



i Sverige •

Onkologi

den oberoende
tidningen för
svensk cancervård

**Rapport från den
onkologiska vardagen
i Afrika**

**Hälsoekonomi - Farmaka
kan bära sig på sikt**

**Livskvalitetsmätning kan
förutsäga överlevnads-
chansen vid GI cancer**

Snabbrapport från ASCO

Neulasta® minskar incidensen av febril neutropeni effektivare än dagligt G-CSF enligt klinisk praxis

–med EN injektion per
kemoterapicykel¹



 **Neulasta®**
(pegfilgrastim)

Skyddar patienter,
optimerar kemoterapi

Neulasta® (pegfilgrastim) R_x Indikationer: 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 23 oktober, 2009) och aktuella priser, se www.FASS.se och www.tlv.se

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

 **Vectibix®**
(panitumumab)

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

Målstyrd effekt
100% Human monoklonal antikropp
Eftersom
Varje dag är värdefull



* **Vectibix® (panitumumab) R_x Indikation:** Vectibix är indicerat som monoterapi vid behandling av patienter med EGFR-uttryckande metastaserande kolorektal cancer med icke-muterad (vildtyp) KRAS efter behandlingssvikt med kemoterapiregimer innehållande fluoropyrimidin, oxaliplatin och irinotekan. Koncentrat till infusionsvätska, lösning 20 mg/ml. Injektionsflaska. Datum för översyn av produktresumén: 04/2009. För fullständig information vid förskrivning, produktresumé och aktuella priser, se www.fass.se



Afrika, Asco-rapporter och hälsoekonomi

Jag hoppas att ni har haft en fantastisk sommar. För egen del har jag varvat bad och sol med artikelläsning i hängmattan och mejlskrivande i skuggan.

En del av det jag läst hittar ni i detta tjocka nummer. Bland annat en intressant artikel om hur det är att jobba med cancervård i Afrika. En artikel som väcker en del tankar om hur olika det ser ut på respektive sida om Medelhavet.

Vi har som brukligt även med ett urval texter ur Novartis "Snabbrapport från ASCO", vilket jag tackar för. Ni hittar även ett par artiklar med hälsoekonomisk inriktning. Dessa talar bland annat om att nya läkemedel kan öka kostnadseffektiviteten och minska samhällets totala kostnader för cancer. Men, problemet är att det ofta saknas tillräcklig kunskap för att kunna avgöra den totala nyttan. Det är kanske en av anledningarna till att användningen av vissa specifika cancerläkemedel – både "nya" och "mogna" – varierar kraftigt mellan regionerna i Sverige.

En sak är tåmligen säker dock – utvecklingen mot mer individualiserad behandling kommer att ytterligare öka komplexiteten i utvärderingarna.

Trevlig läsning!

Patrik Gustavsson
chefredaktör

redaktionsråd



Sören Lehmann
Överläkare
Hematologiskt Centrum
Karolinska Universitets-
sjukhuset, Huddinge



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



Pär Stattin
Överläkare, Professor
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 inlaga: Artic Silk 115 g
Papper omslag: Artic Silk 200 g.
Annonspolicy: Förutom begärda placeringar
placeras annonserna slumpvis.
Adress: Tyra Lundgrens väg 6,
134 40 Gustavsberg,
Telefon 08-570 10 520
e-mail: ois@pharma-industry.se
Hemsida: www.onkologiisverige.se

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



Onkologi i Sverige är TS-kontrollerad
Upplaga 8400 exemplar

NY MÖJLIGHET VID BEHANDLING AV ÄGGSTOCKSCANCER

YONDELIS® ▼ THE DESIGN OF A NEW EFFICACY BENCHMARK IN RELAPSED PLATINUM-SENSITIVE DISEASE

Trabectedin: är ursprungligen utvecklat ur det marina manteldjuret *Ectinascidia turbinata* och framställs nu syntetiskt



Swedish Orphan Biovitrum fortsätter sitt engagemang i att bekämpa cancer med att nu tillhandahålla **Yondelis** med en ny indikation. **Yondelis** i kombination med PLD (pegylet liposomalt doxorubicin) är en ny möjlighet med visad klinisk nytta vid **återfall i platinumkänslig äggstockscancer**.^{1,2}

Vi kan presentera **Den första platinum- och taxan fria kombinationsbehandlingen** som är godkänd vid äggstockscancer. En kombination med en förutsägbar och hanterbar biverkningsprofil vilket möjliggör en förlängd behandling.

YONDELIS – NY UTVECKLING MOT ÄGGSTOCKSCANCER



Yondelis
trabectedin

**Pharma
Mar**

Grupo Zeltia

Marketing authorization holder

Referenser: 1. Yondelis SPC. 2. BJ Monk, T Herzog, S Kaye, et al. A Randomized Phase III Study of Trabectedin with Pegylated Liposomal Doxorubicin (PLD) vs PLD in Relapsed, Recurrent Ovarian Cancer OVA-301. ESMO 2008: Abstract LBA4. 3. Globocan 2002.

Yondelis, Trabectedin, pulver till koncentrat för infusionslösning, styrkor 0,25 mg och 1,0 mg. L01CX01, R, EF.

Indikation: Yondelis är avsett för behandling av patienter med framskridet mjukdelssarkom, efter terapivikt med antracykliner och ifosfamid eller när dessa läkemedel är olämpliga. Effektdata är huvudsakligen baserade på patienter med liposarkom och leiomyosarkom.

Yondelis i kombination med pegylet liposomalt doxorubicin (PLD) är indicerat för behandling av patienter med återfall av platinumkänslig äggstockscancer.

Senaste översynen av SPC 09-10-28. För fullständig information se www.fass.se

sobi
SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM

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

56



92

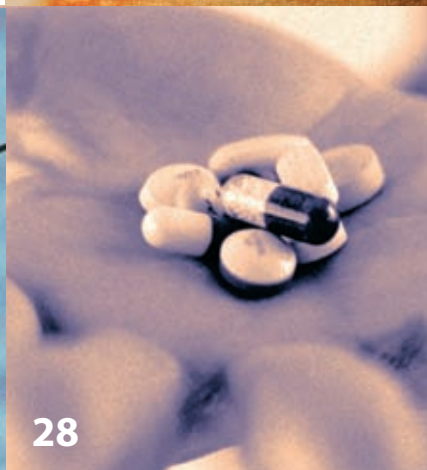


14

50



28



40



Fokus Afrika

Rapport från den onkologiska vardagen i Sudan och Etiopien
– "In Afrika you've got to modify..."

Barbro Norrström

14

Hälsoekonomi

Användning av cancerläkemedel i Sverige och Europa

Nils Wilking, Bengt Jönsson och Björn Wettermark

28

Farmaka kan bära sig på sikt

Nils Wilking, Bengt Jönsson

40

GI Cancer

Cancer i matstrupe och magsäck:
Livskvalitetsmätning kan förutsäga överlevnadschansen

Pernilla Lagergren

50

Snabbrapport från ASCO

Molekylär onkologi

Lovande resultat med T-cellsantikroppar och ALK-hämmare i melanom och lungcancer

Arne Östman

56

Bröstcancer

Kvinnor med negativ sentinel node behöver inte axillutrymmas

Elisabet Lidbrink

62

Barnonkologi

Nya trender inom barnonkologin

Susan Pfeifer

68

Gynekologisk cancer

PARP-hämmare fortsatt intressanta för patienter med ovarialcancer

Karin Boman

74

Melanom

Ipilimumab – första effektiva behandlingen vid metastaserande malignt melanom

Gunnar Wagenius

80

Gastrointestinal cancer

Intensifierad cytostatikaterapi vid pankreascancer ger överlevnadsvinst

Jan-Erik Frödin

84

Bröstcancer

Kicki Wallersymposiet 2010: Bröstcancer celler – myt eller verklighet

Elisabet Lidbrink

92

Ledare

3

Redaktionsråd

4

Notiser

8

En regim som inkluderar

EMEND[®]
(aprepitant, MSD)

**Bevisad prevention av
cytostatikainducerat
illamående och kräkningar**

Låt EMEND bli en del av antiemetisk regim
Börja tidigt, ge EMEND dag 1 i behandlingscykel 1

Nu med utökad och samstämmig evidens med flera medelemetogena cytostatikaregimer för behandling av flera olika tumörtyper som:
bröst • kolorektal • lung • ovarial



20% (ARR)*

**Förbättring av cytostatikainducerat
illamående och kräkningar jämfört med
kontrollregim (dag 1-5) vid cisplatinbaserad
cytostatikaregim¹**

Se studiedesign A

*Primärt effektmått: "Complete respons (ingen kräkning, ingen tilläggsterapi)" 68% EMEND (n=520) jämfört med 48% kontroll (n=523) p<0,001



14% (ARR)**

**Förbättrad kontroll av emesis jämfört med
kontrollregim (dag 1-5) vid medelemetogen
cytostatikaregim²**

Se studiedesign B

**Primärt effektmått: Emesis 76% EMEND (n=425) jämfört med 62% kontroll (n=406) p<0,01

Studiedesign A (Warr et al, 2005): I 2 multicenter, randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska studier, jämfördes en regim med EMEND (aprepitant) med en regim med 5HT₃-receptorantagonist (aktiv kontroll) hos 1043 cisplatin-naiva patienter som fick en cytostatikaregim som inkluderade ≥ 70 mg/m² (medeldos 80 mg/m²). Data som presenteras är ett kombinerat resultat för dessa två studier. **Studiedosering:** Regimen med EMEND inkluderade aprepitant (125 mg P.O), ondansetron (32 mg I.V) och dexametason (12 mg P.O) dag 1; EMEND (aprepitant (80 mg P.O) dag 2 och 3; och en engångsdos dagligen av dexametason (8 mg P.O) dag 2-4. Den aktiva kontrollregimen inkluderade ondansetron (32 mg I.V) och dexametason (20 mg P.O) dag 1; och dexametason (8 mg P.O) två gånger dagligen dag 2-4. Primärt effektmått: "Complete Respons" (ingen emesis eller tilläggsterapi) under 5 dagar.¹

Studiedesign B (Rapoport et al, 2009): Data från en fas 3, randomiserad, könsstratifierad, dubbelblind studie som utvärderade patienter med fastställd malignitet naiva till medelemetogen cytostatika eller högemetogen cytostatika som var ordinerade att få en singeldos av regim med ≥ 1 medelemetogen cytostatika. **Studiedosering:** Gruppen som behandlades med EMEND: Dag 1 - EMEND 125 mg, ondansetron 8 mg två gånger dagligen och dexametason 12 mg; Dag 2 och 3 - EMEND 80 mg en gång dagligen. Kontrollgruppen: Dag 1 - ondansetron 8 mg två gånger dagligen och dexametason 20 mg; Dag 2 och 3 - ondansetron 8 mg två gånger dagligen. Primärt effektmått: Ingen kräkning under 120 timmar efter cytostatikabehandlingen.²

EMEND (aprepitant) Antiemetikum efter kemoterapi – substans P-antagonist (Rx; F; SPC 2008-11-11) hård kapsel 80 mg, 125 mg, 80 mg + 125 mg.

Indikation: 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.

Dosering: EMEND ges i 3 dagar som en del av en behandling inkluderande en kortikosteroid och en 5-HT₃-receptorantagonist. Den rekommenderade doseringen av EMEND är 125 mg oralt en gång dagligen en timme före påbörjande av cytostatikabehandling Dag 1 och 80 mg oralt dagligen Dag 2 och 3.

Kontraindikationer: Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot ingående hjälpämnen. EMEND skall ej administreras samtidigt med pimozid, terfenadin, astemizol eller cisaprid. Aprepitants hämning av cytochrom P450 isoenzym 3A4 (CYP 3A4) kan resultera i förhöjda plasmakoncentrationer av dessa läkemedel, vilket eventuellt kan orsaka livshotande reaktioner.

Graviditet och Amning: (B:2 och IVa) EMEND skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt. De potentiella effekterna på reproduktion av neurokininregleringen är okänd. Det är ej känt om aprepitant utsöndras i modersmjölken hos människor. Amning rekommenderas därför inte under behandling med EMEND.

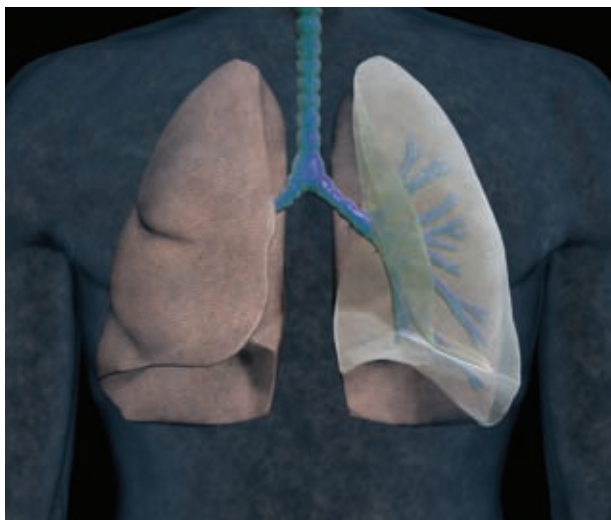
Vid förskrivning och för aktuell information om villkor i förmånssystemet, förpackningar och priser se www.fass.se.

1. Warr DG et al. Eur J Cancer. 2005;41:1278-85.

2. Rapoport BL et al. [published online ahead of print July 1, 2009]. Support Care Cancer. doi:10.1007/s00520-009-0680-9.

EMEND är ett registrerat varumärke av Merck Sharp & Dohme Corp., ett dotterbolag till Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, NJ, USA.
MSD, Box 7125, 192 07 SOLLENTUNA, 08-626 14 00.

EMEND[®]
(aprepitant, MSD)



Pengar till lungonkologiskt centrum vid Karolinska

Karolinska universitetssjukhuset har fått extra anslag på 4,5 miljoner kronor för att bygga upp ett lungonkologiskt centrum, i ett samarbete mellan lung- och allergikliniken och onkologiska kliniken. Bakom anslaget står Sveriges kommuner och landsting (SKL). Syftet med att bygga ut ett lungonkologiskt centrum är att få till stånd en mer patientfokuserad vård med snabbare vårdutredningar och minskade tider till såväl utredning som behandling.

– Allt är väldigt preliminärt men vi ska nu börja med att jobba fram det här konceptet i samråd med SKL, säger Karl-Gustaf Kölbeck, överläkare på lung- och allergikliniken, som tillsammans med Signe Friesland på onkologiska kliniken stod bakom ansökan.

– Det här ger oss alla inom Stockholms cancervård en fantastisk möjlighet att skapa en väl sammanhållen vårdkedja för en grupp som verkligen behöver stöd. Förhoppningsvis kan det också bli en modell för övriga landet. Meningen är ju att sprida de erfarenheter som byggs lokalt av de olika projekt som beviljas medel från SKL, säger professor Roger Henriksson, verksamhetschef för onkologiska kliniken.

Karolinska universitetssjukhusets lungonkologiska centrum var bland de fyra av sammanlagt 31 ansökningar som beviljades medel för försöksverksamheten "Mer patientfokuserad sammanhållen cancervård". Pengarna kommer att delas ut till och med 2012. (Källa: KS)

Villkorat marknadstillstånd för Votrient

EU-kommissionen har gett Votrient (pazopanib) villkorat marknadstillstånd (GSK ska återkomma med bland annat resultat av pågående studier). Votrient är indicerat som första linjens behandling till patienter med avancerad njurcellscancer och till patienter som tidigare har tidigare erhållit cytokinbehandling för avancerad njurcellscancer. (Källa: GSK)

Nyupptäckt kring prostatacancer

Prostatacancer börjar inte i den typ av celler där forskarna hittills letat efter sjukdomens upphov. Ny forskning tyder på att en annan celltyp, som man inte alls haft ögonen på, är den där sjukdomen börjar.

– Det vänder upp och ner på vår föreställningsvärld, säger Sten Nilsson, professor och överläkare vid Radiumhemmet i Stockholm och specialiserad på prostatacancer.

– De celler som vi tidigare inte har betraktat som så intressanta har visat sig vara kanske de viktigaste när det gäller utvecklingen av prostatacancer.

Den gängse uppfattningen har varit att prostatacancer har sitt upphov i cellerna på körtelns insida, luminalcellerna. Det är sådana man ser när man tar ett prov från en prostatacancer. Då hittar man inga så kallade basceller – sådana som finns på utsidan av körteln. Så bascellerna har inte alls varit misstänkta för att ligga bakom prostatacancer.

Men en ovanlig typ av experiment som amerikanska forskare nu har gjort ger en ny bild. Forskarna tog friska mänskliga prostataceller, basceller för sig och luminalceller för sig, genförandrade dem så att de fick en tendens att utveckla cancer, och satte in cellerna i försöksmöss. Där började tumörutvecklingen snart – men inte så som man väntat.

Bascellerna började växa till och påminna väldigt mycket om en prostatatumör, medan luminalcellerna höll sig lugna. Det verkar alltså vara bascellerna som är boven i dramat.

– Jag tror att upptäckten är viktig för den fortsatta prostataforskningen för att få bättre kunskap om varför prostatacancer uppstår och var den uppstår. Jag tror också att det här fyndet är viktigt för att hitta nya markörer för prostatacancer för att ställa diagnos och för att följa behandlingseffekt. (Källa: Science)

Ny DNA-metod får underkänt

En ny DNA-baserad metod för att upptäcka tumörer i tarmen höll inte måttet. Metoden är för osäker för att vara lämplig att användas i en allmän hälsokontroll för att upptäcka tarmcancer.

– Metoden är visserligen ett säkert och enkelt sätt att ta prov från slemhinnan i ändtarmen, men den ger för osäkra resultat för att vara acceptabel som testmetod i en allmän screening för upptäckt av tarmcancer, säger professor Lars Pålman vid sjukhusets kirurgiska klinik.

Metoden som testats bygger på analys av DNA-innehållet i ett slemprov, som tas från ändtarmen. Om slemmet innehåller mycket DNA kan det komma från cancerceller som lossnat från en tumör någonstans i tarmen.

Uppsalastudien omfattar 185 patienter som av olika skäl skulle undersökas med så kallad tarmkikare och 60 patienter som skulle opereras för tarmcancer. Proverna visade ingen tydlig koppling mellan höga DNA-mängder i provet och tarmcancer.

– Att upptäcka tarmcancer genom denna form av DNA-analys visade sig vara svårare än vi trodde. Det största problemet med metoden i dess nuvarande form är att det är svårt att veta om DNA:et i provet kommer från människoceller eller från bakterier, säger Lars Pålman. (Källa: UNT/Int J colorectal disease)

RETHINKING NET TREATMENT

I dag dör 50 procent av patienterna med Neuroendokrina tumörer (NET) inom 5 år från diagnos.^{1, 2, 3} Vi vet att de flesta neuroendokrina tumörerna är maligna och kräver cancerbehandling.^{1, 4} Vi vet också att Sandostatin LAR (oktreotid) ger en effektiv och långsiktig kontroll på tumörsymtomen.^{5, 6, 7} Det är vad 10 års erfarenhet och 600 studier har lärt oss.^{2, 8} Men vi nöjer oss inte med det, varje år nydiagnostiseras 500 patienter bara i Norden och det är den starkaste drivkraften för vår forskning inom NET.^{9, 10} Det är dags att tänka om.

Sandostatin LAR (oktreotid, Rx, F). **Indikation:** Symtomatisk behandling av carcinoider och VIP-producerande tumörer. Symtomatisk behandling och sänkning av plasmanivåer av tillväxthormon och IGF-1 hos patienter med akromegali där kirurgisk behandling, strålning eller dopaminagonister ej gett tillfredsställande resultat eller bedömts olämpliga. **Dosering:** Får endast ges som djup intragluteal injektion. Initialdos 20 mg med 4 veckors intervall i 3 mån. Dosen justeras därefter beroende på serumkoncentration av tillväxthormon, IGF-1 och kliniska symtom. **Förpackning, pris och förmåner:** Pulver (10, 20 och 30 mg) och vätska till injektionsvätska, suspension. Sandostatin LAR 10 mg, 7 742 kr, 20 mg 10 267 kr, 30 mg 12 792 kr. Produktresumén uppdaterad 2009-01-29. ATC-kod HOICB02. För fullständig information se www.fass.se. **Referenser:** 1. Yao et al. J Clin Oncol (2008) 26:3063-3072. 2. Modlin et al. Lancet Oncol (2008) 9: 61-72. 3. Hauso et al. Cancer (2008) 113:2655-64. 4. Welin et al. Eur J Endocrinol (2004) 151(1):107-12. 5. Arnold R et al. Gut.1996;38:430-438. 6. PubMed [database online]. National Center for Biotechnology Information. Available at: www.ncbi.nlm.nih.gov. Accessed January 17, 2008. 7. Plöckinger U et al. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2005;19:553-576. 8. Rubin et al. J Clin Oncol 1999;17:600-606. 9. Ringborg et al. (Eds). (2008). Onkologi. (Second edition). Liber. ISBN 978-91-47-08401-2. Swedish. 10. Hansen CP, Knigge U. Ugeskr Laeger (2008) 170(24):2145-8. Danish.



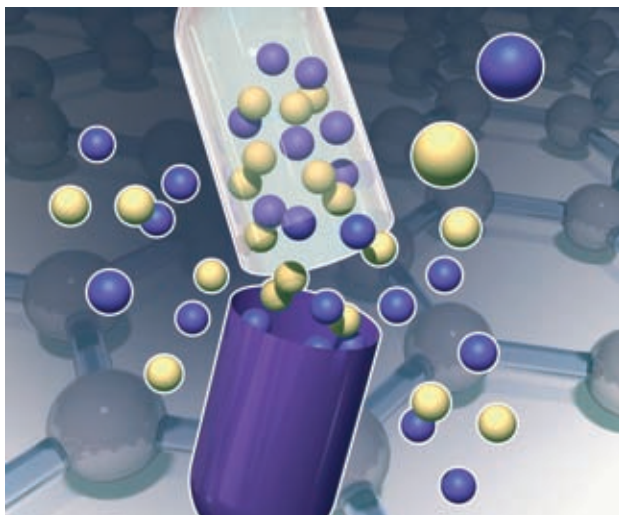
STYRKA VIA STARKA DATA

Svenska forskare bakom ny behandling mot ärftlig bröst- och äggstockscancer

Forskare vid Stockholms universitet och Stockholm SciLife-Lab har tagit fram en ny behandling mot ärftlig bröst- och äggstockscancer som även kan fungera på tumörer som blivit resistenta mot nuvarande behandlingar.

I en storskalig screening upptäcktes att 6-tioguanin (6TG) selektivt dödar tumörceller som är defekta i den ärftliga bröstcancer-genen BRCA2. 6TG används redan i vården för behandling av hematologiska åkommor, till exempel leukemi, men har aldrig använts i behandling av bröst- eller äggstockscancer. Kliniska fas II-studier påbörjas redan i år med 6TG för behandling av bröst- och äggstockscancer.

– Vi är mycket glada att patienter kan få nytta av vår forskning redan i år. De patienter som utvecklat en cancer som är resistent mot nuvarande behandlingar kan nu få en behandlingsmetod som vi tror fungerar bättre än alternativen, säger professor Thomas Helleday. (Källa: Sthlms Univ)



Nya vägar in i cancercellen

Läkemedel som bygger på makromolekyler som DNA, siRNA och olika peptider tros få stor betydelse för behandlingen av tumörsjukdomar. Men det är svårt att transportera makromolekylerna till cellens inre och ännu svårare att veta om de hamnat på rätt plats inuti cellen, vilket kan vara avgörande för om behandlingen lyckas. En forskargrupp ledd av Mattias Belting har upptäckt en ny väg för att transportera in makromolekyler till cancerceller och en ny metod för att studera vart de tar vägen i cellen.

Metoden utnyttjar en viss antikropp som har förmågan att effektivt transportera makromolekyler till celler. Under sitt avhandlingsarbete lyckades AT-läkaren och forskaren Anders Wittrup koppla ihop dessa antikroppar med magnetiska nanopartiklar på ett sätt som gör att man kan studera i vilka vesikler, rum i cellen, de hamnat.

– Med de magnetiska nanopartiklarnas hjälp kan vi findissekera cellens inre anatomi och "fiska ut" de aktuella rummen. Det är något helt nytt, säger Mattias Belting, läkare och forskare vid Lunds universitet och Skånes onkologiska klinik. (Källa: Lunds universitet)

Ny indikation för Tyverb godkänd i EU

Tyverb har godkänts för behandling av patienter med bröstcancer vars tumörer överuttrycker HER2 i kombination med en aromatashämmare för postmenopausala kvinnor med hormonreceptorpositiv metastatisk sjukdom som för närvarande inte är avsedd att behandlas med kemoterapi. Patienterna i registreringsstudien hade inte tidigare behandlats med trastuzumab eller en aromatashämmare. (Källa: GSK)



Ny upptäckt ger hopp om behandlingen av obotlig blodcancer

Multipelt myelom är en av de vanligaste typerna av blodcancer i Sverige. Ett forskarteam vid Uppsala universitet presenterar nu ett helt nytt koncept för hur myelomcellers etablering och tillväxt kontrolleras, en upptäckt som kan ligga till grund för utvecklingen av nya behandlingsmetoder för sjukdomen.

Omkring 500 personer i Sverige får varje år diagnosen multipelt myelom. Behandling kan bromsa sjukdomsförloppet och ge patienten förlängd överlevnad, men sjukdomen betraktas i dag som obotlig.

Den nya studien, som har gjorts i samarbete med forskare vid Vrije Universitet Brussels i Belgien visar att temporära och permanenta modifieringar av myelomcellens arvs-massa via så kallade epigenetiska mekanismer tystar ner specifika gener.

– Den här nedtystningen kan leda till att myelomcellerna börjar växa på ett okontrollerat sätt, berättar Helena Jernberg Wiklund, professor vid institutionen för genetik och patologi, Rudbecklaboratoriet som lett studien tillsammans med docent Fredrik Öberg.

Uttrycksprofilen för gener hos multipelt myelom skiljer sig därmed markant från friska plasmaceller, som normalt har en specialiserad funktion och vars tillväxt och livslängd är begränsad.

De proteinkomplex som är ansvariga för att tysta genernas uttryck i myelom är så kallade PcG-proteiner (polycomb group proteins). Dessa är sedan tidigare identifierade som en viktig komponent för embryonala stamcellers förmåga till självförnyelse och tillväxt. I studien upptäckte forskarna att inhibitorer av PcG också kunde begränsa tillväxten hos tumörceller i en djurmodell för myelom.

– Ett nytt sätt att behandla multipelt myelom skulle därför kunna vara att ta fram läkemedel som riktas mot detta komplex och på det sättet motverka nedtystningen av generna, säger Helena Jernberg Wiklund. (Källa: Uppsala universitet)



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

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

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



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

ZOMETA
zoledronic acid 

Ny cancermedicin hjälper mot återfall

En ny cancermedicin, olaparib, en PARP-hämmare, har visat sig lindra och minska tumörerna hos patienter som fått återfall i ärftlig bröstcancer och äggstockscancer.

– Patienternas tumörer har krympt i många av fallen, berättar läkaren Niklas Loman vid Skånes onkologiska klinik.

Niklas Loman har svarat för det svenska deltagandet i studien, vilket omfattar en handfull patienter av de 111 som deltagit från olika länder på tre kontinenter. Studien har omfattat patienter med ärftlig bröst- eller äggstockscancer och med mutationer. Det rör sig om förändringar i BRCA1- eller BRCA2-genen, samtliga patienter med allvarliga återfall i sin sjukdom.

Läkemedlet utnyttjar en svaghet i tumören.

– Just den brist tumören har fått genom mutationen som inträffat är det som utnyttjas, förklarar Niklas Loman.

Effekten av medicinen kunde konstateras hos 41 procent av patienterna med bröstcancer och 33 procent av patienterna med äggstockscancer. Patienter i studien hade tidigare genomgått omfattande behandling mot sina cancersjukdomar. (Källa: Lunds universitet)

Allmän PSA-test halverar dödligheten i prostatacancer

1995 startade Göteborgs screeningstudie för prostatacancer vid Urologen på Sahlgrenska universitetssjukhuset. Resultaten efter 14 års uppföljning visar att risken att dö av prostatacancer var nästan halverad, 44 procent lägre, hos de 10 000 män som inbjudits för testning.

Vilka var då nackdelarna? Risken för att få diagnosen prostatacancer var betydligt högre i den inbjudna gruppen 12,7 procent mot 8,2 procent i kontrollgruppen. Eftersom prostatacancer oftast är en mycket långsamt förlöpande sjukdom kom de gynnsamma effekterna också först efter lång tid.

De första tio åren skiljde sig inte grupperna nämnvärt åt i risken att dö av prostatacancer men därefter var minskningen mycket kraftig i den inbjudna gruppen. Detta återspeglas också i det faktum att det krävdes att tolv män behövde diagnostiseras för att rädda livet på en man.

Överraskande resultat.

– Att PSA-provet var så effektivt trodde vi knappast när vi startade studien, kommenterar professor Jonas Hugosson, överläkare vid Urologen, Sahlgrenska universitetssjukhuset, som lett undersökningen sedan dess start 1995.

– En viktig slutsats är att det framför allt är män mellan 50 och 70 år som har mest att vinna på PSA-testning och det bör ske inom ett mycket strikt program, inte bara ett PSA-test då och då. Det vi ser i dag är att män ofta kollar ett PSA med oregelbundna intervall på sin vårdcentral men trots att det ibland är förhöjt sker ingen uppföljning hos urolog.

– Hittills har vi informerat män om PSA-provets för och nackdelar och låtit männen själv bilda sig en uppfattning huruvida de vill testa sig eller ej. Med de aktuella resultaten känns det svårt att inte rekommendera män PSA-testning, avslutar Jonas Hugosson. (Källa: Sahlgrenska universitetssjukhuset)



Effektivare lungcancervård med nya riktlinjer

Lungcancerpatienter får olika vård beroende på var i landet de bor. Det finns också stora regionala skillnader i hur länge patienterna överlever.

– Ett av syftena med Socialstyrelsens nya nationella riktlinjer för lungcancer är att minska ojämligheterna i vården, säger projektledaren Helena Brändström.

I de nya lungcancerriktlinjerna ger Socialstyrelsen bland annat hög prioritet till ett antal nya metoder inom diagnostiken. Till exempel kan PET-DT nämnas, som är en diagnostisk metod för att undersöka lungan genom att avbilda den.

– Diagnostiken när det gäller lungcancer ser generellt sett olika ut i landet och användningen av PET-DT skiljer sig kraftigt åt mellan regionerna, säger Sverre Sörenson, docent och överläkare, som lett granskningen av det vetenskapliga underlaget i riktlinjerna.

– Ett rimligt antagande är att behovet av PET-DT för lungcancer i utredningsfasen är minst tre gånger så stort som det sjukvården erbjuder i dag, säger Sverre Sörenson. (Källa: Socialstyrelsen)

Gratis
Cancernyheter
veckovis!

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

 **Onkologi** i sverige



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Dagens cancerforskning

leder fram till morgondagens
medicinska
framsteg



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

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

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

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

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

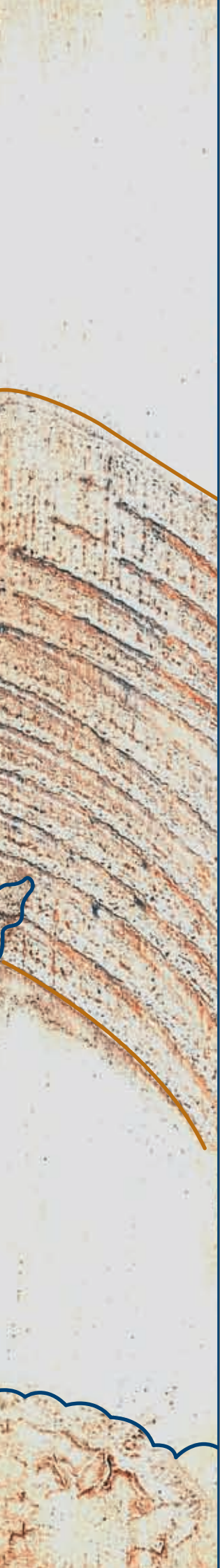
Oncology @ Bayer

Passion. Innovation. Dedication.

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

••• afrika i fokus





RAPPORT FRÅN DEN ONKOLOGISKA VARDAGEN I SUDAN OCH ETIOPIEN

“In Africa you’ve got to modify ...”

