6: (Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup>; LV 400 mg/m<sup>2</sup>; 5Fu bolus 400 mg/m<sup>2</sup>; 5Fu 46 tim infusion 2 400 mg/m<sup>2</sup>)
- FOLFIRI: (Irinotecan 85 mg/m<sup>2</sup>; LV 400 mg/m<sup>2</sup>; 5Fu bolus 400 mg/m<sup>2</sup>; 5Fu 46 tim infusion 2 400 mg/m<sup>2</sup>)
- XELOX: (Oxaliplatin 130 mg/m<sup>2</sup> (dag 1; capecitabin 1 000 mg/m<sup>2</sup> x 2 (dag 1–14))
- XELIRI: (Irinotecan 180(-200) mg/m<sup>2</sup> (dag 1; capecitabin 800(-1 000) mg/m<sup>2</sup> x 2 (dag 1–14))

problem vid pankreascancer är den kraftigt ökade risken för tromboembolisk sjukdom – en risk som ytterligare ökar vid cytostatikabehandling.

- Profylaktisk behandling med lågmolekylärt heparin (LMH) diskuteras men det föreligger ingen konsensus. Denna fråga adresserades i CONKO-004 (abstrakt LBA4506). Patienter med inoperabel eller metastaserad pankreascancer erhöill kemoterapi och randomiserades med eller utan LMH. Kemoterapin bestämdes efter stratifiering för perfor-

som radikalt opererats för pankreascancer inkluderades under perioden juli 2000 till januari 2007.

Patienterna erhöill antingen 5Fu/LV (Mayo) eller gemcitabin (standard). Medianöverlevnaden för 5Fu/LV och gemcitabin var lika (23,0 månader jämfört med 23,6 månader). Toxiciteten var som väntat högre för 5Fu/LV (Mayo) avseende diarré och stomatit. Studiegruppen har gått vidare till ESPAC-4 där gemcitabin enbart jämförs med gemcitabin plus capecitabin.

**”Det finns gott vetenskapligt stöd för att ge adjuvant behandling med enbart 5Fu till patienter som är 70 år eller äldre, men värdet av kombinationskemoterapi är dubiöst.”**

mance status respektive njurfunktion. Gemcitabin standard för de klenare patienterna och gemcitabin, cisplatin 5Fu för de i god kondition (ca 85 procent).

Primär endpoint för de 312 inkluderade patienterna var frihet från venös tromboembolism (VTE) efter tre månader. Man registrerade 22 VTE hos 152 kontrollpatienter jämfört med åtta VTE hos 160 patienter med LMH-behandling. Behandling med LMH minskade incidensen av VTE från 9,9 procent till 1,3 procent. Större blödningar drabbade tio patienter varav en var fatal. Detta motsvarar en risk på 2,63 procent för de obehandlade jämfört med 3,75 procent för de LMH-behandlade.

Studien kommer att ytterligare analyseras för eventuella skillnader vad avser RR, PFS och OS.

- ESPAC-1 visade signifikant bättre överlevnad med 5Fu/LV (Mayo) jämfört med kontroll efter radikalt opererad pankreascancer (femårs total överlevnad var 24 procent jämfört med 14 procent). CONKO-001, som presenterades på ASCO 2008 visade överlevnadsvinst vid gemcitabinbehandling jämfört med enbart kirurgi (femårs total överlevnad var 21 procent jämfört med 9 procent). På årets ASCO presenterades ESPAC-3 (abstrakt LBA4505) där 1 088 patienter

IORT (intraoperativ radioterapi) är en behandling som under en period mötte ett betydande intresse men som fallit tillbaka på senare tid. Mig veterligt har tekniken aldrig utvärderats i någon randomiserad studie. En japansk studie (abstrakt 4622) har dock ändrat på detta. Patienter som planerats för radikal kirurgi av pankreascancer randomiserades en vecka före kirurgi med eller utan IORT. 198 patienter randomiserades och 70 (operation) plus 74 (operation plus IORT) var evaluerbara.

IORT medförde ingen ökad toxicitet men inte heller någon förbättrad total överlevnad och sjukdomsfri överlevnad. Författarnas slutsats var att IORT inte kan rekommenderas och kanske ska denna första randomiserade studie ses som en bekräftelse på det riktiga i att metoden successivt övergivits.

### KOLOREKTAL CANCER

- En av de mer intressanta presentationerna vid årets ASCO var resultaten från NSABP C-08 (abstrakt LBA4). Patienter som är radikalt opererade för koloncancer stadium II (25 procent) och stadium III (75 procent) randomiserades till FOLFOX6 gånger 12 eller FOLFOX6 gånger 12 plus bevacizumab (fem mg/kg varannan vecka x 24). Således, sex månader kemoterapi och tolv månader bevacizumab.

Under perioden september 2004 till oktober 2006 inkluderades 2 672 patienter. Primär endpoint var sjukdomsfri överlevnad, DFS, vid tre år. Toxiciteten rapporterades vid ASCO 2008 och bevacizumabarmen hade som väntat signifikant mer hypertension, proteinuri och sårkomplikationer.

Effektmässigt är studien negativ: DFS vid tre år är 77,4 procent jämfört med 75,5 procent (p=0,15). En intressant observation är dock att kurvorna initialt går isär med en maximal skillnad vid ett år, det vill säga när bevacizumabbehandling upphör för att vid 3,5 år åter korsar varandra.

En rimlig tolkning är att bevacizumab bromsar tumörcellstillväxten så länge behandlingen pågår, men dödar dem inte, vilket ju är den adjuvanta behandlingens syfte. Ytterligare information om värdet av bevacizumab som tillägg till adjuvant cytostatika väntas om cirka ett år när resultaten från AVANT-studien presenteras. I den studien jämförs FOLFOX4 gånger 12 med FOLFOX4 gånger 12 plus bevacizumab ett år och XELOX plus bevacizumab ett år. Mellan december 2004 och maj 2007 inkluderades 3 450 patienter.

Hur ska man då hantera dessa data? Teoretiskt skulle man kunna ge fortsatt behandling med bevacizumab, men hur länge? Fem år, tio år, livslångt? Vad är rimligt att utsätta patienter för och hur använder vi sjukvårdsresurserna. Man

| TABELL 1 |        |        |      |        |      |
|----------|--------|--------|------|--------|------|
|          | 1 år   | 1,5 år | 2 år | 2,5 år | 3 år |
| HR       | 0,60   | 0,74   | 0,81 | 0,85   | 0,87 |
| P-värde  | 0,0004 | 0,004  | 0,02 | 0,05   | 0,08 |

Tabell 1. Hazard Ratio och signifikans vid olika tidpunkter efter randomisering.



måste också beakta toxiciteten. I denna studie noterades biverkningar efter avslutad behandling; smärta/värk totalt (2,1 procent jämfört med 4,8 procent), depression (1,3 procent jämfört med 2,9 procent), yrsel (0,7 procent jämfört med 1,8 procent), med de högre siffrorna för de bevacizumabbehandlade.

Slutsatsen som presenterades och som verkar högst rimlig är att om AVANT-studien visar liknande resultat så bör man pröva andra preparat än bevacizumab vid adjuvant behandling av koloncancer.

#### KOLOREKTALCANCER HOS ÄLDRE

Frågan om hur äldre patienter ska behandlas är ständigt aktuell i vår kliniska vardag. När det gäller adjuvant behandling vid kolorektalcancer har analyser av flera stora studier visat att patienter över 70 år har ungefär lika stor nytta av adjuvant 5Fu-behandling som yngre. Frågan är om samma sak gäller vid kombinationskemoterapi.

ACCENT är en databas som omfattar patienter som deltagit i adjuvanta studier vid kolorektalcancer. Ur databasen identifierades sex studier, två studier som jämförde standard 5Fu-behandling med eller utan oxaliplatin, två studier som jämförde standard 5Fu-behandling med eller utan irinotekan och två studier som jämförde standard intravenös 5Fu-behandling med peroral. I en studie (abstrakt 4010) hade patienterna från dessa studier poolats och analyserats med avseende på bland annat total överlevnad och sjukdomsfri överlevnad. Resultaten för 10 499 patienter yngre än 70 år kunde jämföras med de för 2 170 patienter som var 70 år eller äldre.

Som framgår av tabell 2 finns en tydlig skillnad mellan yngre och äldre. Tillägget av oxaliplatin ger bättre total överlevnad och sjukdomsfri överlevnad hos de yngre, men ingen effekt ses hos de äldre. Tillägget av irinotekan är på gränsen till signifikant för de yngre men ingen vinst ses hos de äldre. När det gäller parametern tid till recidiv gick det signifikant sämre för de äldre med irinotekantillägget. Författarnas slutsats var att det finns gott vetenskapligt stöd för att ge adjuvant behandling med enbart 5Fu till patienter som är 70 år eller äldre, men värdet av kombinationskemoterapi är dubiöst.

- En brasiliansk studie (abstrakt 4046) hade tittat på betydelsen av att starta adjuvant behandling inom 60 dagar från kirurgi. Analysen är retrospektiv och inkluderade 190 patienter. 134 patienter startade före 60 (24–59) dagar och 56 patienter senare (60–196 dagar). Antalet lymfkörtelmetastaser var högre hos de tidigstartande men i övrigt var grupperna jämförbara. Möjligen hade, enligt presentatören, de senstartande mer kirurgiska komplikationer som förklaring till fördröjd start.

Vid fem år var total överlevnad 75,2 procent jämfört med 61,3 procent och sjukdomsfri överlevnad 65,7 procent jämfört med 59,0 procent. Man får alltid tolka retrospektiva analyser med försiktighet, men denna studie pekar i samma riktning som flera andra. Adjuvant cytostatikabehandling vid kolorektalcancer ska starta inom åtta veckor.

#### PREOPERATIV RADIOKEMOTERAPI

- Preoperativ radiokemoterapi med eller utan oxaliplatin presenterades i två föredrag. I en italiensk studie (abstrakt CRA4008) gav man radioterapi (1,8 Gy gånger 28=50,4 Gy) plus kontinuerlig infusion 5Fu (225 mg/kvadratmeter/dygn) med eller utan oxaliplatin (60 mg/

kvadratmeter gånger 6). Radikal kirurgi efter sex till åtta veckor, adjuvant cytostatikabehandling postoperativt var frivilligt.

Studien inkluderade 747 patienter under perioden december 2003 till augusti 2008. Toxiciteten ökade med oxaliplatintillägget, all grad-3/4-toxicitet (8 procent jämfört med 24 procent), diarré grad 3/4 (4 procent jämfört med 15 procent).

Av oxaliplatinarmens patienter erhöll 83 procent fem cykler och 66 procent sex cykler. Studien var negativ såtillvida att man inte kunde observera någon skillnad vad avser andel rektumamputationer eller pCR. Däremot sågs en skillnad vad gäller fjärrmetastaser vid operation (n=11, 3 procent, jämfört med n=2, 0,5 procent; p=0,014). I en fransk studie (abstrakt LBA4007) hade man jämfört A: radioterapi (1,8 Gy gånger 25=45 Gy) plus capecitabin (800 mg/kvadratmeter gånger 2 alla radioterapidagar) med B: radioterapi (2,0 Gy gånger 25=50,0 Gy) plus capecitabin (800 mg/kvadratmeter gånger 2 alla radioterapidagar) plus oxaliplatin (50 mg/kvadratmeter gånger 6). Kirurgi efter sex veckor, adjuvant cytostatika postoperativt var även här frivilligt.

| TABELL 2          |                       |                  |                                                          |
|-------------------|-----------------------|------------------|----------------------------------------------------------|
| Totalt            | Endpoint HR (95 % CI) |                  | Död inom 6 mån. (%) Experimentell vs. kontroll (p-värde) |
|                   | OS                    | DFS              |                                                          |
| < 70 år           | 0,84 (0,70-0,91)      | 0,85 (0,79-0,91) | 0,89 vs 0,79 (P=0,6)                                     |
| ≥ 70 år           | 1,13 (0,96-1,32)      | 1,11 (0,97-1,28) | 2,71 vs 2,11 (P=0,4)                                     |
| 5Fu ± oxaliplatin |                       |                  |                                                          |
| < 70 år           | 0,81 (0,71-0,93)      | 0,77 (0,68-0,86) | 0,81 vs 0,81 (P=1,0)                                     |
| ≥ 70 år           | 1,18 (0,90-1,57)      | 1,04 (0,81-1,35) | 2,57 vs 1,37 (P=0,3)                                     |
| 5Fu ± irinotekan  |                       |                  |                                                          |
| < 70 år           | 0,88 (0,78-1,01)      | 0,90 (0,80-1,00) | 0,90 vs 0,43 (P=0,1)                                     |
| ≥ 70 år           | 1,14 (0,88-1,47)      | 1,17 (0,93-1,48) | 3,96 vs 2,43 (P=0,3)                                     |
| 5Fu vs p.o.       |                       |                  |                                                          |
| < 70 år           | 0,89 (0,78-1,02)      | 0,89 (0,79-1,01) | 0,98 vs 1,25 (P=0,5)                                     |
| ≥ 70 år           | 1,19 (0,90-1,57)      | 1,15 (0,92-1,45) | 1,68 vs 2,50 (P=0,4)                                     |

Tabell 2. Resultatet av sex studier ur ACCENT-databasen.

Under perioden november 2005 till juli 2007 inkluderades 598 patienter. Resultaten var mycket snarlika de för den italienska studien. All grad-3/4-toxicitet (11 procent jämfört med 25 procent), diarré grad 3/4 (3 procent jämfört med 13 procent) med de högre siffrorna i B-armen.

- Sfinkterbevarande kirurgi (75 procent jämfört med 78 procent), pCR (13,8 procent jämfört med 18,8 procent;  $p=0,11$ ), CRM+ (11 procent jämfört med 6 procent,  $p=0,12$ ). Också i denna studie observerades fjärrmetastaser vid operation ( $n=12$ , 4 procent, jämfört med  $n=8$ , 2,8 procent). Den gemensamma slutsatsen för båda studierna var att det knappast finns indikation för att ge oxaliplatin konkomittant med radioterapi men att påverkan på fjärrmetastaserna skulle motivera neoadjuvant kemoterapi före kemoradioterapi.

Betydelsen av downstaging belystes i en studie från Cleveland (abstrakt 4108). 233 patienter med rektalcancer stadium II och III som genomgått 5Fu-baserad kemoradioterapi och senare R0-resektion analyserades. Eftersom man från tidigare studier vet att pCR medför bättre prognos exkluderades de 58 patienter som uppnått detta.

Downstaging (c stadium > p stadium) sågs hos 70 patienter (22 stadium II, 48 stadium III). För 71 patienter (48

downstaging, 23 ingen downstaging) med stadium III sågs signifikant bättre femårs total överlevnad (83 procent jämfört med 43 procent) och treårs sjukdomsfri överlevnad (77 procent jämfört med 39 procent) för dem som uppnått downstaging. I stadium II sågs ingen skillnad mellan grupperna.

En brasiliansk metaanalys (abstrakt 4111) analyserade effekten av 5Fu bolus (5Fu-b), 5Fu kontinuerlig infusion (5Fu-i) och peroral fluoropyrimidin. Tjugo randomiserade studier med sammanlagt 14 779 patienter inkluderades. Jämfört med 5Fu-i gav capecitabin sämre svarsfrekvens (RR 0,82, 0,72–0,95;  $p=0,006$ ) och kortare sjukdomsfri överlevnad (1,09, 1,01–1,17;  $p=0,02$ ) samt tendens till sämre total överlevnad (1,05, 0,97–1,14;  $p=0,23$ ). Jämfört med 5Fu-b gav capecitabin lägre svarsfrekvens (0,80, 0,65–0,98;  $p=0,004$ ) men likvärdig total överlevnad och sjukdomsfri överlevnad. Jämfört med 5Fu-b gav andra perorala fluoropyrimidiner likvärdig svarsfrekvens, total överlevnad och sjukdomsfri överlevnad.

### PROGNOS OCH PREDIKTION

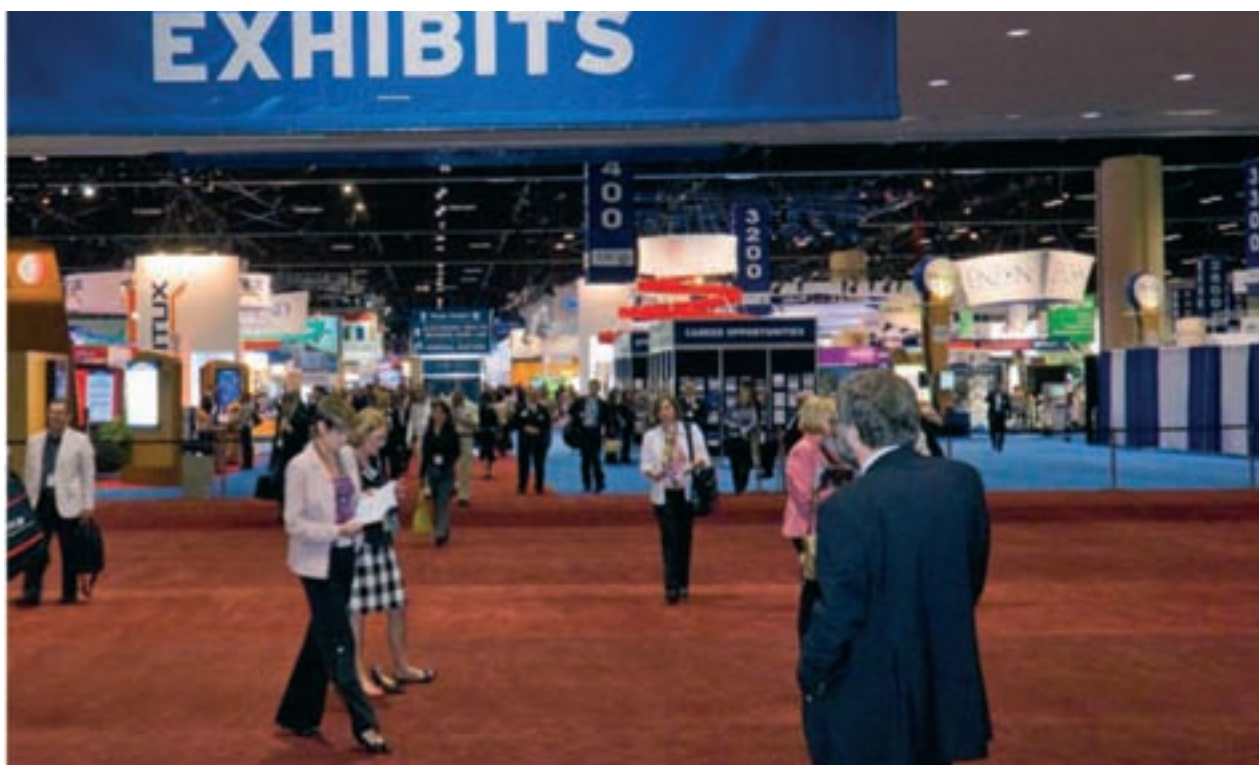
- I en studie presenterad av David Kerr

(abstrakt 4000) hade man gjort ett ambitiöst försök att identifiera prognostiska och prediktiva markörer för 5Fu-respons. Från litteraturen hade 761 gener identifierats som kunde vara av intresse. Dessa testades på 1 851 patienter med koloncancer stadium II från fyra studier som randomiserat kirurgi med eller utan 5Fu adjuvant.

Denna första analys identifierade 18 gener (sju prognostiska, sex prediktiva, fem referens) av intresse. Värdet av dessa gener testades sedan på 1 436 patienter från QUASAR-studien (med eller utan 5Fu adjuvant till patienter med oklar indikation för adjuvant behandling, huvudsakligen stadium II). De prognostiska markörerna gav ett "recidiv score" (RS) som kunde förutsäga sjukdomsfri överlevnad ( $p=0,01$ ) och total överlevnad ( $p=0,04$ ). I multivariatanalys gav RS, utöver kända faktorer, signifikant information ( $p=0,008$ ). För de prediktiva markörerna kunde de inte förutsäga 5Fu-effekt.

Författarens slutsats var att RS kunde användas som ytterligare en prognostisk faktor men att den långt ifrån hade styrkan att kunna ersätta övriga kända faktorer.

JAN-ERIK FRÖDIN, DOCENT, SEKTIONSCHEF GI-SEKTIONEN, ONKOLOGISKA KLINIKEN, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, SOLNA



# multiferon<sup>®</sup>

multi subtyp leukocyt interferon-alfa

## Multiferon spelar på flera strängar



### MULTIFERON<sup>®</sup> innehåller 6 subtyper<sup>1</sup>

Interferon-alfa som produceras naturligt av den mänskliga organismen innehåller många olika subtyper. Kunskaperna om de olika subtypernas effekter och roll i immunförsvaret har ökat väsentligt de senaste åren<sup>2</sup>.

MULTIFERON<sup>®</sup> är framställt av humana leukocyter och innehåller 6 subtyper av interferon-alfa, som var och en har visats ha olika egenskaper och biologiska effekter<sup>1,2</sup>.

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

effekten av interferonbehandlingen förloras. Utveckling av neutraliserande antikroppar har inte påvisats i samband med Multiferonbehandling<sup>3</sup>.

#### Godkända indikationer<sup>1</sup>:

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

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



SWEDISH ORPHAN INTERNATIONAL  
Drottninggatan 98, 111 60 Stockholm  
Tel: 08-412 98 00, [www.swedishorphan.com](http://www.swedishorphan.com)

För fullständig information samt priser och förpackningsstorlekar se [www.fass.se](http://www.fass.se) Senaste översynen av information 2009-04-07

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



Magnus Fovaeus, docent,  
överläkare, Urologsektionen,  
Kirurgkliniken, Blekingesjukhuset,  
Karlskrona

Ur Novartis "Snabbrapport från svenska specialister ASCO 2009"

## Urologisk cancer NYA RIKTLINJER FÖR SCREENING OCH PREVENTION AV PRO- STATACANCER

Nya riktlinjer från ASCO och AUA (American Urological Association) kan medföra påtagliga förändringar i handläggningen av riskbedömning och prostatacancerdiagnostik. De nya screeningriktlinjerna från AUA lägger tonvikten på individuell riskbedömning oavsett PSA-nivå. Effekten av förändringen förefaller tämligen osäker och det är svårt att förutspå om den kommer att leda till bättre, eller bara mer, screening.

I frånvaro av tillförlitliga prognostiska markörer och monitoreringsstrategier riskerar man kanske en ny screeningdriven incidensökning och därmed ökad behandlingsassocierad morbiditet och överbehandling. En expertpanel från

ASCO/AUA har gått igenom data från PCPT-studien och publicerat riktlinjer där man föreslår att män som deltar i screeningprogram erbjuds prevention med 5-alfareduktashämmare (5-ARI) för att minska risken för prostatacancer.

### FAKTARUTA 1 – REKOMMENDATIONER ASCO/AUA 2009. KEMOPREVENTION MED 5-ALFAREDUKTASHÄMMARE

- Asymptomatiska män med PSA < 3,0 som regelbundet kontrollerar sitt PSA (det vill säga screening för tidig diagnostik av prostatacancer) kan ha nytta av behandling med 5-ARI.
- Behandlar man under 7 år 1 000 män med finasterid reducerar man antalet cancerfall från 65 till 45, en reduktion med 15 fall.
- NNT för att förebygga ett fall av prostatacancer med finasterid under 7 år = 71.

Faktaruta 1.



diagnos. För att förhindra ett fall av prostatacancer krävs att 71 män behandlas under 7 år.

Rekommendationerna (faktaruta 1) har formulerats trots att det ännu inte finns något godkännande från den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA för någon 5-ARI på denna indikation.

#### ATT SCREENA ELLER INTE SCREENA

Vid årets ASCO-möte fokuserade ett flertal kliniska symposier och utbildningssessioner på frågor om screening och prevention av prostatacancer. Bland flera andra deltog Ian Thompson från San Antonio, Texas, Eric Klein från Cleveland Clinic, Ohio, Gerald Andriole från St Louis, Missouri och Otis Brawley från American Cancer Society.

Det går inte att diskutera prostatacancerscreening utan att kommentera de två screeningstudier som publicerades i New England Journal of Medicine tidigare i år. Trots att PSA-diagnostik har använts i 20 år har det fram till i dag inte funnits bevis för att PSA-baserad screening reducerar prostatacancermortalitet. PLCO -studien (prostate, lung, colorectal and ovarian cancer screening), en stor amerikansk randomiserad studie med 76 000 män rekryterade 1993-2001 fann ingen reduktion av mortalitet av PSA-screening under median 11 års uppföljning.

Många förklarar frånvaron av positivt utfall med den höga grad av kontamination av opportunistisk screening som förekom i kontrollarmen (52 procent). Även den korta uppföljningstiden kritiserades. Många hävdar att studien jämför en totalt screenad population med en lite mindre screenad population.

Den andra studien är den europeiska ERSPEC-studien (European randomized study of screening for prostate cancer) med 162 000 män mellan 55-69 år i sju länder. Dubbelt så många cancer detekterades i screeningarmen.

Riskreduktionen för mortalitet kalkylerades vara 20 procent men var endast marginellt statistiskt signifikant med  $p < 0,04$ . För att förhindra ett dödsfall i prostatacancer krävdes att 1 400 män screenades, och mera bekymmersamt, 48 män behövde behandlas (NNT). Resultatet av ERSPEC-studien tolkas väldigt olika. Många ser den som ett bevis på att screening räddar liv men

en del betraktar även ERSPEC-studien som negativ med tanke på den stora överbehandling som blir följden i en screeningpopulation.

I ljuset av detta finns anledning att titta närmare på de rekommendationer och riktlinjer som i dag förekommer i Nordamerika. Tre stora organisationer har tidigare formulerat riktlinjer som går i olika riktning.

USPSTF (United States Preventive Services Task Force) har inte kunnat fatta beslut avseende skadan eller nyttan av screening hos yngre män men däremot tagit ställning mot screening hos män äldre än 75 år.

ACS (American Cancer Society) har uttalat sig mot massscreening men tycker att PSA och rektalpalpation ska erbjudas män efter diskussion och information.

NCCN (National Comprehensive Cancer Network) vars arbetsgrupp består av ett nätverk av opererande urologer förespråkar däremot omfattande screening, gärna med baseline-PSA vid 40 års ålder.

De nya riktlinjerna från AUA har de senaste veckorna fått stor uppmärksamhet och kan innebära omfattande förändringar i handläggningen av PSA-styrd prostatacancerscreening för amerikanska urologer.

#### AUA-RIKTLINJER 2009

Man har tagit nio år på sig att omarbota riktlinjerna från 2000 som i princip kunde sammanfattas med att  $PSA > 4$  ng/ml eller fynd vid rektalpalpation bör leda till prostatabiopsi. De nya riktlinjerna är betydligt vagare formulerade och man konstaterar att det inte finns någon PSA-tröskel under vilken cancer-risken är obetydlig. Det är upp till doktorn att göra en individuell riskbedömning och ta hänsyn till riskfaktorer som hereditet, ras, tidigare PSA samt patienters oro och önskemål.

Dessa riktlinjer riskerar ju att leda till diagnostiska problem och man frågar sig om det kommer att sluta med att man biopserar alla. AUA rekommenderar att man börjar screening redan vid 40 års ålder. Dessa tidiga PSA-värden tror man är känsligare att förutspå utveckling av cancer, då man tror att man slipper påverkan av PSA-förhöjning orsakad av godartad prostataförstoring. Har man då  $PSA < 1$  ng/ml kan man vän-

ta 4-5 år till nästa test. Vid PSA 1-2 ng/ml gör man nästa test om 2 år och om  $PSA > 2$  ng/ml finns indikation för biopsi (vilket rör sig om väldigt få individer).