Överläkare Barbro Norrström, ASIH Långbro Park i Stockholm har de senaste tre åren besökt två afrikanska länder, Sudan och Etiopien, och kommit nära den onkologiska vardagen där. Det var en tuff verklighet hon mötte, med patienter som ofta befann sig i sena stadier av sina sjukdomar. Men framför allt imponerades Barbro Norrström av hur personalen gjorde cancervården möjlig med ytterligt begränsade resurser och med en imponerande entusiasm. Ständigt fick hon höra mantrat ”You’ve got to modify...”

Enligt WHO utgör cancer den näst största orsaken till död i världen efter hjärtsjukdomar, men den är samtidigt den icke smittsamma sjukdom som mest kan förebyggas. Hjärtsjukdomar dominerar i västvärlden som dödsorsak, därefter kommer cancersjukdomar.

7,6 miljoner människor i världen avled 2005 på grund av cancer, flertalet i den mindre resursrika delen av världen. Antalet kan väntas öka till 11,5 miljoner år 2030.

Kring 70 procent av alla nytillkomna cancerfall beräknas inträffa i utvecklingsländer som endast har 5 procent av världens resurser. För att förändra denna utveckling krävs konstruktiva idéer och samarbetsformer mellan institutioner och organisationer i både resursfattiga och resursrika länder, enligt WHO och den internationella cancerunionen UICC:s program Global action against cancer now.

De icke smittsamma sjukdomarna (non communicable diseases) har i de mindre resursstarka länderna kommit att betraktas som sekundära i förhållandet till de smittsamma (communicable diseases). När de ekonomiska förhållandena för-

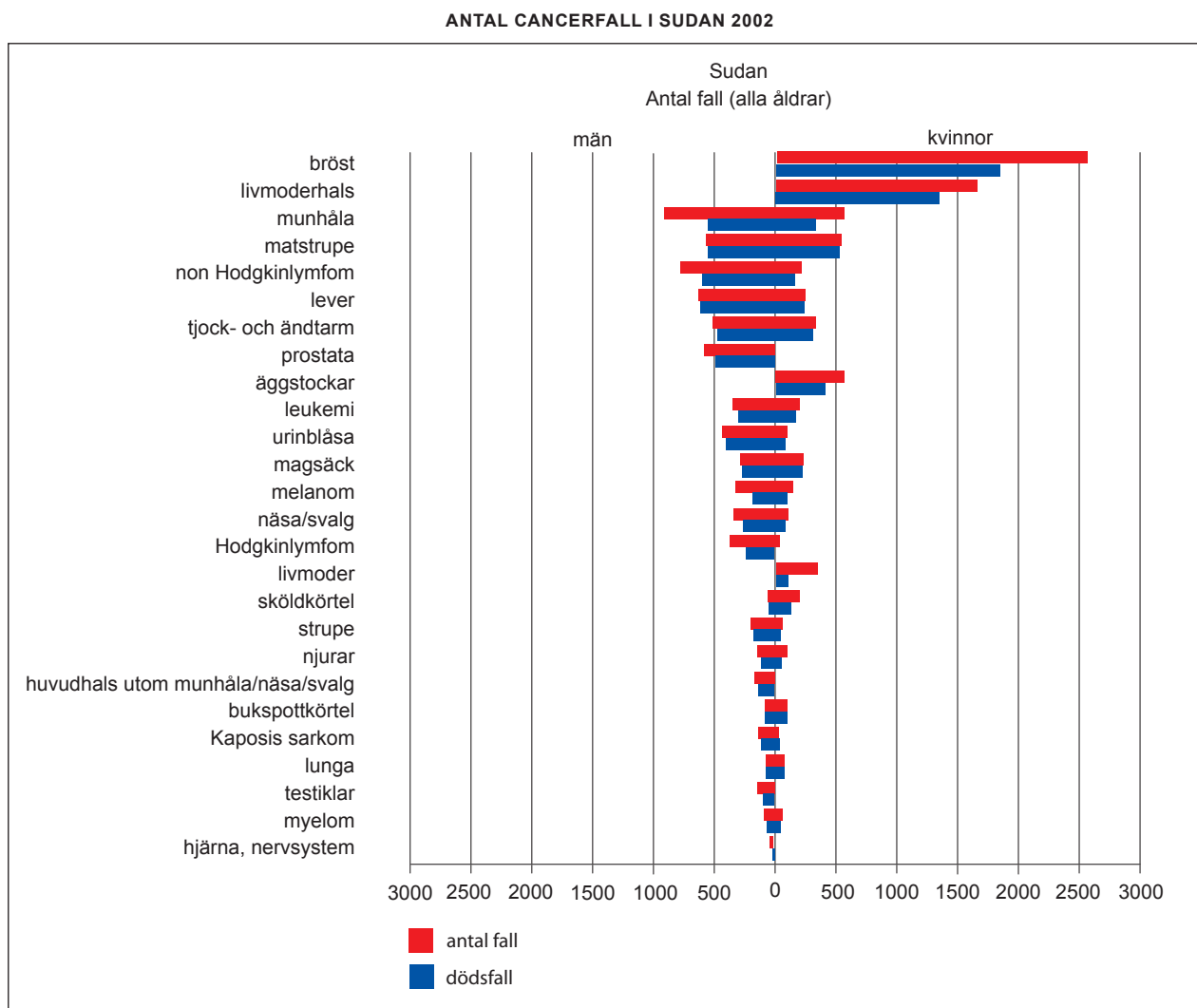
bättras och kontrollen över infektionssjukdomarna ökar, kommer cancersjukdomarna i stället att börja bli ett växande problem, enligt WHO och UICC.

WHO:s program för kontroll av cancer (National Cancer Control Programme) fokuserar på prevention, bot, behandling och vård. I den globala handlingsplanen mot cancer, ”Fight against cancer – a global action plan”, ges riktlinjer som stöd i arbetet mot cancer.

SUDAN INTE ENBART DARFUR

Efter en vistelse i Sudan hösten 2007 som inbjuden föreläsare i palliativ onkologi och palliativ medicin vid Soba universitet i Khartoum förstärktes mitt intresse för icke smittsamma sjukdomar i den mindre resursstarka delen av världen.

Sudan är inte bara Darfur och konflikten mellan landsändarna och centralregeringen. Sudan är Afrikas till ytan största land, fyra gånger så stort som Frankrike. Landet har en växande befolkning på 37 miljoner, med en muslimsk dominans i norr och en kristen i söder. Arabiska är officiellt språk. Därutöver finns hundratals lo-



Figur 1. Cancerincidens och mortalitet i Sudan. Cancerformer som dominerar är kvinnlig cancer. Lungcancer är ännu inte så dominerande som i västvärlden. Uppgifterna är hämtade från Globocan, en databas hos WHO-organisationen IARC, International agency for research on cancer.

kala språkgrupper i landet. Den dominerande religionen är sunnitisk islam, därefter kommer kristendom.

Enligt Utrikespolitiska institutet är Sudan ett låg- till medelinkomstland med en medellivslängd på 57,4 år. Barnadödligheten för barn upp till fem år är 62 per 1 000 barn. Antal läkare är 22 per 100 000 invånare. Totalt erhöill Sudan 1 817,6 miljoner dollar i bistånd år 2004, vilket motsvarar 25 dollar/invånare.

Hälsovårdsutgiften är 21 dollar per person år 2003 och BNP per invånare är 1 630 dollar. Ett populationsbaserat cancerregister saknas, men man kan få en uppfattning via Globocan (figur 1).

Vid tiden för mitt besök berättade professor Kamal Eldein Mohammed att det i Sudan finns två cancerbehandlande

kliniker, Radio Isotope Center i Khartoum (RICK), där han själv arbetade, och Medani Oncology Center (MOC). Sammanlagt fanns det då 15 specialister i onkologi, de flesta utbildade i Europa och Sydafrika.

Vid de två onkologklinikerna finns enligt mina sudanesiska onkologkollegor två linjäracceleratorer – varav en installerad-, tre Kobolt-60-strålkanoner, en datortomograf (CT), en CT-simulator (i Wad Medani, 25 mil från Khartoum) och en anläggning för högdos brachyterapi i Khartoum. De verksamma onkologerna täcker hela spektret inom onkologin, företrädesvis dominerat av radio- och kemoterapi.

Detta bekräftas också i en rapport från WHO:s regionala kontor EMRO (Regional Office for the Eastern Medi-

terrean) 2007. Det råder alltså inte brist på stråltekniker eller strålbehandlingsassistenter, som i Etiopien (se nedan).

Däremot föreligger en diskrepans mellan uppgifter man får på plats och de uppgifter som anmälts till det internationella atomenergiorganet IAEA:s register för strålkällor, strålsäkerhet och bemanning vid institutioner som är anslutna till IAEA (DIRAC). Enligt IAEA är en linjär accelerator, två CT-simulatorer och ingen anläggning för brachyterapi rapporterade.

MOC-kliniken i Wad Medani kom till som resultatet av ett enträget lobbyarbete av hängivna onkologer och NGO-grupper, med både nationellt och internationellt stöd.

Drivande onkologer har långt framskridna planer på utveckling av palliativ

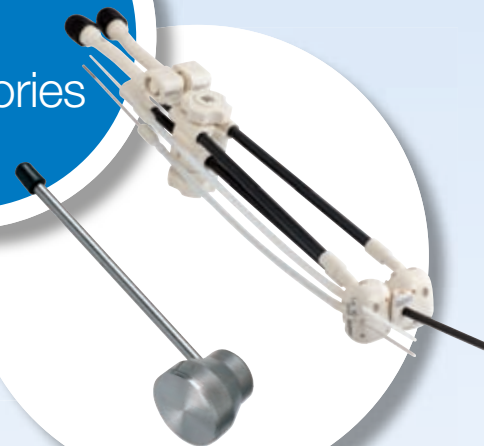
Committed to Brachytherapy,
today and for the future



Oncentra
Treatment
Planning



Applicators
and
Accessories



Flexitron
Afterloader



microSelectron
Afterloader



Nucletron's commitment to brachytherapy entails providing you with the latest innovations in precision radiotherapy treatment for your patients. Our aim is to provide you with all-in-one solutions for many body sites, alongside a full range of service and support.

www.aboutbrachytherapy.com www.nucletron.com

vård. Det symposium jag hade inbjudits till är en del av planerna. Där fokuserades på att öka medvetenheten om behoven av palliativmedicin.

De söker också stöd från hälsoministeriet för att kunna skapa ett hospis med organisationen Hospice Africa i Uganda som modell. Och de fokuserar på att söka professionellt stöd utifrån för att få handgriplig hjälp vid framtida start av hospis. Under min vistelse i Sudan samlades en grupp läkare med olika specialiteter, utöver onkologer även anestesiolog, kirurger och geriatriker med palliativmedicinsk utbildning, flertalet återvändare från Europa, för att arbeta med dessa frågor.

Man har nu lyckats förverkliga driftstart av Sudans första hospis, vilket jag i skrivande stund fått bekräftat av professor Kamal Eldein Mohammed, vilket är en stor framgång.

ENGAGERADE KOLLEGOR SÖKER STÖD
I Sudan finns ett flertal mycket aktiva program, "awareness raising programmes", för att höja medvetenheten om

framförallt bröst- och cervixcancer. Engagerade kollegor arbetar tillsammans i ett välutvecklat samarbete med NGO-grupper, bland annat WIG (Sudanese Women Initiative Group). De söker stöd från biståndsorganisationer, via WHO, ESO (European School of Oncology), IARC (International Agency for Re-

kussion kring de palliativmedicinska behoven i landet, men på grund av mer prioriterade akuta ärenden för hälsoministern kom mötet dessvärre inte till stånd.

Som i många utvecklingsländer domineras cancersjukligheten i Sudan av sena stadier av bröst- och cervixcancer. I

"Cancerdiagnos och behandling anses vara en enskild angelägenhet. Att tala om sin cancersjukdom är betydligt mer stigmatiserande än samtal om en hiv/aidsdiagnos."

search on Cancer) och liknande organisationer. Oerhört väsentligt är att de får gehör för behoven från landets hälso- och sjukvårdsministerium. Sådant stöd låg till grund för det symposium till vilket jag inbjudits.

Under vistelsen blev jag tillsammans med mina värdar även inbjuden till ett möte med hälsovårdsministern för dis-

detta enormt stora land är de oändliga avstånden, den omfattande analfabetismen och det faktum att den första medicinska kontakten sker med den lokale medicinmannen faktorer som inte underlättar möjlighet till tidig diagnostik och behandling.

Till skillnad från i Etiopien, som jag besökte två år senare, ingår socialarbe-



Prof essor Kamal Eldein Mohammed, RICK (Onkologkliniken och universitet i Khartoum) tillsammans med två hälsoassistenter och två läkarkollegor från "Hospital and Home" framför Friendship Hall i Khartoum.

Rekommenderad lindring vid långvarig smärta såsom smärta vid cancer*

- Stor prisskillnad – kostnaden för Dolcontin® är lägre än för Oxycontin®.²
- Dolcontin är välundersökt vid nedsatt njurfunktion och beträffande metabolitackumulering.¹
- Dolcontin har ett brett sortiment med olika beredningsformer och styrkor, som även inkluderar burk för dosdispensering.²

DOLCONTIN®

morfinsulfat

Dolcontin/Dolcontin Unotard (morfinsulfat) Rx. Ingår i läkemedelsförmånen, se www.fass.se.

Indikation: Långvarig svår opioidkänslig smärta såsom smärta vid cancer.

Förpackningar och styrkor: Dolcontin depottabletter (12-timmarseffekt) blister 5, 10, 30, 60, 100 mg (49 × 1 st, 25 st, 100 st) och 200 mg (90 st).

Dolcontin depotgranulat till oral suspension (12-timmars effekt) dospåse 20, 30, 60, 100 mg (30 st). Dolcontin Unotard (24-timmarseffekt) blister 30, 60, 90, 150 och 200 mg (28 st). Senaste översynen av informationen 2008-10-20. För ytterligare information, se www.fass.se. Pfizer AB, www.pfizer.se.

Beroendeframkallande medel.

✧ Iakttag största försiktighet vid förskrivning av detta läkemedel.
Narkotiskt analgetikum

✧ Rx
N02A A01

* Dolcontin finns med på 18 av 21 rekommendationslistor.

Referenser 1. Dean, M, Opioids in Renal Failure and Dialysis Patients, Journal of Pain and Symptom Management. 2. www.fass.se, www.tlv.se, april 2010. Priserna är baserade på genomsnittsdos DDD (definierad dygnsdos enligt WHO). Oxycontin DDD-dos beräknat på 10 mg* 7,5, vilket ger 35,87 kr/dag; Dolcontin beräknat på 10 mg* 10 ger 12,80 kr/dag.



Fyra kollegor, strålfysiker, radioterapiassistent, klinikens sekreterare samt kollega dr Wondemagegnehu Tigineh utanför onkologkliniken, Tikur Anbessa.

tare som kuratorer och psykologer i verksamheten på kliniken i Wad Medani. En av de kvinnliga socialarbetarna, psykologen Sanaa Mohammed Abasher, var även forskarstudent vid kvinnouniversitetet i Khartoum. Hennes avhandling "The role of psychosexual educational intervention program on improving sexual activity of married women with Br Ca after mastectomy" hade sitt ursprung i möten med bröstcancerdrabbade kvinnor.

Det finns tillgång till histopatologi med hormonreceptorstatus, HER2 neudiagnostik och kompetent personal i Sudan. Vid behov konsulteras kollegor via internetbaserade verktyg, bland annat från MD Anderson i USA, men även onkologkliniker i Sydafrika, Indien och Turkiet erbjuder möjliga konsult.

Behandlingsriktlinjer förefaller överensstämma med internationella riktlinjer och skiljer sig inte påtagligt från de

vi håller oss till, oaktat att flertalet patienter kommer till vården i sena stadier av sjukdom, varför den palliativa målsättningen dominerar. De sudanesiska onkologkollegornas teoretiska och kliniska kompetens i handläggningen av de svårt cancersjuka imponerade!

Den enskilde patientens/familjens ekonomiska förhållanden utgör en begränsande faktor. Socialförsäkringar saknas och den dåliga tillgången till adekvat farmaka utgör en annan svårighet. Anhöriga har ett stort ansvar och finns bredvid den sjuke, för omsorg, mat och stöd.

På radioisotopcentret i Khartoum, liksom på onkologklinken i Wad Medani, fanns svårt sjuka patienter inne på och utanför sjukhuset tillsammans med anhöriga. Förskrivning av opiater kan endast göras direkt för patienten av ansvarig onkolog.

En ESO-studie med målet att undersöka effektiviteten av klinisk bröstundersökning och självundersökning liksom av visuell bedömning av cervixcancer efter screening är planerad¹.

ETIOPIEN ETT FASCINERANDE LAND

Etiopien är ett fascinerande land med en rik historia som går så långt som 6 miljoner år bakåt i tiden. Efter fyndet av urtidsmänniskan Lucy 1974 beskrivs Etiopien som människans vagg. Landet är beläget öster om Sudan på Afrikas horn, och är ett delvis uttalat vulkaniskt högländ, cirka 1 200–1 800 meter över havet. Här finns också ett av jordens hetaste områden, Danakil depression. Det ligger under havsnivå och har en medeltemperatur kring 27 grader.

Huvudstaden Addis Abeba grundades av kejsare Menelik 1887 på cirka 2 400 meters höjd över havet, vid foten av Entotobergen. Addis Abeba, som be-

tyder "den nya blomman", liknas i Lonely planet guide vid en spretande injera, ett pannkakslänkande surdegsbröd, vilket är lätt att instämma i!

Etiopien är det tionde största landet i Afrika, med en växande befolkning på 81 till 85 miljoner, varav 7 miljoner bor i Addis Abeba. Det afroasiatiska språket amharinja är bredvid engelska officiellt språk. Därutöver talas det semitiska språket tigrijna och ett 80-tal lokala språk.

Kristendom utövas av ungefär hälften av befolkningen, den andra hälften är muslimer. Enligt Utrikespolitiska institutet är Etiopien ett låginkomstland med en medellivslängd på 53 år. Barnadödligheten för barn upp till fem år är 164 per 1 000 barn (2005). Antal läkare är

mindre än fem per 100 000 invånare. Totalt erhöll Etiopien 1 218,5 miljoner dollar i bistånd år 2006. Biståndet räknat per invånare var två år tidigare 26 dollar. Utgifter för hälsovård per person är fem dollar och BNP per invånare 320 dollar.

Cancerregister finns inte enligt dr Solomon Bogale, chef för den enda onkologikliniken i landet. En uppfattning om cancerincidensen framgår av Globocan (figur 2).

I december 2009 hade jag som auktoriserad onkolog möjlighet att delta i arbetet vid onkologikliniken på universitetssjukhuset Tikur Anbessa (Black Lion) i Addis Abeba.

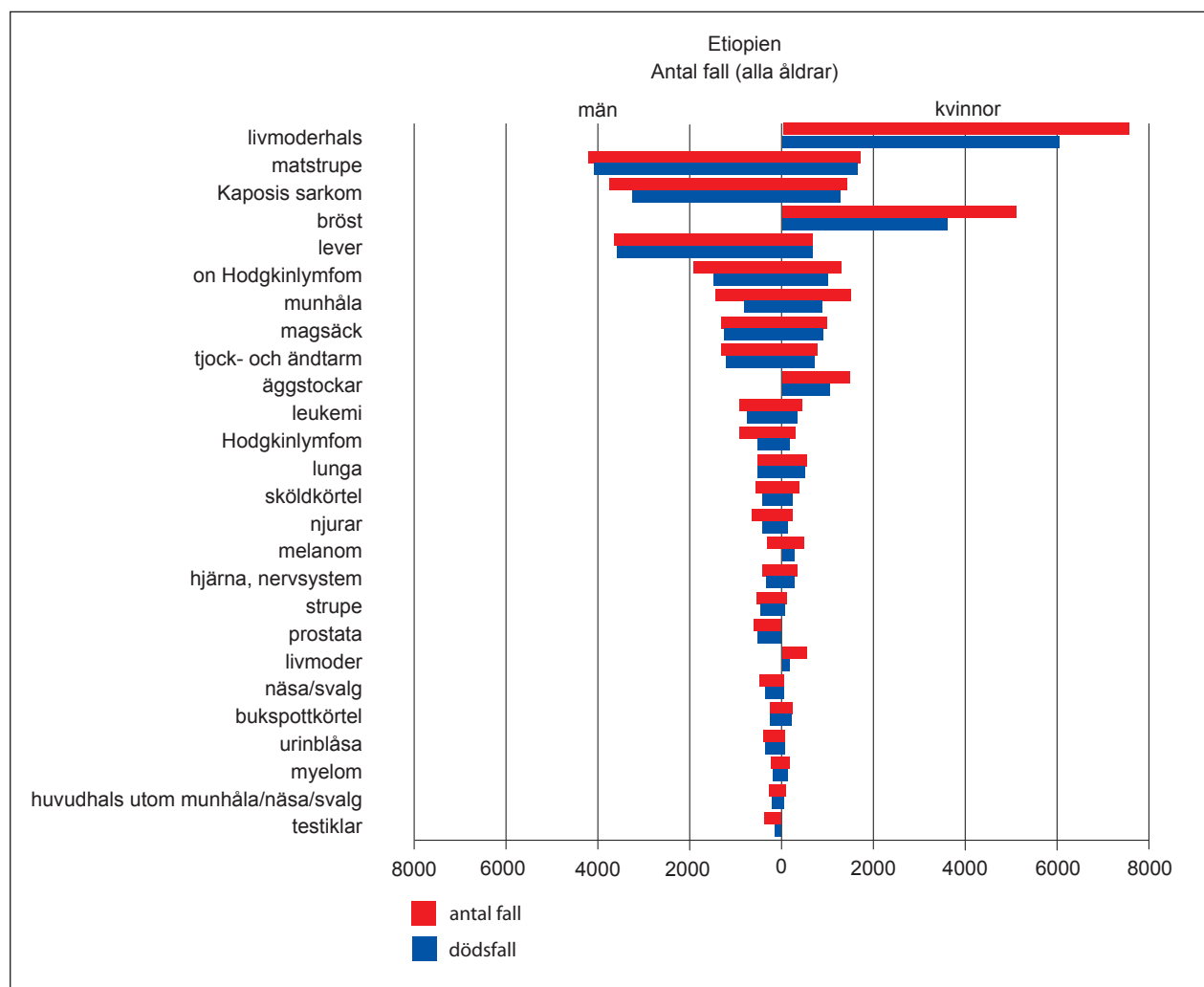
Tikur Anbessa-sjukhuset har omkring 600 vårdplatser, med flertalet spe-

cialiteter representerade. Den medicinska fakulteten är belägen inom sjukhuset. Samarbetet med universitetskliniker i världen är väl etablerat.

The National Radiotherapy Center, onkologikliniken vid Tikur Anbessa är landets enda onkologiska klinik. Dr Solomon Bogale är förutom chef för centret även ordförande i den etiopiska Cancerföreningen, liksom provare i Axios och AstraZenecas bröstcancerprogram. Axios Foundation är en icke vinstdrivande organisation med fokus på hälso- och sjukvård i låg- och medelinkomstländer. Solomon Bogale utbildades ursprungligen i Egypten och var under många år ensam onkolog i Etiopien.

I dag finns fyra specialister i onkologi i tjänst vid kliniken. Övriga tre kollegor

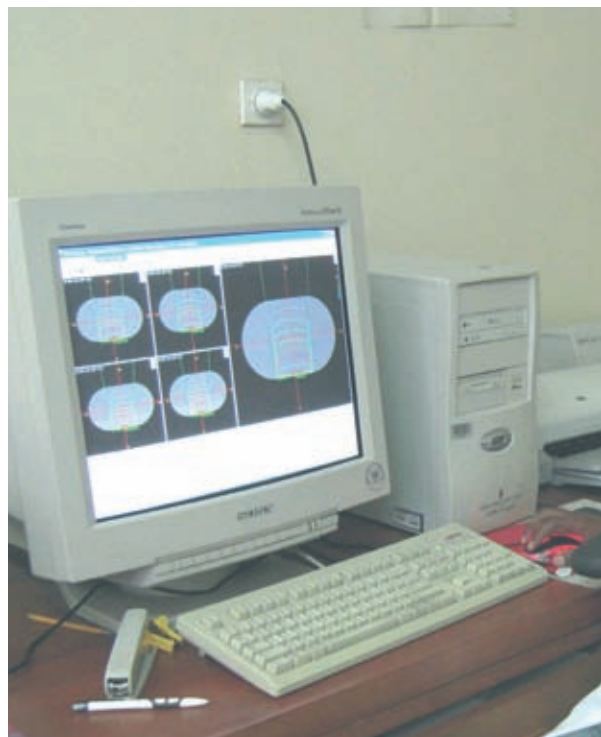
ANTAL CANCERFALL I ETIOPIEN 2002



Figur 2. Cancerincidens och mortalitet i Etiopien. Det är en stor dominans av antalet sjuka och sannolikt för tidigt döda kvinnor i livmoderhalscancer, med alla de konsekvenser det medför för familjen. Uppgifterna är hämtade från Globocan, en databas hos WHO-organisationen IARC, International agency for research on cancer.



Dr Solomon Bogale, verksamhetschef på onkologkliniken National Radiotherapy Centre, Tikur Anbessa (Black Lion) universitetssjukhuset i Addis Abeba.



Strålfysiker Melakeselem Assefa, enda strålfysiker på onkologkliniken, Tikur Anbessa i Addis Abeba.

har erhållit sin specialistutbildning i Sydafrika, tillika utbildning i palliativ medicin.

På kliniken tas randande ST-läkare från andra kliniker på Tikur Anbessa emot under enmånadsplaceringar, liksom från sjukhus i övriga landet. Sedan Mengistu Hailemariams marxist-leninistiska militärdiktatur, som upprättade ett stödprogram med hälso- och sjukvårdspersonal från Kuba, finns en kubansk onkolog verksam på kliniken ytterligare en begränsad tid.

I den sexåriga läkarutbildningen ingår inte placering på onkologkliniken. Utbildningen avslutas med ett års obligatorisk tjänstgöring på landsorten efter grundutbildning, innan examensbevis kan erhållas. Syftet är att begränsa möjligheten att söka sig utomlands. ST-utbildningen är fyraårig. För närvarande finns ingen återväxt av blivande onkologer. Dock har planer på ytterligare fem onkologiska kliniker vid universitetsstäderna Gondar, Harar, Dire Dawa, Awasa och Jimma tillstyrkts av hälsoministeriet.

Viss oklarhet råder dock kring hur detta projekt skall kunna genomföras utifrån hur begränsat antalet specialister i onkologi i landet är i dag.

ÄNNU INGET CANCERREGISTER

Enligt den etiopiska cancerorganisationen ECA, Ethiopian Cancer Association, diagnosticeras cirka 120 500 cancerpatienter per år, beräknat utifrån hur många patienter som behandlats på onkologkliniken på Tikur Anbessa. Något nationellt cancerregister finns inte. In-

”Att trots tillkortakommanden och bristande resurser ändå vara uthållig och genom lobbyingverksamhet aktivt arbeta för att bättra och utveckla cancersjukvården är oändligt starkt.”

tention och arbete pågår för att skapa ett sådant. Remittering av patienter sker från hela landet, från statliga och privata sjukvårdsinsrättningar, liksom från andra kliniker på Tikur Anbessa.

Samarbetet med kvinnokliniken är väl etablerat med remittering av cervixcancer stadium III- IV så snart diagnos är fastställd. Denna handläggning skiljer sig dock från uppföljande remittering av primärt opererade kvinnor med bröstcancer, där samarbetet med kirurgkliniken på Tikur Anbessa kan förbättras.

Rutin vid bröstcancer för hormonreceptorbestämning, HER2 neu-status, liksom för lymfkörtelstatus i axillerna är varierande och efterfrågas inte heller regelmässigt av operatören, framförallt inte om patienten opereras på sjukhus ute i landet. Kvinnor kan efter operationen resa hem utan uppföljning, vilket

medför risk för senare generaliserad sjukdom.

Rutinkontroll av hiv och hepatit C föreföll variera mellan klinikerna.

Försök har gjorts från onkologklinikens sida att skapa ”combined clinics” på Tikur Anbessa, för att om möjligt optimera handläggningen av cancerpatienter på sjukhuset.

På Tikur Anbessa finns endast begränsade möjligheter för radiologisk diagnostik. CT-, MRT- och PET-undersökningar utförs via privata kliniker.



Dr Dagnachew Haile Mariam med patienter

CT-undersökning kostar cirka 1 000 Birr (500 kronor), vilket kan dränera ekonomin för patienten och anhöriga.

I Etiopien, som i många andra länder, finns inte någon socialförsäkring, utan sjukvård och läkemedel betalas av den enskilde. Intyg som kan liknas vid "fri-kort" kan erhållas från hemkommunen om patienten är ekonomiskt utblottad.

NATIONAL RADIOTHERAPY CENTER

En behandling eller ett mottagningsbesök betalas av patienten med 200 Birr. Onkologkliniken består av en öppenvårdsmottagning, en strålbehandlingsenhet och en vårdavdelning med 20 slutenvårdsplatser fördelat på 3–6 bäddsalar. Avdelningen är primärt avsedd för kemoterapibehandling. Undantagsvis erbjuds vårdplats för mycket svårt sjuka och för patienter som får daglig strålbehandling i sen palliativ fas och därför inte kan flyttas.

Omkring 45 patienter per vecka erhåller sin kemoterapi inlaggande på avdelningen.

De onkologiska läkemedlen liksom all övrig läkemedelsbehandling, förskrivs på recept och köps av patienten själv, antingen i Etiopien, om tillgängligt, eller utomlands. Det är vanligt med

generikapreparat från Indien. Men inte alla patienter har tilltro till dem, varför de försöker få hjälp att köpa sina antitumorala läkemedel i västvärlden.

All kemoterapi och alla övriga läkemedel för parenteral administration bereds vid patientens säng eller på mottagningens behandlingsrum, inför patientens ögon. Skälet till detta är att patienter och anhöriga är oroliga att de inte får det läkemedel de köpt eller att det skulle kunna ha blandats ut till ett överkamt läkemedel.

Dragskåp för att minska riskerna vid beredning av kemoterapi för parenteralt bruk finns inte. Däremot används handskar och skyddsglasögon. Möjlighet att få apoteksberedda kemoterapier för parenteralt bruk finns inte.

På helger erbjuds privata vårdplatser på avdelningen för patienter som har råd att bekosta detta. Kostnaden för vården är då dubblerad och väntetiden för inlaggande behandling med kemoterapi reduceras från 2–3 månader till 3–4 veckor.

Mottagningen på onkologkliniken är öppen måndag till lördag. Tre dagar varje vecka är vikta för ställningstaganden till kemoterapi och för behandling på

mottagningen. Resterande tre dagar ägnas åt bedömning och planering av strålbehandling. Utöver planerade besök för kemoterapi och strålbehandling tas patienter med akuta behov emot utan tidsbokning.

Om det behövs remitteras patienten vidare inom sjukhuset för diagnostik, till exempel vid misstänkt tromboembolism, septikemi och andra komplikationer som inte kan handläggas på mottagningen. Därefter kan patienten behöva fortsatt vård på slutenvårdsavdelningen.

Vid symtomgivande behandlingsbegränsande anemi kan eventuell transfusion ske på kliniken alternativt på hemortssjukhuset.

Den primärvård som finns kan bidra med till exempel att ge injektioner. Alternativer är så kallade "Higher Clinics", privata sjukvårdinrättningar som tillhandahåller diverse diagnostiska resurser, som ultraljud, EKG, röntgen och labb och som skall ha tillgång till vårdplatser.

All journaldokumentation sker på engelska och skrivs för hand.

Varje dag var området utanför mottagningen, liksom korridorerna inne på mottagning och strålbehandling och vid

vårdavdelningen till bristningsgränsen fyllda av svårt sjuka människor, ibland på bår, men oftare liggande, sittande på golv eller stående, ibland stödda av anhöriga.

ARBETAR EXTRA VID SIDAN AV

Samtliga sjuksköterskor vid kliniken har minst en treårig diplomutbildning. Både statlig och privat utbildning förekommer. Endast den statliga utbildningen ger möjlighet till universitetsstudier och en akademisk examen. Med en diplomutbildning är löneläget ungefär 1 600–1 800 Birr per månad, det vill säga 800–900 kronor. De flesta sjuksköter-

after genomgång och bekräftelse av föreslagen behandlingsstrategi.

BRISTER I STRÅLAPPARATUREN

På kliniken fanns i december 2009 en Kobolt-60-apparat (Theratron Equimox) från 1996 i drift. En Kobolt-60-apparat från 2007 var inte tagen i bruk. Enligt IAEA/DIRAC skall det vid onkologkliniken på Tikur Anbessa förutom Kobolt-60-apparaterna finnas två brachyapparater (lågdos med Cesium-137 som strålkälla). Ingen av dessa är i funktion. Under våren 2010 har Kobolt-60-apparaten från 2007 installerats, men fungerar inte enligt ett besked jag fick av dr

backupfunktion saknas. Det innebär tillsammans med att det saknas tekniker för skötsel och underhåll av apparaterna en sårbarhet.

Dosimetri finns, med manuell uppföljning. Säkerhetskontroll av given stråldos beräknas utifrån ordinerad stråldos och uppföljning av dokumenterade givna doser totalt under viss tidsperiod, vilket även det sker manuellt.

Samtliga fyra radioterapiassistenter är ursprungligen röntgensjuksköterskor. De har snabbutbildats under ett år vid en treårig vidareutbildning i Sydafrika, och kan då inte diplomerats.

Utöver ansvar för att patienten erhåller ordinerad strålbehandling med säkrad positionering sköter RT-assistenterna även masktillverkningen. Masker används för att säkerställa patientens läge under strålbehandlingen. De RT-assistenter jag mötte var unisont bekymrade över den totala bristen på material för masktillverkning, vilket kommit att innebära att återbruk av tidigare individuellt anpassade masker är tvingande.

I samband med masktillverkning och utprovning utnyttjas möjlighet till information om planerad behandling och eventuella biverkningar. Likaså försöker RT-assistenterna föra samtal om cancersjukdom i hopp om att informationen sprids med mun mot mun-metoden till de närstående.

De har även ett informationsblad om strålbehandlingen som de kan dela ut, men tyngdpunkten ligger på muntlig information då analfabetismen är utbredd. Behovet av att höja medvetandet om cancersjukdomar för att motivera människor att uppmärksamma symtom och söka sjukvård i tid kan inte nog understrykas.

CYTOSTATIKA MEST PALLIATIV

Behandlingsinriktningen följer internationella riktlinjer, med tonvikt på palliation, men naturligtvis eftersträvas kuration när så är möjligt. Vid bröstcancer används antingen cytostatikaregimen FAC (5-fluorouracil, doxorubicin och cyklofosfamid) eller AC (antracyclin och cyklofosfamid). Vid cervixcancer används CIS/5FU (cisplatin och 5-fluorouracil).

Vid rektalcancer är första linjens behandling en kombination av FLV (5-fluorouracil och leukovorin) och strålbe-

”Ständigt fick jag höra orden ”You’ve got to modify...”, vilket efter ett tag kom att framstå som ett återkommande mantra.”

skor arbetar extra vid sidan om för att klara sin försörjning. De som kan försörjning ta sig vidare ut i världen.

En av sjuksköterskorna på kliniken hade för egna medel sökt och gått palliativ medicinsk diplomutbildning vid Hospice Africa i Uganda. Hennes palliativmedicinska fokus var imponerande. Målet var att starta ett hospis, men ekonomin hade ännu inte kunnat säkras.

På vårdavdelningen liksom i övrigt, deltar närstående, både för psykosocialt stöd, men till stor del för omvårdnad, inköp av läkemedel, förflyttningar vid undersökningar, transporter. Om patienten talar ett lokalt språk kan en närstående som talar amharinja eller annat större språk behövas.

Patienten träffar oftast sin behandlande läkare ensam, om inte språkförbistring eller svårigheter att förflytta sig på grund av allvarligt sjukdomstillstånd gör att en närstående deltar. Cancerdiagnos och behandling anses vara en enskild angelägenhet. Att tala om sin cancersjukdom är betydligt mer stigmatiserande än samtal om en hiv/aidsdiagnos.

Tillgång till socialarbetare, psykolog eller kurator finns inte på kliniken.

Patienten skall godkänna att de accepterar den erbjudna behandlingen. Eftersom analfabetism är utbredd sätts ofta fingeravtryck på journalhandlingar

Wondemagegnehu Tigeneh i juni 2010.

Under föregående år drabbades den enda Koboltkanonen av maskinfel med stillestånd under sex månader, varvid 40 procent av patienterna på väntelistan avled innan behandling kunde erbjudas.

Strålbehandling ges måndag till lördag, varav tre dagar även på kvällstid. Upp till 60 patienter per dag kan ges strålbehandling. Väntetiden är mellan nio till elva månader.

Mer än 90 procent av samtliga patienter befinner sig i palliativ fas av sin sjukdom. 77 procent av alla kvinnor med cervixcancer är i stadium III eller IV, ofta med anemiserande blödningar, som i sig utgör indikation för pallierande strålbehandling. Tranexamsyra (Cyklokapron) finns inte att tillgå. 65 procent av kvinnorna med avancerad cervixcancer är under 45 år.

Strålplanering görs av ansvarig onkolog utifrån CT-bilder från annan klinik eller direkt på patient.

Kliniken har en ung tämligen nyutbildad och mycket ambitiös fysiker, dock utan någon erfaren kollega att falla tillbaka på. Många svaga länkar i nuvarande system föranleder viss oro för fysikern. CT-simulator finns inte. Dosplanering följs upp med ett system (Theraplan Plus) som Sydafrika har skänkt, där

handling (RT), men på grund av mycket långa väntetider på RT, påbörjas behandlingen med FLV. Andra linjens behandling ges med FOL/FOX (5-fluorouracil, leukovorin och oxaliplatin) och strålbehandling (RT). Bevacizumab (Avastin) är alltför kostsamt och används inte.

G-CSF (granulocytkolonistimulerande faktor) finns inte att tillgå. Det är mycket dyrt, vilket begränsar möjligheter till toxiska doser. När G-CSF inte kan ges finns det en risk för neutropeni efter tuff kemoterapi.

Ett återkommande problem är att de rekommenderade kombinationsbehandlingarna med strålbehandling nästintill alltid måste modifieras på grund av begränsad tillgång på strålbehandlingstider. Ofta ställs personalen även inför svåra beslut med avvägningar mellan hög prioritering av palliativ strålbehandling kontra kurativt syftande konkomitanta behandlingar.

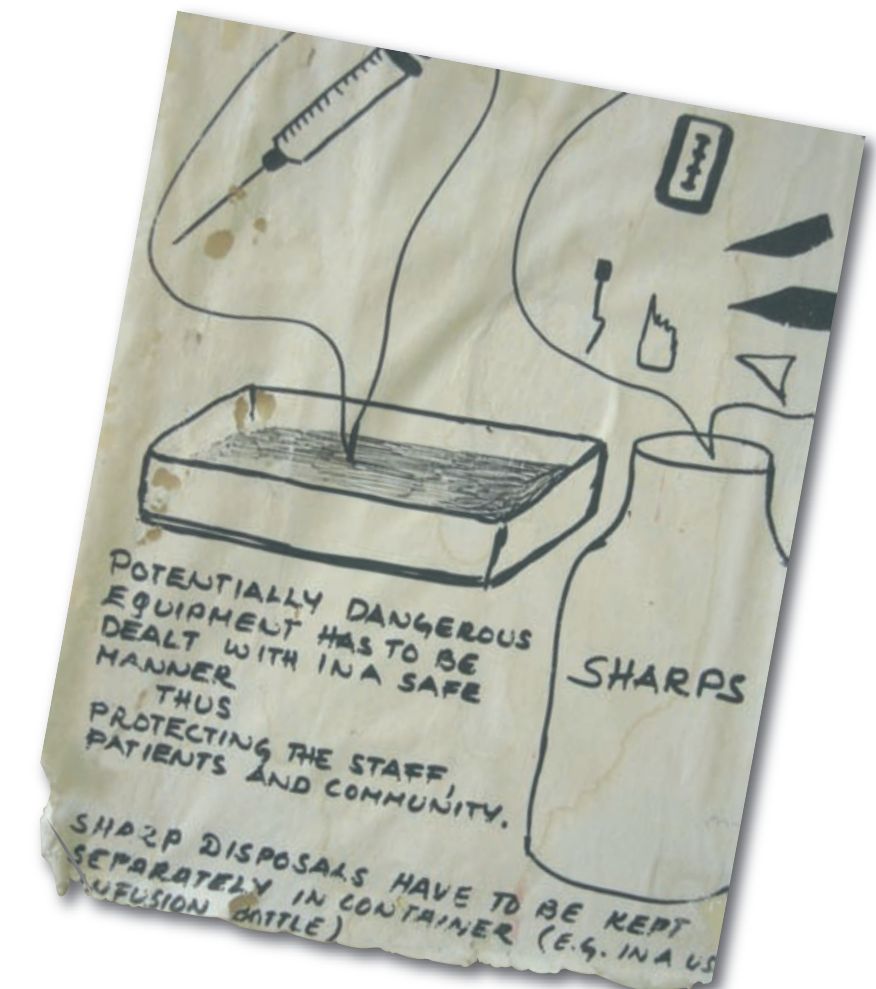
Man begränsas förstås även av varierande tillgång på antitumorala läkemedel. Ständigt fick jag höra orden "You've got to modify...", vilket efter ett tag kom att framstå som ett återkommande mantra.

Tillgången på starka opioider är begränsad, precis som i Sudan och många andra länder i världen. NSAID och svaga opioider (exempelvis Tramadol) finns däremot att tillgå.

Morfinmixtur förskrivs till patienter med smärta som inte kuperas med svag opioid. Depot-beredningar finns inte att tillgå. Föreskrivning av opioider får endast ske av onkolog direkt till patienten. I geografiskt stora länder som Sudan och Etiopien, med många avlägsna trakter, är möjligheterna begränsade att efterleva WHO:s rekommendationer om varje människas rätt till palliativ vård med fullgod symtomkontroll.

Jag upplevde att både läkare och sjuksköterskor hade en mycket stor medvetenhet om behov av palliativmedicinska insatser för så svårt sjuka patienter, ofta långt hemifrån, men möjligheter att symptomlindra fysiska och psykiska symptom framstod som svåra.

Vid sökning efter cancerrelaterade studier utförda i Etiopien på Pubmed återfinns ett fåtal studier, dels fallstudier, dels litteraturstudier eller epidemiologiska studier.



Affisch på mottagningen, onkologkliniken, Tikur Anbessa för att uppmärksamma hantering av riskmaterial, stickande, skärande.

Axios har i sitt bröstcancerprogram publicerat ett antal studier, senast i den medicinska tidskriften *Cancer*².

BISTÄND OCH ANDRA INSATSER

Bistånd till låg- och medelinkomstländer har utifrån de uppenbara behoven genom åren kommit att fokusera på infektionssjukdomars bekämpande, så kallade "communicable diseases". Hos Sida har det varit svårt att finna uppgifter om en utvidgning av uppdraget till stöd till den mindre resursrika delen av världen för cancerprevention – tidig upptäckt, behandling och palliation – enligt WHO:s rekommendationer för icke smittsamma sjukdomar, det vill säga "non-communicable diseases".

Med den omfattande ökningen i cancermorbidity och mortalitet i världen väcks tanken lätt på ett behov av förändring i förhållningssätt vad gäller stöd för interventioner för cancersjukdomar likväl som för infektionssjukdomar. Det finns ingen anledning att skapa motsättningar mellan dem, däremot ett behov av nytänkande.

Men det finns andra organisationer som aktivt arbetar med cancersjukligheten i tredje världen, som PACT, IAEA och INCTR (International Network for Cancer Treatment and Research, en NGO-grupp som initierades 1998 av den internationella cancerunionen UICC och Pasteurinstitutet i Bryssel).

Det finns också läkemedelsföretag som ger stöd till olika organisationer som Axios. Dessutom finns ett flertal stödgrupper via olika religiösa samfund och intresseorganisationer från hela världen som Cancer Care Ethiopia (CCE).

ESMO (European Society for Medical Oncology) i Stockholm 2008 och ASCO (American Society of Clinical Oncology) i Orlando 2009 har haft sessioner för att uppmärksamma de oändliga behov som föreligger i utvecklingsländer. Jag hade möjlighet att delta i dessa sessioner och förvånades över att endast en bråkdel av ASCO:s och ESMO:s kongressdeltagare deltog.

The Esmo Developing Countries Task Force (DCTF) initierades redan 2003 med målet att kartlägga de specifika utbildningsbehoven i onkologi för hälso-



Tre medicine kandidater, termin 6, på studiebesök på onkologkliniken på Tikur Anbessa, varav en svensk student från Karolinska institutet: Julia Gitchamo Norrström.

och sjukvårdspersonal i utvecklingsländer med syfte att skapa utbildning, träningsmöjligheter och på sikt nationella riktlinjer för cancerbehandling. Sedan 2007 är samarbete etablerat med UICC och WHO för att driva viktiga frågor rörande de specifika utbildningsbehoven av onkologer i utvecklingsländer.

TAAAC ANVÄNDBAR MODELL

TAAAC, Toronto Addis Abeba Academic Collaboration, är ett samarbete mellan Torontouniversitetet och universitetet i Addis Abeba, som skapat modell för en framgångsrik utbildning av specialister. Modellen tillkom 2003 utifrån total brist på utbildning av specialister i psykiatri i Etiopien. Man formade ett samarbete och partnerskap för att skapa hälso- och sjukvårdsresurser i Etiopien.

Samarbetet har varit lyckosamt och har nu utvidgats till kirurgi, bibliotekskunskap och ingenjörsutbildning. Senast har tillkommit utbildning inom hematologi. Jag hade förmånen att träffa Gena Pilotis, hematolog från TAAAC,

“När människor saknar sociala försäkringar och kostnaderna för sjukvård måste tas ur egen ficka kan det få katastrofala följder. Varje år hamnar etthundra miljoner människor i fattigdom efter att ha betalat för hälso- och sjukvård.”

WHO, Health report, 2008

som ansvarade för hematologisessionerna för medicinkandidaterna på Tikur Anbessa.

Blivande specialister i hematologi som antas av TAAAC-programmet erhåller sin utbildning till största del i Toronto under löfte om att de återvänder till Etiopien. Visering för utresa behandlas strikt och är väl reglerat för att minska risk för eventuella avhopp. Men nyligen har man enligt Gena Pilotis varit nödsakad ändra utbildningen och enbart utbilda blivande hematologer på plats i Addis Abeba, på grund av ökad risk för avhopp.

Behoven av palliativmedicinska insatser är oändliga. Att kunna efterleva WHO:s rekommendationer om palliativ vård är förenat med stora svårigheter, då resurser saknas även om kunskapen finns.

Möjlighet till stöd för utveckling av hospis i mindre bemedlade länder kan underlättas genom så kallad ”twinning-verksamhet”, en form av fadderåtagande. Det kan utgöras av att ett hospis eller en onkologiklinik formar en överenskommen utbildningsstöd med en likvärdig klinik i ett mindre resursrikt land.

Organisationen Help the Hospices har utvecklat “A guide to partnership in

hospice and palliative care". I översikten "Mapping levels of palliative care development – a global view" får man en uppfattning om resursförhållanden i världen.

I rapporten över stödorganisationer ges en god översikt över support till utveckling av palliativ vård i världen³.

SLUTLIGEN

Att få delta i arbetet med dessa oerhört teoretiskt och kliniskt kunniga onkologkollegor både i Sudan och i Etiopien har varit mycket berikande. Att trots tillkortakommanden och bristande resurser ändå vara uthållig och genom lobbyingsverksamhet aktivt arbeta för att förbättra och utveckla cancersjukvården är oändligt starkt.

Jag har aldrig sett så många så fruktansvärt svårt sjuka människor i tumörstadiet vi inte möter i Sverige och sannolikt inte heller i andra delar av västvärlden.

Att dessa mycket fysiskt och psykiskt hårt belastade kollegor trots allt bemötte sina patienter, anhöriga och dessutom en frågvis kollega från Sverige med empati är imponerande.

Mantrat "You've got to modify..." kommer jag att bära med mig, liksom att nogsam avväga förnuftet i de åtgär-

der som initieras. Jag har lärt mig att avväga mellan vad som är av ett akademiskt intresse och vilken åtgärd som faktiskt gynnar patienten. Om åtgärden inte kan leda till förändring av behandlingsmöjlighet och utfall, bör man nog överväga den ytterligare en gång.

Jag skulle vilja öppna möjligheten för ett samarbete med fokus på onkologin, efter samma modell som Torontouniversitetets samarbete med universitet i Addis Abeba. Kanske finns intresse vid något eller några av våra medicinska fakulteter eller onkologkliniker i Sverige?

För närvarande finns ingen återväxt av specialister i onkologi i Etiopien, ett land med över 80 miljoner invånare och en avsaknad av primärprevention för de sjukdomar som faktiskt kan åtgärdas om bara diagnos ställs i tid.

Om ett samarbete kunde förverkligas skulle medicinstudenter liksom ST-läkare i onkologi, kunna erbjudas utbyte för att få ökad kunskap och insikt i andra scenarier för cancersjukdomar, behandlingsmöjligheter och behoven av palliation än de gängse i ett i-land. Likaså skulle ett utbyte av fysiker, tekniker, sjuksköterskor skulle kunna möjliggöras. Ett samarbete som även kan stimulera intresse för hjälp till självhjälp är att utveckla välbehövlig hospisverksam-

het till exempel genom twinningverksamhet.

Referenser

1. Ian Miller, As a part of a multicentre study, supported by the ESO Challenge Fund; ab.miller@sympatico.ca
2. Cancer, 2010, Feb1;116(3); 577-85; Complex care systems in developing countries; breast cancer patient navigation in Ethiopia; Dye. TD et al.
3. "A review of donor organisations that support palliative care development in five world regions. A report for the Open Society Institute. M Wright, T Lynch, D Clark ; International Observatory on end of Life Care 2008.

Källor

ESMO, European Association for Medical Oncology, The ESMO Developing Countries Task Force, www.esmo.org

IAEA, Internationella atomenergiorganet med tillgång till DIRAC, www.iaea.org

WHO, Världshälsoorganisationen, Global Action Against Cancer Now med flera riktade program, www.who.org

IARC, International Agency for Research on Cancer, Globocan, www.iarc.fr

INCTR, International Network for Cancer Treatment and Research, NGO-grupp med cancerutbildning och stöd i fokus, www.inctr.org

ECA, Ethiopian Cancer Organisation, www.yeeca.org

NGO-grupp som tillsammans med läkemedelsföretag driver stödprojekt. www.axios-group.com

Help the Hospices, hemsida om twinningverksamhet, www.helpthehospices.org.uk

Hospice Afrika, Uganda, www.hospiceafrica.or.ug

TAAAC projektet, Toronto Addis Ababa Academic Collaboration, www.taaac.com

Kontakta oss gärna via barbro.norrstrom-mittag-leffler@sll.se

Samarbetsmodell på gång

I maj i år bildades en grupp bestående av Anna von Wachenfeldt, Anna Wråke, Annika Svanström-Röjvall, onkologkliniken, Södersjukhuset i Stockholm och Barbro Norrström, ASIH Långbro Park i Stockholm, för att arbeta vidare med syftet ett forum för vidare utveckling av utbildningsprojekt, utbyten och stödsatser inom onkologin, med fokus på mindre bemedlade delar av världen.

Mats Anden, ST-läkare i onkologi i Kalmar, Per Nodbrant, fysiker, Jönköping och Jakob to Baben ST-läkare i onkologi i Jönköping är sedan SOF-dagarna i Kalmar i våras också intresserade.

Eva Brun, onkologklinken i Lund har kontakter i Indien och med INCTR. Ursula Falkmer i Jönköping har bidragit med erfarenhet från Östeuropa.

Tillsammans söker vi samla erfarenheter och skapa en plattform för utbyte av information. På detta sätt har möjlighet öppnats för oss att arbeta vidare, bland annat med hjälp av Svensk onkologisk förening, genom ordförande Elisabet Lidbrink och med styrelsens samtycke. Eva Brun har också tagit initiativ till att inbjuda INCTR, vars ordföranden Ian Magrath, kommer att tala på SOF-höstmötet på Läkarstämman i Göteborg den 3 december under rubriken "Onkologi i uland".





Användning av
CANCERLÄKEMEDEL
i Sverige och Europa



”Vår kunskap om cancerutveckling och biologin kring denna har ökat dramatiskt under de senaste decennierna.”

Användningen av cancerläkemedel i Sverige motsvarar ungefär genomsnittet för Europa. Inom landet finns dock stora regionala skillnader, ännu oklart varför – men kostnaden spelar självfallet en central roll, skriver docent **Nils Wilking**, Karolinska institutet, professor **Bengt Jönsson**, Handelshögskolan och apotekare **Björn Wettermark**, Karolinska institutet.

Cancer är en av de dominerande orsakerna till sjuklighet och död i Sverige. Varje år drabbas cirka 50 000 individer av cancer, och cirka 22 000 av dem avlider (tabell 1). Vi räknar med att varannan invånare drabbas av någon cancersjukdom under sin livstid. Cancer är den tredje dominerande sjukdomsformen, avseende sjukdomsbörda, efter CNS-sjukdomar och kardiovaskulära sjukdomar.

BEHANDLING OCH LÄKEMEDEL

Cancerbehandling i dag är multimodal och inkluderar kirurgi, strålbehandling och ett snabbt ökande antal läkemedel. Framgångarna har hittills varit relativt få när det gäller att förebygga cancer. Undantaget är restriktioner kring rökning. Förbättrade diagnostiska metoder och olika screeningprogram (till exempel cervix- och bröstcancer) har möjliggjort tidig diagnos av ett flertal tumörsjukdomar, vilket också har förbättrat överlevnaden. Adjuvant behandling (tilläggsbehandling i botande syfte efter kirurgi) med cancerläkemedel och/eller strålbehandling används alltmer och har inneburit signifikant förbättrade be-

Sammanfattat

Behandling med cancerläkemedel har inneburit att vissa cancerformer kan botas nästan helt i dag (testikelcancer och cancer hos barn).

Under de senaste 20 åren har cancerläkemedel stått för en stor del av förbättringen i överlevnad i till exempel bröst-, lung- och kolorektalcancer.

Kostnaderna för cancerläkemedel har ökat med 10–20 procent per år under de senaste tio åren och står i dag för knappt 10 procent av den totala läkemedelskostnaden i Sverige och för 15 procent av cancersjukvårdens totala kostnader.

Ökningstakten för cancerläkemedelskostnaderna kommer sannolikt att minska under de kommande fem åren på grund av generisk konkurrens för flera substanser (0–10 procent per år).

Ökningen i användning av cancerläkemedel i Sverige följer relativt väl den genomsnittliga ökningen i Europa, men med relativt stora regionala skillnader inom landet.

INCIDENS OCH MORTALITET I SVERIGE 2007

Cancerform	Incidens	Mortalitet
Prostatacancer	8 870	2 470
Bröstcancer	7 090	1 500
Hudcancer (ej malignt melanom)	4 180	70
Koloncancer	3 890	1 830
Lungcancer	3 490	3 430
Cancer i urinvägarna	2 400	1 380
Malignt melanom i huden	2 330	480
Malignt lymfom	2 060	690
Rektalcancer	1 990	730
Livmodercancer	1 370	140
Totalt alla cancerformer	ca 50 000	ca 22 000

Tabell 1. Incidens och mortalitet (avrundat till 10-tal) för de vanligaste cancerformerna i Sverige år 2007

handlingsresultat för bröst-, kolorektal och nu även lungcancer¹⁻⁵.

Cancerläkemedel introduceras vanligen vid metastatisk sjukdom. I många fall kommer effekt vid metastatisk sjukdom att avspeglas i klinisk nytta även för adjuvant behandling. Många cancerläkemedel som används i dag är cellcykelspecifika och är i allmänhet uttalat celltoxiska, vilket ofta innebär besvärliga biverkningar, såsom svårt illamående och kräkningar, svårbehandlade infektioner och allvarliga leukopenier, trombocytopenier och anemier.

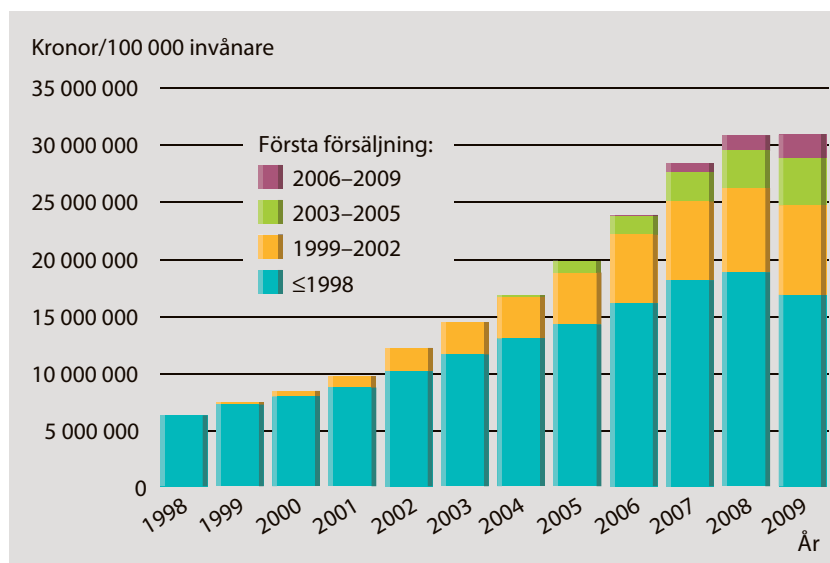
Dessa svåra biverkningar har gjort att patienter inte alltid kunnat få den tänkta dosen. Introduktionen av läkemedel för stödjande behandling (supportive care) kom i slutet av 1980-talet och början av 1990-talet, och innebar betydande framsteg när det gällde att hantera biverkningar. Blockerare av 5-HT₃ (serotoninreceptorer typ 3) och steroider lindrar illamående, olika typer av bredspektrumantibiotika gör att infektioner kan förebyggas eller behandlas och tillväxtfaktorer som G-CSF (granulocytkolonistimulerande faktorer) ökar antalet vita blodkroppar.

Kostnaderna för dessa läkemedel var betydande redan vid introduktionen (800–1 000 kronor/dag i dåtida penningvärde). Ändå används dessa läkemedel i stor utsträckning, eftersom man anser att de gör stor nytta för patienterna i form av ökad effekt och minskad morbiditet.

NYTTAN AV CANCERLÄKEMEDEL

Behandling med cancerläkemedel har inneburit att vissa cancerformer nästan helt kan botas (testikelcancer och cancer hos barn), och i många fall botas långt fler än tidigare (bröst och kolorektalcancer, lymfom och leukemier). I dag ser det ut som om de stegvisa förbättringar vi ser i överlevnad i cancer delvis beror på ökad och förbättrad användning av befintliga cancerläkemedel. De stora förändringarna, mot en mer biologiskt orienterad behandling, har gjort att sjukdomar som tidigare inte ansågs vara behandlingsbara nu kan behandlas med relativt stor framgång. Under de senaste 20 åren är det, generellt sett, cancerläkemedel som stått för en stor del av förbättringen i överlevnad inom till exempel bröst-, lung- och kolorektalcancer¹⁻⁵.

FÖRSÄLJNING AV CANCERLÄKEMEDEL I SVERIGE



Figur 1. Kvartalsvis försäljning av cancerläkemedel (ATC-kod L1, L2A, L2B) under 1998–2009 i kronor/100 000 invånare i Sverige. Försäljningen har ökat cirka 5 gånger under denna tioårsperiod. Tillväxten beror till stor del på ökad användning av »mogna« läkemedel (det vill säga läkemedel som introducerats 1998 eller tidigare).

Många cancerläkemedel ges till små patientgrupper, och kostnaderna per behandlad patient blir höga, eftersom forsknings- och utvecklingskostnaderna är desamma som för läkemedel riktade till större patientgrupper. Vi kan också förvänta oss att den ökade kunskapen om biologin vid cancersjukdomar kommer att leda till att allt fler subgrupper identifieras och att specifika läkemedel utvecklas för dessa grupper.

Detta innebär att ett flertal nya läkemedel kommer att registreras enligt principen för sällskapsläkemedel (orphan drugs). Med sällskapsläkemedel menas läkemedel som har en mycket begränsad patientpopulation (5/10 000 invånare).

Det finns en del problem kring utvecklingen och godkännandet av sällskapsläkemedel. Den prekliniska och kliniska dokumentationen är ofta bristfällig. Den europeiska registreringsmyndigheten, EMA (European Medicines Agency), har i flera fall gett villkorat godkännande, vilket betyder att dokumentationen ska kompletteras. De kliniska studierna är ofta små och använder ofta placebo som jämförelse, även om det finns etablerad behandling för den tänkta indikationen. Man använder ofta surrogatparametrar i studier (till exempel effekt, toxicitet), och studietiden är ofta alldeles för kort för att kunna dra några verkliga slutsat-

ser om påverkan på överlevnaden. Priserna blir ofta mycket höga, vilket leder till att läkemedlen inte säkert blir kostnadseffektiva. Det finns en omfattande diskussion om man verkligen ska ställa lägre krav på sällskapsläkemedel än på andra läkemedel.

FÖRSÄLJNING AV CANCERLÄKEMEDEL

För att kunna studera hur många patienter som får behandling med ett visst läkemedel kan vi i dag använda försäljningsstatistik (figur 1). Självfallet vore det önskvärt att kunna knyta denna statistik till individ och diagnos, men i dagsläget finns i Sverige denna möjlighet enbart för receptföreskrivna läkemedel via Socialstyrelsens föreskrivningsregister, och då enbart i forskningssyfte.

Det pågår dock flera initiativ, nationellt och internationellt, för att upprätta register för att kunna följa användningen för enskild individ, kopplat till diagnos. Ambitionen är även att koppla vissa effekt- och toxicitetsdata till dessa register. I slutändan är det även önskvärt att koppla hälsoekonomiska analyser till denna typ av register. Vi har studerat hur olika cancerläkemedel används i Sverige och i andra europeiska länder. Vi har valt att dela in läkemedlen enligt följande: »mogna» = de som introducerades 1998 eller tidigare och »nya» = de

DE 20 STÖRSTA CANCERLÄKEMEDLEN 2007–2009

Molekyl	Försäljning, miljoner kronor			Förändring 2007–2008, procent	Förändring 2008–2009, procent	Kommentar
Trastuzumab	243	260	289	7	11	
Rituximab	184	212	231	15	9	Ca 20 procent av användningen sannolikt på indikationen reumatoid artrit
Imatinib	172	188	204	9	9	
Docetaxel	148	176	181	19	3	Generiskt 2010
Leuprorelin	168	160	156	–5	–3	Även gynekologisk indikation
Anastrozol	109	111	109	2	–2	Generiskt 2010
Bevacizumab	41	82	107	100	30	
Bikalutamid	217	217	94	0	–57	Generiskt
Bortezomid	58	67	81	16	21	
Pemetrexed	42	53	78	26	47	
Temozolomid	64	70	75	9	7	
Goserelin	78	76	71	–3	–7	Även gynekologisk indikation
Irinotekan	61	69	60	13	–13	Generiskt
Oxaliplatin	61	69	58	13	–16	Generiskt
Lenalidomid			58			Var ej med på topp20-listan före 2009
Gemcitabin	75	77	56	3	–27	Generiskt
Sunitinib	29	48	55	66	15	
Cetuximab	45	40	55	–11	38	
Metotrexat	50	60	51	20	–15	Generiskt
Erlotinib			47			Var ej med på topp20-listan före 2009
Paklitaxel	106	72	46	–32	–36	Generiskt. Borta från topp20-listan 2009
Doxorubicin	33	45	46	36	2	Generiskt. Borta från topp20-listan 2009

Tabell 2. De tjugo största onkologiska läkemedlen 2007–2009 och läkemedel som 2009 föll bort från listan, mätt i försäljningskronor.

som introducerades efter 1998 (figur 1 och tabell 2).

När det gäller ”mogna” läkemedel (av vilka ett stort antal är generiska i dag, eller snart blir det) föreligger oftast en omfattande klinisk dokumentation av risk och nytta. Många av dessa läkemedel är integrerade delar av dagens terapier. Det gäller även en del av de ”nya” läkemedlen, men för många av dem som fått sitt godkännande under de senaste fem åren verkar det finnas relativt olika uppfattningar om risk-nytta-förhållandet.

Användningen ger en bild av hur man värderar och prioriterar de läkemedel som finns i dag. Denna värdering återspeglas i både medicinska och ekonomiska bedömningar. Variationer i användning finns inte bara mellan länder, utan också inom länder. I linje med detta redovisar vi i den här artikeln data om både nationella och regionala skillnader inom Sverige.