Livstidsrisken att drabbas av prostatacancer i USA var 8 procent 1985. I dag då cirka 55 procent av alla amerikanska män screenas har livstidsrisken för prostatacancer stigit till 17 procent. Man har räknat ut att om alla män i USA screenas kommer livstidsrisken stiga till 31 procent. Ska man anamma denna screeningstrategi får man hoppas på utveckling av mer effektiva verktyg och prediktorer för diagnos och aggressiv sjukdom. Förhoppningen är att till exempel utveckling av PCA3-test kan leda till såväl minskad biopsifrekvens som ökad detektion av högriskcancer (abstrakt 5054). Dessutom måste en aggressiv prostatacancerdiagnostik balanseras av en ökad aktiv monitorering av lågriskcancer. En annan rimlig motåtgärd är att få till stånd en fungerande riskreduktion i form av effektiv prevention.

#### PREVENTIONSSTUDIER

Av de fem pågående preventionsstudier som initierats under senare år har nu tre publicerats. Förutom PCPT (prostate cancer prevention trial) 2003 har i år tillkommit resultat från SELECT (selenium and vitamin E cancer prevention trial) och REDUCE (reduction by dutasteride of prostate cancer events).

SELECT var planerad att pågå i 12 år men studien avbröts i förtid i år då man inte hade sett någon som helst effekt av selen och vitamin E efter fem och ett halvt år. Nästa år kan vi förvänta oss resultat från Toremifemstudien (östrogenreceptormodulation) och även en selenstudie från SWOG (South-West Oncology Group) – båda preventionsstudierna syftar till att förhindra eller fördröja progressionen av högrigadig PIN (prostatic intraepithelial neoplasia) till cancer.

I dag finns således inget stöd för några dietrekommendationer eller för att kosttillskott har preventiv effekt vid prostatacancer, och de tidigare epidemiologiska observationer som talat för att så skulle vara fallet får man betrakta som intressanta hypoteser utan någon evidens. Det vi vet i dag är att det endast är 5-alfareduktashämmare (5-ARI) som har bevisad preventiv effekt och re-

**FAKTARUTA 2 – PATIENTINFORMATION AVSEENDE 5-ALFAREDUKTAS-HÄMMARE (5-ARI) BÖR ENLIGT ASCO/AUA INNEHÅLLA FÖLJANDE:**

- › 5-ARI reducerar risken för prostatacancer i en screeningpopulation (25 %), men risken reduceras inte till 0.
- › Den högre andel högriskcancer som observerades i PCPT är sannolikt en effekt av ökad sampling på grund av volymsreduktion av prostata i behandlingsgruppen, men det finns fortfarande en osäkerhet i tolkningen.
- › Det finns inga långtidsdata längre än 7 år.
- › Reduktion av mortalitet har ej visats.
- › 5-ARI har sexuella biverkningar.
- › 5-ARI har effekt på LUTS.

Faktaruta 2.

ducerar risken för prostatacancer med 25 procent. Ska män då erbjudas 5-ARI förebyggande mot prostatacancer?

I februari 2009 publicerades i *Journal of Clinical Oncology* ASCO/AUA riktlinjer avseende användningen av 5-ARI för att förebygga prostatacancer. En expertpanel från både ASCO och AUA har gått igenom data från PCPT (n=18 882), där finasterid gavs under sju år till män med PSA <3 ng/mL. Man måste observera att alla män i PCPT-studien deltog i ett screeningprogram för prostatacancer. Effekten av 5-ARI på män som inte aktivt screenas är inte känd.

Övriga begränsningar i underlaget för dessa rekommendationer inkluderar att de bygger på endast en studie (PCPT). Denna studie är dimensionerad för att mäta incidens och inte mortalitet. Vi har ingen aning om huruvida cancerfallen vi förebygger skulle vara "kliniskt signifikanta", det vill säga leder till sjuklighet och för tidig död. Dock ansåg expertpanelen att prostatacancerdiagnos är en tillräckligt viktig endpoint då undvikande av den allvarliga morbiditeten associerad till behandling gör att den inte enbart kan betraktas som en surrogat-endpoint utan en signifikant hälsoeffekt.

Det är alltså möjligt att den huvudsakliga nyttan av 5-ARI är att förebygga eller fördröja diagnosen prostatacancer och på denna följande behandlingsrelaterade kostnader och mänskligt lidande. Det är dock svårt att tro att 5-ARI-prevention lönar sig ekonomiskt. Kostna-

den för finasterid är för närvarande 3 dollar per dag i USA, vilket innebär att det kostar 500 000 dollar att undvika en prostatacancerdiagnos. En sådan kostnad är knappast acceptabel.

Sedan expertpanelen funderat färdigt angående kemoprevention med utgångspunkt från PCPT-studien har resultat från REDUCE-studien, som publicerades i april, konfirmerat data från PCPT. Resultaten visade sig i stort sett identiska, med en riskreduktion på 23 procent hos män med PSA 2,5–10 ng/ml med tidigare negativ biopsi som tagit dutasterid under fyra år.

De flesta tolkar resultatet av REDUCE som en bekräftelse av en "klasseffekt" hos 5-ARI. Samtliga förebygger prostatacancer, och några specifika skillnader mellan preparaten har inte uppmärksammats. Vad säger vi då till patienterna? Vad expertpanelen från ASCO/AUA tycker sammanfattas i faktaruta 2.

Slutligen är det värt att notera att ingen ansökning för 5-ARI-behandling för prevention av prostatacancer har kommit in till vare sig den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA eller motsvarande europeisk myndighet.

#### PROGNOSTISKA MARKÖRER

Stephenson et al. (abstrakt 5007) presenterade data från tre Centers of Excellence och sammanlagt 25 000 patienter för att konstruera ett aktuellt nomogram avseende risken för prostatacancerspecifik mortalitet efter radikal prostatektomi.

Endast Gleason 8–10, vesikelinväxt och lymfkörtelmetastaser predikterar för död i prostatacancer.

Kritiker påpekade att det är preoperativa prediktorer vi behöver – inte postoperativa. Det blir knepigt att säga till patienter att så fort vi tagit bort din prostata så vet vi vad vi ska göra eller borde ha gjort. Mera kliniskt användbar är en ny uppdatering från Johns Hopkins Hospital av Patrick Walsh databas med ett unikt material av patienter med PSA-recidiv efter radikal prostatektomi vilka inte fått någon behandling fram till utveckling av metastaser.

Den initiala rapporten publicerades redan 1999 i *JAMA* (Pound et al.) och etablerade PSA-dubblingstid som den primära prediktorn för metastasutveckling. Uppdateringen 2009 (abstrakt 5008) bygger på ett större material och erbjuder dessutom en tabell som kan användas för att ge beslutsstöd för individuella patienter (faktaruta 3). Vad man slås av när man studerar tabellen är att de övriga prediktorerna för metastasutveckling (Gleasonscore och tid till PSA-recidiv) i princip saknar betydelse jämfört med PSA-dubblingstid.

Vid mycket kort dubblingstid går man snabbt till avancerad sjukdom oavsett Gleasonscore och tidpunkt för recidiv. Omvänt, vid lång PSA-dubblingstid dröjer det 10–15 år till metastasering oavsett de andra faktorerna.

#### AVANCERAD PROSTATACANCER

Det är nu alltmer etablerat att det efter kastrationsbehandling utvecklas paradoxalt höga lokala testosteronnivåer. Prostatacancer celler strävar efter att upprätthålla androgenreceptorsignalering i kastratmiljö och att reaktivering av androgenreceptorer är en gemensam underliggande mekanism vid sekundär progress.

Prostatacancer celler anpassar sig till lågt testosteron genom ökat androgenreceptoruttryck och genom intracellulär syntes av testosteron (abstrakt 5002) och man får mycket höga intratumorala androgennivåer vid "castration resistant prostate cancer" (CRPC). CRPC är således inte androgenoberoende och det finns lovande läkemedel som kan påverka både intracellulära androgennivåer och androgenreceptorsignalering genom inhibition av CYP17 (abirateron) eller

# Nytt läkemedel för *intravenös* järnbehandling.

Ferinject® (järnkarboxymaltos) är ett nytt intravenöst järn för behandling av järnbrist och järnbristanemi. Med Ferinject återställer du snabbt och enkelt Hb och fyller på järndepåerna. Det kan ges som infusion i engångsdos upp till 1000 mg eller som i.v. injektion upp till 200 mg. En infusion av 1000 mg tar bara 15 minuter och det behövs ingen testdos.



Gardera med kryss för S-Ferritin vid minsta misstanke om järnbristanemi.  
Läs mer på [www.ferinject.nu](http://www.ferinject.nu).



potent androgenreceptorblockad (MDV3100, abstrakt 5011).

Fas III-studier har nyligen startat med båda dessa läkemedel. Fyra studier med abirateron presenterades i år (abstrakter 5046, 5047, 5048, 5049). Abirateron är både potent och selektivt och fungerar både på kemonaiiva och postdocetaxelpatienter.

Kommande fas III-studie kommer att innefatta båda grupper. Som primär "endpoint" kommer man att sikta på 20 procent ökad överlevnad och vid sidan av PSA-nedgång och RECIST kommer man också att undersöka om CTC (circulating tumor cells) efter behandling kan förutspå behandlingseffekt.

Abirateron kombineras alltid med prednisolon för att undvika ACTH-medierad produktion av andra steroider med androgenreceptoreffekt. Vad man hittills vet om effekten av CYP17-inhibition är dock att man i regel får dramatiska svar i form av nedgång i PSA men att effekten sällan är varaktig längre än 6–12 månader.

Mekanismerna vid återfall vid "sekundär intracellulär kastration" måste klarläggas ytterligare. Problemet är sannolikt att det finns alltför många signalvägar för att den intracellulära kastrationen ska bli komplett och androgener fortsätter att syntetiseras "köksvägen".

En tanke som framkastats är att man bör utvärdera effekten av kombinerad kastrationsbehandling "up front". Då menar man alltså primär kombinationsbehandling med GnRH-analog + CYP17-inhibition, en slags modern, total androgen blockad. Någon sådan studie har dock så vitt jag vet ännu inte påbörjats.

En annan fråga som ställdes var om mTOR-inhibition är kliniskt relevant vid avancerad prostatacancer. Teoretiskt borde det fungera då det är en central mekanism och de relevanta mutationerna som påverkar signalsystemen finns i prostatatumörceller (abstrakt 5001). Tyvärr har man inte hittills sett någon klinisk effekt av rapamycinliknande läkemedel och det tycks finnas en resistensmekanism mot mTOR-inhibition vid avancerad prostatacancer som är ofullständigt känd.

#### FLER STRÅLNINGSALTERNATIV

För en patient med lokaliserad prostatacancer finns minst sagt multipla behandlingsmodaliteter att välja mellan. Det är därför oerhört viktigt att man karakteriserar tumören och individualiserar behandlingen med utgångspunkt från PAD-svar, PSA-kinetik, röntgenbilder och eventuella andra tumörmarkörer.

Inte nog med att patienten har att välja mellan aktiv monitorering, kirurgi eller strålning – nu finns det ju dessutom flera kirurgi- och strålningsalternativ att välja mellan. Vilken rekommendation patienten får beror tyvärr fortfarande ofta på vem man frågar mer än vilken typ av cancer han har. "If you have a hammer, everything looks like a nail" som James Montie från University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, påpekade. Det gäller för strålbehandlingsonkologen att väga nyanser i varje behandlingsmodalitet i relation till prognos, långtidskomplikationer, livskvalitetsfrågor, ålder och annan sjuklighet.

Doseskalerad behandling (74–78 Gy) är etablerad som effektivare för att ge klinisk sjukdomsfri överlevnad. Den nya

aktuella trenden är hypofraktionerade regimer med högre dagliga doser vilket ökar den radiobiologiska ekvivalenta dosen, där data talar för att biverkningarna inte ökar även om uppföljningstiden hittills fortfarande är kort.

Flera randomiserade studier har visat klinisk effekt av tillägg av hormonbehandling för patienter med intermediär och högrisksjukdom. Dock återstår många frågor. Sannolikt behöver inte alla patienter med intermediärrisksjukdom hormonbehandling då risken för metastaser är låg och den lokala kontrollen förbättras betydligt av doseskalerad behandling.

En annan fråga är patienter med högrisksjukdom. En behandlingstid på 2–3 år är möjligen onödigt lång och ger onödiga komplikationer associerade med hormonbehandling. Aktuella data talar för att 12–18 månader räcker.

Brachyterapi med implanterade seeds har etablerats som standardbehandling för patienter med lågrisksjukdom, liten prostatastorlek och låg IPSS-symptomscore. Studier pågår även på selekterade intermediärriskpatienter för att avgöra om behandlingen är ekvivalent med kombinationer med extern strålbehandling på denna patientgrupp.

Alla behandlingsmodaliteter förefaller förbättras kontinuerligt vare sig det är öppen eller robotkirurgi eller olika typer av strålbehandling. Det som är bekymmersamt i dag är den patientriktade marknadsföring av ny teknologi som överskrider alla etiska gränser. Jag tänker i synnerhet på robotkirurgi, Cyberknife, protonstrålning och HIFU.

Marknadsföringen spelar på patientens rädsla och önskan att ta del av det

FAKTARUTA 3 – METASTASFRI ÖVERLEVAD VID PSA-RECIDIV EFTER RADIKAL PROSTATEKTOMI

| Gleasonscore                       | >7 |     |      |     |    |     |      |     | ≤7 |     |      |     |    |     |      |     |
|------------------------------------|----|-----|------|-----|----|-----|------|-----|----|-----|------|-----|----|-----|------|-----|
| Tid till PSA-recidiv (år)          | ≤3 |     |      |     | >3 |     |      |     | ≤3 |     |      |     | >3 |     |      |     |
| PSA dubblingstid (månader)         | <3 | 3–9 | 9–15 | ≥15 | <3 | 3–9 | 9–15 | ≥15 | <3 | 3–9 | 9–15 | ≥15 | <3 | 3–9 | 9–15 | ≥15 |
| Median metastasfri överlevnad (år) | 1  | 2   | 7    | 10  | 1  | 2   | 6    | >11 | 2  | 5   | 9    | 15  | 1  | 6   | 13   | >14 |

Faktaruta 3. Efter Antonarkis et al. ASCO 2009 # 5008





## Campto vid avancerad kolorektalcancer.

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

**Campto® (irinotecan-hydroklorid-trihydrat) Rx:** Campto 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. **Indikation:** Campto är indicerat för behandling av patienter med avancerad kolorektal cancer. I kombination med 5-fluorouracil (5-FU) och folinsyra till patienter utan tidigare kemoterapi för avancerad sjukdom. Som monoterapi till patienter som har sviktat på etablerad 5-fluorouracilbaserad behandlingsregim. Campto i kombination med cetuximab är indicerat för behandling av patienter med metastaserande kolorektalcancer efter svikt av irinotecaninnehållande 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](http://www.fass.se)

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

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

#### FAKTARUTA 4

Kliniska markörer eller prognostiska riskfaktorer vid metastaserande njurcancer enligt MSKCC\*

- › Ej nefrektomi
- › Karnofskyindex < 80 %
- › Laktat dehydrogenas > 1,5 x övre normalvärde
- › Hb < nedre normalvärde
- › Högt (korrigerat) S-Ca (>2,5)
- › Låg risk: inga riskfaktorer
- › Intermediär risk: 1–2 riskfaktorer
- › Hög risk: ≥ 3 riskfaktorer

\* Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

Faktaruta 4. MSKCC: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center.

senaste behandlingsgenombrottet – som i själva verket i många fall visar sig vara både sämre och dyrare än etablerad standardbehandling.

#### P53 SOM MARKÖR IFRÅGASATT

En stor heroiskt genomförd prospektiv multicenterstudie från USA och Kanada som försökte visa att immunhistokemiskt uttryck av p53 är en pålitlig biomarkör vid urotelial cancer, presenterades av Walter Stadler från University of Chicago, Illinois (abstrakt 5017), tyvärr med nedslående resultat. P53-positiva patienter med muskelinvasiv blåscancer utan tecken till metastaser randomiserades dessutom till adjuvant MVAC jämfört med observation efter radikal cystektomi.

Man kunde inte se något prognostiskt värde av markören och adjuvant kemoterapi visade sig inte heller vid denna studie göra någon nytta. Adjuvant och neoadjuvant kemoterapi vid muskelinvasiv blåscancer är fortfarande en kontroversiell fråga. Det är lite deprimerande att ingen ny avgörande kunskap kunnat tillföras och att utfallet av behandling inte kunnat förbättras de senaste 20 åren. På kemoterapisidan har ingen ny regim visat sig överlägsen MVAC.

Att försöka angripa angiogenes med målriktad terapi förefaller vara rimligt då det ibland visat sig fungera vid andra maligniteter. En fas II-studie med 45 patienter som fick tillägg av bevacizumab till gemcitabin och cisplatin vid metastaserande urotelial cancer presenterades av N M Hahn från Indiana (abstrakt 5018). Progressionsfri överlevnad (PFS) på 8 månader uppnådde inte förväntat resultat, men däremot visade sig total överlevnad (OS) på 19 månader överträffa det man kunde förvänta sig av enbart gemcitabin och cisplatin. Allt detta till priset av påtaglig toxicitet, speciellt mycket tromboemboliska biverkningar, och många patienter fullföljde inte protokollet. Trots toxiciteten och dålig PFS har man bestämt sig för att gå vidare med fas III-prövning i vilken man lovar att hantera djupa ventromboser och lungembolier men utan att säga hur.

#### NJURCANCER WHAT'S NEW?

Alltsedan dammarna öppnades för nya målriktade läkemedel vid avancerad

kombinationer bättre än sekventiell monoterapi i full dos?

Framtida ansträngningar bör inte bara fokusera på att ta fram nya läkemedel eller effektiva behandlingskombinationer utan även att utveckla metoder att individualisera ändamålsenlig behandling för den enskilda patienten. Rätt behandling från början till rätt patient är oerhört viktigt för att överlevnad och livskvalitet ska optimeras under patienternas i de flesta fall korta återstående liv.

#### AVANCERAD NJURCANCER

Njurcancer är en mycket heterogen sjukdom. Inom samma stadium och grad varierar prognosen för den enskilda patienten oerhört. Tumörer med exakt samma histologiska utseende uppvisar enorma variationer i aggressivitet. Detta medför stora svårigheter att tolka resultat av kliniska studier.

De prognoskriterier som används i dag, MSKCC 2002 (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) och CCF 2005 (Cleveland Clinic Foundation), formulerades vid en tidpunkt då endast immunterapi användes vid avancerad njurcancer. Prognoskriterierna mäter i princip tre variabler: tumörbörda, allmäntillstånd och tillväxthastighet.

Tre arbeten presenterades i år (abstrakter 5041, 5042 5043) vilka alla bekräftade att de tidigare erkända prognostiska markörerna fortfarande kan förutspå resultat även när man behandlar patienter med målriktade läkemedel.

Neoadjuvant behandling är ju inte så vanligt och kan knappast rekommenderas som standard även om det finns beskrivningar av en del serier med målriktad terapi. Syftet i de flesta fall har varit att åstadkomma en downstaging av "inoperabla" primärtumörer.

Neoadjuvant terapi är behäftad med vissa problem. För det första behöver man en biopsi för att ge rätt läkemedel, för det andra löper man en inte helt obetydlig risk att primärtumören i stället progredierar vid uteblivet svar.

Cytoreduktiv nefrektomi vid metastaserande sjukdom har visats ge överlevnadsvinster men studierna gjordes under immunterapi. Vi vet således inte säkert att cytoreduktiv kirurgi är bra i samband med målriktad terapi.

En ny europeiskamerikansk fas III-studie har initieras där 576 patienter som

njurcancer med början vid ASCO 2005 har det varje år presenterats åtminstone en eller två nya preparat. I år var dags för pazopanib som presenterades av Cora Sternberg, San Camillo Forlanini Hospital, Rom, Italien (abstrakt 5021). I en europeisk fas III-multicenterstudie visade pazopanib signifikant effekt på progressionsfri överlevnad både på patienter utan föregående behandling och på tidigare cytokinbehandlade patienter.

Som tidigare står vi inför dilemmat att vi har så många effektiva substanser att välja mellan. Potentiella kombinations- och sekventiella terapier ökar dessutom nästan exponentiellt. Nu finns det således sex läkemedel med "level 1-evidens" vid avancerad njurcancer: sunitinib, bevacizumab + IFN, temsirolimus, sorafenib, everolimus och pazopanib.

Ett antal fas I/ II-kombinationsstudier med målriktade läkemedel presenterades (abstrakter 5037, 5038, 5039, 5040) där man försöker beskriva maximal tolerabel dos (MTD). Många frågor kvarstår obesvarade. Ska man vid kombinationer ge full dos av ett läkemedel och reducerad dos av nästa eller ska man dosreducera bägge läkemedel? Vidare, och kanske ännu viktigare, är verkligheten



behandlas med sunitinib randomiseras till nefrektomi eller ej. Metastaskirurgi är en etablerad och ofta effektiv behandling vid avancerad njurcancer. Framför allt bör det övervägas vid solitära metastaser, men även vid multipla metastaser i samma organ och vid lokalrecidiv ser man lång överlevnad där femårssiffrorna i många serier är 30–50 procent.

#### SVENSK STUDIE IMPONERADE

Sven-Erik Olofsson, onkologikliniken, Växjö, presenterade inför stor publik sitt fantastiska patientmaterial från SWE-NOTECA IV-protokollet med metastaserande icke-seminom (abstrakt 5015). 602 av 604 patienter inkluderade 1995–2003 kunde redovisas, vilket är världsunikt, täckande 99,7 procent av populationen. Man kunde visa hur ett noggrant protokoll och strikta riktlinjer ger ett utmärkt resultat även vid icke-centraliserad behandling.

Behandlingen individualiserades beroende på med vilken hastighet tumörmarkörerna sjönk. 75 procent av patienterna fick BEP (bleomycin, etoposid, cisplatin), 19 procent intensifierad behand-

ling med tillägg av ifosfamid och 6 procent högdos kemoterapi och stamcellstransplantation.

Resultaten var framförallt imponerande avseende intermediärriskgruppen (enligt IGCCCG, International Germ Cell Cancer Consensus Group) vars resultat visade sig inte kunna skiljas signifikant från lågriskgruppen.

Enda kritiken mot studien var som Larry Einhorn från Indiana påpekade att de flesta tycker att tumörmarkörers kinetik är ett otillförlitligt sätt att riskstratifiera patienter och bör inte användas utanför kontrollerade studier. En åttaårs uppdatering av en australisk-nyzeeländsk studie etablerar fulldos B90E500P enligt Indiana-modellen som standardbehandling vid metastaserande lågrisk-icke-seminom (abstrakt 5016). Studien bröts i förtid då interimanalys avslöjade minskad överlevnad för mindre dosintensiv regim. Efter åtta år är fortfarande överlevnaden sämre för B30E360P-gruppen och flera sena relapsar med dålig prognos har setts vilket talar för vikten av lång uppföljning.

#### STADIUM I ICKE-SEMINOM

Trenden i Nordamerika är att primära lymfkörtelutrymningar minskar och närmar sig europeisk praxis. Nästa alla patienter blir föremål för monitorering – även de med kärlinväxt (VASC+), då man vet att alla kan botas med BEP vid relaps. Den europeiska trenden att ge patienter med VASC+ 1–2 cykler BEP har inte vunnit popularitet i USA då man tycker att toxiciteten inte skiljer sig nämnvärt mellan 1–2 och 3 cykler och man kan lika gärna vänta och behandla dem som behövs.

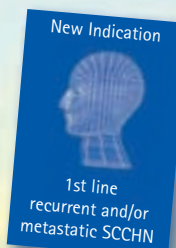
Man kan konstatera att den här patientgruppen botas med alla strategier och behandlingen torde kunna individualiseras efter patientönskemål. Man har också uppmärksammat att 1–2 procent av alla USA:s cancerfall sannolikt kan tillskrivas ökad användning av datortomografi. Studier talar för att CT thorax är helt onödigt både vid diagnos och vid uppföljning av stadium I NSGCT med normaliserade markörer.

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

**ERBITUX®**  
CETUXIMAB  
Blocks EGFR – opens new options

## Prolonged survival for patients with recurrent and/or metastatic SCCHN

Erbix + platinum-based chemotherapy increases overall survival compared with chemotherapy alone.<sup>1</sup>



Merck Serono Oncology | Combination is key™

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

**Indikation:** Erbitux är indicerat för behandling av patienter med epidermal tillväxtfaktor (EGFR)-uttryckande, KRAS vildtyp metastaserande kolorektalcancer i kombination med kemoterapi, som monoterapi till patienter som inte svarat på oxaliplatin- och irinotekanbaserad terapi och som är intoleranta mot irinotekan. Erbitux är indicerat för behandling av patienter med skivepitelcancer i huvud och hals i kombination med strålbehandling för lokalt avancerad sjukdom, i kombination med platinabaserad kemoterapi för recidiverande och/eller metastaserande sjukdom.

**Beredningsform och förpackningar:** Erbitux 5 mg/ml infusionsvätska, lösning. En ml infusionsvätska, lösning innehåller 5 mg cetuximab. En injektionsflaska innehåller 20 ml (100 mg) eller 100 ml (500 mg) cetuximab. **Dosering:** Erbitux ges en gång per vecka vid alla indikationer. Den första dosen är 400 mg cetuximab per m<sup>2</sup> kroppsyta. Samtliga påföljande veckodoser är 250 mg/m<sup>2</sup>.

**Varningar och försiktighet:** Före den första infusionen måste patienten premedicineras med ett antihistamin och en kortikosteroid. Denna premedicinering rekommenderas före alla påföljande infusioner. E. Merck AB, 195 87, Stockholm, Sverige, Telefon 08-562 445 00, [www.merck.se](http://www.merck.se), [www.erbitux.com](http://www.erbitux.com), [www.tarmcancer.nu](http://www.tarmcancer.nu)

För ytterligare information och aktuellt pris: [www.fass.se](http://www.fass.se)

<sup>1</sup> Jan B. Vermorken et al. N Engl J M 2008;359:1116 till 27



Gunnar Wagenius, docent,  
överläkare, Onkologikliniken,  
Akademiska Sjukhuset Uppsala  
samt Karolinska Universitets-  
sjukhuset, Solna

Ur Novartis "Snabbrapport från svenska specialister ASCO 2009"

# Lungcancer

## UNDERHÅLLSBEHANDLING ÖKAR ÖVERLEVNADEN

Vid årets ASCO-konferens fanns det inom lungcancerområdet två viktiga teman: underhållsbehandling och prediktiva markörer. Då det gäller underhållsbehandling redovisades tre stora studier med genomgående liknande resultat, det vill säga att den progressionsfria överlevnaden ökade när man gav underhållsbehandling. Två av studierna var inte färdiganalyserade vad gäller överlevnadsdata, men dessa analyser kommer att vara färdiga inom kort. Det kom också upp en del intressanta frågor under diskussionerna av studierna och den närmaste framtiden får väl utvisa vilken plats underhållsbehandling kommer att få i kliniken. Vid icke småcellig lungcancer (NSCLC) verkar underhållsbehandling lovande.

### LOKALISERAD SJUKDOM

- En långtidsuppföljning av adjuvantstudien JBR10, det vill säga vinorelbin plus cisplatin jämfört med observation för stadium IB och II presenterades. Studien randomiserade 482 patienter och man redovisade nu en medianuppföljning motsvarande 9,3 år. Överlevnaden är fortfarande statistiskt signifikant bättre i cytostatikagruppen, men nyttan verkar vara begränsad till gruppen med N1-sjukdom, det vill säga inte stadium I-sjukdom.

Bland patienter med N1 var medianöverlevnaden 6,8 år jämfört med 3,4 år i observationsgruppen. Vid stadium I, det vill säga N0-sjukdom, var det inte någon skillnad mellan cytostatikabehandling och observation – ett resultat som stämmer väl överens med en i höstas publicerad adjuvantstudie avseende stadium IB.

### LOKALT AVANCERAD SJUKDOM

- Ett stort kliniskt problem är den höga incidensen av hjärnmetastaser vid lungcancer. I dag är det klinisk praxis att ge profylaktisk helhjärnsbestrålning (PCI) vid småcellig lungcancer i vissa kliniska situationer, och det har diskuterats att ge det även vid icke småcellig lungcancer, NSCLC. En studie belyste detta problem. 356 patienter i stadium III utan progressiv sjukdom efter behandling med kirurgi eller strålbehandling mot primärtumören randomiserades till observation eller strålbehandling med 2 Gy till en slutdos motsvarande 30 Gy.

Studien stängdes i förtid på grund av långsam inklusion. Analysen av studien visar att andelen patienter med hjärnmetastaser vid ett år var signifikant lägre i behandlingsarmen (8 procent jämfört med 18 procent;  $p=0,004$ ). Dock var det ingen skillnad i progressionsfri eller to-



tal överlevnad mellan grupperna.

- Talidomid är ett läkemedel som återigen har kommit i blickpunkten genom sina antiangiogena egenskaper. 549 patienter i stadium III inkluderades i en studie där de erhöll karboplatin (AUC=6)/paklitaxel (225 mg/kvadratmeter) och strålbehandling 2 Gy till 60 Gy. Under strålbehandlingen gavs veckovis karboplatin (AUC=2) och paklitaxel (45 mg/kvadratmeter).

Patienterna randomiserades till denna behandling eller samma behandling med daglig talidomid 200 mg. De som fick talidomid fick det under två år eller till progress. Medianöverlevnaden för talidomidarmen var 15,3 månader jämfört med 16,0 månader i den andra armen. Progressionsfri överlevnad och toxicitet var också lika i de båda armarna. Talidomid kunde därför inte tillföra en kliniskt meningsfull fördel.

#### METASTASERAD SJUKDOM

I dag är det standard att ge 4–6 cytotatikakurer som första linjens behandling. Vid årets möte redovisades tre stora studier som studerade underhållsbehandlingens roll: SATURN, ATLAS och pemetrexed-studien

- I ATLAS-studien bestod underhållsbehandlingen av bevacizumab (15 mg/kvadratmeter var tredje vecka) och erlotinib (150 mg dagligen). De patienter som inkluderades var de som inte hade progredierat på initial behandling med fyra kurer cytotatika plus bevacizumab. 1 160 patienter inkluderades. Progressionsfri överlevnad var 4,8 månader respektive 3,7 månader (HR=0,722;  $p=0,0012$ ). 50 procent respektive 55 procent fick andra linjens behandling.

Man konkluderade att erlotinib som tillägg till bevacizumab som underhållsbehandling efter cytotatika med bevacizumab ökar progressionsfri överlevnad signifikant efter första linjens behandling för recidiverande eller metastatisk NSCLC. Data avseende total överlevnad och analys av biomarkörer kommer att vara klart under hösten 2009.

- I SATURN-studien bestod underhållsbehandlingen av erlotinib 150 mg dagligen eller placebo. De patienter som inkluderades var de som inte hade progredierat på initial behandling med fyra cykler platinuminnehållande cytotatika. Primärt effektmått var progressions-

fri överlevnad bland alla patienter och dessutom progressionsfri överlevnad bland immunhistokemiskt EGFR-positiva patienter. 889 patienter randomiserades.

Den progressionfria överlevnaden var signifikant längre i erlotinibarmen (HR 0,71; 95 procent CI 0,62–0,82;  $p<0,0001$ ) och bland EGFR-positiva patienter (HR 0,69; CI 95 procent 0,58–0,82;  $p<0,0001$ ). Wild type EGFR hade HR 0,78 och muterat EGFR HR 0,10. Hudutslag fanns hos 60 procent och diarré hos 20 procent. Data avseende total överlevnad kommer att presenteras vid ESMO-kongressen i höst.

- Underhållsbehandling i pemetrexedstudien bestod av pemetrexed (500 mg/kvadratmeter) eller placebo till patienter i stadium IIIB/IV som inte hade progredierat efter fyra cykler av platinumbaserad cytotatika. 663 patienter inkluderades. Pemetrexed gav en signifikant bättre total överlevnad: 13,4 månader jämfört med 10,6 månader (HR 0,79; 95 procent CI 0,65–0,95;  $p=0,012$ ). Pemetrexed resulterade även i bättre progressionsfri överlevnad ( $p<0,00001$ ) och svarsfrekvens ( $p<0,001$ ). Den förbättrade totala och progressionsfria över-

redovisades förra året med karboplatin/gemcitabin med randomisering till underhållsbehandling med docetaxel eller placebo för de som inte progredierade.

Sjukdomsfri överlevnad var bättre i docetaxelarmen, 11,9 månader jämfört med 9,1 månader. Total överlevnad var dock inte signifikant bättre. De som fick docetaxel senare hade samma fördel som de som fick docetaxel direkt. Han ställde sig frågan om vi kan få total överlevnad att bli lika bra om underhållsbehandlingen ges senare eller vid symtom, som om den ges direkt efter avslutad primärbehandling.

#### NYA LÄKEMEDEL

- Vandetanib är en oral inhiberare av VEGFR, EGFR och RET. Det primära effektmåttet var att undersöka om vandetanib 100 mg/dag plus docetaxel 75 mg/kvadratmeter var tredje vecka (max 26 cykler) förlängde den progressionsfria överlevnaden jämfört med docetaxel plus placebo. Sekundära effektmått var total överlevnad, svarsfrekvens, tid till symptomförsämring och toxicitet. 1 391 patienter randomiserades. Tillägget med vandetanib förbättrade progressionsfri överlevnad (HR 0,79; 95 procent CI

**”Vandetanib är den första orala målriktade terapi som visar på en signifikant klinisk fördel som tillägg till cytotatika.”**

levnaden var speciellt uttalad för patienter med icke-skivepitelcancer (PFS: HR 0,47 och OS: HR 0,70) med en medianöverlevnad motsvarande 15,5 månader jämfört med 10,3 månader. För skivepitelcancer var medianöverlevnaden lägre i pemetrexedarmen (9,9 månader jämfört med 10,8 månader).

Nasser Hanna, Indiana University, Indianapolis, gjorde en sammanfattning av de tre studierna. Han drog slutsatsen att det i dessa studier inte är klart bevisat att det är underhållsbehandlingen som är bra. Det som är bevisat är att drogerna är aktiva. Han gjorde en jämförelse med en studie av Fidas et al som

0,70–0,90;  $p<0,001$ ) och tid till symptomförsämring (HR 0,78;  $p=0,002$ ). Total överlevnad visade en positiv trend till fördel för vandetanib som dock inte var signifikant. Vandetanib är den första orala målriktade terapi som visar på en signifikant klinisk fördel som tillägg till cytotatika.

- Vorinostat, en histondeacetylasinhibitor (HDAC), är en drog som inte är aktiv vid lungcancer, men som ökar effekten av taxaner. Karboplatin (AUC=6) och paklitaxel 200 mg/kvadratmeter var tredje vecka och varinostat 400 mg dag 1–14. 94 patienter inkluderades med randomisering 2:1. Skillnaden vad gäller

såväl svarsfrekvens, progressionsfri överlevnad som total överlevnad var stor till fördel för vorinostat (tabell 1).

• NVALT-4-studien med docetaxel/karboplatin plus celecoxib är en studie som påminner mycket om den svenska CYKLUS-studien som stängdes i dagarna. Den enda skillnaden är att det i den svenska studien ingick fyra cytostatikakurer av den typ som standardmässigt gavs vid kliniken och celecoxib gavs under ett år. Bakgrunden till studien är att COX-2, som är involverat i proliferation och angiogenes är överuttryckt vid NSCLC. 540 patienter inkluderades och fick första linjens behandling med docetaxel i dosen 75 mg/kvadratmeter och karboplatin AUC=6, totalt fem cykler. Celecoxib gavs dagligen 400 mg gånger 2 under tre år. Responsen var bättre i celecoxibarmen: 33 procent jämfört med 27 procent (p=0,05). Median för progressionsfri och total överlevnad var identisk i de båda armarna, 5,5 månader respektive 8,8 månader.

#### PREDIKTIVA MARKÖRER FÖR NSCLC

• IPASS-studien, det vill säga gefitinib jämfört med karboplatin/paklitaxel för icke-rökare med asiatiskt ursprung som hade adenokarcinom, redovisade data från en planerad studie avseende biomarkörer. 683 patienter var inkluderade i studien. Man drog slutsatsen att EGFR-mutationsstatus var en stark prediktor för effekten av gefitinib genom att 71

#### KARBOPLATIN + PACLITAXEL ± VORINOSTAT

|                  | Carbo/Paklitaxel | Carbo/Paklitaxel + Vorinostat |
|------------------|------------------|-------------------------------|
| Respons          | 12,5 %           | 34 %                          |
| PFS, median      | 4,1 månader      | 6 månader                     |
| Medianöverlevnad | 9,7 månader      | 13 månader                    |
| 1-års överlevnad | 35 %             | 53 %                          |

Tabell 1.

procent av dem som var muterade svarade på behandlingen jämfört med endast 1,1 procent av dem som inte var muterade (tabell 2).

• FLEX-studien, det vill säga cisplatin/vinorelbin plus erbitux, som visade på en signifikant bättre total överlevnad för erbituxarmen, har studerats avseende prediktiva markörer som EGFR, FISH, k-ras och hudbiverkningar. K-rasmutation hittades i 19 procent av fallen men var liksom FISH inte kopplat till respons eller överlevnad. Däremot var hudbiverkningar vid första kuren, vilket var fallet hos 56 procent av patienterna, starkt kopplat till överlevnad.

Medianöverlevnaden var 8,8 månader för de utan hudbiverkningar jämfört med 15 månader för de som fick någon typ av hudbiverkan. George Simon som diskuterade dessa studier ansåg att mutationsstatus för EGFR var den viktigaste markören och att man i de fall där EGFR var

muterat skulle ge behandling med tyrosinkinashämmare medan man i de fall där mutationsstatus var negativ eller okänd skulle behandla med cytostatika.

#### ETOPOSID/IRINOTEKAN LIKVÄRDIGA

• Standardbehandlingen vid småcellig lungcancer "extensive disease", har under många år varit karboplatin och etoposid. De senaste åren har det dock kommit studier där man har använt irinotekan i stället. En japansk studie stoppades i förtid efter det att man fann skillnad mellan de båda armarna vad gäller medianöverlevnad till fördel för irinotekan.

Därefter har ytterligare några studier med samma upplägg publicerats, vilka dock inte kunde upprepa de goda resultaten från den studien. En nyligen publicerad svensk-norsk studie visade på en förbättrad överlevnad för karboplatin plus irinotekan jämfört med karboplatin plus peroral etoposid.

#### ANALYS AV BIOMARKÖRER I IPASS-STUDIEN

| EGFR                     | Antal | PFS, HR<br>G vs C/P | PFSp-värde | Respons %<br>G/CP | OR   | ORR<br>p-värde |
|--------------------------|-------|---------------------|------------|-------------------|------|----------------|
| M+                       | 261   | 0,48                | <0,0001    | 71,2/47,3         | 2,75 | 0,0001         |
| M-                       | 176   | 2,85                | <0,0001    | 1,1/23,5          | 0,04 | 0,0013         |
| M okänt                  | 780   | 0,68                | <0,0001    | 43,3/29,2         | 1,88 | <0,0001        |
| FISH +                   | 249   | 0,66                | 0,0050     | 58,9/44,8         | 1,79 | 0,0243         |
| FISH -                   | 157   | 1,24                | 0,2368     | 22,2/26,3         | 0,80 | 0,5580         |
| FISH okänt               | 811   | 0,70                | <0,0001    | 42,3/29,5         | 1,76 | 0,0002         |
| EGFR proteinuttryck PE + | 266   | 0,73                | 0,0243     | 51,5/41,8         | 1,49 | 0,1093         |
| PE -                     | 98    | 0,97                | 0,8932     | 34,0/26,1         | 1,44 | 0,4146         |
| PE okänt                 | 852   | 0,73                | <0,0001    |                   |      |                |

Tabell 2. Analys av biomarkörer i den asiatiska IPASS-studien som jämför gefitinib med karboplatin/paklitaxel hos patienter med avancerad icke småcellig lungcancer (NSCLC).

• Vid årets ASCO-möte redovisades ytterligare en studie med samma upplägg av Schmittle et al. Totalt 216 kemonaiva patienter med SCLC "extensive disease" randomiserades till karboplatin AUC 5 mg x min/ml och sedan antingen i kombination med 50 mg/kvadratmeter irinotekan dag 1, 8 och 15 (IP, arm A) eller med etoposid 140 mg/kvadratmeter dag 1–3 (EP).

IP-behandlingen gavs var fjärde vecka och EP var tredje vecka. Primärt effektmått var median progressionsfri överlevnad, som var sex månader i båda armarna. Total överlevnad var 10 respektive 9

**"Etoposid och irinotekan är likvärdigt som tillägg till karboplatin vid SCLC 'extensive disease.' "**

månader för IP respektive EP och svarsfrekvens (CR och PR) var 62 procent och 63 procent. Hematologisk toxicitet var större i EP än i IP, trombocytopeni 22 procent respektive 47 procent, samt neutropeni 23 procent respektive 61 procent. Det var dock ingen skillnad vad gäller febril neutropeni.

Författarna drog slutsatsen att det inte var någon skillnad vad gäller effektivitet mellan de båda behandlingsarmarna. Detta stärker uppfattningen att etoposid och irinotekan är likvärdigt som tillägg till karboplatin vid SCLC "extensive disease".

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



## Nu behöver inte priset hindra er att förskriva oxikodon<sup>1</sup>

Det höga priset på OxyContin® har varit ett viktigt skäl för många landsting att välja bort oxikodon från listan över rekommenderade läkemedel. Så behöver det inte vara längre.

**Oxycodone ratiopharm** är ett generiskt alternativ till OxyContin. Den godkända indikationen är svår smärta där endast opioider ger tillräcklig analgetisk effekt.

**ratiopharm**

[www.ratiopharm.se](http://www.ratiopharm.se)

<sup>1</sup> Prisjämförelse med OxyContin <sup>2</sup> AUP aug -09





Hans Wadenvik, professor,  
överläkare, Hematologisektionen,  
Sahlgrenska Universitetssjukhuset,  
Göteborg

Ur Novartis "Snabbrapport från svenska specialister ASCO 2009"

## Hematologi

# FÖLJSAMHET OCH KOST- NAD EN BESK MEDICIN

Det senaste decenniet har varit en spännande tid för patienter, läkare och grundforskare som haft att handskas med kronisk myeloisk leukemi (KML). Vid detta tillstånd har vi sett en revolution av behandlingen. Utsikterna för patienter som drabbats av denna ovanliga sjukdom har dramatiskt förbättrats. Imatinib (Glivec) fortsätter vara primadonnan som ännu inte detroniserats som första linjens behandling vid KML. Även myelomsjukdomen verkar utveckla sig till en kronisk sjukdom med lång förväntad överlevnad. Temat för årets ASCO-möte var "personalizing cancer care", det vill säga varje patient är unik – biologiskt, kliniskt, ekonomiskt och socialt – och handläggningen av KML har även här varit en föregångare.

Det första intrycket man fick vid årets möte var den stadigt ökande mängden av nya onkologiska läkemedel som är under utveckling. Man ställer sig frågan om det finns tillräckligt med patienter för alla kliniska studier som behövs. Ett annat intryck var det större antalet bidrag från länder som tidigare inte alls varit representerade, till exempel Indien, Kina och Iran. Dessa länder, med sitt enorma befolkningsunderlag, kommer att vara betydelsefulla samarbetspartner.

Liksom tidigare år, då jag har bevakat hematologin under ASCO, har jag valt att fokusera på några områden som jag uppfattade som särskilt spännande och i år blev det ITP, KML, myelom samt vad följsamhet (compliance/adherence) kan betyda för patienten, för utfallet i kliniska studier och för samhället. Avsikten är inte att ge en heltäckande rapport om

allt hematologiskt som presenterades, den skulle bli både otymplig och onjutbar.

### **TROMBOPOIETINRECEPTORAGONISTER**

Immunologisk trombocytopeni (ITP) är en organspecifik autoimmun sjukdom som utmärks av en ökad destruktion av trombocyter i kombination med en oförmåga hos benmärgen att kompensera med en ökad produktion av trombocyter. Behandlingen av ITP har tidigare enbart inriktats mot att dämpa immunförsvaret och därmed minska destruktionsen av trombocyter.

I mitten av 1990-talet lyckades man identifiera det cytokin som reglerar megakaryocyternas differentiering och produktion av trombocyter – trombopoietin (TPO). Nu introduceras trombopoietinreceptoragonister (TPO-R-agonister), som verkar genom att stimulera produktionen av trombocyter.

De första försöken att behandla trombocytopeni genom stimulering av TPO-receptorer på megakaryocyterna slutade olyckligt. Då provades rekombinant pegylerat "megakaryocyte growth and development factor" (PEG-MGDF). MGDF är en synonym till TPO.

## "Det är angeläget att vi i detalj studerar mekanismerna bakom följsamhetsproblemet och att vi aktivt tar denna faktor med i tolkningen av ett behandlingsutfall."

Patienter med ITP och friska försökspersoner fick prova substansen. En ökad trombocytnivå sågs hos båda grupperna men hos somliga bildades antikroppar mot PEG-MGDF och dessa korsreagerade med endogent TPO. Följden blev en svår ihållande trombocytopeni även hos friska försökspersoner, varför vidare utveckling av dessa substanser avslutades.

Efter detta har man riktat in sig på att ta fram TPO-R-agonister utan homologi med endogent TPO och två sådana substanser, eltrombopag (Promacta; GlaxoSmithKline), och romiplostim (Nplate; Amgen), har nyligen introducerats som ett betydelsefullt behandlingstillskott vid ITP. Någon risk för bildning av autoantikroppar mot TPO bedöms inte föreligga här.

Vid sidan av ITP pågår i dag studier av dessa läkemedel vid kemoterapiutlöst trombocytopeni, aplastisk anemi, kongenitala trombocytopenier och myelodysplastiska syndrom (MDS).

- Vid årets ASCO-möte presenterades

ett arbete med titeln: "Subcutaneous or intravenous administration of romiplostim in thrombocytopenic patients with myelodysplastic syndrome" (abstrakt 7009). Liksom vid ITP är plasmatomboipoietin vid myelodysplastiska syndrom med trombocytopeni ofta icke än-

damålsenligt oförändrat jämfört med helt friska.

I denna fas II-studie hade 28 patienter med MDS (IPSS low/intermediate-1)-försäkrad trombocytopeni ( $TPK < 50 \times 10^9/l$ ) behandlats med 750 µg romiplostim givet subkutant en eller 2 gånger per vecka, alternativt samma dos given intravenöst 2 gånger per vecka.

I medeltal hade romiplostim använts under  $12 \pm 8$  veckor. Hos fem patienter registrerades allvarliga biverkningar och två av dessa var transformation till akut leukemi, efter 4 respektive 20 veckors behandling. Hos 50–75 procent av patienterna sågs kliniskt signifikanta ökning av trombocytvärdet parallellt med att färre trombocyttransfusioner behövdes.

Dessa resultat lovar gott men det är naturligtvis alltför tidigt att kunna säga vilken plats dessa läkemedel kommer att få i behandlingen av MDS. Ett par fall av transformation till akut leukemi är kanske inte förvånande, då en sådan ut-

veckling tillhör naturalförloppet vid dessa sjukdomar.

Andra potentiellt allvarliga biverkningar som har diskuterats för dessa substanser är en retikulinnökning i benmärgen och aktivering av cirkulerande trombocyter med risk för tromboser.

- Vid en specialsession "ASCO/ASH: the best of

ASH" presenterade Francesco Zaja, Udine, Italien, en prospektiv randomiserad studie som jämför rituximab och dexametason med enbart dexametason vid ITP. Vid ITP-sjukdomen är få behandlingar sant evidensbaserade och godkända av de europeiska och amerikanska läkemedelsmyndigheterna EMEA respektive FDA. Våra behandlingsrekommendationer baseras därför huvudsakligen på okontrollerade kohortstudier och "expert opinions".

Dr Zajas studie är en av mycket få randomiserade och kontrollerade prövningar som genomförts vid denna sjukdom. De första resultaten från denna studie presenterades som ett plenarföredrag vid fjolårets ASH. I studien hade nydiagnosticerade ITP-patienter randomiserats till behandling med dexametason 40 mg/dag (peroralt, dag 1–4) alternativt dexametason 40 mg/dag (peroralt, dag 1–4) plus rituximab 375 mg/kvadratmeter (en gång per vecka, vecka 2–5). Studiens primära endpoint var partiell remission, det vill säga  $TPK > 50 \times 10^9/l$  vid 6 månader, utan annan ITP-behandling. Resultaten är sammanfattade i tabell 1.

Studien visade att kombinationsbehandlingen:

- hade en högre frekvens partiella remissioner vid 6 månader,
- är förenad med fler biverkningar (AE),

TABELL 1 – BEHANDLINGRESULTATEN AV DEXAMETASON VS. DEXAMETASON + RITUXIMAB HOS NYDIAGNOSTICERADE PATIENTER MED ITP

| Sustained Response (month +6) | PLT $\geq 50 \times 10^9/L$ (Sustained Response) |            |        | PLT $\geq 100 \times 10^9/L$ |            |        | PLT $\geq 150 \times 10^9/L$ |            |       |
|-------------------------------|--------------------------------------------------|------------|--------|------------------------------|------------|--------|------------------------------|------------|-------|
|                               | Dexa                                             | Dexa + RTX | P      | Dexa                         | Dexa + RTX | P      | Dexa                         | Dexa + RTX | P     |
| ITT                           | 36%                                              | 63%        | 0,004  | 33%                          | 53%        | 0,019  | 25%                          | 43%        | 0,029 |
| PP                            | 39%                                              | 85%        | <0,001 | 37%                          | 77%        | <0,001 | 29%                          | 65%        | 0,002 |

Tabell 1. Behandlingsresultaten av dexametason vs. dexametason+rituximab hos nydiagnosticerade patienter med ITP.

- är en effektiv sviktbehandling hos de patienter som är dexametason-refraktära, och
- har samma relapsfrekvens som dexametason givet som monoterapi.

### "Det kommande året blir mycket spännande och vi har många utmaningar framför oss."

Personligen tycker jag inte att denna studie motiverar att vi ska ändra något i den initialbehandling vi erbjuder våra nydiagnostiserade och behandlingskrävande ITP-patienter: en intermediärdos av prednisolon med eller utan intravenöst immunoglobulin (IVIg) resulterar oftast i remissionseffekter i samma nivå som kombinationsbehandlingen (dexametason plus rituximab) i dr Zajas studie. Vidare, högdos dexametason under fyra dagar är ingen vedertagen standardbehandling vid ITP och därför en tveksam kontroll.

#### IMATINIBINTOLERANS/-RESISTENS

Efter att imatinib introducerades för ungefär tio år sedan har handläggningen och utgången för patienter med kronisk myeloisk leukemi i kronisk fas (CP-CML) förändrats i grunden. I dag kan man förvänta sig att merparten av dessa patienter kommer att uppnå en funktionell bot, dock till priset av en livslång underhållsbehandling med en hypotetisk risk för hittills oupptäckta långsiktiga bieffekter.

För de patienter som sviktat på behandling med imatinib, eller som inte tål substansen, finns i dag andra generationens tyrosinkinashämmare (TKI) tillgängliga. Dessa substanser, nilotinib (Tasigna) och dasatinib (Sprycel), kan också förändra naturlförloppet för sjukdomen hos dem som är resistent mot, eller inte tål imatinib.

- Vid årets ASCO presenterades flera intressanta KML-studier. I en studie hade imatinibresistent eller imatinib-intolerant KML-patienter i kronisk fas behandlats med nilotinib (Tasigna). Detta arbete var en multicenterstudie som presenterades av Hagop Kantarjian, MD Andersson, Houston, Texas, (abstrakt

7029). Här hade 321 med CP-CML behandlats med Tasigna 400 mg 2 gånger per dag; 70 procent av patienterna var resistent mot behandling med 600 mg imatinib/dag och 30 procent var intolerant mot imatinib.

I median hade patienterna behandlats med imatinib under 32 månader före rekryteringen till studien. Den kortaste uppföljningstiden, efter att patienterna hade påbörjat behandling med Tasigna, var 24 månader.

De viktigaste fynden var att Tasigna åstadkom ett snabbt och ihållande hematologiskt och cytogenetiskt svar hos dessa patienter. Cirka 60 procent av patienterna uppvisade ett så kallat "major cytogenetic response" (MCgR; andelen Ph-positiva metafaser <35 procent). Detta behandlingssvar var hos merparten av patienterna ihållande och 78 procent av dem som svarat behöll sitt MCgR vid 24-månadersuppföljningen.

Total överlevnad vid 24 månader var 88 procent. Säkerhetsprofilen för Tasigna förändrades inte med längre tids uppföljning. De flesta biverkningar var hanterbara; de vanligaste var hudexantem och förhöjda värden av serumlipas och bilirubin. Pleurala och perikardiella effusioner var mycket ovanliga och sågs hos mindre än en procent av patienterna.

- En snarlik studie presenterades för Sprycel, hos en liknande population av imatinibresistent och imatinibintolerant CP-CML-patienter (abstrakt 7007). Effektmässigt är båda substanserna förvånansvärt likvärdiga vad gäller hematologiska, cytogenetiska och molekylära svar. Däremot skiljer sig biverkningsprofilerna åt och det så kallade pleuropulmonella effusionssyndromet ses hos drygt 10 procent av Sprycelbehandlade patienter; den fördelaktigaste doseringen av Sprycel, effekt- och biverkningsmässigt vid CP-CML är 100 mg en gång per dag.

#### EFFEKTIVA OCH SÄKRA VAL

Dessa studier är viktiga och visar att andra generationens TKI, Tasigna och Sprycel, är effektiva och säkra val hos CP-CML-patienter som är imatinibintoleranta. Studierna visar också att patienter

FIGUR 1 – RESULTAT AV IMATINIB I TIDIG CP-CML – IRIS-STUDIEN

- 332 (60 procent) patienter på imatinib studeras
- IRIS-studiens sjuårsdata:
  - CCyR 87 %
  - Event-free survival 81 %
  - Transformation-free survival 93 %
  - om MMR efter 12 må: 100%
  - om CCyR, ingen MMR: 98 %
    - överlevnad 86 % (94 % CML-related)
- Annual rate of transformation: 1,5 %, 2,8 %, 1,6 %, 0,9 %, 0,6 %, 0 % and 0,4 %

O'Brien et al.: Blood 2008; abstr# 186

En sammanfattning av IRIS-studiens sjuårsdata. I denna studie jämfördes imatinib med IFN/ara-c hos nydiagnostiserade CP-CML-patienter. På grund av slående skillnader i effekt avbröt säkerhetskommittén randomiseringen och studien fortsatte som en observationsstudie. Källa: O'Brien et al.: Blood 2008; abstrakt 186



# Retacrit® är ett nytt erythropoietin läkemedel

## – Hospiras första biosimilar



retacrit  
epoetin zeta

Retacrit är ett rekombinant humant erythropoietin läkemedel.