När vi redovisar europeiska data anges försäljningen i euro, och i svenska jämförelser anges försäljningen i svenska kronor. När det gäller den europeiska jämförelsen har vi angett användningen i mg/100 000 invånare eller korrelerat användningen i mg/fall av sjukdom (in-

cidens eller mortalitet) för enskilda läkemedel.

Försäljningsdata baseras på statistik från IMS Health (Intercontinental Marketing Services). För europeiska genomsnittsdata använder vi oss av ett samlat begrepp för 13 västeuropeiska länder, E13, som omfattar länderna Belgien,

medlen, från 4,3 till cirka 18 euro per capita i Europa, står för huvudparten av den stora ökningen. Vad gäller försäljningen av cancerläkemedel i Sverige år 2008 stod ”mogna” läkemedel för 55 procent, läkemedel introducerade 1999–2002 för 25 procent, introducerade 2003–2005 för 12 procent och introdu-

”När det gäller många av de nya läkemedlen vore det av stort värde att ha en nationell bedömning, såväl medicinsk som hälsoekonomisk.”

Danmark, Finland, Frankrike, Italien, Nederländerna, Norge, Storbritannien, Spanien, Sverige, Schweiz, Tyskland och Österrike. De epidemiologiska data som används kommer huvudsakligen från den senaste EUROcare-4-rapporten⁶. För svenska data har vi använt senast tillgängliga uppgifter från det svenska cancerregistret.

I Sverige ökade försäljningen av cancerläkemedel från cirka 5 till 33 miljoner kronor/100 000 invånare under perioden 1998–2008 (figur 1). Försäljningsstegringen av de ”mogna” cancerläke-

cerade 2006–2009 för 9 procent av den totala försäljningen.

Ser vi till enskilda läkemedel kan vi notera att såväl ”mogna” som ”nya” läkemedel ökar betydligt i volym från registrering och fram till dess att de blir generiska. Det sker oftast en betydande volymtillväxt även efter det att läkemedlen blivit generiska.

Generisk konkurrens kan medföra att kostnaden för ett läkemedel minskar med 70–80 procent. Totalkostnaderna för cancerläkemedel kommer troligen inte att öka; de kan till och med komma

att minska inom vissa områden, eftersom patenten för ett stort antal "mogna" cancerläkemedel går ut inom de närmaste åren⁷. I tabell 2 redovisas de 20 cancerläkemedlen med störst omsättning i Sverige 2009 och försäljningsutvecklingen 2007 och 2008.

Det finns stora variationer mellan länder, både i hur snabbt ett cancerläkemedel accepteras och i hur stor försäljningen blir. Länder med lägre inkomst per capita har lägre tillgänglighet av nya cancerläkemedel, även om läkemedel i vissa av dessa länder står för en stor del av den totala sjukvårdsbudgeten.

Frankrike och Spanien är de länder i Europa som snabbast tar nya cancerläkemedel i bruk. Särskilt uttalade variationer ses för nya läkemedel för behandling av kolorektal-, lung- och njurcancer. Utvecklingen i Sverige följer relativt väl den genomsnittliga utvecklingen i Europa, men varierar mellan olika läkemedel. Skillnaderna mellan Sverige och E13-gruppen visar på både relativt högre och lägre användning (till exempel temozolomid högre och bevacizumab lägre). Ser man till sjukvårdsregionerna i Sverige föreligger också stora skillnader i användning av cancerläkemedel (figur 1–3).

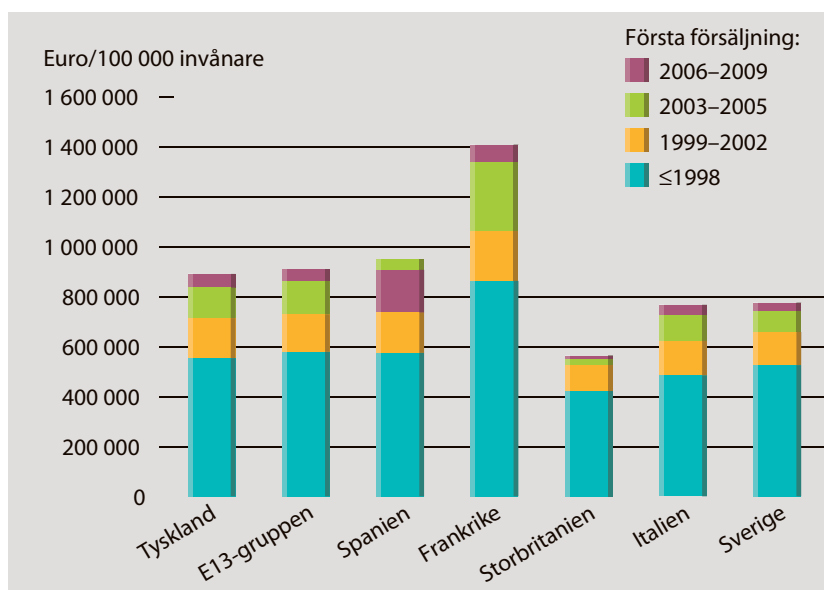
LÄKEMEDELSANVÄNDNING

Bröstcancer Av de solida tumörerna är bröstcancer den mest läkemedelsintensiva sjukdomsgruppen. Adjuvant behandling, med olika typer av cancerläkemedel efter kirurgi har blivit standard i den multimodala hanteringen av sjukdomen. Den adjuvanta behandlingen har utvecklats över de senaste 30–40 åren, men det var inte förrän under 1980-talet som värdet av adjuvant behandling kunde visas.

En viktig faktor i detta arbete var metaanalyserna som leddes av sir Richard Peto och EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group). Data från mer än 200 000 kvinnor har samlats in och värdet av adjuvant behandling med kemoterapi och hormonell behandling har kunnat fastställas^{1,2}.

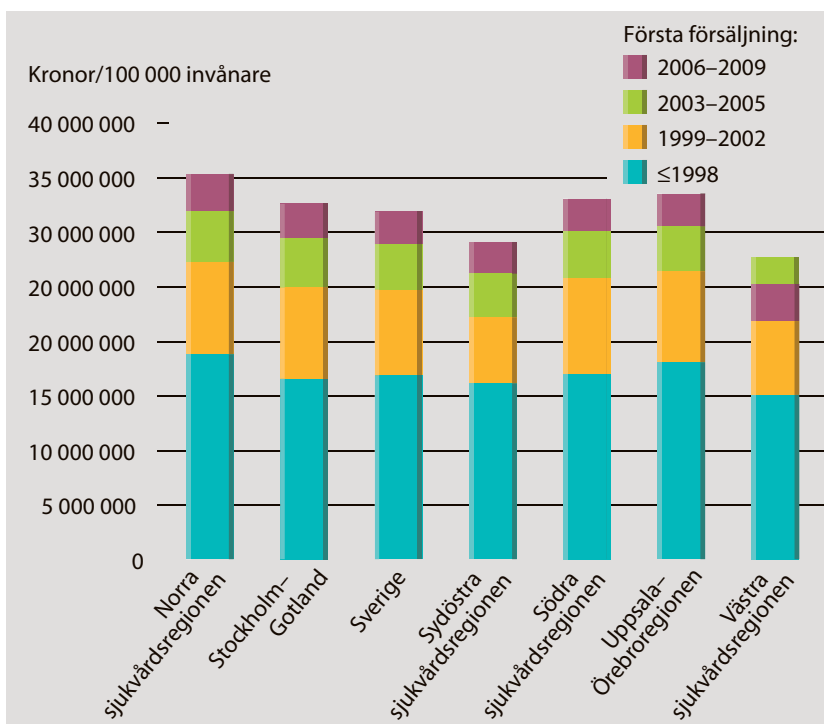
Av alla bröstcancer är 70–80 procent hormonellt beroende för sin tillväxt. Antiöstrogenet tamoxifen används i huvudsak för endokrin behandling av bröstcancer. Tamoxifen introducerades 1975, och ansågs först vara en dyr be-

FÖRSÄLJNING AV CANCERLÄKEMEDEL I EUROPA



Figur 2. Försäljning av cancerläkemedel kvartal 3 år 2008 i de fem största västeuropeiska länderna, i E13gruppen (Belgien, Danmark, Finland, Frankrike, Italien, Nederländerna, Norge, Storbritannien, Spanien, Sverige, Schweiz, Tyskland och Österrike) och i Sverige i relation till globalt första registreringsår. Den blå delen av staplarna visar på försäljning av "mogna" läkemedel (första globala registreringsår 1998 eller tidigare) och de övre delarna visar försäljning av "nya" läkemedel (första globala registrering efter 1998). Frankrike har högst och Storbritannien lägst användning. Notera de stora skillnaderna mellan Frankrike och Storbritannien vad gäller "mogna" läkemedel. Länderna har relativt lika incidens och mortalitet, så skillnaderna kan inte förklaras av variationer i sjukdomsbörda.

KOSTNAD FÖR CANCERLÄKEMEDEL I SVERIGE



Figur 3. Kostnader för cancerläkemedel i Sverige totalt och i de sex sjukvårdsregionerna 1999 och 2009. Försäljningen innefattar läkemedlen inom ATC-koderna L01A, L01B, L01C, L01D, L01X, L02A och L02B samt läkemedlen talidomid och lenalidomid (L04AX). Den blå delen av staplarna visar på kostnad för "mogna" läkemedel (första globala registreringsår 1998 eller tidigare) och de övre delarna visar kostnad för "nya" läkemedel (första globala registrering efter 1998). Norra sjukvårdsregionen har till exempel 20 procent högre kostnader för cancerläkemedel än västra sjukvårdsregionen trots cirka 15 procents lägre cancerincidens/100 000 invånare.

Lång effekt av varje injektion.

DepoCyte® (cytarabin) vid lymfomatös meningit.



10-002-05-MB LUND & PARTNERS GBS

DepoCyte® är en depotberedning av cytarabin för direkt administrering i cerebrospinalvätskan. Den långa halveringstiden för cytarabin i DepoCyte® gör att patienten bara behöver få en injektion varannan vecka.

DepoCyte® (cytarabin). L01BC01. **Indikationer:** Intratekal behandling av lymfomatös meningit. Hos en majoritet av patienterna kommer en sådan behandling att vara en del av den symptomatiska lindringen av sjukdomen. DepoCyte bör endast administreras av en läkare med erfarenhet av cytostatikabehandling. **Varningar och försiktighet:** Patienter som får DepoCyte ska samtidigt behandlas med kortikosteroider (tex dexametason) för att mildra symtomen på araknoidit. Patienterna skall ges instruktion om att söka medicinsk hjälp om tecken eller symtom på neurotoxicitet utvecklas. **Förpackningar:** Injektionsvätska, suspension 50 mg 1 st injektionsflaska. **R. EF.** Texten är baserad på produktresumé: 2006-07-11. För mer info se www.fass.se. ©: DepoCyte är ett registrerat varumärke.



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

liposomal cytarabininjektion
DepoCyte®

handling med begränsad effekt. Dock har tamoxifen senare visats vara den mest kostnadseffektiva behandlingen för cancer över huvudtaget.

Den vida användningen för både avancerad sjukdom och adjuvant (i USA även som prevention) är det största genombrottet i den medicinska behandlingen av bröstcancer. Efter mer än 15 års uppföljning är värdet av tamoxifenbehandling bevisat. Dödligheten i hormonreceptorpositiv bröstcancer har minskat från 35 procent till 25 procent efter 15 års uppföljning¹.

Aromatashämmare (anastrozol, exemestan, letrozol) har delvis ersatt tamoxifen i vissa grupper av patienter (både som adjuvant behandling och vid avancerad sjukdom). Ännu har man visat endast begränsad överlevnadsfördel för aromatashämmare på 1–3 procent om aromatashämmare används enbart eller i sekvens med tamoxifen^{8,9}.

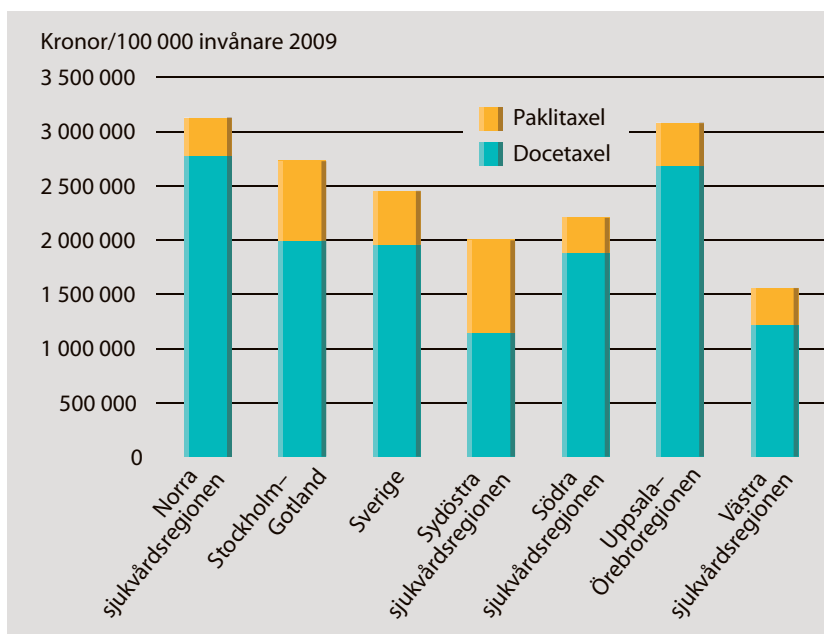
De första adjuvanta cytostatikabehandlingarna utvecklades också under 1970-talet, med kombinationer av alkylarer och antimetaboliter. Kombinationsregimen CMF (cyklofosamid, metotrexat, 5-fluorouracil) gav 32 procents förbättrad relativ överlevnad jämfört med ingen behandling.

I andra generationens behandlingsstrategi byttes antimetaboliterna ut mot antracykliner (doxorubicin och epirubicin), och detta förbättrade överlevnaden ytterligare. Den tredje generationens adjuvant behandling med taxaner (docetaxel och paklitaxel) ger ytterligare 6 procents relativ ökad överlevnad² (figur 4).

Den tydliga minskning vi har sett i bröstcancerdödlighet sedan 1970-talet (totalt 25 procent och nästan 50 procent bland kvinnor under 70 år) är resultatet av utvecklingen av adjuvant behandling samt tidig diagnos via de screeningprogram som finns i de flesta länder i Europa^{1,2} (figur 5).

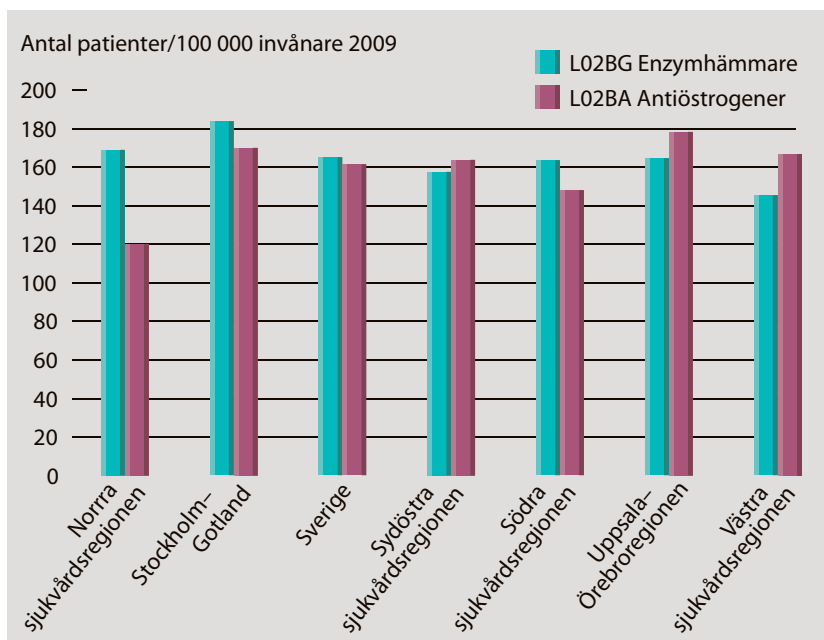
Den biologiska terapin, trastuzumab (HER2-receptorantikropp), som kom in i behandlingsarsenalen under 2000-talet, har dramatiskt påverkat överlevnaden för kvinnor med HER2-positiv bröstcancer (i Sverige cirka 15 procent av alla nydiagnostiserade och 20–30 procent av alla kvinnor med metastatisk HER2-positiv sjukdom). Trastuzumab var först godkänt för metastatisk sjuk-

KOSTNAD FÖR DOCETAXEL- OCH PAKLITAXELANVÄNDNING I SVERIGE



Figur 4. Paklitaxel- och docetaxelanvändningen (uttryckt i kronor/100 000 invånare) i Sverige totalt och i de sex sjukvårdsregionerna år 2009. Det föreligger stora skillnader mellan regioner med högst kostnader (norra sjukvårdsregionen) och lägst (västra sjukvårdsregionen). Innan paklitaxel blev generiskt 2003 var behandlingskostnaderna per patient ungefär lika för paklitaxel och docetaxel. Kostnaden för paklitaxel är i dag – baserat på tillgängliga listpriser och rådande rabatter – endast 3 procent av kostnaden för docetaxel. Notabelt och förbryllande är att sedan patentet gick ut för paklitaxel har användningen ökat med 30 procent (i mg räknat) medan användningen av docetaxel samtidigt har ökat med mer än 300 procent, trots att det numera kostar trettio gånger mer än paklitaxel.

ENDOKRIN BRÖSTCANCERBEHANDLING I SVERIGE



Figur 5. Antal patienter/100 000 invånare år 2009 som får endokrin behandling för bröstcancer, uppdelat på läkemedelsgrupp och sjukvårdsregion (data från Socialstyrelsens läkemedelsregister). I Sverige används mindre andel aromatashämmare än i de flesta europeiska länder. Det finns också betydande variationer mellan sjukvårdsregionerna i Sverige vid val av endokrin behandling. Incidensen av bröstcancer är lika i de olika sjukvårdsregionerna med undantag för södra sjukvårdsregionen som har cirka 10 procent högre incidens.

Metadon Recip

– mot svåra smärttillstånd

- Opioid-receptoragonist¹
- NMDA-receptorantagonist^{2,4}
- Hämmar återupptag av serotonin (5HT) och noradrenalin (NA)^{3,4}

Lägre frekvens av obstipation och sedering än övriga starka opioider⁵.

Metadon Recip (metadon). ATC: N07BC02 Indikation: Svåra smärttillstånd. Ingår i förmånssystemet. Receptbelagt. För övrig information, var god se www.fass.se. Förpackningar, Metadon Recip. VNR: 129809 Injektion Metadon Recip 10 mg/ml 10 x 1 ml. VNR: 138826 Tablett Metadon Recip 10 mg 25 st. VNR: 527853 Tablett Metadon Recip 10 mg 100 st. Datum för översyn av produktresumé: 2009-11-27.

Referenser: **1)** Gutstein HB, Akil H. Opioid analgesics. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, eds. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basic of Therapeutics. 11th ed. McGraw-Hill; 2005: 547-590. **2)** Ebert B, Andersen S, Krogsgaard-Larsen P. Ketobemidone, methadone and pethidine are non-competitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonists in the rat cortex and spinal cord. *Neurosci Lett* 187 (3): 165-8, 1995. **3)** Codd EE, Shank RP, Schupsky JJ, Raffa RB. Serotonin and norepinephrine uptake inhibiting activity of centrally acting analgesics: structural determinants and role in antinociception. *J Pharmacol Exp Ther* 274 (3): 1263-70, 1995. **4)** Manfredi PL, Houde RW. Prescribing methadone, a unique analgesic. *J Support Oncol*. 2003; 1:216-220. **5)** FASS. www.fass.se

dom baserat på starka kliniska data med 8–10 månaders förlängd överlevnad hos kvinnor med HER2-positiv bröstcancer, som behandlas i första linjen med trastuzumab och kemoterapi. Med adjuvant behandling har man visat en 50-procentig riskreduktion för återfall efter ett års tilläggsbehandling med trastuzumab^{10,11}.

Användningen av cancerläkemedel för bröstcancer illustreras med användningen av taxaner, docetaxel och paklitaxel samt endokrin behandling. Av figuren 4 och 5 framgår att det föreligger relativt stora regionala skillnader mellan till exempel de norra och sydöstra sjukvårdsregionerna.

Kolorektal cancer Ända fram till slutet av 1980-talet ansågs medicinsk behandling av kolorektalcancer ha liten eller ingen effekt. Förbättrade överlevnadsdata berodde huvudsakligen på utvecklingen av diagnostiska och kirurgiska metoder. Efter publiceringen av data om adjuvant behandling med modulerat 5-FU (5-fluorouracil) under 1980- och 1990-talen blev kolorektal cancer ett område där intresset ökade för användning av läkemedel. Under 1990-talet visade irinotekan och oxaliplatin effekt som tillägg till 5-FU. Detta är fortfarande den gängse behandlingen för både tidig och avancerad kolorektal cancer⁴.

Adjuvant 5-FU (finns nu också som oral behandling) i kombination med oxaliplatin har förbättrat överlevnaden för patienter i stadium III (spridning till lokala lymfkörtlar), medan värdet i stadium II (tumörväxt genom tarmens muskelsvägg men utan spridning till lymfkörtlar) är osäkert; för patienter i stadium I (tumörväxt genom tarmväggen och utan spridning till lymfkörtlar) är kirurgi fortfarande den enda behandlingen.

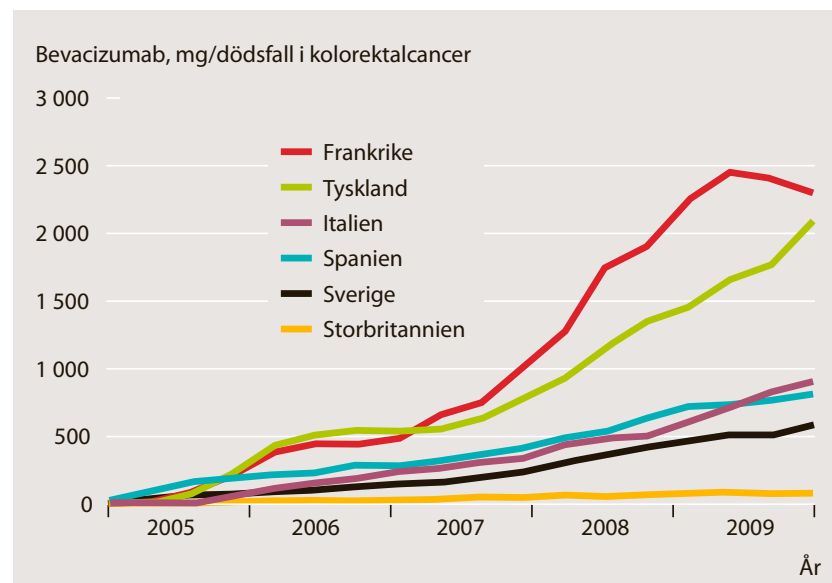
Den senaste utvecklingen inom kolorektal cancer är identifieringen av en undergrupp av patienter med ett särskilt, ickemuterat (vildtyp) K-ras (genuttryck). Behandling med EGFR-blockad (epidermal growth factor-receptor) har gett bättre effekt på tumörer hos patienter med vildtyp-K-ras. Det senaste EGFR-läkemedlet – panitumumab – är godkänt för patienter med just vildtyp-K-ras. Detta gäller nu också cetuximab, det första EGFR-läkemedlet att bli godkänt för behandling av metastaserad ko-

lorektal cancer. Vid metastaserande kolorektal cancer är 30–50 procent K-ras-muterade¹².

En annan ny angreppspunkt vid behandling av kolorektal cancer, men även vid bröst-, lung- och njurcancer, är ang-

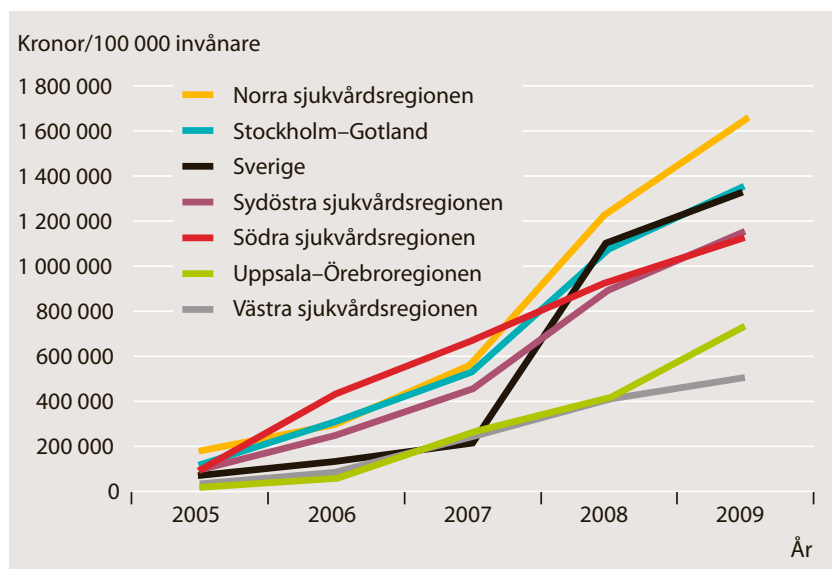
iogeneshämning. Där har man med till exempel bevacizumab visat på signifikant förlängd överlevnad vid metastatisk kolorektal cancer om bevacizumab ges i kombination med cytostatika. Tyvärr har adjuvanta studier hittills inte visat

ANVÄNDNING AV BEVACIZUMAB I EUROPA



Figur 6. Användning av bevacizumab (mg/per fall av död i kolorektalcancer) i Tyskland, E13-gruppen (det vill säga Belgien, Danmark, Finland, Frankrike, Italien, Nederländerna, Norge, Storbritannien, Spanien, Sverige, Schweiz, Tyskland och Österrike), Spanien, Frankrike, Storbritannien, Italien och Sverige år 2007. Observera att bevacizumab även är godkänt för bröst-, lung- och njurcancer. Här föreligger mycket stora variationer mellan länderna. Sverige ligger på en avsevärt lägre nivå än till exempel Frankrike och Spanien. Kurvorna visar med stor tydlighet den skiftande medicinska bedömning av bevacizumab som finns i Europa.

ANVÄNDNING AV BEVACIZUMAB I SVERIGE



Figur 7. Användning av bevacizumab (kronor/100 000 invånare) i sjukvårdsregionerna i Sverige totalt och i de sex sjukvårdsregionerna. Även i Sverige ser vi stora variationer, med västra och sydöstra sjukvårdsregionerna på lägre användningsnivå än övriga regioner. Den internationellt delade medicinska bedömningen verkar återspeglas även i Sverige.



”Hög användning är ju inte heller lika med rätt användning, men hur rätt användning definieras är en komplex och delvis laddad fråga.”

på signifikanta överlevnadsvinster. För kolorektal cancer visar vi försäljning av bevacizumab i Europa och Sverige (figur 6 och 7).

Icke-småcellig lungcancer Den vanligaste formen av lungcancer är icke-småcellig lungcancer (non-small cell lung cancer, NSCLC). Det har funnits en betydlig behandlingsnihilism när det gäller åtminstone avancerad NSCLC bland många läkare och i många länder. Fokus har legat på primär prevention (där Sverige ligger i Europatopp) och att identifiera patienter tidigt i sjukdomsförloppet, så att de kan bli föremål för kurativt utsyftande kirurgi.

Det var först när data om effekterna av platinabaserad kemoterapi vid avancerad lungcancer kom i mitten av 1990-talet som trenden vände. Det blev då mer allmänt accepterat att behandla patienter med avancerad NSCLC. Detta var också starten för utvecklingen av ett antal nya läkemedel för patienter med NSCLC. Det finns i dag solida data även för adjuvant behandling³. Under 1990-talet kom nya cancerläkemedel, såsom taxaner, gemcitabin och vinorelbin, att användas i kombination med cisplatin eller karboplatin.

Under de senaste fem åren har ytterligare intressanta möjligheter med

EGFR-blockerare tillkommit, såsom gefitinib och erlotinib, samt kemoterapi med pemetrexed. Effekten av gefitinib och erlotinib har kopplats till subgrupper av patienter med särskilda EGFR-mutationer³. Effekten av pemetrexed är också kopplad till specifika patologiska undergrupper av NSCLC, framför allt patienter med icke-skivepitelhistologi¹⁴.

Efter att länge ha betraktat NSCLC som en sjukdom med hög dödlighet och utan möjlighet till medicinsk behandling kan man nu se en framtid med hopp om att både konventionell kemoterapi och de nya biologiska behandlingarna ska kunna erbjuda bot i större utsträckning.

NATIONELL BEDÖMNING VÄRDEFULL

Läkemedel intar en central plats i den onkologiska behandlingen. Vår kunskap om cancerutveckling och biologin kring denna har ökat dramatiskt under de senaste decennierna. Denna ökade kunskap har lett till en utvecklingsvåg av cancerläkemedel, som kan jämföras med vad vi såg inom kardiologin under 1970–1980-talet, inom gastroenterologin under samma period och inom psykiatri under 1980–1990-talet. Vi ser i dag en liknande utveckling inom reumatologin och de neurodegenerativa sjukdomsgrupperna. Cancerläkemedlen

dominerar också forskning och utveckling inom läkemedelsindustrin.

Användning av cancerläkemedel har lett till ökad bot för flera stora tumör-områden (bröst-, kolorektal- och nu även lungcancer) och har förlängt och förbättrat överlevnaden vid ett antal tumörformer. De förbättringar som vi sett när det gäller överlevnad kan tyckas relativt små och stegvisa.

Men om vi ser 20–30 år tillbaka i tiden har det ändå skett markanta förbättringar. Screening av bröstcancer, förbättrad diagnostik och kirurgi vid kolorektal cancer samt antirökpolitiken har alla bidragit till att Sverige ligger väl till när det gäller de flesta cancerformer avseende sjukdomsburda, men även avseende behandlingsresultat.

Kostnaderna för cancerläkemedel har ökat ungefär dubbelt så mycket som kostnaderna för cancersjukvård i övrigt (från 7–8 procent av de direkta sjukvårdskostnaderna för 10 år sedan till ungefär 15 procent av de direkta sjukvårdskostnaderna i dag).

Kostnaderna är dock inte enbart beroende på användning av nya läkemedel, utan två tredjedelar av kostnaderna härrör sig till ”mogna” läkemedel (läkemedel som funnits tillgängliga sedan före 1998).

Det föreligger stora variationer mellan europeiska länder med hög användning, till exempel Frankrike och Spanien, och länder med låg användning, till exempel länder i forna Östeuropa samt Storbritannien. Sverige ligger vanligen strax under medelnivån i Europa.

I Sverige föreligger relativt stora regionala skillnader, som tycks variera över tid. Vi noterar att de två regioner (västra sjukvårdsregionen och sydöstra sjukvårdsregionen) som var nummer 1 och 3 år 2000 när det gäller användning av cancerläkemedel nu är de två regioner som använder minst cancerläkemedel per invånare. Det är därför svårt att dra slutsatser om effekterna av olika användning, eftersom de överlevnadssiffror vi ser i dag snarast reflekterar cancerbehandlingen under perioden 1995–2000. Hög användning är ju inte heller lika med rätt användning, men hur rätt användning definieras är en komplex och delvis laddad fråga.

Självklart spelar de faktiska kostnaderna för cancerläkemedlen en central

roll för hur användningen regionalt ser ut. Användningen av vissa specifika cancerläkemedel – både ”nya” och ”mogna” – varierar kraftigt mellan regionerna i Sverige, men det är svårt att få fram de reella orsakerna till denna variation. Den medicinska bedömningen skiftar, och de ekonomiska förutsättningarna är olika i Sveriges sjukvårdsregioner.

När det gäller många av de nya läkemedlen vore det av stort värde att ha en nationell bedömning, såväl medicinsk som hälsoekonomisk (en uppgift för Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, kanske även avseende sjukhusläkemedel). Bedömningen bör också samstämma med omvärlden (i alla fall med Europa).

FOTNOT

Onkologi i Sverige tackar för att vi fått tillstånd att publicera artikeln som tidigare varit publicerad i Läkartidningen nr 16 2010 volym 107.