### Sortiment

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

### Indikationer

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

För ytterligare information se: [www.fass.se](http://www.fass.se)

FIGUR 2 – FREKVENNS AV IMATINIBRESISTENS OCH IMATINIBINTOLERANS I FYRA STUDIER

| Kategori    | Studie       | % bortfall (efter X år) |
|-------------|--------------|-------------------------|
| händelser*  | IRIS         | ~19 % (7)               |
|             | de Lavallade | 19 % (5)                |
| inget svar† | Alvarado     | 6–23 %                  |
|             | Marin        | 17–34 %                 |
| intolerans  | IRIS         | 8 %†                    |
|             | de Lavallade | 3 %                     |

\* Inget CHR, inget MCyR, omvandling till AP/BP, död

† 50–70 procent överlappning med händelser

‡ avbruten studie av säkerhetsskäl

O'Brien et al.: Blood 2008;112: abst# 186; de Lavallade et al. JCO 2008;26: 3358–63  
Alvarado et al. Cancer 2009 (in press) Marin et al. Blood 2008; 112:4437–44

Figur 2. Frekvensen av imatinibresistens och imatinib-intolerans som rapporterats i fyra studier av imatinib vid nydiagnosticerad CP-CML.

Källa: O'Brien et al.: Blood 2008;112: abst# 186; de Lavallade et al. JCO 2008;26: 3358–63

Alvarado et al. Cancer 2009 (in press) Marin et al. Blood 2008; 112:4437–44

som uppvisar en imatinibresistens tillhör en högriskgrupp av CP-CML; ett tillfredsställande cytogenetiskt svar med andra generationens TKI ses hos endast 50 procent av dylika patienter och en fjärdedel av de som svarat cytogenetiskt förlorar svaret inom två år efter behandlingsstart.

Detta innebär att imatinibresistenta CP-CML-patienter ska följas och monitoreras noggrant när behandling med andra generationens TKI har inletts och en allogen stamcellstransplantation ska övervägas hos dem som inte uppvisar ett adekvat behandlingssvar inom 3–6 månader.

- En studie om Tasigna hos nydiagnosticerade CP-CML-patienter presenterades av Giovanni Martinelli, Bologna, Italien (abstrakt 7074). Arbetet utgick från GIMEMA-gruppen. Det var en öppen icke-randomiserad fas II-studie. Sjuttiofyra patienter med nydiagnostiserad CP-CML rekryterades mellan juni 2007 och februari 2008. Patienterna hade behandlats med nilotinib 400 mg 2 gånger per dag. Alla patienter hade följts i 6 månader och 44 procent i 12 månader.

Ett komplett cytogenetiskt svar (CCgR), det absolut viktigaste behandlingsmålet som är kopplat till en mycket låg risk för sjukdomsprogression, sågs

hos 78 procent redan efter 3 månader och 96 procent vid 6 månader.

Ett så kallat "major molecular response" (en minskning av bcr/abl-transkriptnivån med mer än 3 log10), en an-

nan surrogatmarkör kopplad till låg risk för sjukdomsprogression, sågs hos 59 procent vid 3 månader och 74 procent vid 6 månader. Biverkningarna var oftast milda och hanterbara och de bestod främst av hudexantem, förhöjda lipas- och bilirubinnivåer samt myelosuppression.

Liknande resultat med både nilotinib och dasatinib hos nydiagnosticerade CP-CML-patienter har rapporterats från MD Anderson i Texas – det vill säga att patienterna uppnår en snabbare och djupare respons med andra generationens TKI. Det kommer att kräva många års uppföljning innan vi vet om dessa snabba och mer markerade cytogenetiska och molekylära responser även medför en förbättring av progressionfri och total överlevnad.

Det pågår för närvarande randomiserade prövningar där andra generationens TKI jämförs "head-to-head" med imatinib. De första resultaten från dessa studier kommer troligtvis att presenteras vid ASH senare detta år.

Sammanfattningsvis är resultaten med andra generationens TKI mycket uppmuntrande, men det krävs mera för att detronisera Glivec som första linjens behandling vid CP-CML. En möjlig

FIGUR 3 – REKOMMENDATIONER VID IMATINIBRESISTENS

- › Best way to manage resistance is to prevent it
- › Proper identification of treatment failure
- › Early intervention in case of TRUE treatment failure
  - Management of suboptimal response?
- › In case of failure, mutation studies may help:
  - T315I: no role for 2<sup>nd</sup> generation TKIs; allo SCT; new agents (HHT, "T31I inhibitors")
  - Nilotinib IC<sub>50</sub> >150nM (e.g. Y253H, E255V, F359V) → Dasatinib
  - Dasatinib IC<sub>50</sub> >3nM (e.g. F317L, V299L) → Nilotinib

J. Cortes, Educational Book 2009

Figur 3. Rekommendationer för handläggning av imatinibresistens. Det är av värde att identifiera imatinibresistenta patienter tidigt, via regelbunden monitorering av molekylärt och cytogenetiskt behandlingssvar. En mutationsanalys bör rutinmässigt genomföras vid både primär och förvärd imatinibresistens; T315I-mutationen medierar resistens mot alla tyrosinkinashämmare. Vissa P-loopsmutationer förefaller mediera en nilotinib- liksom en imatinibresistens.

Källa: J. Cortes, Educational Book 2009





# MUTANTJÄGARE SÖKES!

**IRESSA effektivare än dubbel kemoterapi i första linjen vid EGFRm+ NSCLC<sup>1</sup>**

IRESSA är mer effektivt än dubbelkemo vid behandling av EGFRm+ NSCLC.<sup>1</sup> Det är anledningen till att IRESSA godkänns direkt i första linjen.

I registreringsstudien var PFS 9,5 månader för patienter på IRESSA, mot 6,3 månader med dubbelkemo.<sup>2</sup> IRESSA innebär alltså en förbättring av PFS med 51% för patienter med EGFRm+ NSCLC.

Omkring 15% av all NSCLC är EGFRm+.<sup>2</sup> Så bli mutantjägare. Testa dina patienter. Är du osäker på vilka tester som behövs, eller hur rutinerna ser ut på just sin klinik – kontakta oss. Vi hjälper dig gärna med mutantjakten.

Du når oss på [testa@iressa.se](mailto:testa@iressa.se)

IRESSA (gefitinib), Rx, EF. 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 de kan indirekt leda till dehydrering. Förpackning: 30 tabletter. Datum för senaste översyn av produktresumén: 2009-06-30. För mer information och aktuella priser se [www.fass.se](http://www.fass.se)

1. Mok T et al. 33rd ESMO Congress Abstract  
2. Data on File: IRESSA SMP; [www.fass.se](http://www.fass.se)

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

**IRESSA**<sup>TM</sup>  
gefitinib



FIGUR 4 – RESPONS PÅ ANDRA GENERATIONENS TKI

- › Most patients do well
- › Low probability of response: monitor closely
- › Failure if: No CHR by 3 months; no cytogenetic response by 6 months; no MCoR by 12 months
- › Approach depending of clinical setting:
  - Young, matched sibling → SCT
  - T315I → SCT, HHT, 3<sup>rd</sup> generation TKI
  - Other → Monitor closely (alternative TKI if sensitive mutation)
- › MMR at 12 months desirable but should not define failure

J. Cortes, Educational Book 2009

Figur 4. Några rekommendationer för handläggning av CP-CML-patienter som sviktat på behandling med andra generationens tyrosinkinashämmare, Tasigna och Sprycel.

Källa: J. Cortes, Educational Book 2009

framtida utveckling är att starta alla CP-CML-patienter på Glivec, och vid ett otillfredsställande behandlingsvar snabbare byta till andra generationens TKI i stället för att doshöja Glivec.

Under mötet lyssnade jag även på utbildningssymposiet "Chronic myeloid-leukemia. Where are we? Where are we going?" Dr Talpaz, Michigan Comprehensive Cancer Center, Oregon, dr Deininger, Health & Science University Cancer Institute, Portland, Oregon och dr Cortes, MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, delgav oss sina erfarenheter. Talpaz talade om imatinib och uppdaterade oss kring IRIS-studiens sjuårsdata och dessa finns sammanfattade i figur 1. Han poängterade att vid sjuårsuppföljningen i denna studie stod 60 procent av patienterna kvar på imatinib. Detta är ett bortfall som inte motsvarar den verklighet vi ser i dag. En mera rimlig siffra man kan förvänta sig är att cirka 20–25 procent av patienterna behöver ett annat behandlingsalternativ på grund av en imatinibintolerans eller en imatinibresistens (figur 2).

Deininger fortsatte med att presentera en modell för adekvat uppföljning av CP-CML-patienter under behandling med TKIs och Cortes redogjorde för vad man gör med en imatinibresistent patient och hur man ska använda andra ge-

nerationens TKI, Tasigna och Sprycel, hos dylika patienter. Dessa föredrag är sammanfattade i figur 3 och figur 4.

#### FÖLJSAMHET UNDER LUPPEN

"Drugs don't work in patients who don't take them."

Detta påstående lär ha fällt av dr C. Everett Kopp, M.D. och 13th Surgeon General of the United States. Han tjänstgjorde under president Ronald Reagan, 1982 till 1989. Lite lockad av rubriken gick jag och lyssnade på ett symposium med titeln: "Compliance and cost: bitter pills to swallow in the era of oral cancer treatment".

Dessa föredrag påminde mig om ett problem som jag inte reflekterat speciellt mycket över tidigare och som säkert skulle förtjäna en större uppmärksamhet (figur 5). Inom onkologin har detta problem inte tilldragit sig något större vetenskapligt intresse. Från andra terapiområden vet man att följsamhet är större vid akuta jämfört med kroniska sjukdomar, och efter cirka 6 månaders behandling brukar patientens följsamhet drastiskt avta.

Vi är som läkare även dåliga på att identifiera och förutsäga detta problem. Tidigare har vi i huvudsak endast haft tillgång till intravenösa cytostatika för behandling av hematologiska maligniteter. Detta har gett oss full kontroll över läkemedelsadministrationen. Även om denna metod för läkemedelstillförsel har viss variation är variabiliteten mätbar. Under senare år har allt mer av vår verksamhet polikliniserats och åtminstone

FIGUR 5 – VIKTEN AV FÖLJSAMHET INOM ONKOLOGIN

Bristande följsamhet leder till :

- › I praktiken:
  - felaktiga slutsatser om terapins effektivitet
  - byte till mindre effektiv eller mer toxisk regim på grund av upplevd bristande effektivitet
- › I kliniska försök:
  - kan leda till underskattning av läkemedlets verkan
  - upplevd underlägsenhet hos läkemedel när det jämförs med intravenös formulering
- › I politiken:
  - ökar vårdkostnaderna
  - resursslöseri

A. De Michele (chair); Presentation: "Compliance and cost: Bitter Pills in an Era of Oral Cancer Therapy"

Figur 5. Konsekvenserna av att patienten inte tar förskrivna medicin på avsett sätt.

Källa: A. De Michele (chair); Presentation: "Compliance and cost: Bitter Pills in an Era of Oral Cancer Therapy"



10 procent av cytostatikabehandlingarna inom hematologin sköts av patienterna själva i hemmet.

Denna poliklinisering av behandlingen har infört en helt annan variabilitet, det vill säga tar patienten läkemedlet? Tar patienten läkemedlet på rätt tid och i rätt dos? Med eller utan mat?

Det finns här mängder med detaljer som vi inte har information om och som kan påverka utgången av behandlingen. Ett typexempel är imatinibbehandlade KML-patienter som måste acceptera att den perorala behandlingen är kronisk

lingsutfall, både i det kliniska rutinarbetet liksom i kliniska läkemedelsstudier. Tekniskt har det utvecklats flera metoder som kan mäta följsamheten, till exempel genom att registrera bland annat datum, klockslag och intagen tablettmängd, via chippade skruvkorkar på tablettburken (MEMS, microelectronic monitoring systems).

#### RADIKALT ÄNDRAD BEHANDLING

Håller myelom på att bli en kronisk sjukdom, förenlig med decennier av aktivt liv?

## ”Dessa ’novel agents’ kommer även att påverka våra läkemedelsbudgetar.”

och måste skötas för att vara framgångsrik. Har patienten fått läkemedlet utskrivet tar vi för givet att patienten tar det på föreskrivet sätt. Om förväntat behandlingssvar uteblir, förklarar vi behandlingen ej framgångsrik.

Mestadels tolkar vi detta som en resistens mot läkemedlet. I värsta fall byter vi behandlingsstrategi och rekommenderar starkare behandling förenad med fler och allvarigare biverkningar. Att patienten inte tagit sin medicin är säkert en vanlig och underskattad resistensmekanism.

- Under sessionen refererade man till ett studie som belyst detta problem hos imatinibbehandlade patienter (Noens et al., Blood 2009). I detta arbete hade man studerat 169 CP-CML-patienter som i medel tagit imatinib under fyra år. Man följde patienternas läkemedelsföljsamhet genom tablettträkning under 90 dagar. Man fann att följsamheten var 29–202 procent (mean=90,9±20,1) av förskrivna dos.

Patienterna som uppvisade ett suboptimalt behandlingssvar hade en signifikant högre andel inte intagen medicin (23,2±23,8 procent) jämfört med de med ett optimalt svar (7,3±19,3 procent; p=0,005).

Det är angeläget att vi i detalj studerar mekanismerna bakom följsamhetsproblemet och att vi aktivt tar denna faktor med i tolkningen av ett behand-

Behandlingen av myelom har radikalt ändrats under de senaste 10 åren. De nya preparaten, så kallade ”novel agents”, proteasomhämmare och immunmodulerare, har medfört en förlängd progressionsfri och total överlevnad och gett oss en bättre förståelse för sjukdomens biologi. Under årets möte skedde en uppdatering av de senaste rönen för nya preparat, både som induktionbehandlingen och underhållsbehandlingen av myelom, vid en undervisningssession med titeln: *”Therapeutic options for multiple myeloma: transplant versus nontransplant”*.

Av vad som presenterades framgick det klart att:

- melfalan och prednisolon plus ett nytt preparat, endera talidomid eller bortezomib, är en överlägsen behandling för äldre patienter med nydiagnosticerad myelomsjukdom,

- immunmodulerande regimer som innehåller multipla pulser av högdosdexametason ger högre toxicitet utan att förbättra antimyelomeffekten,

- autolog stamcellstransplantation kvarstår som standardbehandling för yngre (<65 år) myelompatienter utan njursvikt,

- talidomid givet som underhållsbehandling efter en autolog stamcellstransplantation förbättrar frekvensen CR/VGPR, PFS och OS,

- bortezomib plus dexametason ökar

frekvensen CR/VGPR, både före och efter en autolog stamcellstransplantation,

- allogen stamcellstransplantation med reducerad konditionering ska inte erbjudas ”good risk”-patienter, och hos övriga patienter bör proceduren helst ske inom ramen för en klinisk prövning,

- myelombehandlingen kan individualiseras, baserat på en biologisk riskprofilering som föreslagits av Mayokliniken ([www.msmart.org](http://www.msmart.org); Stratification for Myeloma And Risk-adepted Therapy);

- högriskmyelom definieras av t(4;14), t(14;16), del(17p) eller ett högt plasma-cellslabeling-index,

- hematopoietiska stamceller bör samlas hos alla patienter som lämpar sig för en transplantation, men de behöver inte alltid användas upfront utan i vissa fall först vid relaps,

- bortezomib verkar neutralisera en prognostiskt ofördelaktig cytogenetik och det har en bra säkerhetsprofil även vid nedsatt njurfunktion, och

- lenalidomid kombinerat med lågdosdexametason minskar tidig mortalitet hos äldre myelompatienter.

- Under mötet presenterades ett flertal fas I- och fas II-studier för nya läkemedel med myelomeffekt, bland annat andra generationens proteasomhämmare, med kanske lägre neurotoxicitet (abstrakter 8504, 8505, 8541, 8537), p53 stabiliserare (abstrakt 8601), farnesyltransferashämmare (abstrakt 8597), HSP90-blockerare (abstrakt 8503) och histondeacetylshämmare (abstrakter 8685, 8542).

Det presenterades även resultat där både två och tre nya preparat använts up-front hos nydiagnosticerade myelompatienter (abstrakter 8517, 8518). I båda dessa arbeten adderades pegylerat liposomalt doxorubicin (doxil) till revlimid/bortezomib/ dexametason, respektive revlimid/dexametason. För båda kombinationerna kunde man registrera höga frekvenser CR/VGPR, men myelosuppression var ett problem.

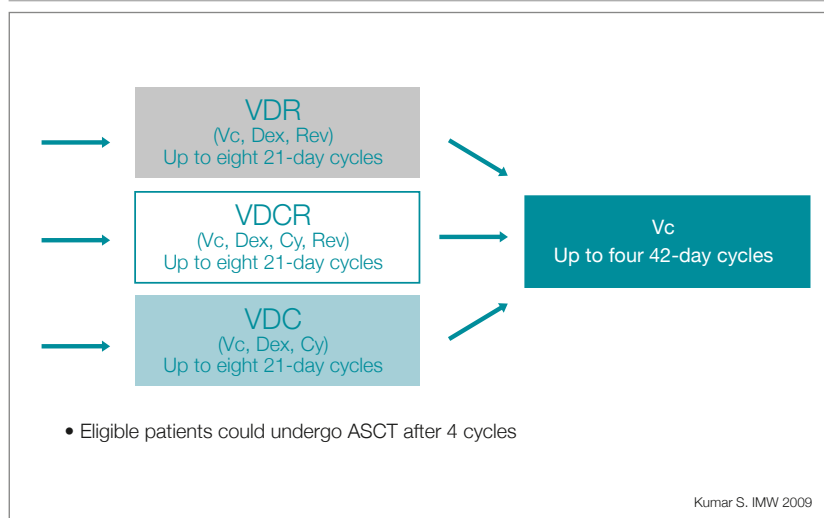
- I en interimanalys av resultaten från en studie av nydiagnosticerade äldre patienter med myelom fann man att tilllägg av talidomid till en standardbehandling bestående av bortezomib, melfalan och prednisolon (VMP) ännu inte medfört någon signifikant förlängning av progressionsfri eller total överlevnad (abstrakt 8515).

Däremot visade studien att bortezomib givet en gång per vecka var förenat med en signifikant lägre frekvens av perifer neuropati. I denna fas III-studie, som presenterades av Palumbo, Torino, Italien, vid söndagens muntliga föredrag, hade 511 patienter över 65 år randomiserats till behandling med VMP plus talidomid (nio femmveckors cykler: bortezomib 1,3 mg/kvadratmeter dag 1, 8, 15, 22; melfalan 9 mg/kvadratmeter dag 1–4, prednisolon 60 mg/kvadratmeter dag 1–4 och talidomid 50 mg dag 1–35 eller VMP.

Primär endpoint var progressionsfri överlevnad. Vid treårsuppföljningen var progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS) inte signifikant skiljda åt. PFS var 71 procent i VMPT-gruppen och 56 procent i VMP-gruppen ( $p=0,13$ ); OS var 90 procent i VMPT-gruppen och 89 procent i VMP-gruppen ( $p=0,81$ ). Däremot såg man signifikant fler kompletta remissioner: 21 procent för VMP och 35 procent för VMPT ( $p<0,0001$ ).

De båda behandlingsarmarna hade samma frekvens av grad 3 och 4 hematologiska biverkningar, främst neutropeni och trombocytopeni. Neutropeni

FIGUR 6 – UTVECKLINGSSTUDIE



Figur 6. Denna studie leds av Vincent Rajkumar vid Mayo Clinic. Studiens primära mål är att utveckla myelombehandlingen genom att kombinera flera nya preparat med förhoppningen att få fler CR/VGPR. Andra mål i studien är TTF, OS och toxicitet. Man planerar att inkludera cirka 100 patienter i studien

sågs hos 25 procent av patienterna i båda grupperna. Trombocytopeni sågs hos 15–20 procent. Talidomid verkar inte addera ytterligare hematologisk toxicitet, men däremot var det förenat med fler infektioner, trötthet, trombosor och kardiella händelser.

Vincent Rajkumar, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, diskuterade denna studie och han drog slutsatsen att bortezomib givet en gång per vecka har samma antimyelomeffekt men ger lägre frekvens neuropatier jämfört med bortezomib givet två gånger per vecka. Han jämförde med resultaten i VISTA-studien (velcade as initial standard therapy in multiple myeloma). Grad 3- och 4-neuropatier gick ner från 18 procent för bortezomib givet två gånger per vecka till bara 2 procent för bortezomib givet en gång per vecka.

Alldeles mot slutet sa dr Rajkumar att han kommer att gå över till att ge bortezomib en gång per vecka till äldre patienter.

#### SPÄNNANDE KOMMANDE ÅR

Jag undrar vad som hänt till nästa års ASCO. Det kommande året blir mycket spännande och vi har många utmaningar framför oss. Bland annat måste vi dissekera fram hur alla nya läkemedel ska inkorporeras i behandlingsarsenalen. Figur 6 exemplifierar en multi-drug-myelomstudie som nu rekryterar patienter, den så kallade "Evolution study". Dessa "novel agents" kommer även att påverka våra läkemedelsbudgetar. Därför måste man öppet diskutera finansieringsfrågan och komma fram till en lösning som är acceptabel för både patienter och vårdgivaren.

#### FÖRKORTNINGAR

- OS: overall survival
- PFS: progression free survival
- CR: complete remission
- VGPR: very good partial remission
- TTF: time to treatment failure

HANS WADENVIK, PROFESSOR, ÖVERLÄKARE, HEMATOLOGISEKTIONEN, SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, GÖTEBORG

# MED EN RESORIBLETT FRÅN OLIDLIG SMÄRTA TILL EFFEKTIV SMÄRTLINDRING

SNABB ABSORPTION,<sup>1</sup>  
KORTVARIG EFFEKT<sup>2</sup>



NYHET FÖR GENOMBROTTS SMÄRTA VID CANCER  
**Abstral**  
SUBLINGUAL FENTANYL RESORIBLETT

Löses upp på några sekunder<sup>3</sup>

## NYHET! Nu också startförpackningar för de lägsta styrkorna

### Abstral® Förkortad förskrivningsinformation

**Produktbeskrivning:** Abstral® (resoriblett, sublingual) 100 mikrogram fentanyl, 200 mikrogram fentanyl, 300 mikrogram fentanyl, 400 mikrogram fentanyl, 600 mikrogram fentanyl och 800 mikrogram fentanyl

### N02AB03



**Indikationer:** Behandling av genombrotts smärta hos patienter som redan behandlas med opioider som underhållsbehandling vid långvarig cancersmärta.

**Dosering:** Abstral skall endast administreras till patienter som betraktas som toleranta mot den opioidbehandling de får mot sin ihållande cancersmärta. Abstral sublinguala resoribletter skall administreras direkt under tungan och skall lösas upp helt och hållet utan att sväljas eller tuggas.

Initialt bör en Abstral-dos på 100 mikrogram användas, och därefter titreras upp efter behov med de olika tillgängliga dosstyrkorna. Patienterna skall övervakas noggrant tills en optimal dos erhålls, d.v.s. en dos som ger adekvat analgesi med acceptabla biverkningar för varje episod av genombrotts smärta.

När optimal dos har fastställts, eventuellt omfattande mer än en tablett, skall patienten underhållsbehandlas med denna dos, dock begränsad till maximalt fyra doseringstillfällen med Abstral per dag.

Användning till äldre samt speciella patientgrupper: Dostitreringen måste ske med särskild omsorg vid behandling av äldre samt patienter med nedsatt njur- och leverfunktion.

**Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Abstral är kontraindicerat till opioidnaiva patienter på grund av risken för livshotande andningsdepression. Uttalad andningsdepression eller grava obstruktiva lungsjukdomar.

Samtidig administrering av MAO-hämmare eller inom 14 dagar efter utsättande av MAO-hämmare.

Samtidig användning av blandade agonister/antagonister. Patienter under 18 år.

**Varningar och försiktighet:** Innan behandling med Abstral påbörjas är det viktigt att den behandling med långverkande opioid som patienten får för att kontrollera den ihållande smärtan har stabiliserats.

Efter upprepad administrering av opioider kan beroende utvecklas. Liksom med alla opioider finns det en risk för kliniskt signifikant andningsdepression associerad med användning av Abstral. Särskild försiktighet bör iaktas under dositering av Abstral hos patienter med kronisk obstruktiv lungsjukdom eller andra medicinska tillstånd som predisponerar för andningsdepression. Abstral skall endast administreras med yttersta försiktighet till patienter som kan vara särskilt utsatta för intrakraniella effekter av hyperkapni. Hos patienter med huvudskador kan det kliniska förloppet maskeras vid användning av opioider. Försiktighet bör iaktas vid behandling av patienter med bradyarytmi, hypovolemi hypotension, munsår eller mukositt.

**Interaktioner:** Fentanyl metaboliseras av CYP3A4. Läkemedel som hämmar CYP3A4-aktivitet, som makrolidantibiotika (t.ex. erytromycin), antimykotika av azoltyp (t.ex. ketokonazol, itraconazol) eller vissa proteashämmare (t.ex. ritonavir) kan öka biotillgängligheten för fentanyl genom att minska dess systemiska clearance, och därigenom potentiellt förstärka eller förlänga opioideffekterna. Det är även känt att grapefruktjuice hämmar CYP3A4. Fentanyl bör därför ges med försiktighet om det administreras samtidigt med

CYP3A4-hämmare. Samtidig användning av andra CNS-depressiva medel, såsom andra morfinderivat (analgetika och hostdämpande), narkosmedel, skelettmuskelrelaxerande medel, sederande antidepressiva, sederande H1-antihistaminer, barbiturater, anxiolytika (d.v.s. bensodiazepiner), hypnotika, antipsykotika, klonidin och närbesläktade substanser kan framkalla en ökning av de CNS-deprimerande effekterna. Andningsdepression, hypotension och djup sedering kan uppträda.

Alkohol potentierar den sederande effekten hos morfinbaserade analgetika; därför rekommenderas ej samtidig administrering av alkoholhaltiga drycker eller läkemedel och Abstral.

**Graviditet:** Säkerheten hos fentanyl vid användning under graviditet har ej fastställts. Fentanyl skall endast användas under graviditet i de fall det är absolut nödvändigt.

Fentanyl bör ej användas under värkarbete och förlossning (inklusive kejsarsnitt), eftersom fentanyl passerar över placenta och kan orsaka andningsdepression hos fostret eller det nyfödda barnet.

**Amning:** Fentanyl utsöndras i bröstmjölk och bör endast användas till ammande kvinnor om nyttan tydligt uppväger de potentiella riskerna för både moder och barn.

**Trafik:** Fentanyl kan nedsätta den mentala eller fysiska förmågan att utföra potentiellt farliga uppgifter som att framföra fordon eller använda maskiner. Patienter bör avrådas från att framföra fordon eller använda maskiner om de drabbas av yrsel eller dåsigheit eller upplever dubbelseende eller dimsyn medan de tar Abstral.

**Biverkningar:** De biverkningar som är typiska för opioider kan förväntas med Abstral. De allvarligaste biverkningarna är andningsdepression, hypotension och chock. Övriga mycket vanliga rapporterade biverkningar innefattar: illamående, kräkningar, förstoppning, huvudvärk, somnolens/trötthet och yrsel. Se SPC-text för detaljer om dessa och andra biverkningar.

### Förpackningar

Resoriblett, sublingual 100 mikrogram, 10 st och 30 st i blister  
Resoriblett, sublingual 200 mikrogram, 10 st och 30 st i blister  
Resoriblett, sublingual 300 mikrogram, 30 st i blister  
Resoriblett, sublingual 400 mikrogram, 30 st i blister  
Resoriblett, sublingual 600 mikrogram, 30 st i blister  
Resoriblett, sublingual 800 mikrogram, 30 st i blister

För ytterligare information se: [www.fass.se](http://www.fass.se)

### Referenser

1. Data on file – Study SuF-002.
2. Lennernäs B *et al.* Br J Clin Pharmacol 2005; **59**(2): 249-253.
3. Bredenberg S *et al.* Eur J Pharm Sci 2003; **20**: 327-334.