Referenser

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet*. 2005;365(9472): 1687-717.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG); Clarke M, Coates AS, Darby SC, Davies C, Gelber RD, Godwin J, et al. Adjuvant chemotherapy in oestrogen-receptor-poor breast cancer: patient-level meta analyses of randomized trials. *Lancet*. 2008;371 (9606):29-40
3. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ; Panel members. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol*. 2009;20(8):1319-29.
4. Grávalos C, García-Escobar I, García-Alfonso P, Cassinello J, Malón D, Carrato A. Adjuvant chemotherapy for stages II, III and IV of colon cancer. *Clin Transl Oncol*. 2009;11(8):526-33.
5. Higgins MJ, Ettinger DS. Chemotherapy for lung cancer: the state of the art in 2009. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2009;9(10):1365-78.
6. Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, Gatta G, Micheli A, Mangone L, et al; EUROCARE-4 Working Group. Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EUROCARE-4 data. *Lancet Oncol*. 2007;8(9):784-96.
7. Jönsson B, Wilking N. Läkemedelsutvecklingen inom cancerområdet. Rapport från LIF till Utredningen om en nationell cancerstrategi. LIF rapport 2008:6. http://www.lif.se/cs/ Publik%20webb/Sid innehall/ Publik_Dokument/Pdfer%20Netpublicator/ 2008_6_Läkemedelsutvecklingen% 20inom%20cancerområdet. pdf
8. Sánchez-Muñoz A, Ribelles N, Márquez A, Pérez-Ruiz E, Alba E. Aromatase inhibitors as adjuvant therapy for breast cancer: overall survival versus disease-free survival as a primary end point in clinical practice. *J Clin Oncol*. 2009;27(35):e255-6; author reply e257-8.
9. Seruga B, Tannock I. Up-front use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for breast cancer. The emperor has no clothes. *J Clin Oncol*. 2009;27:840-2.
10. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001;344(11):783-92.
11. Smith I, Procter M, Gelber RD, Guillaume S, Feyereislova A, Dowsett M, et al; HERA study team. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;369(9555):29-36.
12. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2008;359(17):1757-65.
13. Modjtahedi H, Essapen S. Epidermal growth factor receptor inhibitors in cancer treatment: advances, challenges and opportunities. *Anticancer Drugs*. 2009;20(10): 851-5.
14. Baldwin CM, Perry CM. Pemetrexed: a review of its use in the management of advanced non-squamous non-small cell lung cancer. *Drugs*. 2009;69(16):2279-302.

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden:

Nils Wilking och Bengt Jönsson är konsulter vid i3 Innovus, som är ett kontraktsforskningsföretag inom framför allt hälsoekonomi och dotterbolag till United Health Group, ett av USA:s största sjukförsäkringsbolag. i3 Innovus arbetar med uppdrag från läkemedelsindustrin, olika myndigheter och branschorganisationer. Detta innebär att Nils Wilking och Bengt Jönsson anlitas som arvoderade föreläsare av de flesta företag verksamma inom området cancerläkemedel och av myndigheter, både nationellt och internationellt.

NILS WILKING, LEG LÄKARE, DOCENT, KAROLINSKA INSTITUTET; CHRISTINAKLINIKEN, ONKOLOGIMOTTAGNINGEN, SOPHIAHEMMET, STOCKHOLM, NILS.WILKING@KI.SE

BENGT JÖNSSON, PROFESSOR, HANDELSHÖGSKOLAN, STOCKHOLM, BENGT.JONSSON@HHS.SE

BJÖRN WETTERMARK, MED DR, APOTEKARE, MEDICINSKT KUNSKAPSCENTRUM, STOCKHOLMS LÄNS LANDSTING; CENTRUM FÖR LÄKEMEDELSEPIDEMIOLOGI OCH KLINISK FARMAKOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET, STOCKHOLM, BJORN.WETTERMARK@KI.SE

multiferon[®]

multi subtyp leukocyt interferon-alfa

Multiferon spelar på flera strängar



MULTIFERON[®] innehåller 6 subtyper¹

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

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

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

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

Godkända indikationer¹:

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

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

 **sobi**
SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM

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

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

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



FARMAKA KAN BÄRA SIG PÅ SIKT

Med etablerandet av allt fler cancerläkemedel får hälsoekonomiska överväganden allt större betydelse. På kort sikt ger de nya medlen kostnadsökningar – på lång sikt kan de minska samhällets totala kostnader för cancer, skriver docent **Nils Wilking**, Karolinska institutet och professor **Bengt Jönsson**, Handelshögskolan.

Cancer är den vanligaste dödsorsaken, näst efter hjärt-kärlsjukdomar. I Sverige inträffade över 50 000 nya cancerfall år 2006, och cirka 20 000 avled i cancer. Cancersjukdomarna svarar för en fjärdedel av den totala dödligheten. Mätt som den totala sjukdomsbördan, som innefattar effekter på både mortalitet och morbiditet, är cancer den tredje största sjukdomen efter hjärnans sjukdomar och hjärtkärlsjukdomar. I flera länder har cancer passerat hjärtkärlsjukdomar som minskat under senare decennier till följd av prevention och behandling (tabell 1).

I tabell 2 redovisas antalet förlorade funktionsjusterade levnadsår (disability-adjusted life years, DALY) per 100 000 invånare för tio olika cancertyper. Lungcancer, tjock- och ändtarmscancer, bröstcancer och prostatacancer har den största sjukdomsbördan (cirka 50 procent): 795 förlorade DALY av totalt 1 721 förlorade DALY per 100 000 invånare.

Det finns ingen aktuell studie av cancersjukdomars kostnader i Sverige, men i en rapport från Cancerfonden var de totala kostnaderna drygt 30 miljarder

Sammanfattat

Cancerläkemedel kan vara kostnadseffektiva vid introduktion, trots ett högt pris.

Kliniska studier kan undervärdera den totala nyttan av ett läkemedel i klinisk användning.

Tamoxifenbehandling vid bröstcancer ger hög avkastning i form av kvalitetsjusterade levnadsår, QALY (låg kostnad – hög effekt).

Imatinibbehandling vid kronisk myeloisk leukemi ger också hög avkastning (hög kostnad – hög effekt).

Hälsoekonomiska beräkningar kan bli svårare i framtiden, eftersom antalet läkemedel per indikation kommer att öka och antalet indikationer per läkemedel kommer att minska.

kronor år 2004, fördelat hälften vardera på direkta och indirekta kostnader¹. Läkemedelskostnaderna beräknades i rapporten till 2 miljarder, vilket inkluderar

SJUKDOMSBÖRDAN I SVERIGE 2002

	Totalt antal förlorade DALY	Förlorade DALY/ 1000 invånare	Procent
Alla sjukdomar	977 415	110,2	100
Mentalsjukdomar	281 412	31,7	28,8
Hjärt-kärlsjukdomar	187 402	21,1	19,2
Cancer	152 584	17,2	15,6
Skador och olycksfall	73 504	8,3	7,5
Lungsjukdomar	49 361	5,6	5,1

Tabell 1. Sjukdomsbördan i Sverige 2002 mätt som antalet förlorade funktionsjusterade levnadsår (DALY). Källa: WHO

alla läkemedel för personer med cancer (1,4 miljarder för ATC-grupperna L01 och L02, som innefattar de allra flesta antitumorala läkemedel). Cancerläkemedel svarade för cirka 6 procent av de totala läkemedelskostnaderna.

EXEMPEL PÅ KOSTNADER

De direkta sjukvårdskostnaderna för cancer utgjorde 7 procent av de totala sjukvårdskostnaderna. Detta ligger väl i linje med internationella beräkningar: 6,6 procent i Tyskland, 5,6 procent inom National Health Service (NHS) i England och 5 procent i USA. Cancersjukdomarnas andel av sjukvårdskostnaderna är således mycket lägre än deras andel av dödligheten (25 procent) eller sjukdoms-bördan (cirka 15 procent).

Studier visar att slutenvårdskostnaderna dominerar för cancer, med cirka två tredjedelar av de totala kostnaderna för cancervård. Detta trots att behandling av cancer allt oftare sker i öppenvård, såväl med läkemedel som med kirurgi och strålbehandling. Antalet vård-dagar i slutenvård för cancer minskar, trots att fler patienter behandlas.

Undertecknade har tillsammans med Mathias Lidgren beräknat de direkta och indirekta kostnaderna för bröstcancer i Sverige år 2002. De totala direkta och indirekta kostnaderna beräknades till 3 miljarder kronor för de personer som 2002 hade diagnosen bröstcancer, oberoende av när diagnosen hade ställts. Direkta kostnader beräknades till 895 miljoner (30 procent), medan indirekta kostnader var 2,1 miljarder kronor, lika fördelat mellan produktionsbortfall till följd av sjukdom och för tidig död².

Den stora sjukdomsbördan för bröstcancer i gruppen ekonomiskt aktiva kvinnor visar på de ekonomiska vinster som förebyggande insatser och bättre behandling kan innebära. Kostnaden för den slutna vården var cirka 320 miljoner kronor, en tredjedel av de totala direkta sjukvårdskostnaderna.

I en studie från Uppsala beräknades kostnaden för behandling av metastaserande bröstcancer från diagnos till död. Medelkostnaden per behandlad patient var cirka 900 000 kronor (131 000 amerikanska dollar), med en spridning mellan 700 000 kronor (99 000 dollar) och 1,2 miljoner kronor (168 000 dollar) beroende på vilken typ av behandling pa-

ANTAL FÖRLORADE FUNKTIONSJUSTERADE LEVNADSÅR (DALY)

Tumörtyp, lokalisation	Totalt antal förlorade DALY på grund av cancer
Munhåla och farynx	26
Esofagus	29
Ventrikel	62
Kolon och rektum	207
Lever	35
Pankreas	106
Lungor	255
Melanom	44
Bröst	187
Cervix	23
Corpus uteri	42
Ovarier	72
Prostata	146
Blåsa	42
Lymfom, multipelt myelom	94
Leukemi	64
Totalt	1 721

Tabell 2. Antal förlorade funktionsjusterade levnadsår (DALY) per 100 000 invånare.

tienten fick. Studien omfattar relativt få patienter, men visar två viktiga aspekter. Den första är att behandlingskostnaden (per patient med en genomsnittlig överlevnad på 20 månader) nu uppgår till cirka 1 miljon kronor per patient³. Läkemedelskostnaden utgör cirka en tredjedel av den totala kostnaden. Den andra aspekten är att kostnaderna varierar mellan olika subgrupper av patienter klassificerade efter hormonreceptor- och HER2-status.

CANCERLÄKEMEDEL OCH EKONOMI

Kostnaderna för cancerläkemedel ökade mellan år 2000 och 2007 från 640 miljoner kronor till 2 450 miljoner i Sverige, en kostnadsökning på över 20 procent per år i genomsnitt. Ökningstakten efter 2007 har varit väsentligen lägre.

I ett tillägg till Cancerstrategiutredningen och på uppdrag av Läkemedelsindustriföreningen (LIF) tog vi, tillsammans med IMS Health, fram en prognosmodell för utvecklingen av kostnaderna för cancerläkemedel för de kommande 15 åren⁴. Basår för prognosen är 2007. Beräkningen bygger på ett urval av de viktigaste cancerläkemedlen och de största cancertyperna. Kostnaden räknas sedan upp till att omfatta alla läkemedel för respektive diagnos.

Framskrivningen bygger på tre faktorer: en uppskattning av antalet personer

med cancer under de kommande 15 åren, andelen av dessa som behandlas med läkemedel och läkemedelskostnaden per patient. Figur 1 visar den prognostiserade utvecklingen av totalkostnaderna för Sverige⁴.

Enligt modellen beräknas de totala kostnaderna för cancerläkemedel öka från 2,5 miljarder kronor år 2007 till 4,8 miljarder år 2022. Den prognostiserade kostnadsutvecklingen är väsentligt lägre än den vi sett under senare år med kostnadsökningar på 15–20 procent per år. En bidragande faktor till detta är att priserna inte förväntas öka, utan vi får i stället prissänkningar till följd av patentutgångar för flera läkemedel med stor användning.

Troligen sker samma utveckling inom cancerområdet som vi tidigare sett när nya läkemedel introducerats vid andra sjukdomar, till exempel magsår, hyperlipidemi, multipel skleros och reumatoid artrit. I alla dessa fall startade man också från en mycket låg läkemedelskostnad, vilket ger stor procentuell kostnadsökning i början. I genomsnitt var den absoluta kostnadsökningen cirka 250 miljoner per år under perioden 2000–2007, vilket i prognosen reduceras till cirka 150 miljoner under de kommande åren, främst som en följd av beräknade prissänkningar på existerande läkemedel. Det är dock svårt att förutse

utvecklingen, eftersom det är omöjligt att inkludera oväntade nya läkemedel eller nya indikationer på befintliga läkemedel.

Kostnaderna för läkemedel mot cancer har ökat i relation till andra kostnader, både inom cancersjukvården och i relation till kostnaderna för andra sjukdomar. Prevention (till exempel vaccination mot humant papillomvirus, HPV), tidig upptäckt och behandling, liksom palliativ vård, utvecklas och gör också anspråk på utökade resurser. Det är troligt att kostnaderna för cancervården kommer att öka både absolut och relativt under det kommande decenniet, vilket inte är orimligt sett i relation till sjukdomsbördan och till de höga indirekta kostnaderna, det vill säga resurser som samhället förlorar till följd av att personer som får cancer inte kan arbeta.

NYA CANCERLÄKEMEDEL

Priserna och kostnaden per behandling med cancerläkemedel har ökat över tiden. Kombinerar flera läkemedel kan kostnaden – i vissa fall – närma sig en miljon kronor per patient och år. Den relativa kostnaden jämfört med tidigare använda läkemedel framstår som hög, och naturligt nog ställs frågor om relationen mellan kostnad och nytta. Möjligheten att få tillgång till behandling är beroende av att den offentliga sjukvården betalar för läkemedlen. Kostnaderna måste vägas mot andra angelägna

insatser inom sjukvården, till exempel prevention för att minska antalet cancerfall eller förbättring av den palliativa vården.

Beslut om avvägning mellan kostnader och nytta i relation till andra angelägna behov tillhör de svåraste inom sjukvården. Olika metoder har utvecklats för att på ett objektivt sätt analysera dessa val, till exempel systematiska jämförelser av effekt och biverkningar och kostnad-effektanalys. Dessa metoder kompletterar de utvärderingar som görs av registreringsmyndigheterna, EMA (European Medicines Agency) och Läke- medelsverket, som ligger till grund för tillståndet att sälja läkemedlen.

En redogörelse för nyttan börjar med en sammanställning av de medicinska effekterna. Ökad överlevnad är det viktigaste effektmåttet. Det finns också andra värden av nya läkemedel som vi är villiga att betala för, till exempel mindre biverkningar och/eller bekvämare administrationsformer, som i sin tur kan leda till bättre livskvalitet och lägre kostnader. Men beräkningar av sjukdomsbördan visar att det är minskad risk för återfall efter diagnos (ökad andel botade patienter) som är mest angeläget, framför allt om vi vill minska antalet förlo- rade DALY.

De nya läkemedel mot cancer som passerat EMA:s utvärdering granskas sedan igen som underlag för beslut för att fördela ekonomiska resurser.

I Sverige fattar Tandvårds- och läke- medelsförmånsverket (TLV) beslut om läkemedlet ska ingå i läkemedelsförmånen. TLV har ännu prövat endast ett litet antal nya cancerläkemedel. Det beror dels på att TLV:s föregångare Läkeme- delförmånsnämnden (LFN) startade först i oktober 2002, dels på att man huvudsakligen prövar läkemedel som för- skrivs inom läkemedelsförmånen. Sjuk- husläkemedel, det vill säga de flesta can- cerläkemedel, ingår för närvarande inte i TLV:s uppdrag.

SBU (Statens beredning för medi- cinsk utvärdering) granskar också nya cancerläkemedel med utgångspunkt i kostnader och nytta. SBU har som mål att göra sin värdering så tidigt som möj- ligt för att ge vägledning för beslutsfat- tare innan praxis fastlagts. Problemet är att det ofta saknas tillräcklig kunskap för att kunna avgöra den totala nyttan. SBU:s utvärderingar har därför fokuse- rats på etablerade metoder, där det redan finns omfattande evidens att granska och värdera, till exempel strålbehand- ling och traditionella cytostatika.

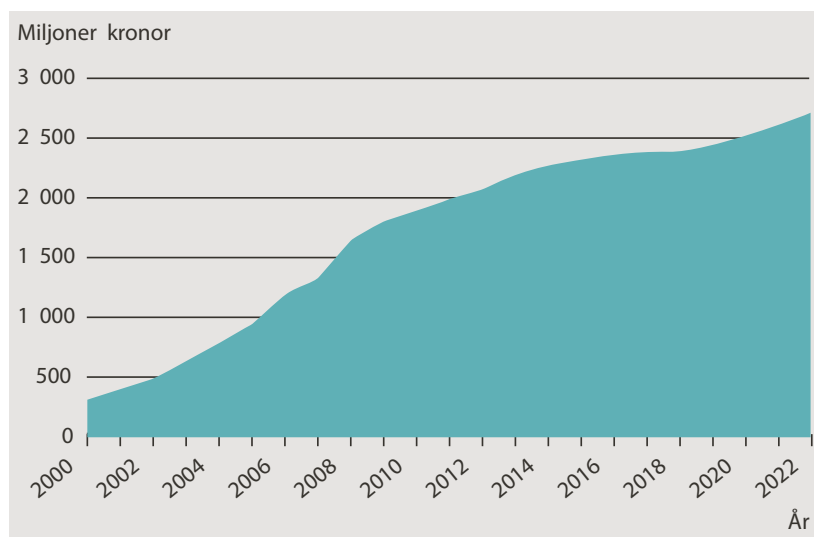
Socialstyrelsen har även gjort hälso- ekonomiska analyser, som ingår i rikt- linjerna för cancerbehandling.

I England gör NICE (National Insti- tute of Clinical Excellence; www.nice.org.uk) på uppdrag av NHS sådana ut- värderingar. De har granskat bland an- nat 52 nya cancerläkemedel/indikationer (NICE 27 oktober 2009). Det är intres- sant att konstatera att man endast i fem fall fann att läkemedlet inte hade till- räckligt dokumenterad effekt eller att kostnaderna inte stod i proportion till nyttan. Detta innebär inte nödvändigt- vis att läkemedlen används i större ut- sträckning. NHS håller just nu på med en utredning för att undersöka detta³.

EXEMPEL PÅ EFFEKT/NYTTA

Ett exempel på svårigheten att fastställa nyttan av cancerläkemedel i ett tidigt skede illustreras av diskussionen om vär- det av vaccination mot HPV-infektion, vilket kan minska risken för livmoder- halscancer. Kostnaderna för behandling med nya cancerläkemedel kan också ses i relation till kostnaden för förebyggande insatser. De nya vaccinerna förebygger HPV-infektion, som är associerad till livmoderhalscancer. Kostnaden per vac- cination är cirka 3 000 kronor, vilket

CANCERLÄKEMEDEL FÖRSÄLJNING 2000–2022



Figur 1. Försäljningsutveckling och projicerad försäljningsutveckling av cancerläkemedel år 2000–2022.

innebär att de flesta familjer kan betala för det själva, även om det för en del kan vara en betydande utgift.

Risken finns dock att många väljer att inte vaccinera sig, främst de med låga inkomster, vilket leder till ojämlikhet i hälsa om vaccinet är effektivt. Ett nationellt vaccinationsprogram för alla flickor har därför beslutats, till en kostnad av cirka 200 miljoner kronor. Detta är troligen en underskattning, eftersom kostnader för uppföljning och kontroll och eventuella tilläggsdoser inte är inkluderade.

Denna kostnad kan sättas i relation till det hypotetiska scenariot att ett läkemedel för behandling av livmoderhalscancer med samma förväntade effekt utvecklades. I detta fall skulle behandlingen begränsas till de 450 kvinnor som varje år får livmoderhalscancer. Det pris för behandling som motsvarar vaccinationsprogrammet skulle vara 440 000 kronor.

Om vaccinerna och behandlingen minskar dödligheten från 150 fall per år till 50 (maximala antalet om vi antar att vaccinet/behandlingen förhindrar alla dödsfall där HPV-infektion är involverad), skulle kostnadseffektiviteten i båda fallen kunna bedömas som god. Genomsnittsåldern för sjukdomsdebut är 54 år och för död 68 år, vilket innebär en förlust av flera kvalitetsjusterade levnadsår, och en relativt rimlig kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår.

Problemet är att vi i dag inte kan uppskatta minskningen av antalet dödsfall. En skillnad mellan prevention och behandling är att i det senare fallet kommer effekten omedelbart, medan det tar 20–30 år innan vi ser någon effekt av exempelvis ett vaccinationsprogram. TLV har i sina subventioneringsbeslut bedömt att kostnadseffektiviteten är rimlig för HPV-vaccination, medan SBU i sin rapport är mera tveksam och betonar osäkerheten om effekten. Frågan kompliceras också av om vi även ska beakta andra vaccinationsstrategier, till exempel att också vaccinera pojkar, dock har detta inte visat sig lönsamt⁶.

Mycket talar för att de kliniska studierna med sina rigorösa protokoll undervärderar nyttan i klinisk användning, i alla fall av en del nya läkemedel⁷. Detta får naturligtvis ställas mot att det också kan förekomma felaktig användning, som inte ger de förväntade effekterna re-

dovisade i de kliniska studierna. För att kunna belysa dessa frågor fordras utvärdering och uppföljning av användningen i klinisk praxis. Tyvärr är insamling av data i dag otillräcklig för att kunna genomföra sådana studier.

I en artikel publicerad under 2009 redovisas en beräkning av avkastningen på investeringarna i sjukvården i USA för perioden 1980–2008. Bröstcancer är ett område med hög avkastning, framhåller författarna, särskilt tamoxifen för adjuvant behandling av bröstcancer. Avkastningen beräknas som antalet vunna kvalitetsjusterade levnadsår, som märks med ett bestämt pris, baserat på amerikanska studier av betalningsvilligheten. Den höga avkastningen av tamoxifenbehandling vid bröstcancer är resultatet av låg kostnad i kombination med bra effekt.

Patentet för tamoxifen gick ut under perioden, och resultatet av kontrollerade studier har bekräftat effekten på överlevnaden. Det kan tilläggas att det inte var uppenbart på 1970-talet och början av 1980-talet att tamoxifen hade effekt på överlevnaden, och det debatterades då om huruvida läkemedlets höga kostnad var motiverad.

IMATINIB OCH TRASTUZUMAB

Imatinib och trastuzumab är två läkemedel som introducerats under de senaste tio åren, och om vilka det förts en intensiv diskussion om kostnader och nytta⁸. De kan därför utgöra exempel på de problem som finns i att göra sådana bedömningar, men också på vilken kunskap sådana diskussioner har gett.

Imatinib vid KML/GIST Imatinib visade en överlevnadsvinst i de tidiga kliniska studierna vid kronisk myeloisk leukemi (KML). Eftersom uppföljningstiden var begränsad, måste överlevnadsvinsten, det vill säga antalet vunna levnadsår per patient, uppskattas genom statistisk analys, och beräkningen blir förenad med stor osäkerhet. I en studie där imatinib jämfördes med behandling med interferon beräknades överlevnadstiden till 15,3 respektive 9 år, en överlevnadsvinst på drygt 6 år för dem som behandlades med imatinib⁹.

Den årliga kostnaden för behandling med imatinib är cirka 300 000 kronor, vilket indikerar en rimlig kostnadseffektivitet. Med tiden har beräkningarna kunnat preciseras; resultatet visar att

överlevnadsvinsten liksom kostnaderna har underskattats i de tidigare beräkningarna. Antalet vunna levnadsår beräknas till 10,0 och antalet vunna QALY till 8,9, vilket ger en kostnad per QALY på cirka 350 000 kronor (50 000 dollar⁷). Den långa överlevnadstiden innebär att kostnaderna för sjukvården stiger, eftersom allt fler patienter erbjuds behandling.

Två nya läkemedel som komplement och substitut till imatinib har introducerats, dasatinib och nilotinib, vilket ytterligare kan förbättra behandlingsresultatet, men till en kraftigt ökad kostnad.

Imatinib har nu introducerats för en ny indikation, gastrointestinal stromacellstumör (GIST), vilket kräver nya beräkningar för att relatera kostnaderna till nyttan i form av överlevnad¹¹.

Detta exempel visar två saker. Den första är svårigheten att i ett tidigt skede beräkna nyttan på grund av både brist på data (kort uppföljningstid etc) och brist på underlag för att bedöma hur mycket större nyttan blir vid optimal användning i praktiken. Den andra är att uppföljningsstudier är viktiga för att verifiera tidigare antaganden och anpassa behandling till de nya kunskaperna.

Trastuzumab vid bröstcancer

Trastuzumab introducerades i Sverige år 2000 för behandling av metastatisk bröstcancer. År 2005 såldes trastuzumab för cirka 92 miljoner kronor i Sverige, och 2009 uppgick försäljningen till 289 miljoner kronor. Kostnadseffektiviteten blir beroende av hur man identifierar patienter för behandling, eftersom nyttan av behandlingen beror på ökad förekomst av en specifik cellreceptor (HER2), som måste definieras innan behandling är aktuell.

Valet av optimal teststrategi blir en ekonomisk frågeställning i sig. De två test som används för att fastställa HER2-status, IHC (immunhistokemi) och FISH (fluorescent in situ-hybridisering), kostar cirka 2 000 respektive 5 000 kronor. Eftersom behandlingskostnaden med trastuzumab uppgår till cirka 250 000 kronor för ett års behandling, medför möjligheten att identifiera de 15–25 procent av patienterna som kan ha nytta av behandlingen en stor ekonomisk besparing.

Möjligheten att kunna identifiera vilka som har nytta av en behandling är således alltid en tillgång, men hur ett

NU ÄR DET SVART PÅ VITT

*Tarceva direkt efter avslutad cytostatikabehandling
till patienter med avancerad icke-småcellig lungcancer
med stabil sjukdom förlänger livet.*

DRAW UNDERHÅLLSBEHANDLING MED TARCEVA SÄKERSTÄLLER ATT PATIENTER MED DÅLIG PROGNOIS INTE MISSAR CHANSEN TILL YTTERLIGARE BEHANDLING EFTER FÖRSTA LINJENS KEMOTERAPI. ^{1-3,6,8}

CHECK UNDERHÅLLSBEHANDLING MED TARCEVA FÖRDRÖJER SJUKDOMS-
FÖRLOPPET OCH FÖRLÄNGER ÖVERLEVNADEN ^{5,6}

CHECKMATE UNDERHÅLLSBEHANDLING MED TARCEVA GÖR STÖRST NYTTA
FÖR PATIENTER MED STABIL SJUKDOM EFTER FÖRSTA LINJENS KEMOTERAPI ⁵⁻⁷



Tarceva[®]
erlotinib

References: 1. Stinchcombe TE, Socinski MA. Current treatments for advanced stage non-small cell lung cancer. Proc Am Thorac Soc. 2009;6:233-241. 2. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2006;355:2542-2550. 3. Socinski MA, Schell MJ, Peterman A, et al. Phase III trial comparing a defined duration of therapy versus continuous therapy followed by second-line therapy in advanced-stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2002;20:1335-1343. 4. Mok TSK, Ramalingam SS. Maintenance therapy in non-small-cell lung cancer: a new treatment paradigm [published online ahead of print August 5, 2009]. Cancer. doi:10.1002/cncr.24563. 5. Cappuzzo F, Coudert B, Wierzbicki R, et al; on behalf of the SATURN Investigators. Overall survival analyses from the SATURN phase III placebo-controlled study of erlotinib as first-line maintenance therapy in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). Presented at: European CanCer Organisation (ECCO) 15-34th European Society for Medical Oncology (ESMO) Multidisciplinary Congress; September 20-24, 2009; Berlin, Germany. Abstract 22LBA. 6. Draft Tarceva[®] (erlotinib) summary of product characteristics, F. Hoffmann-La Roche Ltd., 2009. 7. Data on file, F. Hoffmann-La Roche Ltd. 8. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. Lancet. 2009;374:1432-1440.

Tarceva[®] (Erlotinib) EGFR-tyrosinkinashämmare L01XE03 (Rx, F).

Produktnamn uppdaterat maj 2010. **Indikationer:** Icke-småcellig lungcancer: Tarceva är indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer dels som underhållsbehandling i monoterapi hos patienter vilka uppvisar stabil sjukdom efter 4 cyklar standard, platinumbaserad första linjens kemoterapi och dels till patienter som har sviktat på minst en tidigare kemoterapibehandling. När Tarceva förskrivs bör hänsyn tas till faktorer som är förknippade med förlängd överlevnad. Någon överlevnadsfördel eller andra kliniskt relevanta effekter av behandlingen har inte påvisats hos patienter med EGFR-negativa tumörer. **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.**

Roche AB: 08-726 12 00. För läkare med medicinska frågor: 020-76 24 32. www.tarceva.se



sådant test ska användas på ett optimalt sätt måste bedömas från fall till fall och beror på bland annat kostnaderna för testet. Val av teststrategi blir en del av den större frågan¹². Hur optimerar behandlingen resultatet med avseende på kostnader och effekt?

I en svensk studie har kostnadseffektiviteten för trastuzumab vid behandling av metastaserande bröstcancer beräknats till 485 000 kronor per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår med en FISH-baserad teststrategi. Det är en relativt hög kvot, men den ligger inom vad som normalt skulle accepteras som en kostnadseffektiv behandling¹³. Den variation som finns i resultatet från olika internationella studier beror främst på olika definitioner av studerade test- och behandlingsstrategier.

En utveckling mot mer individualiserad behandling kommer att ytterligare öka komplexiteten i utvärderingarna, eftersom antalet behandlingsstrategier kommer att öka. Varje indikation måste studeras separat avseende nytta och kostnad, eftersom det innebär en ny behandlingsstrategi.

Behandling med trastuzumab vid tidig bröstcancer (adjuvant behandling) måste därför studeras separat. Detta får dessutom konsekvenser för nyttan och kostnaden för behandling av metastaserande sjukdom, eftersom patienten redan behandlats en gång tidigare. Adjuvant behandling innebär också att många fler patienter kommer att behandlas, vilket ökar belastningen på sjukvårdens budget. Det är därför vanligt att adjuvant behandling utsätts för mer noggrann ekonomisk analys. Dock är det inte bara kostnaderna som ökar. De potentiella vinsterna ökar också om behandlingen fungerar.

Kostnadseffektiviteten för adjuvant trastuzumabbehandling har för Sverige beräknats till 335 000 kronor (36 000 euro) per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY). Kostnadseffektiviteten är således bättre för adjuvant behandling än för behandling av metastaserad sjukdom. Detta är inget ovanligt resultat och innebär att bedömningen av pris i relation till nytta för behandling av metastaserande sjukdom underskattar nyttan för potentiellt botande behandling¹⁴.

Det är också viktigt att se till kost-

nadseffektiviteten på längre sikt. Trastuzumab, liksom tamoxifen, kommer troligen att vara ett värdefullt läkemedel långt efter det att patentet gått ut. Antar vi att patentutgången halverar priset, kommer också kostnadseffektiviteten att fördubblas. Värdet för samhället av läkemedlet ökar således, medan värdet för företaget som utvecklat läkemedlet minskar.

PROSTATACANCERN ÖKAR

Kostnaderna för prostatacancer i Sverige har beräknats i ett antal studier. Sennfält et al beräknade de direkta sjukvårdskostnaderna för 204 svenska män med diagnosen prostatacancer som avled 1996–1997, oavsett dödsorsak. Den totala kostnaden per patient var oförändrad mellan 1984 och 1998, med ett genomsnitt på 150 000 kronor i konstanta priser. Sammansättningen av kostnaderna varierade dock över tiden, där läkemedelsandelen ökade från 7 till 17 procent genom mer utbredd användning av LHRH-analoger (luteinizing hormone-releasing hormone) under perioden. Slutenvården stod annars för den största kostnadsandelen. Ökningen av de totala sjukvårdskostnaderna till följd av prostatacancer berodde helt och hållet på ökningen av antalet fall – 55 procent – under perioden 1995–1998¹⁵.

För prostatacancer förväntas också antalet patienter öka, dock inte lika mycket som för bröstcancer. Läkemedelskostnaden per behandlad patient förväntas minska från cirka 16 000 till 11 000 kronor, som en följd av patentutgång för några av de vanligast använda läkemedlen. Nettoeffekten blir en moderat kostnadsökning, som helt drivs av det ökande antalet patienter. Detta stämmer väl överens med den tidigare utvecklingen för prostatacancer. Det har varit ett ökat antal fall, inte en ökning av kostnaderna per behandlad patient, som varit drivande för kostnadsutvecklingen.