Datum för sammanställning: Maj 2009

### NYHET

Resoribletter i styrkorna 100 och 200 mikrogram tillhandahålls nu också i förpackning om 10 st i blister vilket underlättar upptitreringen.

ProStrakan AB  
Geijersgatan 2, 216 18 Malmö  
Tel: 040-15 45 70

ProStrakan  
[www.prostrakan.se](http://www.prostrakan.se)





Kjell Öberg, Professor, Kliniken för onkologisk endokrinologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Ur Novartis "Snabbrapport från svenska specialister ASCO 2009"

## Neuroendokrina tumörer TERAPILAND- SKAPET HÅLLER PÅ ATT FÖRÄNDRAS

Neuroendokrina tumörer har vanligen varit ganska styvmoderligt behandlade på tidigare ASCO-möten. Vid årets möte redovisades emellertid resultat från den så kallade PROMID-studien som väckte stor uppmärksamhet bland onkologer som är intresserade av detta fält.

Neuroendokrina tumörer visar en ökad incidens och prevalens världen över. För närvarande är prevalensen beräknad till 35 fall per 100 000. Det gör att neuroendokrina tumörer är den näst vanligaste tumörformen i gastrointestinalkanalen efter kolorektal cancer. Trots att tumörformen blir allt vanligare förekommer den endast i fyra abstrakter vid årets ASCO.

Den mest uppmärksammade presentationen var den så kallade PROMID-studien. PROMID står för placebokontrollerad, dubbelblind, prospektiv, randomiserad studie av effekten av octreotid LAR för kontroll av tumörväxt hos patienter med metastaserande, neuroendokrin tunntarmstumör.

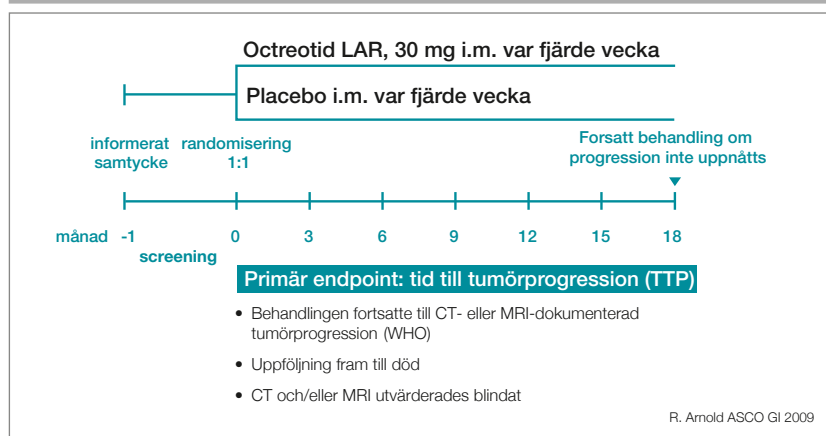
- Abstraktet fick en muntlig presentation av professor Rudolf Arnold, Marburg, Tyskland (abstrakt 4508). Octreotid används för närvarande för kontroll av kliniska symtom relaterat till hormonöverproduktion hos neuroendokrina tumörer. PROMID är den första randomiserade studien där man jämför octreotid LAR, 30 mg, med placebo i en grupp lågprolifererande tunntarmscarcinoider (figur 1).

Studien visar att tid till progression fördubblades, från 6 till 15 månader, genom att ge patienterna octreotid LAR jämfört med placebo (figur 2). Effekten var mest påtaglig hos patienter med låg tumörbörda, mindre än 10 procent levermetastaser, och borttagen primärtumör. Vidare var det ingen skillnad mellan patienter med funktionella tumörer, det vill säga med symptom relaterat till hormonproduktion, eller så kallade icke-funktionella tumörer utan hormonella symptom. Professor Arnold avslutade med att säga att han anser att octreotid LAR är standardbehandling för patienter med tunntarmscarcinoid.

I den efterföljande diskussionen tonades detta ner av professor James Yao, som framställde behandlingen som ett bra alternativ för metastaserande tunntarmscarcinoider. Studien har dock fått till följd att National Comprehensive Cancer Network (NCCN), USA, har gjort om sina riktlinjer och att de nu anger att octreotid är förstahandsval till samtliga patienter med tunntarmscarcinoid – såväl funktionella som icke funktionella tumörer.

## PROMID-STUDIEN, UPPLÄGG

FIGUR 1



Figur 1. PROMID-studien är den första randomiserade studien där man jämför octreotid LAR, 30 mg med placebo, i en grupp av lågprolifererande tunntarmscarcinoider.

Källa: R. Arnold ASCO GI 2009

Det europeiska nätverket ENETS har fortfarande inte tagit ställning, men sannolikt kommer frågan upp vid ett möte till hösten när även de europeiska riktlinjerna ska uppgraderas. Hur som helst har denna studie ritat om behandlingslandskapet för patienter med lågprolifererande tunntarmscarcinoider såtillvida att man nu även kan behandla patienter med icke-funktionella tumörer med octreotid.

Detta har även tidigare skett utan myndigheters godkännande och det har funnits rapporter som visat på en antitumoral effekt, men dessa studier har inte varit prospektiva och randomiserade.

### INTRAVENÖST NTX-010-VIRUS

- En annan intressant studie presenterades i en poster med titeln "A phase-I study of intravenous Seneca Valley virus (NTX-010) a replication competent oncolytic virus in patients with neuroendo-

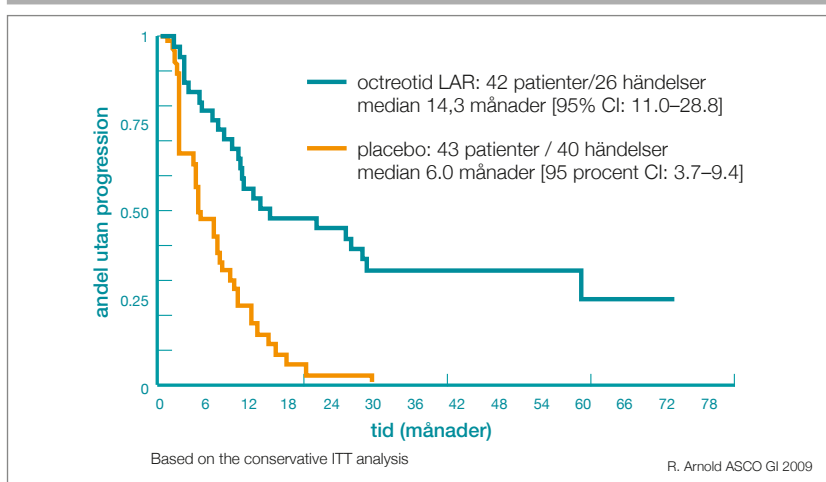
crine cancers", av C M Rudin och medarbetare från Johns Hopkins University, Baltimore (abstrakt 4629). NTX-010 är ett naturligt förekommande pikornavirus med potent och selektiv aktivitet för humana neuroendokrina tumörer, inkluderande småcellig neuroendokrin cancer och carcinoid. Viruset utlöser snabb cytolys in vitro och in vitro djurmodeller. I en fas I-studie som inkluderade 30 patienter som tidigare varit tungt behandlade gav man NTX-010 intravenöst i doser om 107 vp/kg till 1 011 vp/kg (vp=virus particles). En progressionsfri överlevnad på 1,2 månader och en median total överlevnad på 4,1 månader erhöles för patienter med småcellig neuroendokrin cancer.

Carcinoidpatienterna hade bättre resultat, med en progressionsfri överlevnad på 5,4 månader (95 procent CI 3,6) och median total överlevnad har ännu inte

**"Neuroendokrina tumörer är den näst vanligaste tumörformen i gastrointestinalkanalen efter kolorektal cancer."**

## PROMID-STUDIEN, RESULTAT

FIGUR 2



Figur 2. Tid till progression (TTP) fördubblades, från 6 till 15 månader, genom att ge patienterna octreotid LAR jämfört med placebo.

Källa: R. Arnold ASCO GI 2009

uppnåts. Patienter med den högsta terapidosen, 1 011 vp/kg, följs fortfarande och slutresultatet har inte erhållits. Huvudsakligen skedde förbättringar i carcinoidsyndromet med sjunkande urin-5HIAA. Minor responses (MR) sågs på CT, och hos en patient ett signifikant svar på PET/CT, med mer än 50 procent minskning i SUV. Inga signifikanta biverkningar rapporterades. Vissa patienter utvecklade antivirala antikroppar. Fas II-studier är nu under utvecklande.

- Tumörriktad strålbehandling, så kallad PRRT (peptide receptor radiotherapy), har utvecklats framför allt i Europa och är inte tillgängligt i USA. Ett abstrakt på temat fanns på årets ASCO-möte (abstrakt 4594). Denna studie från

Royal Free i London rapporterade om effekt av <sup>90</sup>Yttrium-DOTA-octreotat för behandling av avancerad neuroendokrin tumör.

Totalt inkluderas 89 patienter i studien. Alla patienter hade visat tecken på tumörprogress före terapistart. Alla patienter hade positivt upptag på somatostatinreceptor-scintigrafi eller <sup>68</sup>Gallium-octreotid PET-scan. Sextio-fyra patienter erhöll tre cykler och 25 patienter erhöll två cykler av <sup>90</sup>Yttrium-Tyr3-DOTA-octreotat. Femtio av åt-

lad till DOTA-octreotat, har gett högre responssiffror i flera europeiska studier, bland annat Kwekkeboom et al år 2008, med svarsfrekvens på upp till 40 procent och stabiliserande sjukdom 45 procent. Därför förefaller resultaten av denna studie inte vara särskilt uppseendeväckande eller imponerande och <sup>90</sup>Yttrium ger sannolikt en större benmärgstoxicitet än <sup>177</sup>Lutetium.

### GALLIUMISOTOP OCH PET/CT

Det sista abstraktet (4599) hade titeln

och paragangliom hos 1 patient. Retrospektiv analys av CT-undersökningar kunde endast konfirmera primärtumören hos 20 procent av patienterna. Författarna drog slutsatsen att <sup>68</sup>Gallium-DOTANOC också är överlägsen <sup>111</sup>Indium-octreoscan som bara hade 17 procent i detektion av ovanstående primärtumörer. Denna nya spårsubstans kommer att spela en stor roll i den framtida diagnostiken av okända primära neuroendokrina tumörer (CUP-NET). Det är ingen tvekan om att de båda radioaktiva liganderna <sup>68</sup>Gallium-DOTATOC och <sup>68</sup>Gallium-DOTANOC kommer att få en ökad betydelse i diagnostik och lokalisation av neuroendokrina tumörer.

Införandet av dessa båda spårsubstanter kommer att ersätta <sup>111</sup>Indium-octreoscan som har varit standard i mer än 15 år. Fördelen med <sup>68</sup>Gallium-PET är att känsligheten är högre och att patienten kan få fullständig undersökning gjord på några timmar i stället för att komma åter efter 4, 12 och 24 timmar. Kostnaden kommer sannolikt också att bli lägre för denna undersökningsmetod.

Sammantaget kan sägas att de mest intressanta resultaten beträffande neuroendokrina tumörer från årets ASCO var den så kallade PROMID-studien, men också studien med onkolytiska virus som kan visa sig särskilt värdefull för patienter med avancerad metastasering till levern. Eftersom neuroendokrina tumörer är den näst vanligaste gastrointestinala tumörsjukdomen borde framtida ASCO-möten kunna innehålla fler abstrakt, men tyvärr presenteras oftast nya studier på ASCO-GI som hålls i januari varje år.

**”De mest intressanta resultaten beträffande neuroendokrina tumörer från årets ASCO var den så kallade PROMID-studien.”**

tionio patienter (66 procent) hade ett symtomatiskt svar. RECIST-kriterier visade stabil sjukdom (SD) hos 56 procent av patienterna, 8 procent hade partiell respons och 35 procent fortsatte att progrediera.

Durationen av svaret var median 17,2 månader. Främsta biverkningarna var benmärgstoxicitet, WHO grad 2, hos 16,8 procent. Fyra patienter utvecklade nedsatt njurfunktion, WHO grad 2. Författarna drar slutsatsen att behandlingen är säker och har gett lovande resultat.

Man bör dock påpeka att en annan radioaktiv substans, <sup>177</sup>Lutetium kopp-

”Detection of unknown primary neuroendocrine tumor (CUP-NET) using <sup>68</sup>Ga-DOTANOC receptor PET/CT” av Hörs och medarbetare, Bad-Berka i Tyskland. I denna studie inkluderades 59 patienter med dokumenterad neuroendokrin tumör men med okänd primärlokalisering. PET/CT utfördes efter injektion av 100 MBq av <sup>68</sup>Gallium-DOTANOC.

Samtliga patienter har tidigare genomgått standardiserad utredning med CT, ultraljud och MR. Hos 59 procent av patienterna kunde spårsubstansen lokalisera primärtumören. Ilium/jejunum hos 14, pankreas 16, rektum 2, lungor 2

KJELL ÖBERG, PROFESSOR, KLINIKEN FÖR ONKOLOGISK ENDOKRINOLOGI, AKADEMISKA SJUKHUSET, UPPSALA



**EMEND ingår från och med  
19 december 2008  
i läkemedelsförmånerna**

**För patienter med högemetogen  
cisplatinbaserad cytostatikabehandling eller  
medelemetogen cytostatikabehandling**

**EMEND<sup>®</sup>**  
(aprepitant, MSD)

**Den Första och Enda Neurokinin-1 (NK1) Receptor Antagonisten**

Förebygger akut och fördröjt cytostatikainducerat illamående och kräkningar  
EMEND ges som en del av kombinationsterapi\*  
1 gång dagligen i 3 dagar

**FÖRSKRIV EMEND DAG 1, CYKEL 1**

\*Inkluderande en kortikosteroid och en 5HT3-antagonist

EMEND (aprepitant) Antiemetikum efter kemoterapi – substans P-antagonist (Rx; F; SPC 2008-11-11) hård kapsel 80 mg, 125 mg, 80 mg + 125 mg. Indikationer: Profylax mot tidigt och sent illamående och kräkningar vid högemetogen cisplatinbaserad cytostatikabehandling vid cancer hos vuxna. Profylax mot illamående och kräkningar i samband med måttligt emetogen cytostatikabehandling vid cancer hos vuxna. EMEND ges som en del av kombinationsterapi. Kontraindikationer: Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot ingående hjälpämnen. EMEND skall ej administreras samtidigt med pimozid, terfenadin, astemizol eller cisaprid. Aprepitants hämning av cytokrom P450 isoenzym 3A4 (CYP 3A4) kan resultera i förhöjda plasmakoncentrationer av dessa läkemedel, vilket eventuellt kan orsaka livshotande reaktioner. Graviditet och Amning: (B:2 och IVa) EMEND skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt. De potentiella effekterna på reproduktion av förändringar av neurokininregleringen är okänd. Det är ej känt om aprepitant utsöndras i modersmjölken hos människor. Amning rekommenderas därför inte under behandling med EMEND. Vid förskrivning och för aktuell information om villkor i förmånssystemet, förpackningar och priser se [www.fass.se](http://www.fass.se).

EMEND är ett registrerat varumärke av Merck & Co., Inc. Whitehouse station, NJ, USA. MSD, Box 7125, 192 07 SOLLENTUNA.

# ANEMI VANLIGT VID CANCER

Anemi är ett mycket vanligt hälsoproblem vid cancer. Den orsakas både av cancersjukdomen, den behandling som ges och av komplikationer som till exempel blödning och hemolys. Anemi leder till avsevärd funktionsnedsättning och nedsatt livskvalitet, och utredning och behandling är angeläget och skall inte vara annorlunda än hos övriga patienter, skriver docent **Herman Nilsson-Ehle** som refererar de aktuella rönen vid EORTC:s seminarium "Anemia and cancer therapy" i Wien i mars i år.

**A**nemi innebär försämrad fysisk och psykisk funktion och livskvalitet. Anemi innebär dessutom hälsorisker (som fallolyckor, hjärt-kärlpåverkan, med mera) och är också ofta ett hinder för optimal cancerbehandling. Den kliniska betydelsen av anemi är därför betydande både vad gäller orsaker och effekter. Under en EORTC-kurs (European organisation for research and treatment of cancer) redovisade en grupp internationellt kända forskare det aktuella kunskapsläget ur ett närmast heltäckande perspektiv.

Professor Heinz Ludwig, Wilhelminenspital, Wien, redovisade data från ECAS-studien från 2001–2002<sup>1</sup>, en epidemiologisk studie med mer än 15 000 cancerpatienter i 24 länder. Vid diagnos hade 39 procent anemi definierat som ett Hb-värde under 120 g/l, 10 procent hade under 100 g/l. Högst anemiprevalens

(cirka 50 procent) förelåg vid leukemi, lymfom, myelom och gynekologisk cancer.

Av dem som inte hade anemi vid diagnos utvecklade 54 procent anemi senare. Risken att utveckla anemi korrelerade bland annat till ingångs-Hb, tumörtyp och lokalisation, behandling med platinol, kön (ökad risk för kvinnor), ålder över 70 år och lågt BMI.

Hb korrelerade till fysisk funktion enligt WHO performance status; gravt nedsatt funktion fanns hos 3 procent av patienterna med Hb över 120 men hos 33 procent med Hb under 80.

Endast 40 procent av patienterna erhöll adekvat anemibehandling; 6,5 procent fick järn (medel-Hb vid behandlingsstart 111 g/l), 15 procent blev transfunderade (medel-Hb 81 g/l), 17,4 procent fick erytropoetin (EPO, medel-Hb 99 g/l).

I en senare studie, Anemia of cancer therapy (ACT)<sup>2,3</sup> med över 2 000 deltagare fick mer än 60 procent av patienterna EPO, 32 procent fick transfusioner och 37 procent järn. Beslutsgränsen för EPO-behandling ökade från Hb 94 till Hb 103, beslutsgränsen för transfusion var densamma, Hb 82. Hb ökade signifikant med 13,4 g/l under tio veckor. Andelen transfunderade och järnbehandlade (både peroralt och intravenöst) minskade under studien.

## ANEMIN ÄR MULTIFAKTORIELL

Betydelsen av tumorsjukdomen och dess behandling för anemi diskuterades av professor Carsten Bokemeyer, Hamburgs Universitet. Anemi vid cancersjukdom kan bero på alla tänkbara orsaker, som dessutom ofta föreligger samtidigt: blödning, operativa ingrepp, benmärgshämning (blodcancersjukdom, cancermetastaser, cytostatika- och strålbehandling, inflammation), B12-, järn- eller folsyrebrist, njursvikt (nedsatt EPO-bildning), förkortad överlevnad av röda blodkroppar (hemolys, hypersplenism, mjältförstoring, hemofagocytos).

Inflammationsanemi (anemia of chronic disease, "sekundäranemi") leder till nedsatt järnresorption, defekt järnutnyttjande, relativ EPO-brist och inte sällan kortare överlevnad av röda blodkroppar. Enbart strålbehandling ger inte så

stora anemiproblem men i kombination med cytostatika ökar risken markant. De flesta cytostatika hämmar benmärgen, några är dessutom njurtoxiska (platinolgruppen), vilket ger nedsatt erythropoietinproduktion, andra ökar risken för hemolys (fludarabin).

Anemisymptom påverkas, inte oväntat, av patientens ålder och andra sjukdomar liksom av cancersjukdomens aktivitet och organpåverkan samt av behandlingen (benmärgshämning, infektioner, hjärtlungpåverkan). Symptomen kan drabba flera organsystem: CNS (uttalad trötthet, fatigue, yrsel, depression, nedsatt kognition), magtarmkanal (apetitlöshet, illamående), hjärtlungfunktion (dyspné, hjärklappning, hjärtsvikt, angina) immunsystemet (nedsatt makrofag- och T-cellsfunktion), urogenitalt (menscykel, libido, potens). CNS-symptomen är inte alltid korrelerade till anemigrad och förbättras ofta tydligt av EPO-behandling, vilket kan bero på EPO-receptorer i CNS<sup>4</sup>.

Målen med anemibehandling vid cancer är inte bara att höja Hb och minska transfusionsbehovet. Resultaten av cancerbehandling bedöms i bästa fall såväl objektivt (remissionsfrekvenser, femårsöverlevnad, toxicitet och komplikationer) som ur patientens perspektiv (hälsotillstånd, livskvalitet). Anemibehandling med EPO bör likaledes bedömas objektivt (ökat Hb, minskat transfusionsbehov) men också ur patientens perspektiv (funktion, livskvalitet). Precis som med laboratoriemetoder finns validerade instrument för detta och jämförelser med referenspopulationer utan cancer är möjliga<sup>5</sup>.

#### LIVSKVALITET MÄTS AV PATIENTEN

Ett bekymmer med livskvalitetsstudier är emellertid avsaknaden av gemensamma definitioner och mätmetoder<sup>6</sup>. Det finns speciella frågeformulär för canceranemi som innehåller både funktionsskalor och symptomskalor. På grund av avsaknaden av standardisering mellan olika instrument är det i princip omöjligt att göra metaanalyser av data samlade från olika studier, vilket i viss mån har hämmat den vetenskapliga utvecklingen inom detta område. Uppgifter om förbättrad livskvalitet genom viss behandling är därför svåra att publicera i tidskrifter med bred målgrupp och hög im-

pact factor (genomslagskraft). Alla vårdgivare tycker att livskvalitet är mycket viktigt men få gör systematiska mätningar i den kliniska vardagen.

Invalidiserande kronisk trötthet, som inte går över med vila, definieras på engelska som "fatigue", och är det vanligaste symptomet hos cancerpatienter. Fatigue beror oftast på kombinationer av sömnbesvär, näringsbrist, annan samtidig sjukdom, smärta, inaktivitet, anemi och känslomässiga/psykologiska faktorer. Givetvis skall behandlingen riktas mot alla eventuella orsaker, och i kontrollerade studier har fysisk träning, anemibehandling och psykostimulantia visat gynnsamma effekter.

**"Anemi vid cancersjukdom kan bero på alla tänkbara orsaker, som dessutom ofta föreligger samtidigt."**

#### BEHANDLING MED EPO INTE FARLIG

Professor Anders Österborg, Radiumhemmet, Karolinska sjukhuset i Solna, diskuterade eventuella risker med EPO-behandling, mot bakgrund av att vissa studier av anemi orsakad av cancer, cytostatikabehandling eller strålbehandling indikerat en sämre prognos i cancersjukdomen hos EPO-behandlade patienter. Flera av dessa studier är nu färdiga och farhågorna har inte kunnat bekräftas. Man har inte heller kunnat påvisa EPO-receptorer på tumörvävnad.

John Glaspy, UCLA School of Medicine, Los Angeles, diskuterade tromboser vid EPO-behandling. Tänkbara mekanismer är bland annat interaktioner mellan erythrocyter och trombocyter, mellan EPO och trombopoietin, aktivering av kärlendotel, defekt kärlreparation (till exempel efter hjärkatetrise-ring).

Emellertid medför cancer i sig en ökad tromboserisk. Störst risk finns vid CNS-tumörer, följt av magtarmcancer, lungcancer och lymfom. Möjligen har trombosprofylax (heparin, salicyl) gynnsam effekt, och patienter med tidigare trombos behöver inte undantas från EPO-behandling.

Läkemedelsverket i Sverige utfärdade 2007 direktiv som innebär en mer restriktiv användning av EPO: vinster i livskvalitet skall vägas mot eventuella risker; EPO skall undvikas till patienter där behandlingen är botande; EPO-behandling skall inte ges profylaktiskt; EPO ska undvikas vid solida tumörer om det bara är anemi utan symptom; vid samtidig cytostatikabehandling kan EPO övervägas vid symptomgivande anemi; mål-Hb skall inte överstiga 120 g/l.

Liknande direktiv har givits i andra europeiska länder och sedan dess har många studier analyserats avseende riskerna med EPO-behandling. Den samlade bedömningen är att EPO som givits till cancerpatienter enligt registrerade indikationer inte innebär någon hälso-risk för patienterna. Många anser däremot att inställningen är alltför njugg gentemot cancerpatienter jämfört med patienter med njursvikt/dialys, som får EPO i högre utsträckning.

Dagsläget i Sverige 2009 bedöms vara tillfredsställande utan överförskrivning av EPO-preparat.

#### BLODTRANSFUSION KALKYLERAD RISK

Professor Peter Barrett-Lee, Cardiff, England, diskuterade blodtransfusioner, en behandling med lång tradition men med brister i dokumentation och riktlinjer. Risker som rapporterats är försämring av cancersjukdomen (efter transfusion med lagrade erythrocyter), tromboembolism och infektioner (virus, stafylokokker). Däremot ökar inte risken för cancer om man får blod från en person som senare visar sig utveckla cancer.

Professor Mario Dicato, Luxembourg Medical Centre, Luxemburg, diskuterade ytterligare omedelbara risker som övervätskning, akut hemolys på grund av inkompatibilitet, feber, reaktioner på medföljande vita blodkroppar och trombocyter. Senare komplikationer (4–15 dagar efter transfusion) är bland annat sen hemolys, virusinfektion och transplantatmot-värd-reaktion (levande leukocyter i givarblodet koloniserar mottagarens benmärg om denne är gravt immundefekt och kan sedan starta en reaktion).

Till vissa immundefekta patienter ges därför enbart bestrålade blodprodukter, eftersom de filter som rutinemässigt används inte till hundra procent förhindrar överföring av leukocyter.



"EPO som givits till cancerpatienter enligt registrerade indikationer innebär inte någon hälsorisk för patienterna."

Dödsfall i samband med blodtransfusion orsakas i 75 procent av fallen av transfusion med rätt enhet, men till fel patient. Vid längre tids transfusioner och efter cirka 25 enheter blod blir upplagringen av järn i lever och så småningom hjärtmuskulatur påtaglig, och efter ytterligare 25–50 enheter blod ökar risken för hjärtkomplikationer markant och järnkelerande behandling kan bli aktuell.

Syntetiskt framställda blodkroppssubstitut finns. Det innehåller pegylerat hemoglobin framställt från utgången givarblod, produktnamn Hemopure, Polyheme, Hemospan<sup>7</sup>. Fördelarna med dessa är enklare lagring, inga immunologiska komplikationer, ingen överföring av infektioner. Fortsatta provningar pågår.

Varför får cancersjuka och personer med vissa kroniska sjukdomar anemi på grund av benmärgshämning? En nyckelfaktor är TNF- $\alpha$  (tumour necrosis factor alfa), som är en cytokin som bildas av makrofager som ett svar på inflammation. Väl inne i erytroida celler kan TNF- $\alpha$  leda till för tidig celledöd (apoptos) via blockad av ett nyckelenzym i erytropoesen (GATA-1)<sup>8</sup>. Höga halter TNF- $\alpha$  förekommer vid flera cancerformer och korrelerar till sämre prognos. TNF- $\alpha$  medierar dessutom inflammatorisk aktivitet vid icke-maligna sjukdomar som reumatoid artrit, kronisk hepatit och Crohn's sjukdom. Ett annat enzym, GATA-2, hämmar EPO-bildningen, och såväl TNF- $\alpha$ -hämmare som GATA-2-hämmare kan komma att utvecklas för behandling av anemi sekundär till inflammation<sup>9</sup>.

#### JÄRNMETABOLISMEN CENTRAL

Mohammad R Nowrousian, Essen, Tyskland, redogjorde för järnets centrala roll och hur dess omsättning påverkas av inflammationsanemi. Kroppen innehåller totalt 3–4 gram järn, varav 75–80 procent finns i de röda blodkropparna

och resten i depåer och vissa andra celler. Järn cirkulerar framför allt mellan depåer och erytropoes. Dagligt intag motsvarar normala förluster på 1–2 mg. Såväl järnresorption från tunntarmen som cirkulation mellan depåer och erytropoes påverkas av inflammation. Inflammation hos patienten kan bland annat påvisas med ökad sänka, CRP, och andra akut-fasreaktanter. Vid inflammation stiger även nivåerna av hepcidin i serum, och på flera håll finns metoder för hepcidinbestämning.

Ferroportin är det enda exportproteinet av järn ur celler, och det finns i tunntarmsceller, makrofager och leverceller. Ferroportin hämmas av hepcidin, och ger man hepcidin sjunker serumjärn snabbt. Hepcidin är en liten peptid, som produceras av leverceller men också av neutrofila celler och makrofager, när dessa är aktiverade av till exempel en bakteriell infektion.

Höga hepcidinnivåer ger minskad järnabsorption och minskad järnfrisättning från makrofager, låga nivåer motsatt effekt. Hepcidinnivåerna vid sekundäranemi är höga, vid järnbristanemi låga. En känd inflammatorisk cytokin, IL-6 (som indirekt påvisas med CRP), leder till ökad hepcidinbildning.

En rad tumorsjukdomar medför ökade IL-6-nivåer och i vissa fall (framför allt myelom) är den maligna klonen sannolikt direkt involverad i IL-6-produktionen. Tänkbara indikationer för hepcidinanalyser är att skilja järnbristanemi från sekundäranemi och att identifiera patienter med funktionell järnbrist (se nedan).

#### JÄRNSTATUS HOS PATIENTEN

Järnbrist utvecklas gradvis, från tomma järndepåer till järnbristanemi, och dessa stadier är enkla att definiera i det okomplicerade fallet. Vid tomma järndepåer sjunker ferritin, löslig transferrinrecep-

tor stiger. Förr var man hänvisad till järnfärgning av benmärgs- eller leverbiopsi för att diagnosticera detta första stadium av järnbrist.

Vid mer uttalad järnbrist tillkommer sjunkande serumjärn och ökande transferrin, varvid kvoten (transferrinmättnad) minskar. I nästa steg och med viss fördröjning blir erytrocyterna små (MCV sjunker), varvid även Hb sjunker på grund av järnbristen, det vill säga vi får en järnbristanemi.

Diagnostik av järnbrist hos en patient med canceranemi är lite mer komplicerad. På grund av inflammation och sekundäranemi stiger ferritin (ibland till mycket höga nivåer), samtidigt som både serumjärn och transferrin sjunker. Serumjärn är mer labilt och sjunker ofta mer än transferrin, varför vi även här kan få en sänkt transferrinmättnad.

Det går att skilja järnbristanemi från sekundäranemi framför allt genom att ferritin är tydligt ökat (i praktiken över dubbla övre referensgränsen) och löslig transferrinreceptor är normal vid sekundäranemi. Löslig transferrinreceptor påverkas inte av inflammation (men stiger vid hemolys). Sekundäranemi komplicerad av järnbrist innebär fortfarande ökad transferrinreceptor medan ferritin ofta ligger kvar inom referensintervallet. Här är således ett skenbart " normalt " ferritin uttryck för järnbrist.

Funktionell järnbrist förekommer bland annat vid sekundäranemi och innebär bristande järntillgång för erytropoesen trots järn i depåerna och definieras i regel genom låg transferrinmättnad, ferritin i det lägre referensvärdesområdet, hypokroma retikulocyter (kommer snabbt) och hypokroma erytrocyter (kommer senare).

I princip alla cancerpatienter har mer eller mindre uttalad sekundäranemi. Reell järnbrist hos cancerpatienter indikerar, som hos andra, blödning i magtarmkanal/urogenitalsfär (tumör, ulcus).

Professor Michael Auerbach, Washington DC, USA, diskuterade järnbehandling till cancerpatienter<sup>(10)</sup>. Funktionell järnbrist bidrar till anemi hos cancerpatienter och eftersom cancerpatienter med sekundäranemi har ett nedsatt järnupptag från tarmen är behandling med parenteralt järn både för absolut och funktionell järnbrist att föredra.

Betydelsen av funktionell järnbrist

har visats i randomiserade studier på cancerpatienter med påvisbart järn i benmärgen, det vill säga utan absolut järnbrist. Här medför tillägg av intravenöst järn bättre effekt av EPO-behandling, det vill säga man kan ge lägre EPO-doser för samma mål-Hb(11,12).

#### SAMMANFATTNING

Anemi vid cancersjukdomar är vanligt och leder till avsevärd funktionsnedsättning och nedsatt livskvalitet. Utredning och behandling av anemi hos cancerpatienten är angeläget och skall inte vara annorlunda än hos övriga patienter, men hänsyn bör tas till de speciella förutsättningar som gäller vid tumorsjukdomar.

Anemi vid cancer orsakas ofta till stor del av inflammatorisk aktivitet, vilket medför en (extra) benmärgshämning, relativ erythropoetinbrist, nedsatt järnupptag och störningar i järnomsättningen. Behandling av sekundäranemin vid cancer med erythropoetin ger i de flesta fall signifikant ökning av Hb och minskat transfusionsbehov, och inte minst förbättring av livskvalitet.

Erythropoetinbehandlingen till cancerpatienter kan, vid funktionell järnbrist, också förbättras genom tillägg av intravenöst järn och erythropoetindoserna kan då minskas. Nya läkemedel riktade mot specifika steg i cytokinkaskaden vid canceranemi är under utveckling.

Erythropoetin-behandling enligt internationella riktlinjer synes inte innebära någon ökad risk för kardiovaskulär sjuk-

#### Referenser

1. Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer* 2004;40(15):2293-306.
2. Aapro M, Abraham I, Bokemeyer C et al. The background and methodology of the Anaemia Cancer Treatment (A.C.T.) study: a global retrospective study of practice patterns and outcomes in the management of anaemia in cancer patients and their congruence with evidence-based guidelines. *Support Care Cancer* 2008;16(2):193-200.
3. Ludwig H, Aapro M, Bokemeyer C et al. Treatment patterns and outcomes in the management of anaemia in cancer patients in Europe: findings from the Anaemia Cancer Treatment (ACT) study. *Eur J Cancer* 2009;45(9):1603-15.
4. Ludwig H, Fritz E. Anemia in cancer patients. *Semin Oncol* 1998;25(3 SUPPL 7):2-6.
5. Cella D, Lai JS, Chang CH, Peterman A, Slavin M. Fatigue in cancer patients compared with fatigue in the general United States population. *Cancer* 2002;94(2):528-38.
6. Cella D, Chang CH, Lai JS, Webster K. Advances in quality of life measurements in oncology patients. *Semin Oncol* 2002;29(3 SUPPL 8):60-8.
7. Moore EE, Moore FA, Fabian TC et al. Human polymerized hemoglobin for the treatment of hemorrhagic shock when blood is unavailable: the USA multicenter trial. *J Am Coll Surg* 2009;208(1):1-13.
8. Buck I, Morceau F, Cristofanon S et al. Tumor necrosis factor alpha inhibits erythroid differentiation in human erythropoietin-dependent cells involving p38 MAPK pathway, GATA-1 and FOG-1 downregulation and GATA-2 upregulation. *Biochem Pharmacol* 2008;76(10):1229-39.
9. Arcasoy MO. Erythropoiesis-stimulating agent use in cancer: preclinical and clinical perspectives. *Clin Cancer Res* 2008;14(15):4685-90.
10. Auerbach M, Ballard H, Trout JR et al. Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: a multicenter, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol* 2004;22(7):1301-7.
11. Hedenus M, Birgegård G, Näsman P et al. Addition of intravenous iron to epoetin beta increases hemoglobin response and decreases epoetin dose requirement in anemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized multicenter study. *Leukemia* 2007;21(4):627-32.
12. Pedrazzoli P, Farris A, Del Prete S et al. Randomized trial of intravenous iron supplementation in patients with chemotherapy-related anemia without iron deficiency treated with darbepoetin alpha. *J Clin Oncol* 2008;26(10):1619-25.

"I princip alla cancerpatienter har mer eller mindre uttalad sekundäranemi."

dom eller tumörprogress. Systematisk utvärdering av funktion och livskvalitet med validerade och i bästa fall standardiserade och internationellt gångbara instrument är lika viktiga responsdata som Hb och transfusionsbehov vid behandling av cancerpatienter.

Detta behöver få mycket större genomslag i rutinsjukvården.

HERMAN NILSSON-EHLE, DOCENT, ÖVERLÄKARE, MEDICINKLINIKEN, SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET





Patienter med lungtumör i kombination med svår KOL eller hjärtsjukdom kan bli aktuella för mer aktiv utredning än tidigare. Det framgick av en av föreläsningarna vid det årliga lungcancermötet, som i år flyttats från Uppland till Skåne. Slutsatsen av Pia Baumanns doktorsavhandling på temat är att stereotaktisk strålbehandling har kurativ potential och låg toxicitet för medicinskt inoperabel NSCLC stadium I. Docent **Sverre Sörenson**, Jönköping, refererar här några av föreläsningarna.



SVENSKA LUNGCANCERMÖTET 7-8 MAJ 2009

# Ny behandling för komorbida lungcancerpatienter

Det svenska lungcancermötet är en årlig och världig träffpunkt för lungcancerintresserade läkare. Mötet har tidigare ägt rum på olika slott i Uppland. I år tog man ett djärvt steg söderut och möttes på Margretetorps gästgivaregård i Hjärtarp i Skåne. Ett annat landskap och en föredömligt flott och behaglig miljö. Mötet var det artonde i ordningen och Ola Brodin, Gunnar Wagenius och Kristina Lamberg var som vanligt programmetts arkitekter.

Den största deltagargruppen var omkring femtio läkare, lungmedicinare och onkologer. Därutöver tjugotvå representanter för sammanlagt nio läkemedelsföretag och någon enstaka sköterska, ett par representanter för regionala onkologiska centrum och Anders Jonasson, ordförande i patientföreningen Stödet.

Programmet, som sträckte sig över en och en halv dag, var omfattande, intressant och varierat. Jag väljer här att kort kommentera tre av de sammanlagt 18 föredragen.

## STÖDETS BETYDELSE

Anders Jonasson talade för lungcancerföreningen Stödet, där han är ordförande. Det finns nu 10 lokalföreningar med sammanlagt 600 medlemmar. Viktiga mål är att utjämna orättvisor inom vården, att minska skamkänslan hos den

drabbade och att skapa en mer positiv bild av sjukdomen. Ett betydelsefullt evenemang för att synliggöra sjukdomen är lungcancerdagen som i år blir den 3 november på Oscarsteatern i Stockholm.

Väntetiderna i utredningen vid misstänkt lungcancer är fortfarande långa och blir inte kortare trots att problemet uppmärksammas. Sättet på vilket ett lungcancerbesked ges kan i vissa fall vara undermåligt.

Gunnar Wagenius, Akademiska sjukhuset i Uppsala, rapporterade från det

skillnadernas betydelse för utgången är oklar. Regionala jämförelser visar kortast väntetider i norra regionen där man också har de lägsta överlevnadssiffrorna. Undersökningsmetoderna har blivit mer komplexa vilket kan öka utredningstiderna. Bättre kartläggning av tumörutbredningen bör i gengäld öka möjligheterna att ge bästa möjliga behandling till den enskilde patienten.

I Danmark har man, genom politiska beslut, tagit ett radikalt grepp för att korta väntetiderna. Utredning, i första hand med bronkoskopi och PET-CT,

10 procent. Siffrorna gäller primärbehandling och det kan finnas patienter som går in i behandlingsstudier senare i sjukdomsförloppet.

I stadium I och II är överlevnaden bättre vid NSCLC (icke småcellig cancer) än vid SCLC (småcellig cancer). Vid lokalt avancerad sjukdom är prognosen bättre vid SCLC. I stadium IV är skillnaden liten.

Det finns regionala skillnader som redovisas. Därutöver finns skillnader mellan län, som inte redovisas, och som tenderar att jämnas ut när man går till regional nivå. Andelen patienter med tumörstadium IA–IIB som opereras är 73 procent i Stockholm och 57 procent i norra regionen.

## "Slutsatsen är att SBRT är 'state of the art' för medicinskt inoperabel NSCLC stadium I."

nationella lungcancerregistret som startade år 2002 och som omfattar över 18 000 patienter från åren 2002–2007.

Andelen patienter som aldrig har rökt är bland män cirka 5 procent, bland kvinnor cirka 15 procent och hos kvinnor med adenokarcinom 20 procent. Mindre än 1 procent av patienterna med lungcancer är under 40 år men i den gruppen har flertalet aldrig varit rökare. Det saknas dock uppgifter om passiv rökning i barndomen och tonåren.

Traditionellt har fler män än kvinnor drabbats av lungcancer, men med sjunkande förekomst bland män och ökande bland kvinnor ser kurvorna ut att korsas år 2008. Adenokarcinom är den vanligaste tumörtyper, också bland män. 45 procent av patienterna har tumörstadium IV vid tidpunkt för diagnos. Endast 20 procent har dåligt performance status (WHO 3–4).

I rekommendationer från Svenska lungcancerstudiegruppen, som publicerades i Läkartidningen 1999, sattes målet att väntetiden för 80 procent av patienterna skulle vara mindre än sju dagar från remiss till första besök hos specialist och mindre än 21 dagar från första besöket till beslut om behandling. I dag är mediantiden från ankomst av remiss till behandlingsbeslut 29 dagar och man ligger således långt under det mål som sattes upp 1999.

Väntetiderna är en svår belastning för patienterna och deras anhöriga men

skall ha satts i gång inom 48 timmar om man misstänker lungcancer. Detta har framtvingat organisatoriska förändringar som uppenbarligen inte kan uppnås genom diskussion.

### SKILLNADER I DIAGNOS

Det finns andra intressanta data i registret. Andelen patienter där diagnosen baseras på cytologi respektive histologi varierar betydligt mellan regionerna. Diagnosen är cytologisk hos 20 procent av patienterna i Uppsala-Örebroregionen och 51 procent i Sydöstra regionen. Siffrorna speglar situationen före terapi och tillgången på histologiskt material ökar för de patienter som sedan går till operation. I en tid som går mot ökad individualisering av terapin, där mer förfinad karakteristik av tumören blir viktig, ökar också behovet av histopatologiska diagnoser.

Hos patienter som opereras har man preoperativ diagnos i endast 60 procent av fallen men här föreligger avsevärda regionala variationer. Kirurgi är alltså för en stor del av patienterna både en diagnostisk och terapeutisk åtgärd. Märkligt är att 3 procent av de patienter som får kemoradioterapi eller kemoterapi inte har morfologisk diagnos vid behandlingsbeslut.

Andelen patienter som planeras ingå i studier är låg, endast 6 procent av dem som har performance status 0–2. Regionalt föreligger variationer mellan 1 och

### STEREOTAKTISK STRÅLBEHANDLING

Pia Baumann, Radiumhemmet, Karolinska universitetssjukhuset disputerade på en avhandling på temat stereotaktisk strålbehandling (SBRT) den 24 april och hon redogjorde för de viktigaste fynden i sina studier. Det rör sig om behandling med kurativ potential och låg toxicitet som kan erbjudas till patienter med NSCLC i stadium I, som på grund av svår komorbiditet inte är kandidater för kirurgi, kanske inte heller för konventionell kurativ strålbehandling.

Kliniskt innebär det att patienter med en lungtumör i kombination med svår KOL eller hjärtsjukdom kan bli aktuella för mer aktiv utredning än tidigare, när möjligheterna att behandla lungcancer hos sådana patienter var mer begränsade.

Materialet består av två studier, en retrospektiv och en prospektiv. Den retrospektiva studien omfattade 141 patienter från fyra sjukhus i Sverige och ett sjukhus i Danmark, som alla erhöLL SBRT för medicinskt inoperabel lungcancer under tidsperioden 1996–2003. De totala stråldoserna var höga med en median perifer biologisk effektiv dos (BED<sub>10</sub>) på 113 Gy och en central dos på 211 Gy. Behandlingen gavs i 2–4 fraktioner i den retrospektiva studien och 3 fraktioner i den prospektiva.

Den retrospektiva studien omfattade 69 män och 72 kvinnor i åldern 56–90 år. 56 hade T1-sjukdom, 85 hade T2-sjukdom. Mikroskopisk diagnos saknades hos 34 patienter. Diagnosen baserades i sådana fall på "malignt radiologiskt





Margretetorp

utseende”, storleksökning på tre månader och avsaknad av extrapulmonell tumör. Rutinmässigt sökande efter fjärrmetastaser skedde ej och PET utfördes inte rutinmässigt.

138 patienter var evaluerbara. Den mediana uppföljningstiden var 33 månader. 12 procent lokalrecidiv observerades och 25 procent fick fjärrmetastaser, grupper som delvis överlappar varandra. Den totala överlevnaden efter tre och fem år var 52 respektive 26 procent. Den lungcancerspecifika överlevnaden efter tre och fem år var 66 respektive 40 procent. T1- tumörer hade signifikant lägre risk för lokalrecidiv än T2-tumörer.

#### MEDICINSKT INOPERABEL NSCLC

Den prospektiva studien var en okontrollerad fas II-studie av SBRT vid NSCLC stadium I som inte kunde opereras på grund av komorbiditet eller på grund av att patienterna tackat nej till kirurgi. Den omfattade 60 patienter från sju sjukhus i Sverige, Norge och Danmark under perioden augusti 2003–september 2005.

57 patienter var evaluerbara, 26 män och 31 kvinnor med medianålder 75 år (59–87). 67 procent hade morfologiskt verifierad cancer. För de övriga krävdes positiv PET alternativt maligna radiologiska drag plus tillväxt mellan två CT-undersökningar. Tumörstatus och lungtoxicitet evaluerades med lungröntgen eller CT vid förutbestämda intervall.

Lungfunktionen mättes med dynamisk spirometri. 17 patienter hade kardiovaskulär sjukdom och 40 hade KOL.

Efter en observationstid på 35 månader (4–47) i median förelåg lokalrecidiv hos 7 procent. 16 procent utvecklade fjärrmetastaser. Den progressionsfria överlevnaden efter tre år var 52 procent. Mortaliteten i lungcancer var 12 procent, i annan sjukdom 35 procent. Det fanns ingen statistiskt signifikant skillnad i överlevnad mellan patienter med T1- och T2-sjukdom. Hos patienter med stadium T1a enligt den nya klassifikationen sågs ej recidiv eller död.

Efter en observationstid på 23 månader (3–42) i median observerades lungfibros hos 9 av 17 patienter med kardiovaskulär sjukdom och 13/40 patienter med KOL. Man såg inte någon signifikant nedgång av spirometrivärden (FVC, FEV1). Toxicitet grad 3 sågs hos tolv patienter (21 procent). Det fanns ingen toxicitet grad 4. Även patienter med KOL stadium IV enligt GOLD (FEV1 mindre än 30 procent av referensvärde) ingick i studien. Uppgifter om blodgaser före och efter behandling saknas.

Andra biverkningar var lindriga. De vanligaste tidiga biverkningarna utöver pneumonit och fibros är hudreaktioner, hosta, trötthet, dyspné, pleuravätska och torakal smärta.

Slutsatsen är att SBRT är ”state of the art” för medicinskt inoperabel NSCLC stadium I och att lokal kontroll ligger på samma nivå som efter kirurgisk behandling i motsvarande tumörstadium.

SVERRE SÖRENSEN, DOCENT, ÖVERLÄKARE,  
MEDICINKLINIKEN, LÄNSSJUKHUSET RYHOV, JÖNKÖPING OCH IMH,  
HÄLSOUNIVERSITETET, LINKÖPING, SVERRE.SORENSEN@LIU.SE





*Kicki Wallersymposiet i Åre 2009*

# BEHÅLL DE REGIONALA VÅRDPROGRAMMEN

”Regionalt eller nationellt vårdprogram” var ett av årets teman på Kicki Wallersymposiet. Göran Liljegren, Örebro, tog upp frågan och besvarade den med att det nationella vårdprogrammet inte fungerar tillräckligt bra i det kliniska arbetet. Hans slutsats: De regionala vårdprogrammen har sin plats både nu och i framtiden. Per Hall höll årets Kicki Waller Memorial-föreläsning med titeln Ärftlighetens betydelse för risk och prognos vid bröstcancer. Överläkare **Elisabet Lidbrink**, Radiumhemmet, Karolinska universitetssjukhuset, refererar mötet.

Årets Kicki Wallersymposium i Åre hölls för artonde gången. Skidsäsongen led mot sitt slut och tussilagon sken i kapp med solen. ICA Björnänge, Åre bageri och familjen Qviberg sponsrar mötet. Jörgen Nordenström, Kerstin Sandelin och Viveca Åberg stod för arrangemang och program.

Kerstin Sandelin, Bröstcentrum, Karolinska universitetssjukhuset, Solna inledde mötet med en diskussion om den nationella cancerstrategin som nu ligger ute på remiss.

Vad är då syftet med en nationell cancerstrategi? Det är en plan med långsiktig inriktning och inte en handlings-



Kerstin Sandelin, Bröstcentrum, Karolinska universitetssjukhuset, Solna

plan för närtid. Den förutsätter en överenskommelse mellan stat och sjukvårdshuvudmän för stöd till genomförande, finansiering och uppföljning av cancersjukdomar.

Målsättning med planen är att man skall minska risken för insjuknande i cancersjukdomar, förbättra kvaliteten i omhändertagande av cancerpatienter, förlänga överlevnadstiden efter en cancerdiagnos och minska skillnader i överlevnad regionalt och mellan befolkningsgrupper.

Hur uppnår man ett sådant mål i ett land som Sverige med stora glesbygdsområden och med starkt segregerade områden? Några direktiv för att uppnå detta anges inte men följande förslag finns i strategin:

- Information, kommunikation och delaktighet skall förbättras.
- Insatser skall göras för att minska ledtider och väntetider.
- Stark uppföljning och utvärdering i ett patientperspektiv.
- Förbättrad ledning, styrning och verksamhetsutveckling.
- Vetenskaplig försöksverksamhet.

#### SKROTA INTE REGIONEN

Göran Liljegren, kirurgkliniken, Örebro universitetssjukhus, tog upp frågan om de regionala vårdprogrammen kan skrotas till förmån för ett nationellt vårdpro-

gram. Hans svar på den frågan var: Nej! Det nationella vårdprogrammet för bröstcancer kan inte användas praktiskt för den kliniskt verksamma läkaren, utan fungerar mer som en kunskapsöversikt. Det är inte användarvänligt, är lite förlegat och säger inte särskilt mycket om aktuella studier.

Göran Liljegren såg i stället många fördelar med det regionala vårdprogrammet, som möjliggör anpassning till regionala och lokala förutsättningar. De blir också en kunskapsspridare på arbetsplatsen genom att medarbetarna engageras i programarbetet, vilket ökar detaljeringsgraden i vårdprogrammet, stimulerar till forskning, fångar upp frågor från golvet och lättare fångar upp omvårdnadsaspekter.

En viktig synpunkt var att antalet äldre med bröstcancer kommer att öka kraftigt. Dessa patienter kommer primärvården och den kommunala sjukvården att ta hand om i större utsträckning. Detta beaktas knappast i det nationella

vårdprogrammet. Göran Liljegrens slutord blev att de regionala vårdprogrammen har sin plats både nu och i framtiden. One size don't fit all!

Stig Holmberg, kirurgkliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset kom med kloka synpunkter: Det finns så många dokument runt om oss, vårdprogram från olika organisationer som ESSO (European society of surgical oncology), BASO (British association of surgical oncology), SSO (Society of surgical oncology), Europa Donna (European breast cancer coalition), vårt svenska nationella vårdprogram, alla regionala vårdprogram, det 300-sidiga dokumentet Nationella riktlinjer och prioriteringsutredningen med sina 10-gradiga skalor.

Det borde framöver räcka med att man kontinuerligt uppdaterar de Nationella riktlinjerna, förslagsvis en gång per år, lämpligen till de årliga state of the art-mötena (SOTA).

## ”Det är omöjligt att prioritera i mottagningsrummet. Riktlinjer och rekommendationer måste tas någon annanstans.”

#### NYA LÄKEMEDEL KOSTAR

Ett ständigt aktuellt ämne är de nya kostsamma läkemedlen. Den här gången belystes det av Nils Wilking, docent i onkologi, som har en gedigen forskning i ämnet, Jan Frisell, Kirurgkliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Solna och Tommy Fornander, Onkologiska kliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Södersjukhuset.

Jan Frisell talade om krokodilgapet med 395 nya potentiella läkemedel i pipeline, ökande möjligheter att behandla äldre och allt fler cancerpatienter. Det är en ekvation som inte går ihop!

Nils Wilking redogjorde för hälsoekonomernas beräkningar och deras oftast lite njugga inställning till livskvalitetsfrågor. Qaly (quality-adjusted life year) är det begrepp man använder för att kunna jämföra nyttan av nya läkemedel. En behandling som förlänger livet ett år men sänker livskvaliteten med 50 procent ger en Qaly på ett halvt år. Nya läkemedel är oftast inte tillräckligt bra

för att ge en acceptabel effekt på Qaly. Vad anser man då att ett gott år är värt i pengar? Enligt vägverket är det en halv miljon. Medborgarnas betalningsvilja ligger högre 600 000.

Tommy Fornander beskrev den enskilda läkarens situation. Det är omöjligt att prioritera i mottagningsrummet. Riktlinjer och rekommendationer måste tas någon annanstans. Aromatashämmarna kostar till exempel 3 500 kr för 100 tabletter. Lika många tamoxifen kostar 297 kronor. Effekten på överlevnad med den dyrare tabletten är verkligen måttlig, maximalt 1 procent vid fem års uppföljning. Därför är man tveksam till övergång till aromatashämmare. För den enskilda patienten kan sådana resonemang vara svåra att förstå och många kräver rätt och slätt att få det som de läst är det bästa.

Efter presentationerna var det en livlig diskussion. Några enkla lösningar finns det inte, men det kommer att bli nödvändigt med en uppstramning på många sätt. Att nya läkemedel testas inom ramen för studier en längre tid än i dag innan de kommer ut på marknaden var ett förslag.

Vi måste bli bättre på att redogöra för hur vi använder nya läkemedel utanför studier och kunna beskriva effekten av behandlingen. Dagens datajournaler medger inte detta vilket är en mycket allvarlig brist.

### ÄRFTLIGHET KONTRA LIVSSTIL

Per Hall, institutionen för medicinsk epidemiologi och biostatistik, Karolinska institutet, var inbjuden att hålla årets Kicki Waller Memorial-föreläsning med titeln Ärftlighetens betydelse för risk och prognos vid bröstcancer.

Att bröstcancer många gånger har ärftliga orsaker är välkänt sedan lång tid. Förstagradsläktingar har 2–3 procent ökad risk för bröstcancer och ärftliga faktorer bidrar i 30 procent av all bröstcancer. Många gener – inte bara de högpenetranta BRCA I och II – kan ha betydelse för utvecklingen av bröstcancer. Per Hall berättade om den fascinerade kartläggning av genomet med SNP-analyser, med vars hjälp man letar efter lågpenetranta bröstcancer-gener. En SNP (singel nukleotid polymorfism) är en variation i DNA-sekvensen som uppstår när en nukleotid (A, T, C eller G) i



Per Hall söker sanningen i generna.

ett lokus skiljer sig mellan olika individer. Nukleotidsekvenserna AAGCCAT och AAGCTAT är ett exempel på en sådan skillnad. Dessa olika DNA-sekvenser i ett och samma lokus kallas alleler. Genom att göra SNP-analyser på 400 bröstcancerfall och 400 kontroller har man identifierat ett antal risklokus för bröstcancer. Man räknar med att det finns flera hundra lågpenetranta gener av intresse för bröstcancerrisk.

Vad är det då för nytta med detta, kan man fråga sig? Är det en realistisk väg att gå för att identifiera kvinnor med ökad risk? SNP-analyserna är mycket

dyra. Forskarna på KI samarbetar i ett stort konsortium med 45 olika forskargrupper från olika delar av världen. De har en gemensam hemsida och de söker pengar gemensamt.