Prostatacancer har låga indirekta kostnader, eftersom större andelen patienter är äldre och flertalet som får diagnosen har slutat arbeta. Sjukdomen har också vanligen ett långsamt förlopp, vilket innebär att konsekvenserna ytterligare förskjuts upp i åldrarna, där ofta andra sjukdomar orsakar mer sjukvårdskonsumtion och död. För yngre män är dock de indirekta kostnaderna

dominerande, vilket inte får glömmas bort när vi värderar potentiellt kurerande behandlingar i denna åldersgrupp.

Sjukdomens effekt på livskvalitet kan ses som en kostnad. Sennfält uppskattade att en total eliminering av smärta hos en prostatacancerpatient skulle ge ett tillskott på 0,85 QALY per patient under hela sjukdomsförloppet. Ett läkemedel som kunde åstadkomma detta skulle ha ett värde på cirka 500 000 kronor per patient, om vi tillämpar den sedvanliga värderingen på 600 000 kronor av ett kvalitetsjusterat levnadsår¹⁶.

LÄKEMEDEL VID LUNGCANCER ÖKAR

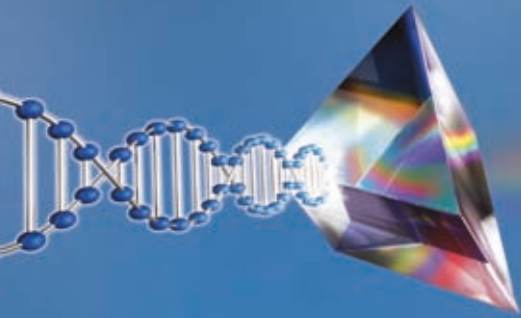
Ett område där läkemedelsbehandlingen förväntas få större plats är lungcancer. Detta är en stor patientgrupp där behandling med kirurgi, strålbehandling och läkemedel hittills inte på långa vägar lett till samma överlevnadssiffror som vid bröst- och kolorektalcancer. Det finns dock anledning att tro att det även vid lungcancer kommer att ske betydande framsteg, och då framför allt när det gäller läkemedel.

Lungcancer, som vi kartlagt i en nyligen genomförd studie, svarar för cirka 15 procent av den totala sjukdomsbördan för cancer, men bara 8 procent av de direkta sjukvårdskostnaderna¹⁷. De indirekta kostnaderna dominerar stort med 87 procent av de totala kostnaderna, främst till följd av för tidig död. Ser vi på de direkta kostnaderna dominerar slutenvården med nästan 90 procent. Läkemedelsandelen beräknades i den svenska delen av en internationell studie till cirka en procent. Detta är säkert en underskattning av dagens kostnader, eftersom antalet behandlade patienter ökat kraftigt mellan åren 2000 och 2007, med en kostnadsökning till 140 miljoner. Den totala kostnaden för läkemedel är dock fortfarande låg, räknat som andel av sjukvårdskostnaderna.

HÄLSOEKONOMISKA ANALYSER

Den utveckling vi i dag ser inom onkologin, med kraftigt ökade läkemedelskostnader och bättre behandlingsresultat, har vi sett under tidigare decennier inom hjärtskärlområdet, inom gastroenterologin med H2-receptorantagonister och protonpumpshämmare och inom reumatologin med tillkomsten av biologiska läkemedel.

Go from Strength to Strength. Partner with MSD Oncology



MSD Oncology

Combining our strengths. Sharing our
success. Inspiring by innovation



Detta visar att ökad kunskap om biologin vid en sjukdom eller en sjukdomsgrupp genererar ett stort antal nya läkemedel. Detta ger nya möjligheter, men också ökade kostnader på kort och medellång sikt. För att vara förberedd och kunna hantera de fortsatta möjligheterna och kostnadsutvecklingen inom onkologin är det viktigt att utveckla databaser och metoder för hälsoekonomiska analyser.

Vi konstaterar att det inte finns någon heltäckande redovisning av behandlingen av cancersjukdomar eller av cancervårdens kostnader, som kan ligga till grund för hälsoekonomiska bedömningar. Vi vet dock att de indirekta kostnaderna för produktionsbortfall för många cancersjukdomar, till exempel bröst- och lungcancer, är väsentligt högre än de direkta sjukvårdskostnaderna.

Vi vet också att de direkta sjukvårdskostnaderna för cancer är väsentligt lägre än cancersjukdomarnas andel av mortalitet och sjukdomsburda. Vi kan också konstatera att läkemedelskostnaderna ökat snabbare inom cancerområdet än inom andra områden. Tyvärr är det inte bara läkemedelskostnaderna som ökar, utan även antalet som insjuknar i cancer.

Det finns inte tillräckligt med information om kostnaderna för cancerläkemedel. Vår kunskap om nya cancerläkemedel är mycket begränsad när de först börjar användas. Optimalt utnyttjande av nya läkemedel innebär att finna behandlingsstrategier som är anpassade för den enskilde patienten.

För att kunna göra dessa val krävs uppföljningsstudier och utveckling av modeller för att simulera nyttan av och kostnaderna för de olika alternativen. Men det innebär också att hälsoekonomiska överväganden måste göras redan i utvecklingsprocessen av nya läkemedel, så att resurser för forskning och utveckling inriktas på de områden där det finns störst potentiell nytta.

Nya läkemedel kan, framför allt på längre sikt, öka kostnadseffektiviteten och minska samhällets totala kostnader för cancer. Men på kort sikt är det viktigt att uppmärksamma att nya, effektiva och kostsamma läkemedel kräver god kompetens för att användas på bästa sätt.

Fotnot

Onkologi i Sverige tackar för att vi fått tillstånd att publicera artikeln som tidigare varit publicerad i Läkartidningen nr 16 2010 volym 107.

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden:

Nils Wilking och Bengt Jönsson är konsulter vid i3 Innovus, som är ett kontraktsforskningsföretag inom framför allt hälsoekonomi och dotterbolag till United Health Group, ett av USA:s största sjukförsäkringsbolag. i3 Innovus arbetar med uppdrag från läkemedelsindustrin, olika myndigheter och branschorganisationer. Detta innebär att Nils Wilking och Bengt Jönsson anlitas som arvode-erade föreläsare av de flesta företag verksamma inom området cancerläkemedel och av myndigheter, både nationellt och internationellt.

Referenser

1. Cancerfondsrapporten 2006. www.cancerfonden.se
2. Lidgren M, Wilking N, Jönsson B. Cost of breast cancer in Sweden in 2002. *Eur J Health Econ*. 2007;8 (1):5-15.
3. Dahlberg L, Lundkvist J, Lindman H. Healthcare costs for treatment of disseminated breast cancer. *Eur J Cancer*. 2009; 45(11):1987-91.
4. Jönsson B, Wilking N. Läkemedelsutvecklingen inom cancerområdet. Rapport från LIF till Utredningen om en nationell cancerstrategi. LIF rapport 2008:6. www.lif.se/cs/Publik%20webb/Sidnehall/Publik_Dokument/Pdf%20Netpublicator/2008_6_Läkemedelsutvecklingen%20inom%20cancerområdet.pdf
5. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). www.nice.org.uk
6. Kim J J, Goldie S J. Cost effectiveness analysis of including boys in a human papilloma virus vaccination programme in the United States. *BMJ*. 2009; 39:b3884. doi:10.1136/bmj.b3884.
7. Reed S D, Anstrom K J, Li Y, Schulman K A. Updated estimates of survival and cost effectiveness for imatinib versus interferon-alpha plus low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukaemia. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(5):435-46.
8. Luce B R, Mauskopf J, Sloan F A, Ostermann J, Paramore L C. The return on investment in healthcare: from 1980 to 2000. *Value Health*. 2006;9(3):146-56.
9. Atterstam I. Högt spel kring dyra läkemedel. *Svenska Dagbladet*. 24 sept 2008. www.svd.se/nyheter/vetenskap/artikel_1756899.svd
10. Anstrom K J, Reed S D, Allen A S, Glendinning G A, Schulman K A. Long-term survival estimates for imatinib versus interferon-alpha plus low-dose cytarabine for patients with newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Cancer*. 2004;101(11):2584-92.
11. Huse D M, von Mehren M, Lenhart G, Joensuu H, Blanke C, Feng W, et al. Cost effectiveness of imatinib mesylate in the treatment of advanced gastrointestinal stromal tumours. *Clin Drug Investig*. 2007;27(2):85-93.
12. Danzon P, Towse A. The genomic revolution: is the real risk underinvestment rather than bankrupt health care systems? *J Health Serv Res Policy*. 2000;5(4):253-5.
13. Lidgren M, Wilking N, Jönsson B, Rehnberg C. Cost effectiveness of HER2 testing and trastuzumab therapy for metastatic breast cancer. *Acta Oncol*. 2008;47(6):1018-28.
14. Lidgren M, Jönsson B, Rehnberg C, Wilking N, Bergh J. Cost effectiveness of HER2 testing and 1-year adjuvant trastuzumab therapy for early breast cancer. *Ann Oncol*. 2008;19(3):487-95.
15. Sennfält K, Carlsson P, Thorfinn J, Frisk J, Henriksson M, Varenhorst E. Technological changes in the management of prostate cancer result in increased health care costs – a retrospective study in a defined Swedish population. *Scand J Urol Nephrol*. 2003;37(3):226-31.
16. Sennfält K, Carlsson P, Sandblom G, Varenhorst E. The estimated economic value of the welfare loss due to prostate cancer pain in a defined population. *Acta Oncol*. 2004;43(3):290-6.
17. Wilking N, Högberg D, Jönsson B. Benchmarking report of lung cancer care in selected European countries. 2008. www.comparatorreports.se/Lung_cancer_benchmarking_080526.pdf

BENGT JÖNSSON, PROFESSOR, HANDELSHÖGSKOLAN, STOCKHOLM, BENGT.JONSSON@HHS.SE

NILS WILKING, LEG LÄKARE, DOCENT, KAROLINSKA INSTITUTET; CHRISTINAKLINIKEN, ONKOLOGIMOTTAGNINGEN, SOPHIAHEMMET, STOCKHOLM, NILS.WILKING@KI.SE





VOTRIENT:

Fördröjer progressen av avancerad njurcellscancer.

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

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

Votrient (pazopanib) Rx, EF, ATC KOD L01XE11

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

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

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

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

Texten är baserad på produktresumen 100614. För fullständig information beträffande dosering, kontraindikationer, biverkningar och försiktighet se www.fass.se

Referens:

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



GlaxoSmithKline
Oncology

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



Självuppskattad livskvalitet kan förutsäga chansen för överlevnad vid cancer i matstrupe och magsäck. Det visar med dr **Pernilla Lagergren** och medarbetare vid Karolinska institutet och University of Bristol, England i sin studie. Forskargruppen har mätt förändringen av livskvalitet före och efter behandling och funnit att vissa aspekter som andnöd före behandling, återhämtning i fysisk funktion och ökad trötthet och smärta kan förutsäga chansen till överlevnad. Här presenterar Pernilla Lagergren studien.

Patienter som drabbas av cancer i matstrupen eller magsäcken har allmänt en dålig prognos och måste som regel genomgå omfattande kirurgi för att eventuellt kunna botas. Ofta föregås kirurgin av cytostatikabehandling, ibland även strålbehandling.

De flesta patienterna påverkas starkt negativt i sin livskvalitet och besväras av flertalet symtom efter den kirurgiska behandlingen. Tidigare studier har visat att livskvalitet mätt före behandling kan förutsäga överlevnad, även efter att hänsyn tagits för kända prognostiska faktorer^{1,2,3}.

Få studier har dock undersökt om förändring i livskvalitet över tid kan förut-



CANCER I MATSTRUPE OCH MAGSÄCK

Livskvalitetsmätning kan förutsäga överlevnadsschansen

säga långtidsöverlevnaden^{3,4}. Vi genomförde därför en studie med upprepade mätningar av livskvaliteten hos patienter med cancer i matstrupe eller magsäck för att analysera om förändringar mellan mätningarna kan förutsäga överlevnaden på längre sikt. Vår hypotes var att patienter, medvetet eller omedvetet, kan känna av ett återfall av sjukdomen i form av försämrad livskvalitet över tid.

HÄLSOASPEKTER OCH SYMTOM

Under åren 2000 till 2003 insamlades en stor mängd data fortlöpande om patienter som behandlats i botande syfte för cancer i matstrupe eller magsäck vid Bristol Royal Infirmary, Bristol, Eng-

land. En väl beprövad cancerspecifik livskvalitetsenkät (QLQ-C30)⁵ utarbetad av European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) användes för att mäta patientens självskattade livskvalitet före och sex månader efter behandling.

Enkäten mätte sex funktionella aspekter av hälsa och åtta vanligt förekommande symptom hos cancerpatienter. Patienterna följdes i upp till fem år med avseende på överlevnad. Studien inkluderade endast patienter som överlevt minst sex månader efter operationen.

Svaren på enkäten transformerades till poäng mellan 0 och 100. Höga poäng på funktionella aspekter står för en

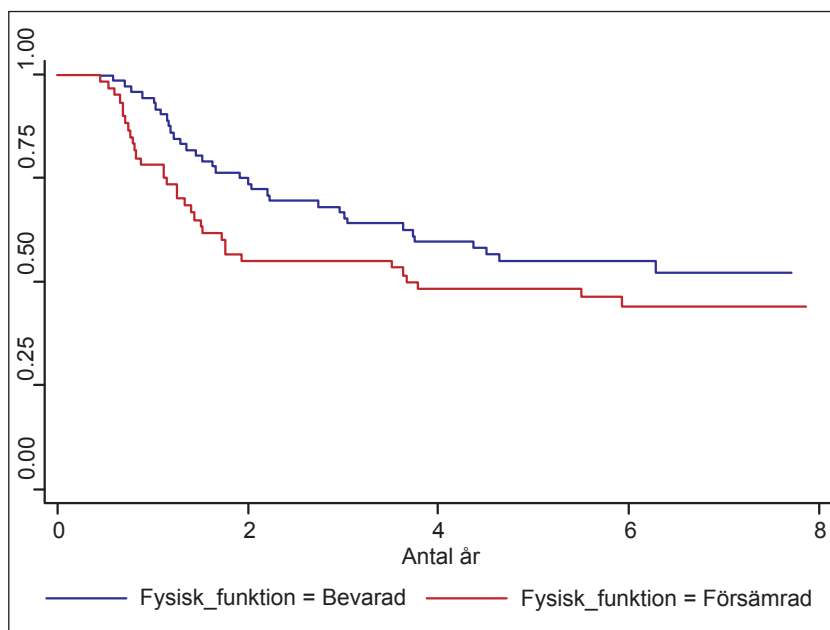
bättre funktionsförmåga medan höga poäng på symtomfrågorna står för mer symtom⁶. Relativa risker beräknades i Cox proportional hazard-modeller och presenterades i form av hazard ratio (HR) med 95 procents konfidensintervall (CI). För analyser av överlevnadskurvor användes Kaplan-Meier-metoden.

Vi analyserade hur överlevnaden påverkades dels av livskvalitetspoäng före behandling och dels av förändring i livskvalitet mellan de två tidpunkterna. Förändringen i livskvalitet räknades ut genom att subtrahera poängen sex månader efter behandling med poängen före behandling. En poängskillnad på 10 ansågs vara kliniskt relevant, det vill

	Före behandling	6 månader efter behandling	Förändring*			
	Medelvärde (SD)	Medelvärde (SD)	Medelvärde (SD)	HR [#]	95 % CI	P-värde
Allmän livskvalitet	68 (23)	64 (21)	-5 (24)	0,86	0,76-0,98	0,023
Funktioner						
Fysisk	84 (19)	73 (23)	-12 (24)	0,85	0,76-0,96	0,007
Arbete/fritid	72 (31)	63 (32)	-11 (36)	0,90	0,82-0,98	0,017
Emotionell	74 (25)	78 (22)	4 (25)	0,93	0,83-1,09	0,477
Kognitiv	84 (21)	82 (20)	-3 (22)	0,84	0,73-0,96	0,011
Social	75 (29)	68 (29)	-7 (33)	0,89	0,81-0,98	0,022
Symtom						
Trötthet	27 (25)	38 (25)	11 (29)	1,16	1,04-1,30	0,009
Illamående/kräkning	12 (23)	19 (22)	7 (30)	1,14	1,01-1,30	0,035
Smärta	15 (24)	25 (27)	10 (30)	1,20	1,09-1,33	<0,001
Andnöd	11 (22)	26 (29)	15 (32)	1,01	0,92-1,10	0,850
Sömnsvårigheter	24 (33)	24 (27)	-2 (36)	1,09	1,01-1,18	0,029
Aptitlöshet	24 (36)	27 (31)	3 (37)	1,15	1,02-1,30	0,020
Förstopning	15 (25)	12 (22)	-3 (29)	1,14	1,01-1,28	0,031
Diarré	7 (17)	19 (26)	12 (29)	1,00	0,89-1,13	0,965
Ekonomisk påverkan	12 (24)	14 (25)	3 (24)	1,02	0,90-1,16	0,764

*Medelvärdespoäng vid 6 månader – medelvärdespoäng före behandling. #Justerat för ålder, kön, tumörlokalisering, tumörstadium, histologisk tumörtyp, typ av behandling och livskvalitet före behandling. SD: Standard deviation, HR: Hazard ratio, CI: Konfidensintervall

SKILLNAD I ÖVERLEVNAD – FYSISK FUNKTION



såga märkbar för patienten. I analyserna togs hänsyn till inverkan av möjliga störfaktorer som ålder, kön, aktivitetsförmåga, tumörstadium och var tumören mer specifikt var lokaliserad.

Totalt behandlades 216 patienter för cancer i matstrupen eller magsäcken i botande syfte under studieperioden. Patienter som inte hade svarat på enkäten före eller efter behandling exkluderades. Av de 169 patienter som hade besvarat enkäten och var i livet efter 6 månader

hade 132 patienter (78 procent) svarat på enkäten både före och 6 månader efter operationen.

OKLART VAD SOM LIGGER BAKOM

Resultaten visade att de patienter som upplevde att de hade kännbart mer andnöd före behandling hade 18 procent sämre chans till överlevnad jämfört med patienter som inte upplevde andnöd (HR 1,18; 95 procents CI 1,05–1,33; p-värde 0,006).

Analyserna av förändring i livskvalitet och överlevnad är presenterade i tabellen nedan. God fysisk återhämtning i efterförloppet var associerat med 15 procent bättre överlevnadschans, medan patienter med en kännbar försämring (minst 10 poäng) av trötthet och smärta efter behandling hade 16 procent respektive 20 procent sämre chans till överlevnad (se tabell och figurer 1-3).

Det finns endast ett fåtal studier som har undersökt förändring i livskvalitet i relation till överlevnad. Aptitlöshet, smärta och trötthet har dock visats kunna vara prognostiska faktorer hos patienter med prostatacancer⁷. Hos patienter med huvud-halstumörer har man funnit att försämring i smärta ger en sämre överlevnad⁸.

Det är oklart vilka mekanismer som kan tänkas ligga bakom att livskvalitet skulle kunna förutsäga överlevnad, men det är möjligt att mikrometastaser som ännu inte är detekterbara via konventionell diagnostik avger tumörfaktorer som påverkar patienter i form av nedsatt livskvalitet.

Om patienten själv upplever en dålig återhämtning av sin livskvalitet och försämring av symtom bör detta stimulera till vidare utredning och en mer intensifierad uppföljning.



• NYHET • NYHET • NYHET • NYHET •



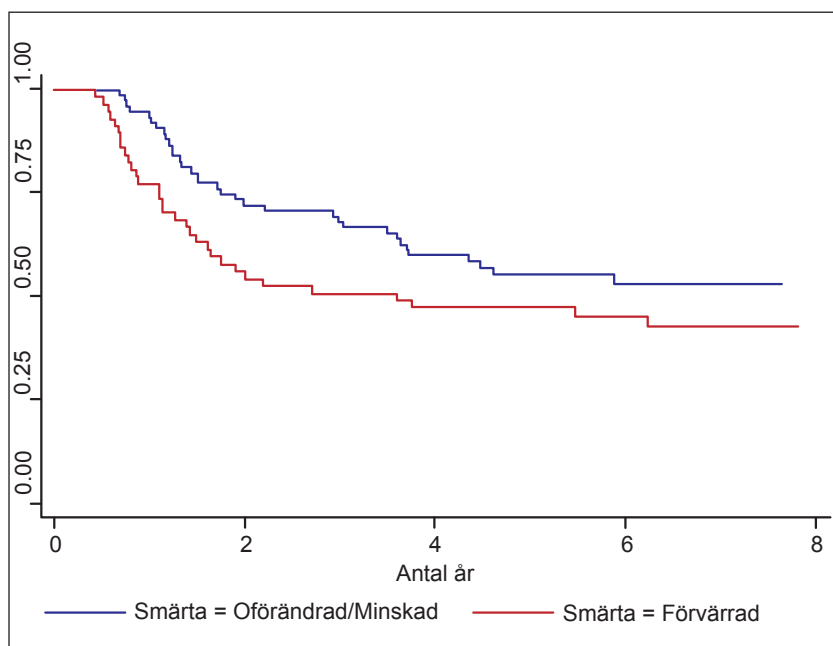
ONCE-YEARLY
VANTAS[®]
(histrelin implant)

VANTAS IMPLANTAT TILL 12-MÅNADERS BEHANDLING AV AVANCERAD PROSTATACANCER

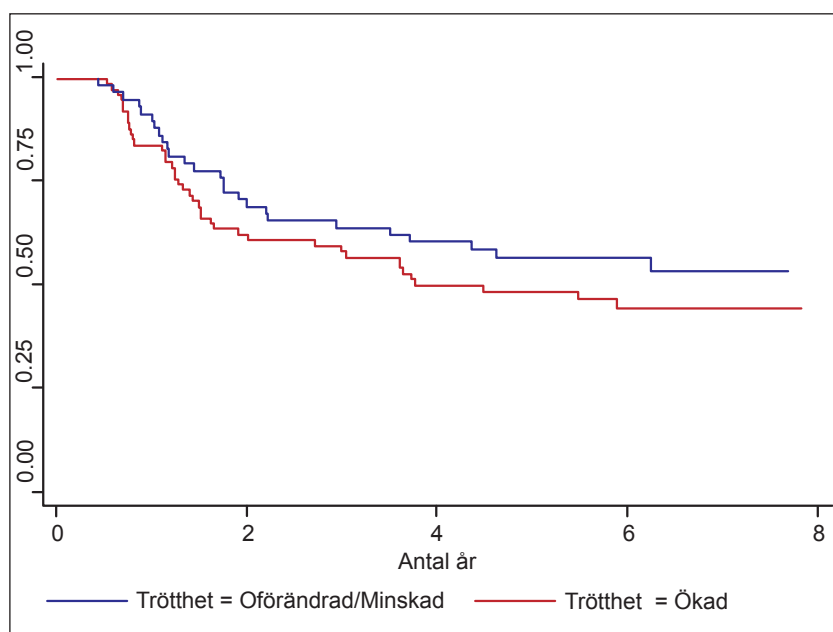
Den enda GnRH-agonisten för 1-års behandling



SKILLNAD I ÖVERLEVNAD – SMÄRTA



SKILLNAD I ÖVERLEVNAD – TRÖTTTHET



Tabell och figurer är baserade på de 132 patienter som behandlats i botande syfte för cancer i matstrupe eller magsäck. Tabellen visar medelvärdespoäng och standarddeviation (SD) för livskvalitetsmått mätt med EORTC QLQ-C30-enkät före och efter behandling samt förändringen i poäng mellan mätpunkterna. Risk för död baserat på tio poängs förändring i livskvalitet presenteras som hazard ratio (HR) med 95 % konfidensintervall (95 % CI). Kurvorna visar andelen patienter som dör över tid där patienter med försämrad och bevarad fysisk funktion jämförs (figur 1) och patienter med minskade och ökade symptom (trötthet och smärta) jämförs (figur 2 och 3).

PERNILLA LAGERGREN, MED DR, INSTITUTIONEN FÖR MOLEKYLÄR MEDICIN
OCH KIRURGI, KAROLINSKA INSTITUTET, PERNILLA.LAGERGREN@KI.SE



Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna

Referenser

1. Djärv T, Metcalfe C, Avery KN, Lagergren P, Blazeby JM. Prognostic value of changes in health-related quality of life scores during curative treatment for esophagogastric cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Apr 1;28(10):1666-70
2. Efficace F, Bottomley A, Smit EF, et al. Is a patient's self-reported health-related quality of life a prognostic factor for survival in non-small-cell lung cancer patients? A multivariate analysis of prognostic factors of EORTC study 08975. *Ann Oncol* 2006;17:1698-704.
3. Chau I, Norman AR, Cunningham D, Waters JS, Oates J, Ross PJ. Multivariate prognostic factor analysis in locally advanced and metastatic esophago-gastric cancer--pooled analysis from three multicenter, randomized, controlled trials using individual patient data. *J Clin Oncol* 2004;22:2395-403.
4. Blazeby JM, Brookes ST, Alderson D. The prognostic value of quality of life scores during treatment for oesophageal cancer. *Gut* 2001;49:227-30.
5. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Patner J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* 1998;16:139-44.
6. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:365-76.
7. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, on behalf of the EORTC Quality of Life Study Group. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. 3 ed. Brussels: Published by: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001.
8. Sullivan PW, Mulani PM, Fishman M, Sleep D. Quality of life findings from a multicenter, multinational, observational study of patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Qual Life Res* 2007;16:571-5.
9. Mehanna HM, Morton RP. Does quality of life predict long-term survival in patients with head and neck cancer? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;132:27-31.



Förläng nyttan med endokrin terapi.

NYA FASLODEX 500 mg – ÖKAD EFFEKT



- **Faslodex 500 mg minskar progressionrisken med 20%.¹**
Genomsnittlig TTP 6,5 månader med Faslodex 500 mg jämfört med 5,5 månader med 250 mg (HR 0,80 [95% CI: 0,68, 0,94] p=0.006).
- **Faslodex 500 mg ökar PFS.²** Efter 1 år var andelen progressionsfria patienter 34% med 500 mg, jämfört med 25% med 250 mg.

Ref: 1. www.fass.se 2. Di Leo A et al. Presented at the San Antonio Breast Cancer Symposium 2009. Abstract 25.

FASLODEX® (fulvestrant) B, EF. Antiöstrogen, 500 mg (2 x 250 mg)/2 x 5 ml injektionsvätska. Indikation: Behandling av postmenopausala kvinnor med östrogenreceptorpositiv lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer vid återfall under eller efter adjuvant antiöstrogenbehandling eller vid sjukdomsprogression under behandling med antiöstrogen. För övrig information se www.fass.se.



Arne Östman

Vi tackar för att vi har även i år fått möjlighet att delge våra läsare ett antal texter ut Novartis "Snabbarapport från ASCO". Vi har denna gång valt att ta med ett antal texter i sin helhet och hänvisar till Novartis hemsida för övriga. De texter vi har valt att ta med behandlar molekylär onkologi, barnonkologi, bröstcancer, GI-cancer, gynekologisk cancer och malignt melanom. I rapporten hittar ni även urologisk cancer, hematologi, neuroendokrin cancer, huvud- halscancer, lungcancer, CNS-tumörer och sarkom. Hela rapporten kan laddas ner på:

<https://www.novartis.se/util/forms/bestallmaterial.shtml>

Lovande resultat med T-cellsantikroppar och ALK-hämmare i melanom och lungcancer

En rad intressanta studier med nya läkemedel presenterades på ASCO 2010. En T-cellsriktad antikropp visade mycket lovande effekter i en randomiserad melanomstudie. Nya tyrosinkinashämmare riktade mot ALK och MET har prövats i tidiga lungcancerstudier med goda resultat. Fjolårets studier med PARP-hämmare följdes upp med presentationer som särskilt ökade förhoppningarna när det gäller bruk av dessa läkemedel i ovarialcancer. Bland nya läkemedelstyper skymtade också antikroppar riktade mot osteoklaster för behandling av benmetastaser och nya hämmare av hedgehogsignalering.

Antikroppar och småmolekyler riktade mot tillväxtfaktorer och deras receptorer har dominerat stort bland de nya läkemedel som introducerats på de senaste årens ASCO-möten. Ett drygt tiotal medlemmar av denna klass av cancerläkemedel är nu godkända (figur 1). För flera av dessa läkemedel har även särskilda undergrupper av känsliga och resistenta tumörgrupper identifierats med hjälp av molekylär diagnostik.

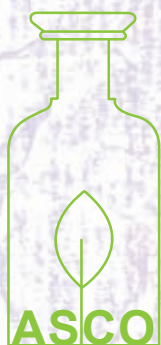
Det är nu till exempel väletablerat att RAS-mutationer i kolorektal cancer är förknippat med resistens mot EGFR-antikroppar och att EGFR-hämmare fungerar bäst i den undergrupp av lungcancer som har aktiverande mutationer eller amplifiering i EGFR.

På årets ASCO utvecklades denna tradition med introduktion av nya TK-hämmare i lungcancer. Spektrumet av målproteiner håller även på att vidgas till nya målproteiner bland de signalpro-

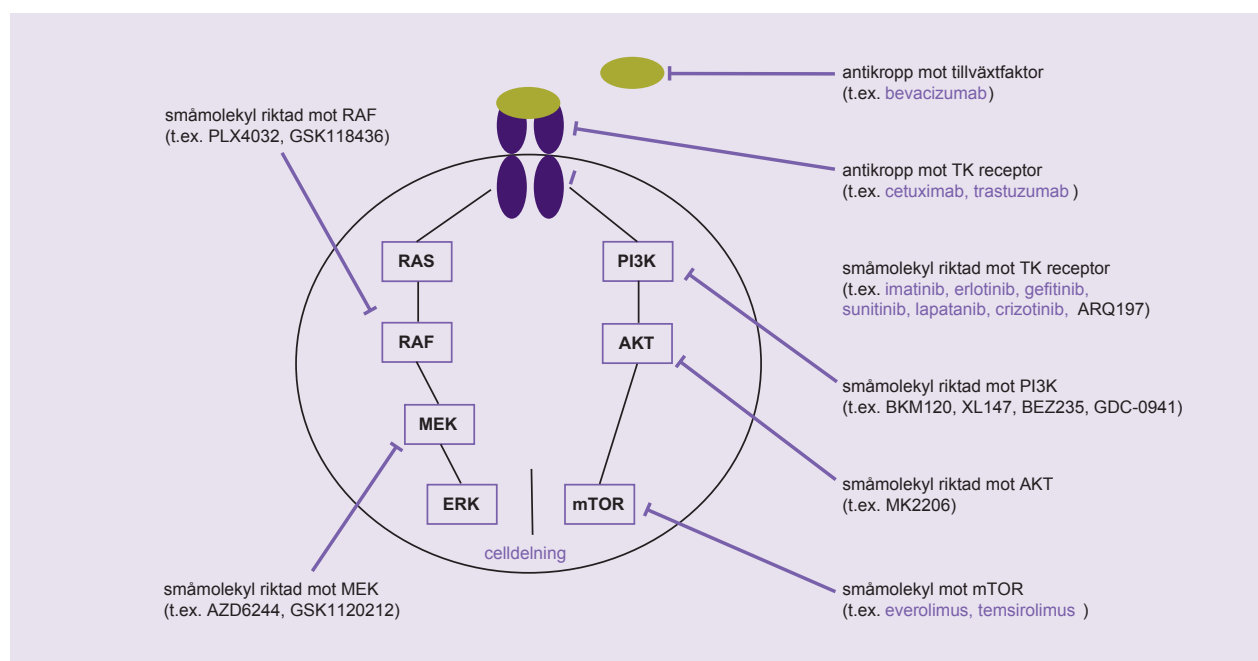
teiner, till exempel RAF, PI3K och MEK, som verkar nedströms om tyrosinkinaser (figur 1).

En lovande trend är också att läkemedelsutvecklingen nu vidgats till andra områden än tillväxtfaktorsignalering och tyrosinkinaser. Detta var tydligt på förra årets ASCO, där nya PARP-hämmare dominerade bland nyheterna. Bland årets uppgående stjärnor fanns till exempel hämmare av hedgehogsignalering och en antikropp riktad mot osteoklaster som motverkar benmetastaser.