Uttryck av lågpenetranta bröstcancer-gener i kombination med andra riskfaktorer, som till exempel täta bröst, kan möjligen hjälpa till att sortera fram kvinnor som är lämpliga för profylaktiska ingrepp.

Per Hall höll ytterligare en högaktuell föreläsning med titeln "Livsstil och bröstcancer, myter och verklighet". Mer och mer data presenteras om livsstilsfak-



torer och bröstcancer och det finns en ökande tro att man kan påverka sin prognos genom att ändra livsstil när man fått en bröstcancer. Slutsatsen från Per Halls presentation var att dessa data är osäkra och att de faktorer som verkligen betyder något för bröstcancerrisken är omöjliga för individen att påverka – tyvärr kanske man kan säga.

## ”En bröstcancer-sjukdom påverkar livet på en mängd olika områden.”

### SJUOKSRIVNING OCH BRÖSTCANCER

Aina Jonsson, kurator vid onkologiska kliniken, Karolinska universitetssjukhuset, presenterade sin avhandling om sjukskrivning och bröstcancer, en avhandling som verkligen ligger i tiden.

Syftet med avhandlingen var att studera rehabiliteringsprocessen vid bröstcancer genom att undersöka vilken betydelse olika faktorer har för återgången i arbete, som typ av behandling, tumörstatus, sociodemografiska förhållanden, hälsotillstånd före diagnosen, arbetsförhållanden, livstillfredsställelse och förmåga att anpassa sig till den ändrade livssituationen.

Två olika forskningsmetoder har använts. Tre av studierna bygger på enkätundersökningar, varav den första med 270 deltagare och de två senare med 102 deltagare. Dessutom har 16 kvinnor i en narrativ intervjustudie berättat hur de upplevde relationen till arbetslivet.

Typ av behandling visade sig ha stor betydelse – cytostatikabehandling och axillutrymning fördröjde återgången i arbete. Även arbetsrelaterade faktorer hade betydelse. Intervjuundersökningen visade att det fanns väsentliga skillnader i stödet från arbetsgivaren mellan de kvinnor som snabbt kom i arbete och de som fortfarande var sjukskrivna ett år efter att de påbörjat sina tilläggsbehandlingar.

Flera av de kvinnor som snabbt återgick i arbete hade på olika sätt fått hjälp med att anpassa sitt arbetsschema så att de kunde arbeta trots sina behandlingar och arbetsgivaren hade ringt och upp-

muntrat en återgång i arbete. De kvinnor som inte hade återgått efter ett år hade helt andra erfarenheter. En av dessa berättade att hon erbjudits ett avgångsvederlag, en annan att arbetsgivaren hade sagt till henne att om hon inte jobbade lika snabbt som de andra borde hon ”ta förtidspension”.

En enkätundersökning visade att upplevda högt ställda krav från arbetsplatsen var en hindrande faktor för återgång i arbete. Förhållanden i arbetsmiljön och vilken typ av arbete man hade var andra faktorer som kvinnorna uppgav som betydelsefulla för om man kunde arbeta eller inte. Däremot hade sociodemografiska faktorer som ålder och familjesituation ingen betydelse för hur snabbt man återgick i arbete.

Det fanns en skillnad i flera aspekter av livstillfredsställelse och förmåga att anpassa sig till den nya livssituationen mellan de kvinnor som snabbt kom i arbete och de kvinnor som hade en längre sjukskrivningsperiod.

Slutsats: En bröstcancersjukdom påverkar livet på en mängd olika områden. Om man betraktar sjukdomen enbart ur ett rent biomedicinskt perspektiv missar man alla de komplexa psykosociala effekter som en bröstcancersjukdom kan ha och som i sin tur kan påverka förmågan att återgå i arbete.

### BRÖSTCANCERFÖRENINGAR I EUROPA

Ingrid Kössler, Bröstcancerföreningarnas riksorganisations (BRO) färgstarka stridande ordförande informerade om Europa Donna (se faktaruta), den samlande organisationen för bröstcancerföreningar



Ingrid Kössler, Bröstcancerföreningarnas riksorganisations (BRO)

### Europa Donna

Den europeiska bröstcancerkoalitionen grundades 1994 i Italien bland annat av professor Umberto Veronesi för att föra upp kampen från det nationella till det europeiska planet. Europas Donna är en ideell organisation som är politiskt och religiöst obunden. Det övergripande målet för verksamheten är att skapa medvetenhet om bröstcancer och verka för screening med mammografi, bättre diagnostik och behandling.

Medlemmar är nationella organisationer inom Europa (enligt WHO:s definition) och 42 länder är nu medlemmar. För att föra ut information om de riktlinjer som EU-kommissionen slagit fast om kvalitetssäkring vid screening och diagnostik (European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis) beslutade ED:s styrelse att ge ut en kort vägledning och över-sätta den till tio olika språk.



Gunilla Hedbäck, Ulla Blom Goldman och Tommy Fornander

i Europa. 42 länder är med i organisationen. Föreningen kämpar i första hand för att screening skall erbjudas till kvinnor enligt de europeiska riktlinjerna, vidare skall det finnas speciella bröstenheter som skall ha ackrediterade riktlinjer för verksamheten. Nationella bröstcancerregister bör finnas på samma sätt som det finns i Sverige. Europa Donna erbjuder kurser om bröstcancer, lobbying och kommunikation och medieträning.

Ingrid Kössler redogjorde också för BRO:s granskning av bröstcancervården, som de gjort med hjälp av företaget Synovate. Målgrupp för undersökningen var enhetschefer för bröstenheter och mammografienheter i alla landsting i Sverige. Sammanlagt genomfördes 64 intervjuer (29 mammografienheter, 35 bröstenheter).

Undersökningen avslöjade en del brister som att 4 av 10 mammografienheter inte följer Socialstyrelsens rekommendationer avseende vilka åldersgrupper som kallas, och att bara 74 procent av de kvinnor som genomgått mammografi får svar på undersökningen inom tio dagar (målet är 90 procent).

Ingrid Kössler redogjorde också för patientföreningarnas inflytande i arbetet med den nationella cancerstrategin, där hon själv ingått som expert. För att sä-

kerställa patientperspektivet inrättades en referensgrupp med representanter för de olika patientföreningar som finns för cancerpatienter: Blodcancerförbundet, Bröstcancerföreningarnas riksorganisation, Gyncancerföreningarnas samarbetsorgan (Gynsam), Riksförbundet för stomi- och reservoaropererade (ILCO), Lungcancerföreningen Stödet, Prostatacancerförbundet, Mun- och halscancerförbundet (MHCF), Riksförbundet för mag- och tarmsjuka (RMT) och Svenska hjärntumörföreningen.

Flera av förbunden har deltagit aktivt i arbetet och lämnat synpunkter på hur patienterna och deras anhöriga upplever sjukvården i dag och vilka behov och önskemål som finns för framtiden. Från patientorganisationernas sida är förhoppningarna stora på den försöksverksamhet som utredningen föreslagit.

#### KLOKA SÖKNINGAR PÅ NÄTET

Jörgen Nordenström, kirurgkliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Solna, lotsade fram församlingen i konsten att göra kloka sökningar på nätet. Den som är intresserad bör definitivt läsa hans bok "Evidensbaserad medicin i Sherlock Holmes fotspår". Den enskilde läkaren kan spara mycket tid på att effektivisera sina sökningar.

Lite handgripliga råd: Börja med att formulera en distinkt fråga. Välj rätt databas, försök först med Cochrane library (om du söker på Pub Med får du många träffar där det mesta är "rättforskning"). Fortsätt sedan med en metadatabassökning. Sök på Clinical queries. Kontrollera kliniska behandlingsguider och CAT:s (clinical appraised topics). Sist använder du Pub Med.

Tomas Ekström höll en lysande och mycket avancerad föreläsning på titeln Epigenetik – länken mellan arv och miljö. Jag rekommenderar omläsning av hans artikel i OiS 5/08.

#### Länkar

[www.bro.org.se](http://www.bro.org.se) – Bröstcancerföreningarnas riksorganisation, BRO

[www.europadonna.org](http://www.europadonna.org) – Europa Donna



ELISABET LIDBRINK, ÖVERLÄKARE, RADIUMHEMMET, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, SOLNA



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

# Fortsatt goda nyheter

Arimidex är statistiskt signifikant bättre än tamoxifen  
vad gäller:

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

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



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

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

AstraZeneca Sverige AB • Terapiområde onkologi • 151 85 Södertälje  
Telefon 08-553 260 00 • [www.cancer.nu](http://www.cancer.nu)





### Thyroideaplaneringsgruppen

Planeringsgruppen för thyroideaforskning i Sverige grundades för mer än tre decennier sedan, med stöd från dåvarande Medicinska vetenskapsrådet, och träffas två gånger årligen. Gruppen har ett femtiotal medlemmar spridda över landet. Mötena, som i huvudsak alternerar mellan de större universitets-orterna, brukar samla 25–30 deltagare som presenterar egna forskningsresultat och diskuterar nya rön som uppmärksammas, bland annat reviderade riktlinjer för behandling av olika sköldkörtelsjukdomar.

Innehållet är både biomedicinskt och kliniskt, vilket befrämjar korsbefruktnings-ning av idéer som i flera fall har lett till gemensamma studier mellan olika forskargrupper i landet. Det senaste exemplet på detta är en nyligen påbörjad studie som undersöker värdet av angiogeneshämmare som adjuvant terapi vid anaplastisk thyroideacancer (se artikeln).

Stundom sker planeringsgruppens möten i samverkan med något av våra grannländer, som nu senast det skandinaviska mötet i Göteborg. Vid både de inhemska och skandinaviska mötena ges översiktsföredrag av aktuella ämnen, ibland av internationellt ledande experter, där fortbildningssyftet är uttalat.

Intresserade som vill få kallelse till kommande möten, önskar medlemskap eller delta i nätverk för forskare och kliniker inom thyroideaområdet kan meddela detta med e-post till planeringsgruppens ordförande professor Mikael Nilsson, institutionen för biomedicin, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet, [mikael.nilsson@gu.se](mailto:mikael.nilsson@gu.se)

# Gemensamt skandinaviskt THYROIDEAMÖTE

• Martin Schlumberger från Villejuif / Paris var speciellt inbjuden. Han är en av världsauktoriteterna på thyroideamaligniteter. Han höll en state of the art-föreläsning om differentierad thyroideacancer. Han gick igenom de nya europeiska riktlinjerna som i stor utsträckning liknar de nya riktlinjerna från ATA (American Thyroid Association). Allt från diagnostik till kirurgi, radiojod, suppressionsbehandling och behandling vid metastaserad sjukdom.

Rekommendationerna presenterades liksom den vetenskapliga grund de vilar på. Det är svårt att referera till denna mycket omfattande föreläsning, men generellt kommer ultraljud av halsen att användas mera frekvent, både vid diagnos och som uppföljning. Fler patienter kommer att få behandling med radioaktivt jod postoperativt. Användandet av thyrogen (rekombinant TSH) inför jodbehandling och thyreoglobulinmätning rekommenderas i stället för utsättning av Levaxin. Rekommendationerna stämmer väl överens med det nya vårdprogrammet för södra sjukvårdsregionen som publicerats 2009.

• Michael Brauckhoff från Bergen presenterade en genomgång av 27 patienter med MEN 2B (multipel endokrin neoplasi). Incidensen är mindre än en på miljonen och mer än 90 procent är de novo-mutationer i RET-genen (M918T). Två av dessa patienter hade familjär bakgrund. Dessa får medullär thyroideacancer i ung ålder, och ju tidi-

För första gången på tjugo år samlades forskare från Danmark, Norge och Sverige med den gemensamma nämnaren thyroidea. Många aspekter belystes, vilket också deltagarnas olika specialiteter vittnade om: endokrinkirurger, endokrinologer, kliniska fysiologer, kliniska kemister, öronkirurger, nuklearmedicinare och en och annan onkolog. Specialistläkare **Jens Engleson**, Universitetssjukhuset i Lund, refererar mötet

gare man kan diagnosticera och operera desto bättre är prognosen.

67 procent av de som opererades före fyra års ålder var biokemiskt botade, men bara 4 procent av de som opererades senare ( $p=0,0007$ ). De kliniska stigmata dessa barn uppvisar i form av marfanoid habitus, pes cavus och orala neurom blir tydliga alltför sent. De symtom som visade sig tidigt var förstoppning, dålig viktuppgång och torra ögon.

Hans rekommendation var att barn som är förstoppade, har problem med viktuppgång och gråter utan tårar bör genomgå genetisk och biokemisk utredning avseende medullär thyroideacancer och RET-mutation. Med tanke på frekvensen förstoppning och viktuppgångsproblem bland små barn är att gråta utan tårar det symptom som är kliniskt användbart.

## FINNÅLSASPIRAT FRÅN THYROIDEA

• Anastasios Sofiadis från Karolinska universitetssjukhuset berättade om deras försök med att hitta biomarkörer i syfte

att förbättra diagnostiken vid finnålsaspirat från thyroidea. Han presenterade data från 504 finnålsaspirat från thyroidea varav 183 var patienter med papillär thyroideacancer (PTC). Man hade gjort immunhistokemi avseende Ki-67 (proliferationsmarkör) på samtliga aspirat. Man kunde inte differentiera maligna lesioner från benigna, men hos patienter med PTC var ett högt index (mer än 4 procent) relaterad till en sämre prognos.

• Trond Bogsrud från Radiumhospitalet i Oslo diskuterade ämnet FDG-PET vid thyroideamaligniteter. När PET introducerades var den allmänna uppfattningen att thyroidea har ett fysiologiskt högt FDG-upptag (fluorodeoxyglukos). När PET-CT ersatte de tidigare designerade PET:arna förstod man att det upptaget som syntes kom från larynxmuskulatur. Detta var naturligtvis inte möjligt att se på coronara bilder.

Ett diffust upptag i thyroidea är emellertid inte ett ovanligt bifynd, utan ses hos cirka 3 procent av alla patienter. Han hade gått igenom orsaken till detta



hos 113 patienter som hade ett högt diffust FDG-upptag. Av dessa hade 88 procent hypothyroidism och/eller kronisk autoimmun thyroidit. Det fanns ingen relation mellan TSH-nivå och FDG-upptag.

Slutsatsen var att patienter som har ett accidentellt upptäckt diffust FDG-upptag i thyroidea bör utredas avseende hormonnivåer då en del har en odiagnosticerad hypothyreos.

Ett fokalt högt upptag i thyroidea var ett bifynd hos 79 av 7 347 patienter (1,1 procent). Dessa patienter ska genomgå ultraljudsledd punktion då tumören kan vara malign. Man kunde inte differentiera maligna från benigna lesioner med SUV-värden.

## *”De nya europeiska riktlinjerna liknar i stor utsträckning de nya riktlinjerna från ATA.”*

Vid generaliserad thyroideacancer är det känt att ju mer dedifferentiering, desto lägre blir <sup>131</sup>I-upptaget och desto högre blir FDG-upptaget. I en och samma patient kan det finnas metastaser som är både FDG- och <sup>131</sup>I-upptagande, har FDG-upptag men inte <sup>131</sup>I-upptag eller har <sup>131</sup>I-upptag med inte FDG-upptag. Metastaserna skiljer sig alltså åt. Tidigare studier har visat att patienter med positiv FDG-PET vid generaliserad differentierad thyroideacancer har en starkt ökad risk för sjukdomsrelaterad död.

### LIVSKVALITETSUNDERSÖKNING

• Birte Nygaard från Herlev beskrev deras planerade randomiserade dubbelblinda studie avseende livskvalitet hos patienter med thyroideacancer inför radiojodbehandling. Tidigare har man satt ut deras levaxinsuppression i fyra veckor, och detta vet man påverkar livskvaliteten negativt. Numera används Thyrogen för att få upp TSH-nivåerna både i Sverige och Norge, men inte i Danmark. Där sätts patienterna över på T3 (triiodthyronin) som sätts ut tio dagar före <sup>131</sup>I-behandling.

Det är inte lika klart visat att denna kortare utsättning påverkar livskvalite-

ten. Därför planerar man att göra en studie på patienter som först får <sup>131</sup>I-behandling och 4–6 månader senare gör en uppföljande helkroppsscintigrafi. Patienterna randomiseras till två grupper där den ena får T3-placebo och Thyrogen-placebo (NaCl) inför behandling och sedan inför helkroppsscintigrafi får T3 och Thyrogen.

I den andra gruppen får patienterna behandlingen i omvänd ordning. Patienterna utvärderas med QoL-formulär (quality of life), och hjärtfunktionen kommer också att jämföras mellan grupperna med MUGA-scan. Upplägget av studien är bra och bör besvara de frågor man ställer sig. Martin Schlumberger ifrågasatte dock rationalen, då han ansåg

det uppenbart att Thyrogen-injektioner innebär en förbättrad livskvalitet även för dessa patienter.

Birte Nygaard hade även en förklaring till att de danska patienterna inte fick Thyrogen i motsats till de svenska och norska. En möjlig förklaring är att i Danmark är det framför allt onkologer som sköter dessa patienter medan det i Sverige och Norge mestadels är endokrinologer. Med tanke på det biverkningspanorama onkologer normalt ser ter sig en tillfällig hypothyreos väldigt lindrig, men denna bedömning kanske inte delas av endokrinologer.

### NATIONELLA RIKTLINJER

• Svante Jansson från Göteborg berättade om planerna på att etablera nationella riktlinjer vid behandling av thyroideacancer. Det finns två regionala vårdprogram publicerade. Det för södra regionen är publicerat i år och riktlinjerna där är väl överensstämmande med de europeiska. Fortsatt finns det kontroverser kring hur extensiv profylaktisk lymfkörtelutrymning bör göras, indikationer för utsläkningsdos med <sup>131</sup>I hos lågriskpatienter och TSH-supprimerande behandling.

Han berättade att det finns en styrgrupp som består av representanter från alla sex regionerna och alla inblandade specialiteter (endokrinkirurger, öronkirurger, patologer, cytologer och onkologer). Till sin hjälp kommer det att finnas ett nationellt uppföljningsregister för dessa patienter som kommer att ligga på INCA-plattformen (informationsnätverk för cancerforskningen).

Detta är en nationell webbaserad databas designad just för cancerpatienter. Det finns även ett skandinaviskt register för thyroideakirurgi sedan 2004. Där finns redan över 1 200 thyroideacanceroperationer. Man planerar att länka samman dessa båda register vilket kommer att ge mycket värdefull kunskap om de svenska förhållandena.

• Jan Tennvall från Lund gick igenom de svenska prospektiva kliniska prövningarna vid anaplastisk thyroideacancer (ATC). Sammanlagt 55 patienter (den största prospektiva serien i världen) som behandlats med tre olika protokoll. Det sista protokollet som innebär preoperativ hyperfraktionerad strålbehandling 1,6 Gy x 2 till 46 Gy med konkomittant doxorubicin har medfört en väldigt god lokal kontroll. Emellertid har den totala överlevnaden varit kort.

• Undertecknad presenterade den nya svenska ATC-studien som går i Lund, Stockholm och Göteborg. Den syftar till att försöka förlänga överlevnaden med bibehållen lokal kontroll. Vi använder oss av samma hyperfraktionerade strålbehandling, men kombinerar doxorubicin med Avastin (bevacizumab), och fortsätter sedan denna behandling efter operation.

Prekliniska data talar för att Avastin kan vara verksamt vid ATC. Vår hypotes är att tillägget ska bromsa den mycket explosiva tillväxten av lungmetastaser vi tidigare sett hos dessa patienter.

### Referenser

Brauckhoff M et al.: Surgery 2008; 144:1044-51

Karantanis D, Bogsrud TV, Lowe VJ, et al. JNM 2007; 48:896-901.





Diagnos: **AVANCERAD PANKREASCANCER**

Ettårsöverlevnad med Tarceva plus gemcitabin: **23,8%**<sup>1,2</sup>

Ettårsöverlevnad med enbart gemcitabin: **19,4%**<sup>1,2</sup>



## SVART PÅ VITT. DEN HÄR PATIENTEN KAN LEVA LÄNGRE MED TARCEVA.

Tarceva är ett framsteg inom förstahandsbehandling av pankreascancer. Den patient som fått diagnosen avancerad pankreascancer kan leva längre med Tarceva.

Tarceva är det första läkemedlet som i kliniska studier visat en förbättrad överlevnad jämfört med enbart gemcitabin i den här patientgruppen.

Kliniska studier visade att ettårsöverlevnaden med Tarceva plus gemcitabin var 23,8 %, jämfört

med 19,4 % med placebo plus gemcitabin.<sup>1,2</sup>

Förskriv Tarceva och ge patienter med diagnosen avancerad pankreascancer chansen att leva längre.



1. Tarceva® (Erlotinib) produktresumé, F. Hoffmann-La Roche Ltd. 2. Data on file, OSI Pharmaceuticals, Inc. 3. Malcolm Moore et al. JCO 25:1960-66 (2007).

**Tarceva® (Erlotinib) EGFR-tyrosinkinashämmare L01XE03 (Rx, F).**

Produktresumé uppdaterad 18 januari 2008. Indikationer: *Icke-småcellig lungcancer:* Tarceva är indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer som har sviktat på minst en tidigare kemoterapibehandling. När Tarceva förskrivs bör hänsyn tas till faktorer som är förknippade med förlängd överlevnad. Någon överlevnadsfördel eller andra kliniskt relevanta effekter av behandlingen har inte påvisats hos patienter med EGFR-negativa tumörer. *Pankreascancer:* Tarceva i kombination med gemcitabin är indicerat för behandling av patienter med metastaserad pankreascancer. När Tarceva förskrivs bör hänsyn tas till faktorer som är förknippade med förlängd överlevnad. Beakta risken för dehydrering vid långvariga diarréer och kräkningar. Samtidig annan medicinering och fortsatt rökning kan påverka upptaget och metabolismen av Tarceva. Patienter som plötsligt utvecklar lungsymtom såsom andnöd, hosta och feber, ska behandling med Tarceva avbrytas under diagnostisk utredning. **För förpackningar och priser samt övrig information se [www.fass.se](http://www.fass.se). Roche AB, Tel 08-726 12 00.**

 **Tarceva®**  
erlotinib

Roche AB: 08-726 12 00. För läkare med medicinska frågor: 020-76 24 32. [www.tarceva.se](http://www.tarceva.se)

# KI:s innovationssystem stor aktör i Europa

Det finns ett stort behov av nya innovativa läkemedel. Med en ökad livslängd får vi också en ökad förekomst av sjukdomar. Läkemedelsindustrin är beredd att betala stora belopp för nya innovativa behandlingar, men det har uppstått ett gap mellan akademien och industrin och det är helt enkelt brist på nya läkemedel. Här finner en uppstickare sin nisch – Karolinska Institutet Innovations AB (KIAB) är vägen in i ett avancerat innovationssystem under Karolinska Institutet Holding AB:s (KIHAB) paraply. Ett innovationssystem som tillsammans med Karolinska Development AB och Actar AB visar sig vara en stor aktör på den Europeiska life science-marknaden.



**K**arolinska institutet har ett mycket gott internationellt rykte. Här bedrivs forskning i världsklass. Men vetenskaplig forskning och medicinska innovationer är av litet värde om de inte kan omsättas till produkter som kan förbättra hälsan. Hans Wigzell, tidigare rektor vid KI har sagt: "Det är oetiskt av ett medicinskt universitet att inte applicera resultaten av sin grundforskning".

Många viktiga medicinska upptäckter har sprungit ur forskargrupperna vid KI. Ett tidigt exempel är Nanna Svartz arbete med att utveckla sulfasalazin som blev ett av världens första antiinflammatoriska läkemedel mot reumatism. Forskare vid KI har fortsatt arbetet med att

utveckla substansen, som också visat sig vara effektiv vid inflammatoriska tarm-sjukdomar. Vid KI föds dagligen idéer som skulle kunna vidareutvecklas till produkter med möjlighet att förbättra allmänhetens hälsa.

#### **HOLDINGBOLAG LÖSNINGEN**

Men KI är ett universitet ägt av svenska staten och får inte driva någon form av affärsverksamhet. De hade därför tidigare problem med att tillvarata de innovationer som föddes här. Sedan tidigt 1990-tal drevs frågan om att utveckla och kommersialisera medicinska upptäckter av bland andra dåvarande rektor Hans Wigzell. Problemet löstes 1995 med ett beslut från regeringen som till-

lät svenska universitet att bilda holdingbolag som i sin tur skulle kunna bedriva kommersiella aktiviteter.

KI bildade då Karolinska Institutet Holding AB (KIHAB) och 1996, med syfte att fokusera på att tillvarata innovationer, grundades Karolinska Innovations AB (i dag Karolinska Institutet Innovations AB, KIAB).

KIAB är entrén för alla innovationer och vägen in i ett heltäckande innovationssystem som kan ta forskarens upptäckt från tidig idé hela vägen till kommersiellt gångbar produkt. KIAB ger professionellt stöd till forskare som har en idé som de tror kan leda till en produkt. Claes Post är vd för KIAB. Han beskriver KIAB:s uppdrag så här:





**KIAB är entrén för alla innovationer och vägen in i ett heltäckande innovations-system som kan ta forskarens upptäckt från tidig idé hela vägen till kommersiellt gångbar produkt.”**

– Vår affärsidé är att kommersialisera projekt baserade på medicinsk forskning och därigenom bidra till en förbättrad hälsa. Vi identifierar potentiellt värdefulla projekt i tidig fas genom att aktivt söka efter nya idéer. KIAB leder och finansierar den tidiga fasen i projektens utveckling, där det slutgiltiga målet är en licensaffär eller en bolagisering.

Emma Kilstedt är projektledare vid KIAB och det är henne man ska kontakta med sin idé. Hon säger att informationen till forskarna är viktig. Utan patent är idén kommersiellt sett inte värd någonting och för att kunna patenteras får forskarna inte ha publicerat sin upptäckt i någon vetenskaplig tidskrift eller på annat sätt ha gjort informationen publik.

– Det är viktigt att forskarna kommer till oss först så att vi kan skicka in en patentansökan. Sedan går det bra att publicera.

#### FORSKARNAS INTRESSE ÖKAR

Det verkar inte vara någon speciell forskartyp som är mer intresserad av att kommersialisera sin upptäckt än någon annan.

– Det kan vara allt från den seniora professorn till en entreprenörstänkande doktorand, säger Emma Kilstedt.

I allmänhet blir forskarna mer och mer intresserade av att komma med sina idéer till KIAB, men fortfarande är det många som inte vill diskutera sina forskningsresultat, vilket Emma Kilstedt säger sig förstå.

– Det handlar delvis om okunskap om att möjligheten med KIAB ens finns, och att de har sitt vanliga jobb som forskare som de brinner för och som tar deras tid.

Sedan starten har KIAB dock fått in och utvärderat över 1 000 innovationer. De bästa fångar de upp och tar hand om.

– Det behöver inte ta så mycket av forskarens tid. KIAB tar ansvar för hela den kommersiella delen, att utforma och skicka in patentansökan, att se över vilka behov som finns och komma med förslag på om det krävs ytterligare verifierande studier eller hur man kan skapa prototyper, berättar Emma Kilstedt.

– Det vi behöver forskarens hjälp med är naturligtvis den vetenskapliga kompetensen. Forskarna behöver vara med på projektmöten så att vi kontinuerligt kan stämma av projektplanen och diskutera genomförda aktiviteter.

– När forskarna väl är här med sina idéer är de oftast väldigt engagerade.

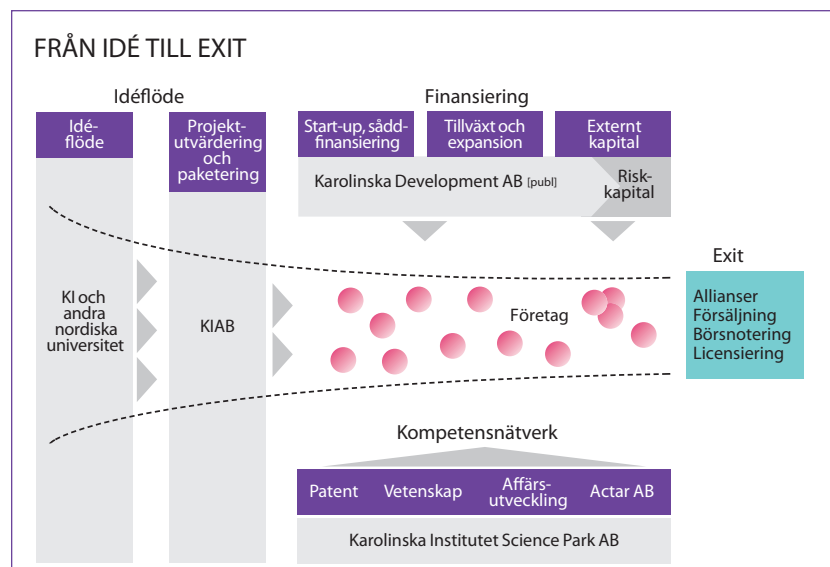
När en forskare kommer med en idé till KIAB utvärderas den av en projektgrupp som Emma sätter ihop. I den ingår personer med mångårig kompetens från forskningsvärlden och läkemedels-

industrin. De kriterier KIAB utgår från vid utvärdering av en idé är:

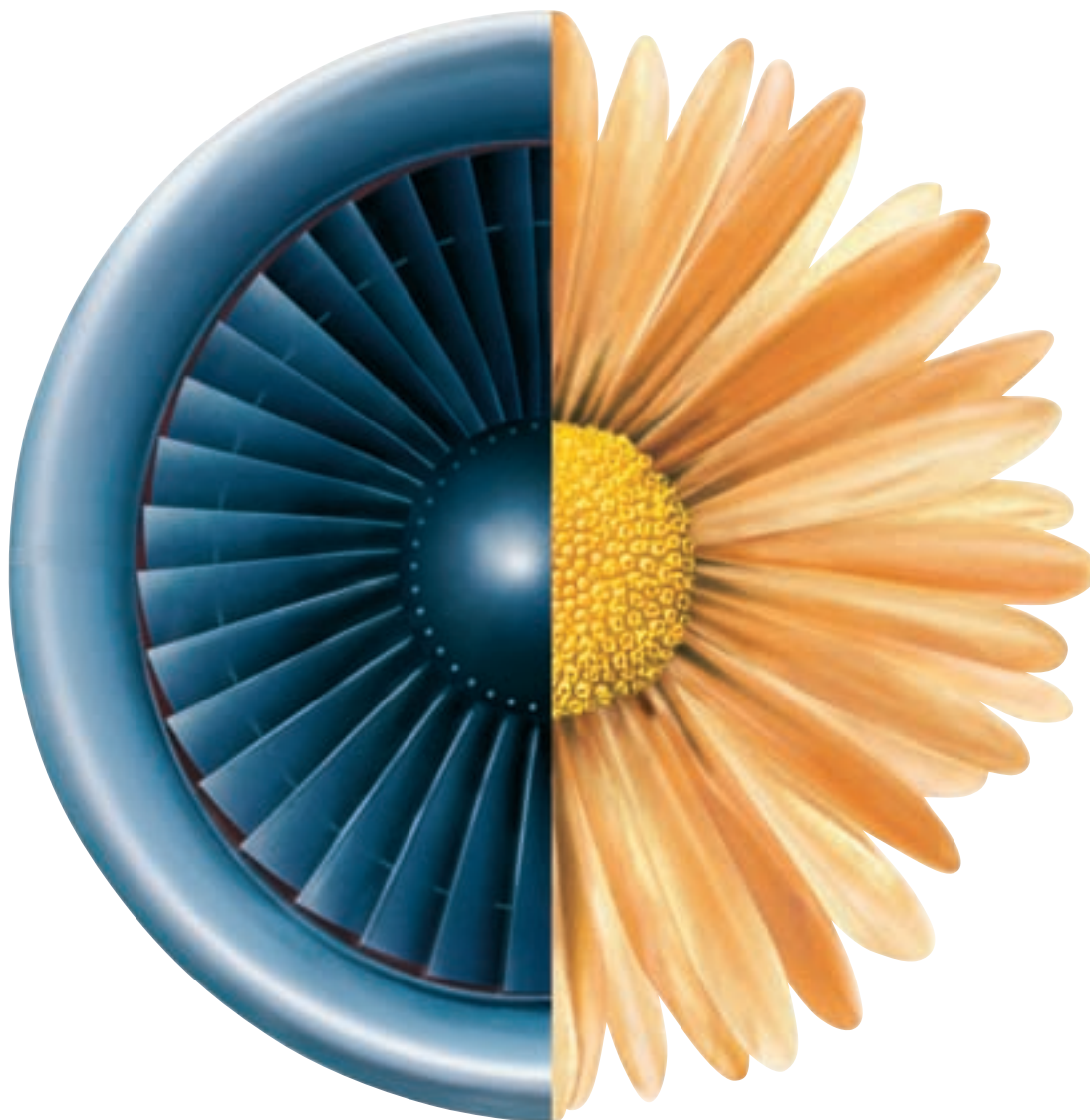
- Unik teknologi baserad på enastående forskning.
- Möjlighet att skapa ett starkt patentskydd.
- Väldefinierat medicinskt behov.
- Väldefinierade, mätbara och kontrollerbara delmål.
- Genomförbarhet inom ramen för KIAB:s verksamhet.

Om idén antas av KIAB skapar man en överenskommelse. KIAB bidrar med finansiering och kompetens för att lotsa forskaren på bästa sätt mot målet, som är att licensiera ut/sälja patenträttigheterna eller att starta ett bolag. För båda dessa alternativ arbetar KIAB i tidig fas med att utarbeta en patentansökan, en marknadsplan och att ge ytterligare vetenskapligt stöd för att verifiera forskningskonceptet ur kommersiell synvinkel.

Är projektet lämpat för att drivas av en entreprenörinriktad forskare går man in i en så kallad ”medtech inkubator” där man får stöd av KIAB:s nätverk av specialister inom det specifika området, en business coach, och lokaler i Karolinska Institutet Science Park AB (ett företag som ägs av KIAB och som är till för att underlätta utvecklandet av forskningsbaserade innovationer).



Karolinska Institutets innovationssystem är ett heltäckande flöde från idé till exit. KIAB är porten in i systemet. Där utvärderas forskningsinnovationer och tas om hand för vidare utveckling. Systemets andra delar består av ett kompetensnätverk där bla Actar AB ingår, och en finansieringsdel där Karolinska Development AB är det investeringsbolag som har förstahandsrätten till de innovationer som utvärderats av KIAB. Karolinska Development möjliggör start-up, såddfinansiering och ytterligare kapital för tillväxt och expansion.



# KRAFTFULL MOT SMÄRTA

## i balans med naturliga funktioner

Targiniq™ är ett nytt läkemedel mot svår opioidkänslig smärta. Targiniq™ innehåller de verksamma substanserna oxikodon och dess antagonist, naloxon. Oxikodon behandlar effektivt svår smärta medan naloxon motverkar opioidinducerad obstipation.<sup>1,2</sup>

**Targiniq™ 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. ♦ Beroendeframkallande medel. Iakttag största försiktighet vid förskrivning av detta läkemedel. Targiniq™ är kontraindicerat vid varje situation för vilken opioider är kontraindicerade. Targiniq™ är kontraindicerat vid måttligt till allvarligt nedsatt leverfunktion. Targiniq™ kan påverka förmågan att köra eller använda maskiner. Patienten bör rådfråga sin läkare om huruvida det är tillåtet att framföra fordon och använda maskiner. Targiniq™ depot-tabletter 10 mg/5 mg och 20 mg/10 mg, 28 och 98 st. **Rx**. **EF**. Texten är baserad på produktresumé: 09-03-06. För mer info se [www.fass.se](http://www.fass.se). För pris se [apoteketfarmaci.se](http://apoteketfarmaci.se). För att inte försämra tablettens depotegenskaper måste tabletterna tas hela och får inte delas, tuggas eller krossas.

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



Mundipharma AB • Mölndalsvägen 30B • 412 63 Göteborg  
Telefon 031-773 75 30 • [www.mundipharma.se](http://www.mundipharma.se)



## FÖRETAG SOM KOMMIT FRAM GENOM KI INNOVATIONSSYSTEM

Karolinska Institutets innovationssystem har utvärderat över 1 000 idéer och startat 40 bolag. Bland dessa har 10 av bolagen projekt i klinisk fas, varav sex molekyler i fas II-prövningar. 18 molekyler anses vara First in class och potentiella block-busters. Den terapeutiska bredden är stor och sträcker från det kardiovaskulära, till CNS, dermatologi, infektion och onkologi.

**Oncopeptide AB** är ett företag som grundades år 2000 av forskare från Uppsala universitet, Karolinska universitetssjukhuset och Göteborgs universitet. 2003 investerade Karolinska Development och Industrifonden i företaget och dessa parter äger nu 70 procent av bolaget.

Oncopeptide utvecklar prodroger av kända alkyliserande cytostatiska läkemedel med ökad anti-tumoral effekt jämfört med ursprungssubstanserna. Prodroger saknar i sig medicinsk effekt men omvandlas i kroppen till ett aktivt läkemedel. Den första produkten J1, som för närvarande är i klinisk fas IIa, är en prodrog till melfalan. J1 transporteras snabbt över cellmembranet och uppnår intracellulära koncentrationer som är 10 till 20 gånger högre än modersubstansen melfalan.

Oncopeptide siktar mot att avsluta fas IIa-prövningen och att bygga ut prövningsprogrammet, delvis genom att utvärdera kombinationsbehandling, och att pröva J1 i specifika tumörtyper. Företaget har fått sitt patent godkänt i USA och väntar godkännande i Europa och Japan. Just nu söker Oncopeptide strategiska partner för att genomdriva de senare faserna av den kliniska prövningen. Företaget säger sig också vara öppet för sammanslagning.

**Aprea** grundades 2003 av forskare på KI. Karolinska Development är den störste ägaren. Bolaget grundades för att vidareutveckla professor Klas Wimans och docent Galina Selivanovas upptäckter som rör onkogenen p53, vilken har visat sig kunna återställa kroppens eget skyddssystem mot cancer. Hos de flesta cancerpatienter är p53 defekt och fungerar inte. Den substans som Aprea har tagit fram, APR-246, återställer p53 och gör det möjligt för den att åter börja reparera eller döda cancerceller.

Aprea har nyligen fått tillstånd av Läkemedelsverket att initiera fas I-studier och de första som får preparatet är patienter med blodcancer. Fas I-studien beräknas vara klar i slutet av 2010 och för att kunna gå vidare till fas II kommer man att behöva en samarbetspartner, eftersom kostnaderna för detta ligger mellan 50–70 miljoner kronor.

**Axelar AB** grundades 2003 av professor Magnus Axelson och professor Olle Larsson tillsammans med KIAB. I juni fick företaget ekonomiskt tillskott från Östersjöstiftelsen och Karolinska Development för att starta fas I/II-studier på cancerpatienter med sin substans AXL 1717, som är en hämmare till insulinlike growth factor 1 (IGF-1)-receptorn. IGF-1-receptorn spelar en central roll för överlevnad och proliferation av cancerceller. Att hämma effekten av IGF-1 med AXL 1717 har i prekliniska studier visat på en extraordinär antitumoral effekt och tolerabiliteten ser också lovande ut.

**Dilafor AB** grundades 2003 i samarbete med KIAB. Företaget utvecklar läkemedel genom kemiska förändringar av lågmolekylärt heparin. De nya läkemedlen saknar effekt på blodkoagulationen. Den första molekylen, DF01 utvecklades redan 2003. Den bygger på professor Gunvor Ekman-Ordenbergs upptäckt att gravida kvinnor som behandlas med ett lågmolekylärt heparin har en kortare och mer komplikationsfri förlossning. 2006 kunde man rapportera fas I-data och 2007 startade fas II-studier. Just nu pågår studier med DF01 på tretton förlossningskliniker i Sverige.

Dilafor har samtidigt kommit en bra bit på väg i utvecklandet av en andra heparinmolekyl, DF02, med syfte att behandla svår malaria. Dilafors utveckling är rekordsnabb och man konstaterar att detta har varit möjligt tack vare KIAB:s investering vid starten och Karolinska Developments stöd och långsiktiga ägande.

## KATALYSATORFÖRETAG

Men det är fler parter involverade i innovationssystemet. Actar AB är ett litet "drug discovery" bolag som till 98 procent ägs av Karolinska Development AB och som har en viktig roll. Jonas Ekstrand som är vd beskriver företaget som en "catalyzing hub".

– Vi deltar ofta i utvärderingarna av de projekt som presenteras för KIAB. Om ett projekt antas i Actar tillsätter vi sedan en projektledare som kan prata

med akademikerna. Akademikerna är de verkliga experterna, men vi har verktygslådan och det industritänk som behövs för att jobba upp en idé som ännu inte är mogen, men som är bra nog att utvecklas till ett bolag, säger Jonas Ekstrand. Det är också viktigt att kvalitetstesta idén med riktigt robusta prövningar för att se om den håller och om den är realiserbar.

– Sedan jobbar vi vidare med att föreslå ytterligare försök och tester. Detta

kan ske i våra labb på KI eller vid Institutionen för läkemedelskemi i Uppsala där vi är inhyrda, alternativt på forskarens eget labb. När idén är mogen nog att vara funktionell bildas bolaget. I en del fall säljs idén till en licenstagare, men i många fall tar Karolinska Development AB, ett investmentbolag som ägs till 17 procent av KIAB, över idén och bildar bolaget.

Och det går bra för Actar.

– Det finns ett innovationsgap mel-



lan akademien och industrin, konstaterar Jonas Ekstrand. Man har tänkt att bioteknikföretag kanske kunde fylla detta behov, men det fungerar inte riktigt och här har Actar och Karolinskas innovationssystem sin nisch.

Innovationssystemet är först och störst inom Europa. Idéflödet strömmar

aktieägare, är den tredje parten som är med och utvärderar de idéer som kommer in i Karolinskas innovationssystem.

– Samhället behöver nya läkemedel, säger Conny Bogentoft. Och vårt mål är egentligen att investera i tidig forskning och se till att det lönar sig för samhället och alla aktörer som är med i processen.



**Små grupper, intakt flöde, snabba beslutsvägar, såddkapital och en industriell och vetenskaplig kompetens sammanfattar framgångsreceptet.”**

utöver från KI in från flertalet nordiska universitet, och liknande koncept håller på att byggas upp. Senast bjöds Actar in till nystartade Max Planck Innovation för att dela med sig av sina erfarenheter.

– Actar har två styrkeområden, säger Jonas Ekstrand. Innovationshöjden, som förstås också är en risk, och att man är snabb och kostnadseffektiv i jämförelse med traditionell läkemedelsindustri. Vi vågar vara okonventionella och är mer som konstnärer här än som en fabrik.

– Alla är involverade och ser helheten och skapar ett engagemang som kan saknas i industrin där allt är väldigt fokuserat. Det och närheten till akademien attraherar mig mest, sammanfattar Jonas Ekstrand.

#### ÄR MED OCH UTVÄRDERAR IDÉER

Conny Bogentoft som är vd för Karolinska Development AB framhåller precis som Jonas Ekstrand att engagemanget är viktigt.

– Vi jobbar i en projektorienterad nätverksmodell där individen växer. Självständighet under eget ansvar ger engagemang, säger han. Vi vet vart vi ska gå för att lösa ett visst problem, vilket gör att vi är snabba och kostnadseffektiva.

Karolinska Development AB, som utöver KIHAB har cirka 300 ytterligare

Karolinska Development ser sig inte som konkurrent till andra riskkapitalbolag som Health Cap eller SEB, som också investerar i läkemedel och medikinteknik, utan som ett komplement.

– Samhället investerar mellan fem och sju miljarder per år i forskning, vilket är en stor investering, säger Conny Bogentoft. Men hur tar man tillvara på denna investering och vad får samhället tillbaka?

Karen Frost, informationschef vid Karolinska Development, satt med vid samtalet. Hon skjuter in att nyckeln är att välja vetenskapen men att samtidigt kunna se affärsmöjligheten och marknaden.

– Det är viktigt att komma från båda hållen, säger hon.

– Att innovativa läkemedel har den akademiska forskningen som källa är inget nytt, fortsätter Conny Bogentoft. Det som är nytt är att vi väljer en mer rationell och slimmad väg att arbeta på.

Han ritar upp en bild av ett flöde på sin whiteboard. Bilden beskriver vägen för forskarens idé ut till samhället. Det första steget är idéns uppkomst. Bland dessa idéer finns det några som kan komma att bli riktigt stora läkemedel, first in class eller så kallade blockbusters. Det handlar om helt nya, unika biologiska mekanismer som man måste kunna koppla till en sjukdom. Här upp-

kommer också det svåraste steget i hela processen – att välja bland idéerna.

– När man väl har valt att satsa på en idé måste processen vara snabb och kostnadseffektiv. Inga djurmodeller fungerar, utan det är kliniska försök som gäller. Här kan vi hålla en kostnad som är betydligt lägre än vad den traditionella industrin kan, säger Conny Bogentoft.

#### STYRKAN ÄR FLÖDET

Conny Bogentoft och Jonas Ekstrand är överens om att innovationssystemets största styrka är att hela flödet är intakt. Det finns inga stopp på vägen där projekt ska byta ägare eller nytt kapital skall inskaffas. Teamen som arbetar tillsammans är små och man sparar oerhört mycket tid på att kunna fatta besluten snabbt. Små grupper, intakt flöde, snabba beslutsvägar, såddkapital och en industriell och vetenskaplig kompetens sammanfattar framgångsreceptet.

– Vi vill vara den ledande investeraren och storägare genom hela utvecklingskedjan och på så sätt kunna påverka utvecklingen av projektet, förklarar Conny Bogentoft. Vi har det kapital och de medinvesterar som behövs – något som annars är en stor bristvara i denna bransch – och vi har tillgång till stor industriell kompetens.

Hur väljer man då?

– Vi tittar efter vad som är nytt och unikt – detta ifrågasätts alltid, eftersom det är i strid med etablerad kunskap, men vi måste våga. Det ska också vara realiserbart och utvecklingsbart med rimliga resurser. Vi kallar det för ”druggable”.

– Vi är fem i teamet som väljer bland projekten. Vi har alla erfarenhet både från forskning och arbete på läkemedelsföretag, vi kan se från båda hållen. Jag använder ofta min intuition och erfarenhet för att välja rätt – men alla beslut kräver att hela mitt team står bakom beslutet.

– Det som skiljer oss från dem som jobbar på andra riskkapitalbolag är förstås att vi har en annan erfarenhet och kan gå in tidigare – vi är forskare som har blivit riskkapitalister, avslutar Conny Bogentoft.

EVA FREDRIKSSON, KONSULT, VETENSKAPLIG SKRIBENT, ORDBYRÅN AB.



# Cancer Congress



## PMCF

### Progenitor cells, Micro-environment and Cell Fusion in Cancer Progression.

Djurönäset, Stockholm, Sweden. October 8-II, 2009.

---

#### Key note lecturers

---

- |                                           |                                                   |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| • Rolf Bjerkvig, Bergen, Norway           | • David Lyden, New York, USA                      |
| • Yihai Cao, Stockholm, Sweden            | • Ulrike Nuber, Lund, Sweden                      |
| • JM Delaissé, Denmark                    | • Jens Nygren, Lund, Sweden                       |
| • Andy Feinberg, Baltimore, USA           | • Rolf Ohlsson, Stockholm, Sweden                 |
| • Margret Frame, Edinburgh, UK            | • John Pawelek, New Haven, USA                    |
| • Markus Grompe, Portland, USA            | • Fredrik Pontén, Uppsala, Sweden                 |
| • Jacob Hanna, Cambridge, USA             | • Antonio Sica, Milano, Italy                     |
| • JeanMarie Houghton, Worcester, USA      | • Rune Toftgård, Stockholm, Sweden                |
| • Clas Johansson, Stockholm, Sweden       | • Marc van der Wetering, Utrecht, the Netherlands |
| • Juha Klefström, Finland                 | • Tania Roscamps, Leuven, Belgium                 |
| • Marc LaBarge, Berkely, USA              | • Agnes Vignery, Baltimore, USA                   |
| • Lars Inge Larsson, Copenhagen, Denmark  | • Arne Östman, Stockholm, Sweden                  |
| • Yuri Lazebnik, Cold Springs Harbor, USA |                                                   |
- 

#### Registration and submission of abstracts for short communications:

<http://www.liu.se/cfcn/>

For information:

Viveca Axen, [viveca.axen@liu.se](mailto:viveca.axen@liu.se), tel: +4613223541 or  
[joar.svanvik@ibk.liu.se](mailto:joar.svanvik@ibk.liu.se) or [anders.rosen@liu.se](mailto:anders.rosen@liu.se) or [ingemar.ernberg@ki.se](mailto:ingemar.ernberg@ki.se)

Organizing committee:

Joar Svanvik, Anders Rosén, Ingemar Ernberg, Georg Klein

Supported by :

The Swedish Research Council  
The Swedish Cancer Foundation  
Cell Fusion/Cancer Network  
Linköping University  
Karolinska Institute

Till patienter med KML i kronisk fas med resistens eller intolerans mot imatinib



En tablett. En gång dagligen.  
Kan tas med eller utan mat och dryck.

**SPRYCEL**  
dasatinib

**100 mg en gång dagligen.  
En enkel dosering för dina KML-patienter.**

SPRYCEL® (dasatinib). Proteinkinashämmare, ATC-kod L01XE06.

**Indikationer:** Sprycel är indicerat för behandling av vuxna med kronisk myeloisk leukemi (KML) i kronisk fas, accelererad fas eller blastkris, med resistens eller intolerans mot tidigare behandling inklusive imatinib mesylat. Sprycel är också indicerat för behandling av vuxna med Philadelphia-kromosom-positiv (Ph+) akut lymfatisk leukemi (ALL) och lymfoid blastisk KML med resistens eller intolerans mot tidigare behandling. **Varningar/försiktighet:** Behandling ska inledas av läkare med erfarenhet av att diagnostisera och behandla patienter med leukemi. Dosminskning kan behövas i vissa fall av påverkan på blodbilden eller vid svår vätskeretention. Sprycel kan interagera med läkemedel som metaboliseras av CYP3A4. **Styrkor och förpackningar:** 20 mg, 50 mg och 70 mg: 60 filmdragerade tabletter/förp. 100 mg: 30 filmdragerade tabletter/förp. **Ytterligare information:** Sprycel är receptbelagt och förmånsberättigat. För fullständig information och pris, se [www.fass.se](http://www.fass.se). Texten är baserad på produktresumé: Juli 2009

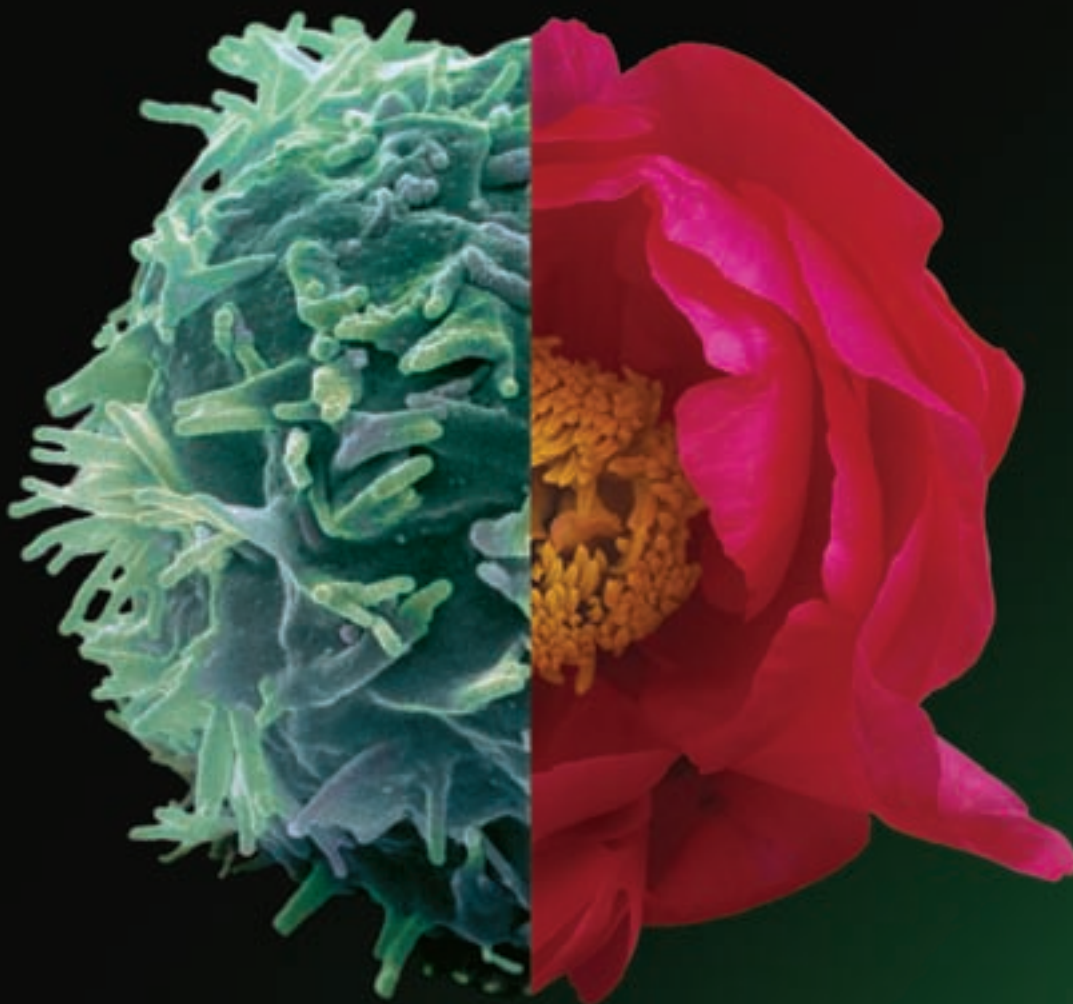
Bristol-Myers Squibb, Box 15200, 167 15 Bromma, Tel. 08-704 71 00



**Bristol-Myers Squibb**

Tel 08-704 71 00 [www.bms.se](http://www.bms.se)





## Att blockera signalvägar på insidan ger hopp om livet på utsidan

Tyverb i kombination med capecitabin erbjuder en behandlingsmöjlighet för ErbB2 (HER2)-positiv avancerad eller metastaserande bröstcancer, där patienten tidigare fått antracyklin och taxan samt trastuzumab behandling vid metastaserad sjukdom.

### **Tyverb (lapatinib) R<sub>x</sub>, EF**

**Indikation:** Tyverb i kombination med capecitabin är indicerat för behandling av patienter med avancerad eller metastaserad bröstcancer, vars tumörer överuttrycker ErbB2 (HER2). Patienterna skall ha progredierat i sin sjukdom efter tidigare behandling som måste ha innehållit antracyklin, taxan och behandling med trastuzumab vid metastaserad sjukdom.  
**Dosering:** 5 tabletter per dag kontinuerligt till progress.  
**Styrka och förpackning:** 250mg per tablett, 70 tabletter per förpackning.  
Texten är från produktresumén 090226.

För fullständig information om varningar, föreskrifter och aktuellt pris var god se:  
[www.fass.se](http://www.fass.se)

**Referens:**  
Tyverb produktresumé, SPC 2008