Vid sidan om dessa spår har det sedan länge också funnits förhoppningar om att aktivering av immunsystemet, genom vacciner eller andra strategier, skulle kunna fungera som en ny strategi för behandling av solida tumörer. Dessa förhoppningar förstärktes ordentligt på årets möte där en fas III-studie i melanom visade imponerande överlevnads-



TILLVÄXTFAKTORSIGNALERING OCH LÄKEMEDEL RIKTADE MOT DESSA SIGNALVÄGAR



Figur 1. Ett stort antal läkemedel riktade mot tillväxtfaktorer, tillväxtfaktorreceptorer eller mot signalproteiner som mTOR har godkänts de senaste åren. En tydlig trend på ASCO 2010 var framväxten av nya läkemedel som verkar genom att blockera intracellulära signalproteiner som RAF, PI3K, AKT och MEK.

vinster efter behandling med en ny T-cellsreglerande antikropp.

MET OCH ALK – NYA MÅLPROTEINER

Baserat på genetiska analyser har en serie nya undergrupper av lungcancer identifierats, inklusive tumörer med aktiverande mutationer i EGFR eller RAS. Två andra molekyllära undergrupper är de tumörer som kännetecknas av aktivering av ALK eller MET. Båda dessa proteiner är tyrosinkinasreceptorer. De undergrupper som uppvisar MET- eller ALK-aktivering utgör vardera cirka 3–10 procent av icke-småcellig lungcancer. Båda undergrupperna är vanligare bland icke-rökare. Aktivering av MET sker i huvudsak genom amplifieringar eller punktmutationer medan ALK aktiveras genom translokationer som ger upphov till fusionsproteinet EML-ALK.

En av årets mest uppmärksammas presentationer redovisade resultat från en studie med en ny ALK-hämmare crizotinib (abstrakt LBA3). Denna studie rekryterade enbart lungcancerpatienter med påvisade ALK-förändringar enligt hypotesen att denna patientgrupp hade bäst förutsättningar att svara på behandlingen. ALK-aktivering diagnostiserades

med en FISH-baserad teknik. För behandling av dessa patienter användes en ny MET-hämmare, ARQ197. Resultaten var anslående och uppvisade responsfrekvenser på mer än 60 procent i en patientgrupp som genomgått ett flertal tidigare behandlingar.

Utöver de mycket goda resultaten är studien också uppmuntrande som ett exempel på en läkemedelsutveckling som i ett mycket tidigt stadium bygger in idén om "rätt läkemedel till rätt patient".

En annan lungcancerstudie utvärderade effekterna av MET-blockering med den nya MET-hämmaren ARQ197 (abstrakt LBA7502). Den randomiserade fas II-studien, som innefattade ambitiös molekyllär typning av tumörerna, visade att tillägg av ARQ197 till erlotinib gav en signifikant ökning i progressionsfri överlevnad på cirka 1,5 månad. Translationella studier kunde även bekräfta att effekterna var särskilt goda i de patienter som saknade aktiverande mutationer i EGFR eller RAS. Sannolikt kommer uppföljningar av denna studie att särskilt rikta in sig på den grupp av lungcancer som uppvisar aktiverande mutationer i MET.

FAS I-STUDIER – RAF, PI3K, MEK

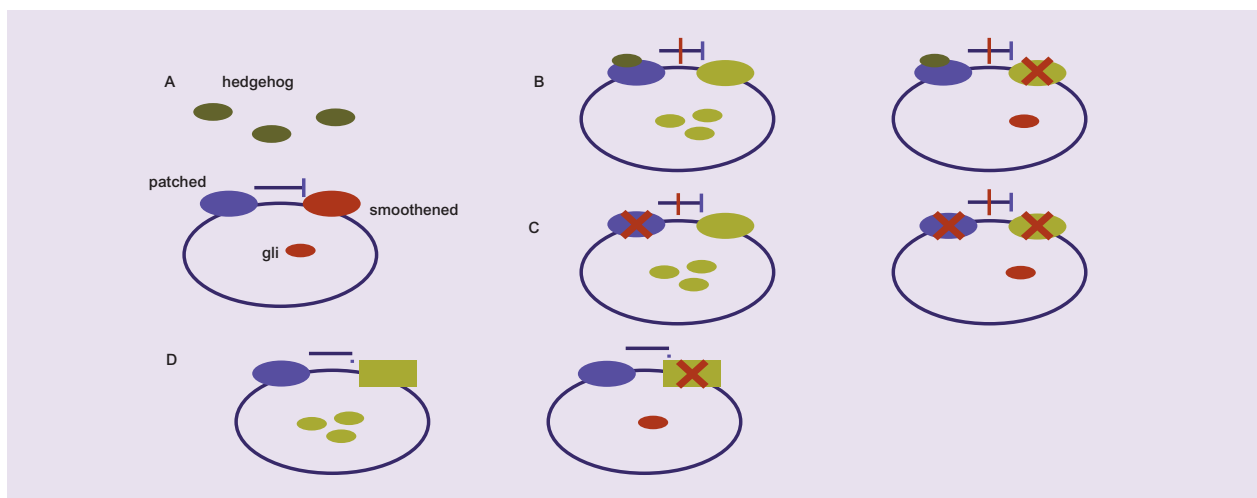
Inhibitorer av tyrosinkinasreceptorer är nu en väl etablerad klass av cancerläkemedel. Från tumörbiologiska studier finns det goda skäl att tro att blockering av intracellulära signalproteiner som verkar "nedströms" om dessa receptorer skulle kunna ge bot och nytta. Två läkemedel med denna verkningsmekanism, mTOR-hämmarna everolimus och temsirolimus, är för närvarande godkända.

På ASCO 2010 diskuterades och introducerades en serie nya substanser som verkar genom att blockera intracellulära signalproteiner (figur 1).

RAF är ett proteinkinas som är aktiverat genom mutationer i ett flertal tumörer. RAF-inhibitorer har följaktligen sedan länge varit under utveckling. En av de största nyheterna på fjolårets ASCO var resultaten som visade mycket lovande effekter av en RAF-inhibitor, PLX4032, i melanom. I denna tumörtyp uppvisar ungefär hälften av fallen aktivering av RAF. Fjolårets studie visade särskilt goda effekter av PLX4032 i de melanom som hade RAF-mutationer.

På årets möte redovisades studier med en annan RAF-hämmare, GSK2118436 (abstrakt 8503). Även i denna studie syn-

HEDGEHOGSIGNALERING I NORMALA CELLER OCH TUMÖRCELLER



Figur 2. A. Huvudkomponenterna i detta signalsystem är en extracellulär ligand (hedgehog), en inhibitorisk receptor (patched), en stimulerande receptor (smoothened) och en intracellulär transkriptionsfaktor (gli), som aktiveras av smoothened.

B. Bindning av hedgehog till patched leder till att den inhibitoriska effekten av patched blockeras, vilket leder till aktivering av smoothened och gli.

C. och D. I vissa tumörer, till exempel medulloblastom och basallcancer är aktivering av dessa signalvägar vanligt. Detta kan ske genom inaktiverande mutationer i den inhibitoriska receptorn (C) eller genom aktiverande mutationer i smoothened som frigör detta protein från de blockerande effekterna av patched (D).

Nya läkemedel är under utveckling som blockerar smoothened och därigenom stänger av denna signalväg både i tumörstroma och i hedgehogberoende maligna celler (högra delen av B, C och D).

tes mycket lovande resultat. Bland de RAF-muterade melanomen återfanns PET-baserade tumorsvar i närmare 80 procent av fallen.

En annan klass av signalvägshämmare som nu finns tillgängliga är hämmare av PI3K. Analyser av kolorektal cancer, bröstcancer och glioblastom har visat att 10–30 procent av dessa tumörtyper har aktiverande mutationer i PI3K. En särskild session ägnades tre nya PI3K-hämmare som nu genomgått fas I-studier (abstrakter 3003–3005). Biverkningarna var acceptabla och blockering av PI3K-signalering i tumörer kunde uppvisas efter behandling.

Fas II-studier är under planering och kommer att designas så att de får med patienter med aktivering av denna signalväg.

Utöver RAF- och PI3K-hämmare presenterades även en serie substanser som blockerar proteinkinaset MEK. Liknande substanser har prövats tidigare men fallerat på grund av alltför kraftiga biverkningar eller brist på aktivitet. De MEK-hämmare som redovisades på detta möte verkade dock uppvisa acceptabla biverkningar (abstrakter 3003–3005, 8501).

I en av dessa studier prövades en MEK-hämmare i kombinationsbehand-

ling i melanom (abstrakt 8501). Samtliga nio patienter med RAF-mutationer uppvisade respons eller stabil sjukdom. Även bland de RAS-muterade fallen visade majoriteten stabil sjukdom. Denna klass av substanser tycks alltså kunna bli ett mycket intressant alternativ för den stora grupp av tumörer som uppvisar mutationer i RAS.

HEDGEHOG – EN NY SIGNALVÄG

Denna signalväg identifierades ursprungligen i utvecklingsbiologiska sammanhang. Huvudkomponenterna i detta signalsystem är extracellulära faktorer (medlemmar av hedgehog-familjen), två cellytereceptorer (Patched och Smoothened) och en serie intracellulära komponenter, inklusive transkriptionsfaktorn Gli (figur 2).

Hedgehogsignalering kan bidra till tumörväxt genom stimulering av såväl maligna celler som tumörstromaceller. I medulloblastom och basallcancer är denna signalväg ofta aktiverad genom mutationer. I många andra tumörtyper är hedgehogsignalering aktiverad i de maligna cellerna genom överproduktion av hedgehogligander. Enligt djurexperimentella studier är också hedgehogsignalering i tumörstroma viktig både för tumörväxt och cytostatikaupptag¹ (1.

Yauch, Nature, 2008; Olive, Science, 2009).

Sedan förra årets ASCO har två studier publicerats som visat mycket god aktivitet av hedgehoghämmare i basallcancer och medulloblastom² (2. von Hoff, NEJM, 2009; Rudin, NEJM, 2009). De båda studierna använde sig av samma substans, GDC0449, som fungerar genom att blockera hedgehogreceptorn Smoothened.

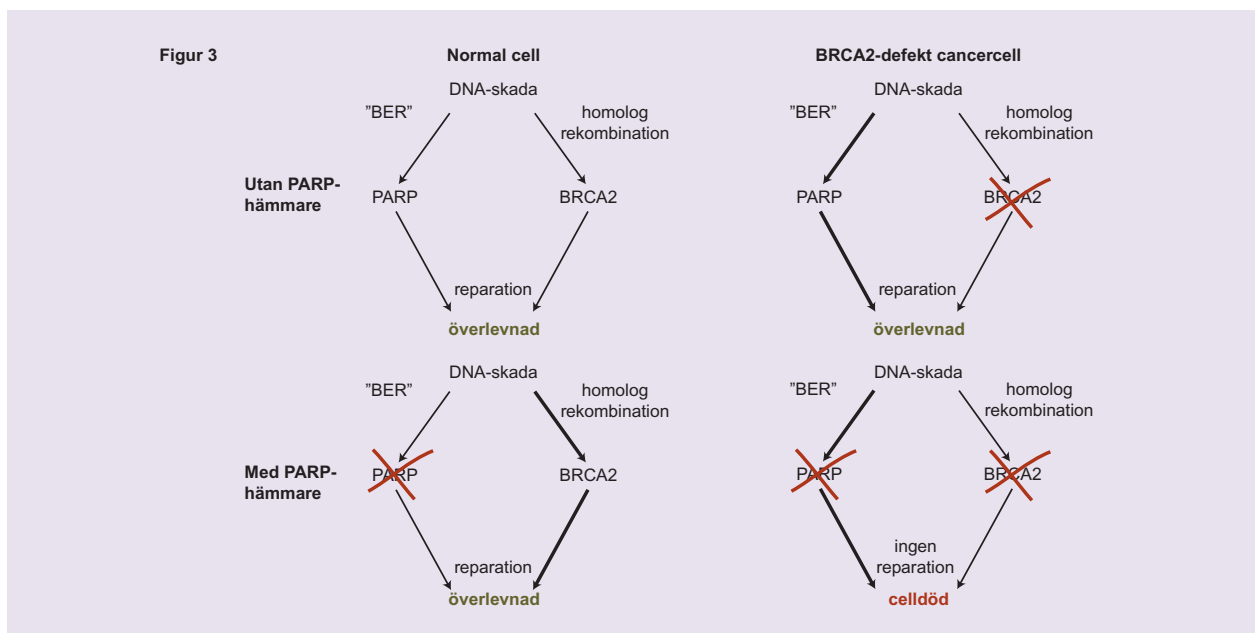
På årets ASCO gavs flera uppdateringar om den fortsatta utvecklingen av denna nya läkemedelsklass. En rapport redovisade tidiga studier med GDC0449 i pediatrika medulloblastom med tidiga indikationer på aktivitet (abstrakt 9501). Två nya smoothened-antagonister introducerades i fas I-studier (abstrakter 2500, 2501). Båda substanserna visade acceptabla biverkningsprofiler. I enlighet med tidigare data påvisades också aktivitet i medulloblastom med genetiskt aktiverad hedgehogsignalering.

Dessa presentationer framhävde också planerna att pröva dessa substanser i tumörer med ett hedgehogberoende tumörstroma, till exempel pankreascancer.

NYA RESULTAT MED PARP-HÄMMARE

Till fjolårets stora nyheter hörde studierna som visade effekter av PARP-häm-

TUMÖRSPECIFIKA EFFEKTER AV PARP-HÄMMARE



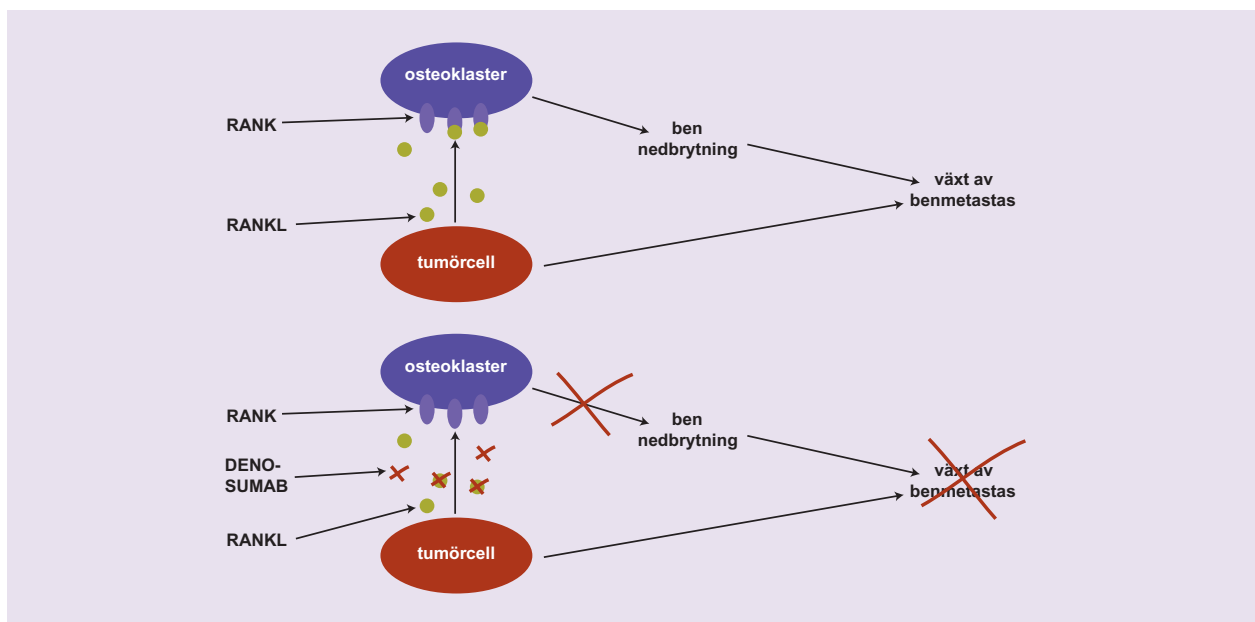
Figur 3. Normala celler har flera olika system för DNA-reparation, inklusive "excision repair" och homolog rekombination (vänstra delen). Tumörceller har ofta defekter i systemet för homolog rekombination genom inaktiverande mutationer till exempel i BRCA1 eller BRCA2 (högra delen). Vid blockering av PARP med PARP-hämmare kan normala celler kompensera detta med bruk av systemet för homolog rekombination (nedre vänstra delen). PARP-blockering i tumörceller leder däremot till ansamling av en mängd DNA-skador som leder till celldöd (nedre högra delen).

mare. Denna klass av läkemedel förväntas ha särskilt stora effekter i de tumörer som kännetecknas av defekt DNA-reparation. Den bäst definierade gruppen av tumörer där denna defekt föreligger är

ärftlig bröst- och ovarialcancer. De tumorsuppressorgener som ligger bakom dessa sjukdomar, BRCA1 och BRCA2, är båda inblandade i DNA-reparation. Frånvaron av de BRCA-kontrollerade

systemen för DNA-reparation (homolog rekombination) gör dessa tumörer särskilt känsliga för blockering av det alternativa system som kontrolleras av PARP (figur 3).

BLOCKERING AV RANKL-SIGNALERING I OSTEOKLASTER FÖRHINDRAR VÄXT AV BENMETASTASER



Figur 4. Bildning av benmetastaser innefattar ett samspel mellan de maligna cellerna och osteoklaster. En viktig signalväg i detta samspel innefattar RANKL-produktion av maligna celler och RANKL-medierad aktivering av osteoklaster (övre delen). För blockering av detta samspel har en antikropp, denosumab, utvecklats som blockerar växt av benmetastaser genom att förhindra osteoklastaktivering (nedre delen).

Vid fjolårets studier redovisades resultat med två PARP-inhibitorer, olaparib och BSI201. I dessa studier prövades olaparib som monoterapi på BRCA-relaterad ovarial- och bröstcancer, medan BSI201 prövades i kombination med gemcitabin/karboplatin på trippelnegativ bröstcancer. I båda fallen var resultaten mycket lovande.

Vid årets möte följdes dessa rapporter upp med bland annat fas I-studier med två nya PARP-hämmare, ABT888 och MK4827 (abstrakter 3001, 3002). I enlighet med förra årets data syntes effekter av monoterapi med MK4827 i patienter med BRCA-mutationer.

Den PARP-studie som väckte störst uppmärksamhet på årets möte var en studie med olaparib som monoterapi på ovarialcancer (abstrakt 3002). Studien innefattade 63 patienter varav 17 hade mutationer i BRCA1 eller BRCA2. Imponerande resultat syntes med en total responsfrekvens på cirka 30 procent. Särskilt uppmuntrande var att responsfrekvensen även var relativt hög i den grupp som saknade BRCA-mutationer (24 procent). Vidare karaktärisering av tumörmaterial kunde bekräfta att defekter i DNA-reparation var en vanlig egenskap i ovarialcancer och att denna fenotyp var starkt kopplad till goda effekter av behandling.

En viktig uppgift för fortsatt utveckling av denna behandling blir sålunda att hitta markörer som effektivt kan den typ av DNA-reparationsdefekter som predisponerar till hög känslighet för PARP-hämmare.

RANKL-ANTIKROPPAR

De studier som diskuterats i tidigare stycken behandlar i samtliga fall om läkemedel som är riktade mot de maligna cellerna. Ett växande intresse finns att även utveckla läkemedel som verkar genom att blockera olika typer av stödjeceller i tumörer eller celler som samverkar med de maligna cellerna under metastasväxt. Dessa ansatser har kommit längst när det gäller de antiangiogena behandlingarna, riktade mot endotelceller och pericyter. Andra attraktiva stödjeceller är tumörfibroblaster och tumörstimulerande makrofager.

Denna typ av mikromiljö-riktad behandling diskuterades under flera sessioner. I bröstcancersammanhang noterades till exempel att de goda effekterna av zoledronsyra i adjuvant bröstcancerbehandling sannolikt innefattade effekter av zoledronsyra på den metastatiska mikromiljön (abstrakt 533).

Ett läkemedel med ny verkningsmekanism som hör till denna biologiska grupp är antikroppen denosumab som är riktad mot proteinet RANKL. Detta protein verkar genom aktivering av en cellytereceptor, RANK, som finns på osteoklasterna. RANKL-inducerad aktivering av osteoklasterna är en viktig del i det samspel mellan olika celler som ligger bakom benmetastasering (figur 4).

I ett uppmärksammat abstrakt redovisades resultaten från en fas III-studie i prostatacancer, där denosumab jämfördes med zoledronsyra (abstrakt 4507). Huvudsyftet med studien var att jämföra de två substanserna med avseende på deras förmåga att fördröja uppkomsten av skelettrelaterade händelser (SREs). Analysen visade att denosumab signifikant fördröjde tiden till första SRE (20,7 jämfört med 17,1 månader). I diskussionen noterades att liknande effekter nyligen rapporterats med denosumab i randomiserade studier på bröstcancer och multipelt myelom. Trots effekterna på SREs syntes inga effekter på överlevnadstid. Vidare saknades analyser som kunde bedöma om minskningen av SREs var kopplad till förbättrad livskvalitet.

Den kliniska relevansen av dessa studier är alltså fortfarande något oklar, men från ett biologiskt perspektiv är de stimulerande exempel på hur antimetastatiska effekter kan erhållas genom behandlingar riktade mot icke-maligna stödjeceller.

CTLA4-ANTIKROPPAR

Modulering av immunsystemet framstår som en attraktiv princip för tumörbehandling. Efter en lång tid av förhoppningar börjar nu stora studier med positiva resultat att dyka upp. På förra årets ASCO redovisades en stor fas III-studie med immunterapi av folikulärt lymfom. Under senaste året har också en immunologisk cellterapi för prostatacancer godkänts.

Denna positiva trend fortsatte på ASCO 2010 genom rapporten från en fas III-studie i metastaserande melanom med antikroppen ipilimumab (abstrakt LBA 4). Denna antikropp är riktad mot CTLA-4 som är ett cellyteprotein på T-celler. Bindning av antikroppen till CTLA4 leder till aktivering av T-celler genom att blockera den inhibitoriska effekten av CTLA4.

Studien innefattade tre olika behandlingar; antikropp enbart, ett vaccin (gp100) och kombinationen av vaccin och antikropp. Båda grupperna med antikropp visade dramatiskt bättre effekt än vaccinet. Andelen tvåårsöverlevande var cirka 45 procent i antikropsgrupperna, jämfört med 25 procent i gruppen som enbart fått vaccin. Dessa fynd är särskilt anmärkningsvärda i en tumörtyp, melanom, där inte någon positiv fas III-studie rapporterats de senaste tio åren.

I den efterföljande diskussionen noterades att flera liknande studier är på gång, bland annat en fas III-studie där antikroppen jämförs med dacarbazine. För framtida introduktion av denna behandling noterades också behovet av högspecialiserad vård beredd att hantera de mycket kraftiga komplikationer som ses hos vissa patienter under tidiga skeden av behandlingen. Diskussionen slutade dock mycket optimistiskt med en känsla av att studien hade utomordentligt stora implikationer för melanombehandling, och för immunterapi i allmänhet.

INFÖR ASCO 2011

Helt uppenbart håller den målriktade terapin nu på att gå in i en ny fas där mångfalden av målproteiner ökar. Det är stimulerande att se att flera delar av "den stora tumörbiologiboken" nu är på väg att utnyttjas för läkemedelsutveckling. Detta var i år uppenbart genom många av de exempel som diskuterats ovan där den tidigare dominerande klassen – RTK-riktade antikroppar och småmolekyler – nu tillhör en mogen grupp bland ett yngre sällskap av nya substanser med nya verkningsmekanismer.

En avslutande förhoppning inför ASCO 2011 får bli goda resultat från adjuvantsstudier – flera sådana är på gång.

You plan your patients' chemotherapy. Nivestim™ protects them on their journey

Nivestim a  proven daily G-CSF



Neutropeni kan störa din patients kemoterapibehandling och kan ha en negativ inverkan på resultatet. Med Nivestim, den nya dagliga G-CSF¹, kan du fortsätta behandla cancer utan att störas av neutropeni.

Nivestim är jämförbart med Neupogen® avseende säkerhet², verkan² och kvalitet men har en unik kombination av särskiljande egenskaper.

Nivestim finns tillgänglig i en rad olika utformningar inklusive en pediatrik styrka och är både lätt att använda och har ett inbyggt nålskydd. Med hjälp av Nivestim kan fler av dina patienter avsluta hela sin kemoterapibehandling utan onödiga dröjsmål.

nivestim
filgrastim

Protecting patients on their journey

Hospira Nordic AB, Box 34116, 100 26 Stockholm. Besöksadress: Rålambsvägen 17 16 tr.
Tel +46 8 672 85 00, fax +46 8 672 85 01, info.se@hospira.com, www.hospira.com

Indikationer: För att reducera durationen av neutropeni och incidensen av febril neutropeni hos patienter som behandlats med etablerad cytotoxisk kemoterapi för malignitet (gäller ej vid kronisk myeloid leukemi och myelodysplastiska syndrom) och för att reducera durationen av neutropeni hos patienter som genomgår myeloablativ terapi följt av benmärgs-transplantation och som bedöms utsättas för ökad risk av förlängd svår neutropeni. Säkerheten och effekten av filgrastim är densamma för vuxna och barn som får cytotoxisk kemoterapi. För mobilisering av perifera stamceller (PBPC). För att öka antalet neutrofiler och för att minska incidensen och durationen av infektionsrelaterade händelser, hos patienter med svår kongenital, cyklisk eller idiopatisk neutropeni med ett absolut antal neutrofila granulocyter (ANC) på $\leq 0,5 \times 10^9/l$ och som tidigare haft svåra eller återkommande infektioner. Vid behandling av

persisterande neutropeni (ANC färre än eller lika med $1,0 \times 10^9/l$) hos patienter med avancerad HIV-infektion för att reducera risken för bakteriella infektioner då annan behandling av neutropeni är olämplig. ATC-kod L03AA02. Injektions/infusionsvätska/lösning. **Förpackningar:** Förfyllt spruta 12ME/0,2 ml, 30ME/0,5 ml och 48ME/0,5ml, 5 st, blister. **R, EF:** (pris och förmån ej fastställt). SPC uppdaterad 2010/06. För mer information se www.ema.europa.eu och www.fass.se **Referenser:** 1. Nivestim (filgrastim) SmPC Juni, 2010. 2. Waller CF, Semiglazov VF, Tjuland SA, Bentsion D, Chan S, Challand R. A phase III, randomized equivalence study of biosimilar filgrastim versus Neupogen® in patients receiving chemotherapy for breast cancer. Onkologie, 2010. Accepted for publication. Neupogen® är ett registrerat varumärke som tillhör Amgen Ltd. Nivestim (logo) är ett varumärke som tillhör Hospira Inc.


Hospira



Elisabet Lidbrink

Kvinnor med negativ sentinal node behöver inte axillutrymmas

Vad har hänt det senaste året på bröstcancerfronten? Inga riktigt stora saker, men en del framsteg som kan betyda mycket i klinisk praxis! Att man kan avstå från axillutrymning trots positiv sentinal node kan komma att betyda att många kvinnor kan slippa axillutrymning. Det kan nu anses styrkt att zoledronsyra två gånger per år skyddar mot återfall. Också en del besvikelser måste rapporteras, som PARP-hämmarens uteblivna effekt vid trippelnegativ bröstcancer och att Sutent inte bidrog med annat än biverkningar när det adderades till kemoterapi.

Den stora P53-studien presenterades och blev en besvikelse då P53-mutationer inte predikterar vilken kemoterapi som är bäst, vilket var hypotesen bakom studien. Man har med tiden fått en växande insikt om att även riktigt små HER2-positiva tumörer – mindre än en cm utan körtelmetastaser – kan vara så aggressiva att man skall erbjuda kemo-terapi och trastuzumab.

Oroande detta år var flera rapporter som visar på låg följsamhet vid adjuvant hormonbehandling. Det finns inte heller så mycket bra tankar och idéer om vad man skall göra för att förbättra följsamheten. Att acceptera detta faktum känns sorgligt.

Ett annat växande hälsoproblem som också berör bröstcancer är populationens ökande BMI – det är en gigantisk utmaning att vända den trenden!

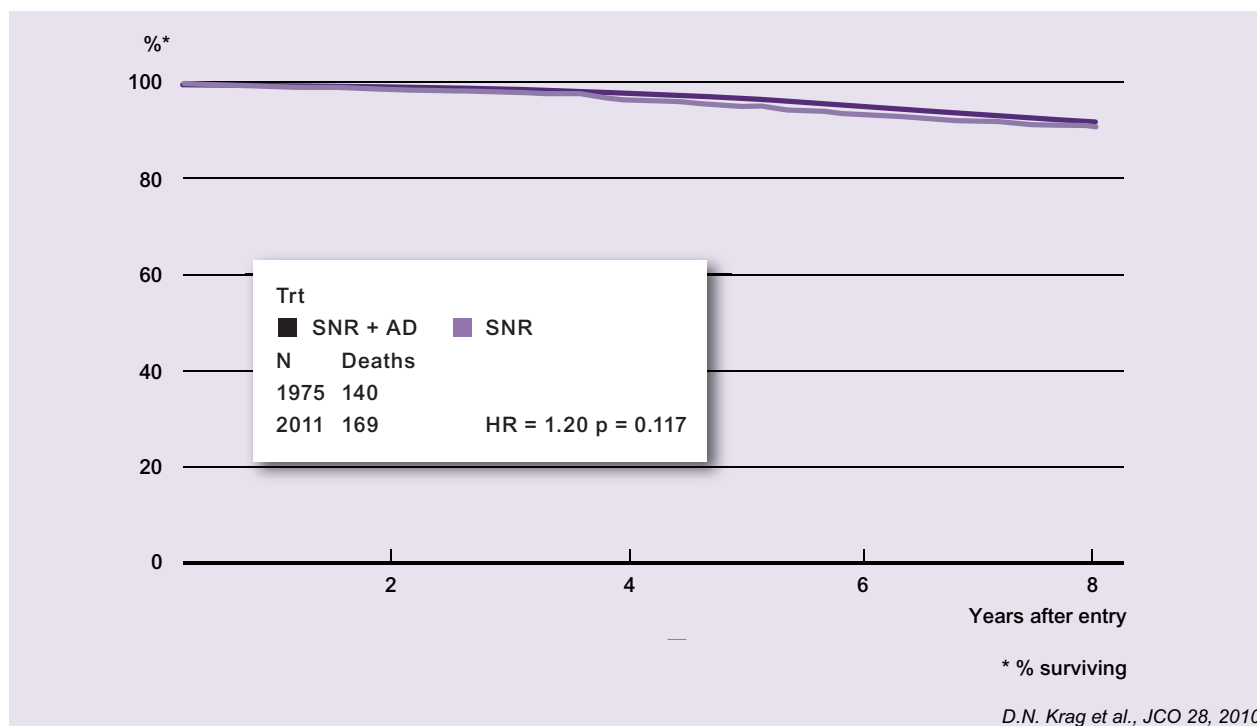
KIRURGI

- *Största randomiserade studien som bekräftar att kvinnor med negativ sentinal node inte behöver axillutrymmas.*
- *En studie visar att man kan avstå från axillutrymning vid positiv sentinal node.*

NSABP B 32 är den största randomiserade studien där man undersökt om en negativ sentinal node-biopsi (SN) är jämförbart med SN och axillutrymning med avseende på överlevnad och regional kontroll. Den presenterades av D N Krag, University of Pittsburgh, Pittsburgh, USA (abstrakt 505).

Tidigare studier har visat att de kvinnor som genomgår sedvanlig axillutrymning har bättre prognos jämfört med de som opererats med SN trots att SN varit negativ. 5 611 kvinnor ingick, 3 989 var SN-negativa varav 1 975 randomiserades till axillutrymning och 2 011 genom-

OS FÖR SN-NEGATIVA PATIENTER (NSABP B32-STUDIEN)



gick enbart SN. Överlevnaden (OS) som var primärt effektmått var lika i de båda grupperna och uppföljningen var lång, 95,3 månader i median. Sjukdomsfri överlevnad och regional kontroll var också likvärdiga i grupperna (figur 1).

A E Giuliano, John Wayne Cancer Institute Santa Monica, USA (abstrakt 506) presenterade ACOSOG Z0011, en randomiserad studie för kvinnor med T1-2-tumörer med positiv sentinel node (SN). Fortfarande är axillutrymning standard om man finner en eller fler positiva SN.

I den här studien randomiserades kvinnor med positiv SN till axillkirurgi (n=445) eller till ingen ytterligare kirurgi, det vill säga enbart SN (n=446). De som var opererade med enbart SN hade i median två körtlar borttagna och motsvarande siffra för de som axillutrymts var 17 körtlar. 106 (27,4 procent) av de kvinnor som hade axillutrymts hade ytterligare körtelmetastaser. Medianuppföljningen var 6,3 år. Det var få återfall (tabell 1).

I multivariatanalys framstod bara hög grad och låg ålder (under 50 år) som associerade med lokoregionalt återfall. Ingen skillnad i sjukdomsfri överlevnad registrerades (axillutrymda 82,2 procent;

LOKOREGIONALA ÅTERFALL T 1–2 MED POSITIV SN P=0,11

Återfall	Axillutrymda n = 420	Bara SN n = 436
Bröst	15 (3,6%)	8 (1,8%)
Lokoregionala körtlar	2 (0,5%)	4 (0,9%)
Både bröst och körtlar	17 (4,1%)	12 (2,8%)

Tabell 1. Få återfall oavsett axillutrymning eller enbart sentinel node

RESULTAT FEMÄRSÖVERLEVAD I RELATION TILL SN OCH BM-STATUS (ASCOG Z0010-STUDIEN)

Sentinel node sedvanlig histologi	
Positiv	92,8 (91,3-94,3)
Negativ	95,6 (95-96,3) pvärde 0,0002
Sentinel node ICH	
Positiv	95,1 (95,1 (92,7-97,5)
Negativ	95,8 (95-96,5) pvärde 0,53
Benmärg ICH	
Positiv	90,2 (84,6-96,2)
Negativ	95,1 (94,3-95,8) pvärde 0,015

Tabell 2. Förekomsten av ICH-positiv sentinel node verkar inte påverka dödligheten, men benmärgsmetastaser har stark inverkan på OS.

bara SN 83,9 procent). Överlevnad (OS) skilde sig inte heller (axillutrymda 91,8 procent; bara SN 92,5 procent). Det var bara hög ålder, ER-negativitet och avsaknad av adjuvant terapi som påverkade prognosen negativt, således inte operation.

R Cote, University of Miami, USA (abstrakt 504) visade att förekomsten av immunohistokemipositiv sentinel node (ICH-positiv SN) inte verkar påverka dödligheten (OS) men att benmärgsmetastaser (BM) har stark inverkan på OS. I studien ACOSOG Z0010 ingick 5 539

kvinnor som opererats för bröstcancer med bröstbevarande kirurgi och SN. Alla genomgick cristabiopsi. På alla negativa SN-körtlarna och benmärgsbiopsierna gjordes ICH men dessa resultat rapporterades inte till behandlande läkare och ändrade alltså inte behandlingen av patienten. ICH-positiv SN hittades hos 10,5 procent och ICH-positiva benmärgsmetastaser hos tre procent av patienterna (tabell 2).

Författaren rekommenderade att man skall avstå från immunohistokemi på negativ sentinal node, något som kan komma att få avsevärd klinisk betydelse om man efterlever detta råd. Många kvinnor genomgår i dag axillutrymning efter ICH-positiv SN, vilket orsakar risk för morbiditet och genererar ökad kostnad.

ADJUVANT HORMONELL BEHANDLING

- *Kvinnor med högt BMI har inte samma nytta av aromatasbämmare som de som är normalviktiga!*
- *Utbildningsinsats förbättrade inte följsambet!*

I den österrikiska adjuvantstudien ABCSG-12 fann man att "body mass index" (BMI) påverkade effekten av endokrin behandling (abstrakt 523). I studien randomiserades de premenopausala ingående kvinnorna till anastrozol plus goserelin eller tamoxifen plus goserelin. 1 111 (64 procent) av de ingående kvinnorna var normalviktiga och 573 (33 procent) var överviktiga (BMI över 25).

Efter en medianuppföljningstid på fem år uppvisade de överviktiga anastrozolpatienterna signifikant kortare sjukdomsfri överlevnad (DFS) (HR 1,6; 95% CI 1,064–2,14; $p=0,02$) jämfört med normalviktiga anastrozolpatienter. För de tamoxifenbehandlade kvinnorna såg man ingen skillnad beroende på BMI. En trolig förklaring till den reducerade effekten av anastrozol hos de överviktiga är att de har högre nivåer av aromatas.

En besvikelse var resultaten från en studie där 4 923 kvinnor med tidig bröstcancer och adjuvant anastrozolbehandling ingick (abstrakt 523). Kvinnorna randomiserades 1:1 till ett mycket ambitiöst informationsprogram eller sedvanlig uppföljning under första året av hormonbehandlingen. Resultaten visade inte på någon som helst förbättring utan det var drygt 11 procent av kvin-

norna som inte tog sin medicin under det första året efter operation oavsett om de deltagit i programmet eller inte.

Mogna resultat från ABCSG-12 studien presenterades i en poster (abstrakt 533). Tillägget av zoledronsyra två gånger per år i sammanlagt tre år till premenopausala kvinnor med hormonbehandling tamoxifen plus goserelin eller anastrozol plus goserelin gav en sjukdomsfri överlevnad (DFS) som var signifikant bättre, 32 procent minskning (HR=0,68, $p=0,009$) för de som fick zoledronsyra även efter denna uppföljning på 62 månader. Dödligheten minskade med 34 procent, dock inte statistiskt signifikant ($p=0,1$). Författarens konklusion var att zoledronsyra två gånger per år borde vara standard för de premenopausala kvinnorna med tidig bröstcancer.

ADJUVANT STRÅLBEHANDLING

- *Kan man avstå från strålbehandling för de äldre kvinnorna (abstrakt 50)?*

636 kvinnor fyllde 70 år eller mer ingick i denna studie där man randomiserade mellan tamoxifen eller tamoxifen plus radioterapi. Alla hade receptorpositiva lågrisktumörer och hade opererats med bröstbevarande kirurgi. Primärt effektmått var tid till lokalt återfall. Tillägget av radioterapi förlängde tiden till återfall signifikant ($p=0,015$). Man fann 9 procent lokala återfall i tamoxifengruppen jämfört med 2 procent i den strålade. Medianuppföljningen var drygt tio år. Ingen signifikant skillnad registrerades avseende totalöverlevnad. Vid uppföljningen hade 43 procent av kvinnorna avlidit men endast 7 procent av bröstcancer.

Studien visade sammanfattningsvis att det kan vara rimligt att avstå från strålbehandling till denna grupp.

Michael Baum, University College of London (abstrakt 517) redogjorde för en studie med 2 232 kvinnor med tidig bröstcancer och alla opererade med bröstbevarande kirurgi. Kvinnorna randomiserades till extern eller intraoperativ strålbehandling. Medianuppföljningen var 24 månader, en del kvinnor hade följts i tio år. Antalet lokala återfall var likvärdigt och lågt i grupperna, 0,31 procent (intraoperativ) och 0,29 procent (extern). Hudkomplikationer var signifikant färre med intraoperativ strålbe-

handling. Längre uppföljning behövs men resultaten är lovande!

KEMOTERAPI OCH ANTIKROPPAR

Ett stort intresse finns kring metoder att säkert hitta de kvinnor med så kallad medelhög risk för återfall som inte är berättigade av kemoterapi. Stora vinster, både för den bröstcanceropererade kvinnan och ur samhällsekonomisk synpunkt, finns att hämta om man minskar den överbehandling som i dag sker av denna grupp. I USA används 21-gensanalysen Oncotype DX i detta syfte.

I en retrospektiv analys (abstrakt 509) av ATAC och NSABP B 14-studierna jämfördes Oncotype DX med sedvanlig patologisk riskbedömning (grad, proliferation med mera). De ingående patienterna fick aldrig kemoterapi, Oncotype DX testades på 614 kvinnor i B14-studien och 1 088 ATAC-patienter. Man fann då att om kombinationen sedvanlig patologi och Oncotype DX användes kunde man klassa ner 30 procent av de så kallade medelrisktumörerna till lågrisktumörer, det vill säga till en grupp där man med god säkerhet kan avstå från adjuvant kemoterapi.

NEOADJUVANT BEHANDLING

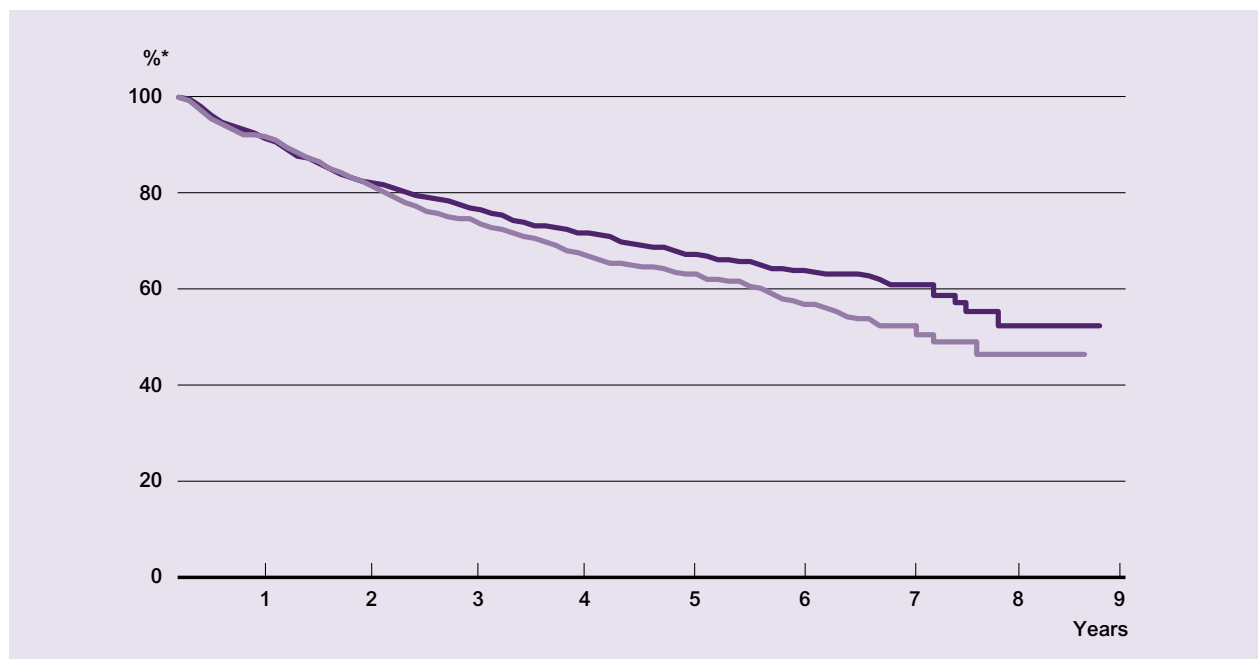
- *Hur långt har man kommit med att prediktera behandlingseffekt av neoadjuvant behandling?*
- *Ger bättre respons, bättre överlevnad?*

Dessa frågor diskuterades i några olika presentationer.

E Alba, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Malaga (abstrakt 500) presenterade GEICAM-studien 2006-03 där man randomiserat kvinnor med luminal bröstcancer till hormonell behandling eller kemoterapi. Luminal subtyp är alltid ER-positiv och oftast PR-positiv. Luminal A kan troligen skiljas från Luminal B med KI67. 95 kvinnor randomiserades till antingen EC gånger 4 följt av docetaxel gånger 4 eller till exemestan. Även de premenopausala kvinnorna fick exemestan men med goserelintillägg.

Svaren var sammantaget fler i kemoarmen. Tumörer med KI67 under 10 procent svarade dock likvärdigt på hormon- och kemoterapi (gällde enbart postmenopausala kvinnor). Tumörer

PFS HOS PATIENTER MED P53-MUTATION



Figur 2. Progressionsfri överlevnad (PFS) för de olika kemoarmarna hos patienter med P53-mutation. Källa: H R Bonnefoi et al. JCO 28, 2010.

med KI67 över 10 procent svarade bättre på kemoterapi (tabell 3).

Gunter von Minckwitz, Helioskliniken, Berlin, Tyskland, presenterade en metaanalys av de tyska neoadjuvanta bröstcancerstudierna (abstrakt 501). Metaanalysen rörde fem GEPARDO- och tre AGO-studier med olika design och sammanlagt var 6 625 kvinnor inkluderade. En mer sofistikerad statistisk metod användes och i den slutgiltiga analysen ingick 3 332 kvinnor.

Komplett patologisk remission (pCR) ökade med fler cykler av kemoterapi, med högre doser antracykliner, med högre doser taxaner och med användningen av capecitabin. Trastuzumab till de med HER2-positiv tumör ökade chansen för pCR med 3,2 gånger ($p < 0,001$). Hormonreceptorpositiva tumörer behövde längre tids behandling för att uppnå pCR än de negativa.

Den så kallade P53-studien där många svenska kvinnor är med presenterades äntligen. Förväntningen var att P53-muterade tumörer skulle svara bättre på taxaner. Herve Bonnefoi, Geneva University Hospital, Genève, Schweiz, (abstrakt 503) redogjorde för denna stora fas III-prövning där kvinnor med stora tumörer randomiserats till en taxanbaserad behandling eller till en antracyklinbase-

SVARSFREKVENSER (GEICAM-STUDIEN 2006-03)

	Kemoterapi n=46	Hormonerapi n=45	p-värde
Ki 67 <10%	19	19	
Response rate	12 (63%)	11(58%)	0,7
Ki 67 >10%	27	26	
Response rate	18(67%)	11(42%)	0,07

Tabell 3. Olika respons på hormon- och kemoterapi visades vara beroende av KI67-nivå.

rad sådan. På samtliga patienter togs biopsier för central P53-analys.

1 856 kvinnor inkluderades, så många som 386 (21 procent) kunde inte utvärderas varav 292 på grund av undermåliga biopsier. P53-mutation föll inte oväntat ut som en prognostisk faktor, däremot inte som en prediktiv faktor för val av kemoterapi (figur 2).

METASTASER BRÖST – HORMONELL

• *Biopsen alltid första metastaserna och fråga efter ER, PR och HER2!*

E Amir, Princess Margaret Hospital, Toronto, Kanada (abstrakt 1007) redogjorde för en undersökning där 258 kvinnor med återfall biopsierats – både fjärrmetastaser och lokoregionalt återfall. Man tittade på ER, PR och HER2 och jämförde med primärtumören. Det förelåg

en avvikelse från primärtumören i 13 procent (ER), 28 procent (PR) respektive 5 procent (HER2). Det var både förlust och tillkomst av receptor avseende HER2 och ER-receptorn, men för PR var det fler som förlorat receptorpositivitet. Alla tumörer som var trippelnegativa från början förblev så. Biopsisvarerna resulterade i ändring av behandling för 15,9 procent av patienterna.

En liknande studie presenterades av Eva Karlsson, institutionen för onkologipatologi, Karolinska institutet, Stockholm (abstrakt 1009). Man gick igenom ett material från Stockholm med kvinnor som fått återfall mellan åren 1997–2000. På 486 av dessa fanns ER och på 456 fanns PR från primärtumör och från en eller fler metastaser. 27 procent av de som var primärt ER-positiva blev negativa i metastaserna och 8 procent änd-

rade från negativt till positivt. PR ändrades från positivt till negativt i 38 procent och från negativt till positivt i 5 procent. Överlevnaden var betydligt sämre för de som fick ER-negativt återfall ($p < 0,0001$).

Liknande resultat fann också M A Locatelli, European Institute of Oncology, Milano, Italien (abstrakt 1008). Man hade här biopsierat leverbiopsier och fann förutom ändring i hormonreceptorstatus att HER2-status ändrade sig hos 22 patienter av 167 – sex av 116 initialt negativa blev i leverbiopsin HER2-positiva och 16 av 51 initialt positiva ändrades till HER2-negativa.

I en "education session" redogjorde Jonas Bergh, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm, för möjliga orsaker till diskrepanserna. En del kan förklaras av metodproblem åtminstone när det gäller ER och HER2. För PR-förändringarna har man ingen riktigt godtagbar förklaring. Det finns också en annan viktig aspekt på biopsier av metastaser, en del misstänkta metastaser är benigna lesioner och ett absolut oeftergivligt krav är att solitära metastaser måste biopsieras innan man startar behandling för misstänkt metastaserad sjukdom.

METASTASER BRÖST – KEMOTERAPI

- *Liposomalt doxorubicin (Caelyx) är ett gott alternativ för första linjens kemoterapi vid spridd bröstcancer.*
- *Fortsätt med palliativ kemoterapi fram till progress!*
- *Erbulinmesylat är en lovande ny drog!*

PELICAN-studien presenterades på mötet (abstrakt 1022). 210 patienter med spridd bröstcancer randomiserades till antingen capecitabin (CAP) 1 250 mg/kvm gånger två eller pegylerat liposomalt doxorubicin (PLD) 50 mg/kvm fyra veckors intervall. De var tidigare obehandlade för spridd sjukdom.

Resultaten visade att behandlingarna gav samma effekt, svarsfrekvens 24 procent (PLD) 26 procent (CAP). Tid till progression var 6,2 (PLD) respektive 7,1 månader (CAP). De som hade fått antacykliner tidigare svarade bättre på PLD jämfört med CAP vilket var förvånande.

Biverkningar var signifikant fler i CAP-gruppen. I en genomgång av elva

randomiserade cytostatikastudier som inkluderade 2 620 patienter med spridd bröstcancer, första linjens behandling, fann man att kemoterapi som fortsatte till progress av sjukdom gav signifikant bättre progressionsfri överlevnad och en marginell förbättring av allmän överlevnad (abstrakt 1023).

Ett ökande intresse för perorala behandlingar har lett till en studie där capecitabin (CAPE) och cyklofosfamid (CPA) dagligen kombinerats vid behandling av spridd bröstcancer (abstrakt 1006). Rationen för kombinationen är att capecitabin konverteras till 5Fu i tumörcellerna via enzymet tymidininfosforylas (TF). CPA ökar mängden TF. En metronomisk regim som denna antas minska angiogenes. Man inkluderade 116 patienter i studien, toxiciteten var låg.

Resultaten visade inte på förväntat respons på 44 procent men resultaten var likvärdiga med behandling med enbart CAPE och CAPE i kombination med bevacizumab eller sorafenib. Med tanke på cyklofosfamids låga kostnad och få biverkningar är det av intresse att tänka sig den här regimen i kommande randomiserade studier.

I EMBRACE, en fas III-prövning för kvinnor med spridd bröstcancer, testas ett nytt cytostatikum, erbulinmesylat (E) (abstrakt 1004). E liknar taxaner i sitt sätt att påverka mikrotubuli. De ingående 762 kvinnorna hade fått mellan två och fem tidigare regimer för sin sjukdom. Alla hade fått antracyklin och taxanbehandling. Randomisering gjordes så att dubbelt så många kvinnor fick studiens medel och de som inte fick detta fick behandling enligt läkarens val.

Medianöverlevnad (OS) var 13,1 månader för de som fått E och 10,7 månader för de som fick annan behandling ($p = 0,04$, HR 0,81, CI 0,66–0,99). Progressionsfri överlevnad (PFS) var 3,7 månader för E och 2,3 för de övriga ($p = 0,09$, HR 0,85, CI 0,7–1,03). 12 procent av patienterna som fick E hade grad 3–4 biverkningar och motsvarande siffra för de övriga var 7 procent. Erbulinmesylat förefaller ha tillräckligt stor effekt för att det skall löna sig att gå vidare med preparatet i nya studier.

Theo Foukakis, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm (abstrakt 1058) presenterade en genomgång av 5 463 kvinnor med spridd bröstcancer diag-

nostiserade under åren 1979–2004. Glädjande var att prognosen med tiden signifikant förbättrats för kvinnor under 60 år. Särskilt efter år 2000 kan man se en påtaglig förlängning av sjukdomstiden.

BRÖSTCANCER, MÅLRIKTAD TERAPI

- *Everolimus ger tumörminskning hos kvinnor med trastuzumabresistenta tumörer.*
- *TMD1 är lovande i kombination med pertuzumab.*
- *Undvik taxaner till BRCA i muterade kvinnor.*
- *Förhoppningen om PARP-inhibitor-effekt på trippelnegativ bröstcancer delvis grusad.*
- *Sunitinib ger ingen tilläggs effekt till docetaxel eller capecitabin.*
- *Bevacizumab ger förlängd tid till progression även i andra linjens behandling.*

En stimulerande presentation av ett urval av 20 posterabstrakter ingav förhoppningar om bättre möjligheter att behandla spridd bröstcancer. Flera abstrakter berörde HER2-positiv bröstcancer som behandlats med trastuzumab till progress. Man vet att m-TOR-aktivering kan inducera trastuzumabresistens. Everolimus (Afinitor) är en m-TOR-hämmare som kan häva denna resistens och som verkar synergistiskt med paklitaxel.

I en studie kombinerades everolimus med trastuzumab (P H Morrow (abstrakt 1014) och i en annan studie kombinerades everolimus med både trastuzumab och paklitaxel (abstrakt 1013). I bägge studierna fann man klar klinisk effekt och acceptabel toxicitet (figur 3). TDM1 (trastuzumab-cytostatikakonjugat) har tidigare visat sig ha effekt vid trastuzumabresistent bröstcancer. I en fas I/II-studie med 44 kvinnor med trastuzumabresistent sjukdom kombinerades TDM1 med pertuzumab (antikropp som förhindrar HER2-dimerisering) (abstrakt 1012). Toxiciteten var tolerabel, ingen patient bröt behandlingen på grund av toxicitet.

Svarssiffror är ännu inte kompletta men man har registrerat flera partiella svar. PTEN och P13-kinas har troligen en roll i trastuzumabresistens. Kanske kommande studier med substanser som everolimus och TMD1 borde göras hos

de med dysfunktionellt PTEN/P13K – viktigt att ta detta i beaktande i kommande studier!

Frågan om BRCA-muterade kvinnor med bröstcancer skall behandlas med taxaner diskuterades i en poster (abstrakt 1020). Det var en fallkontrollstudie med 35 BRCA1-kvinnor, 13 BRCA2-kvinnor och 95 kvinnor med sporadisk bröstcancer. Responsen för taxaner var varierande, 23 procent (BRCA1), 84 procent (BRCA2) och 36 procent för de sporadiska tumörerna.

Även om det inte var så många patienter är det talande siffror, som stöttar tidigare hypoteser om att man inte skall ge taxaner i första hand till BRCA1-muterade kvinnor.

Stort intresse finns för de olika PARP-hämmarna som testas i olika prövningar. Olaparib (AZD228) kombinerades med paklitaxel i en fas I/II-studie (abstrakt 1018) på patienter med trippelnegativ spridd sjukdom. Svarkvoten var 33–40 procent, inga kompletta svar iaktogs. Behandlingen var relativt toxisk, man var tvungen att införa ett tillägg och tillåta GCSF på grund av neutropeni som medförde behandlingsuppehåll. Progressionsfri överlevnad var drygt fem månader.

Veliparib (ABT-888) har visat synergi med temozolomid i prekliniska modeller. I en fas II-studie kombinerades dessa droger (abstrakt 1019). 41 kvinnor med spridd bröstcancer ingick. ORR var endast 7 procent men om man selekterade de BRCA1-muterade som ingick blev ORR 38 procent. Även om det var en liten studie är det svårt att tro att veliparib kan bli till nytta för annat än de BRCA-muterade kvinnorna.

Uppdatering av RIBBON-II (abstrakt 1021) befäste tidigare resultat. Tillägg av bevacizumab vid andra linjens behandling av HER2-negativ spridd bröstcancer är av klinisk nytta. I studien ingår 684 patienter som behandlats med olika typer av cytostatika. Tillägget av bevacizumab förlängde progressionsfri överlevnad från 5,1 månader till 7,2 månader (HR 0,78, $p = 0,0072$). Ingen skillnad i allmän överlevnad iaktogs.

Problemet med bevacizumab är att behandlingen inte är målriktad – man vet inte exakt vilka patienter som har verklig nytta av substansen. En metaanalys av tre olika bevacizumab-prövningar, E2100, AVADO och RIBBON-1, har gjorts för att bedöma PFS och OS för olika kemoterapikombinationer (taxan,

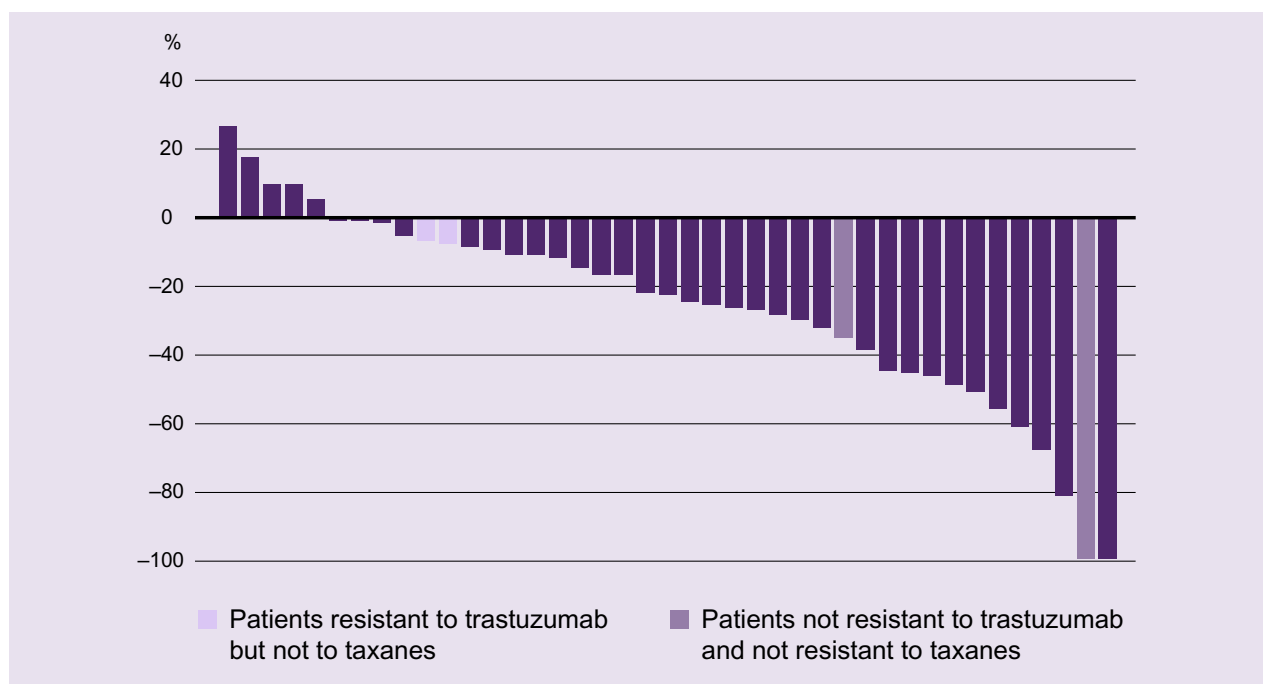
antracyklin och kapecitabinbaserat) med bevacizumab.

Sammanlagt var 2 447 patienter inkluderade i metaanalysen. I medel förbättrades progressionsfri överlevnad med drygt två månader (abstrakt 1005). Tillägget av sunitinib bidrog endast med biverkningar. I en fas III-prövning för spridd HER2-negativ bröstcancer, första linjens behandling, randomiserades 593 kvinnor till antingen docetaxel (100 mg/kvm) eller docetaxel (75 mg/kvm) plus sunitinib 37,5 mg dagligen (abstrakt 1010).

Progressionsfri överlevnad för docetaxel enbart var 8,3 månader och för kombinationen 8,6 månader. Liknande resultat fann man i en studie med liknande design fast med capecitabin. I denna randomiserade studie ingick 442 patienter där hälften fick capecitabin enbart och hälften med tillägg sunitinib. Median progressionsfri överlevnad (PFS) var 5,5 månader för kombinationen och 5,9 månader för enbart capecitabin. Fler av dem som fick kombinationen avbröt på grund av biverkningar (abstrakt 1011).

Dessa negativa studier blir mitt slut på denna ASCO-rapport från år 2010.

EVEROLIMUS GER TUMÖRMINSKNING



Figur 3. Water fall plot som visar påtaglig minskning av tumörbörda hos patienter med trastuzumabresistent tumör som fått everolimus, trastuzumab och paklitaxel. Källa: F Dalenc et al. JCO 28, 2010.



Susan Pfeifer

Nya trender inom barnonkologin

Cancer svarar för den högsta dödligheten hos barn 1–15 år. Cirka 300 barn insjuknar i cancer i Sverige varje år och en av 800 vuxna har haft cancer som barn. Cancer hos barn består av cirka en tredjedel leukemier, en tredjedel hjärntumörer och en tredjedel övriga solida tumörer. Akut lymfatisk leukemi är den vanligaste leukemin (85 procent) hos barn, AML är ovanligare (15 procent).

Tumörer hos barn är huvudsakligen embryonala och biologin skiljer sig från de vuxnas. Hjärntumörer utgör en stor andel av pediatrika maligniteter, och senaste forskningsresultat har visat att hjärntumörer hos barn uppkommer på grund av rubbningar i gener som styr hjärnans normala utveckling i barneåren. Av solida tumörer dominerar lymfom, neuroblastom, Wilms tumör – den vanligaste njurtumören hos barn, mjukdelssarkom och skelettumörer.

Under de senaste femtio åren har utvecklingen av behandlingen för cancer hos barn medfört en dramatisk förbättring av överlevnaden med hjälp av multimodal behandling som innefattar kemo-terapi, operation och strålning. En förutsättning för förbättringen av behandlingsresultaten har varit etableringen av kooperativa nätverk, som resulterat i evidensbaserade behandlingsprotokoll. Sharon Murphy framhöll på "pediatric oncology award" lecture att det framgångsrika arbetssättet med kooperativa nätverk inom barnonkologin borde inkorporeras effektivare i vuxenonkologin.

I dag överlever cirka 80 procent av alla barn med cancer. De senaste tio åren har vi bevittnat en stagnation i överlev-

naden och den traditionella cancerbehandlingen för barn medför ett högt pris: överlevare av barncancer har påtagliga seneffekter i form av organotoxicitet och sekundära maligniteter. Nya behandlingar med målriktade terapier och förbättrade strålmodaliteter behövs, vilket var fokus inom barnonkologin på årets ASCO-möte.

KAN NK-CELLER ERSÄTTA HSCT?

I dag används cellulära terapier inom barnonkologin i form av allogen stamcellstransplantation (HSCT) och donor lymfocyt-infusioner för terapieresenta och för återfall av AML och ALL. Hög-doskemoterapi med autolog stamcellsräddning är standardbehandling för högrisk neuroblastom, och provas även för en del andra refraktära/högrisk solida tumörer och i vissa fall CNS-tumörer.

På ASCO-mötet presenterade Leung et al i en "educational session" nya rön om användning av NK-celler (natural killer) i stället för donor T-lymfocyter i transplant- och nontransplantscenariot. NK-celler har den stora fördelen att de är cytotoxiska mot cancerceller men ger ingen graft versus host disease (GVHD).



De polymorfiska killer immunoglobulin-receptorerna (KIR) kontrollerar NK-cellsfunktioner och har visat sig vara lika viktiga som HLA i samband med HSCT. Cellulär engraftment och immunrekonstitution med NK-celler sker mycket snabbare än med T-celler vilket påverkar både patientöverlevnad och HSCT-resultaten. Det har visats att hög donator NK-cellchimerism tidigt efter transplantation är korrelerad till låg återfallsrisk, då tidig hög donator T-cellschimerism däremot korrelerar med akut GVHD. Leung anser att behandling med NK-cellsterapi i framtiden kan bli ett alternativ för donator HSCT i samband med högrisk leukemi.

TUMÖRVACCINER VID BARNCANCER

Vaccinbaserad immunterapi är en unik och lovande form av cancerbehandling som även prövats inom barnonkologin de senaste åren. Terapeutiska cancertvacciner kan ändra den tumörsakade immunresponsen hos patienten, antitumörresponsen är mycket tumorspecifik, har minimala biverkningar och resulterar i ett "immunologiskt minne" med bestående antitumoral effekt även utan fortsatt behandling.

Tumörvacciner har prövats framför allt för barn med höggradiga gliom/glioblastom i motsats till för vuxna ovanliga tumörformer med nästan lika dålig prognos och med enbart 5–20 procent överlevnad. Både dendritiska cellvacciner och cytokinaktiverade tumörcells-vacciner har i bästa fall resulterat i några månaders förlängd överlevnad för dessa barn.

På ASCO-mötet diskuterade Emens et al i en "educational session" orsakerna till varför de kliniska svaren, som exempelvis de immunologiska, varit så varierande i samband med vaccinbaserad immunterapi. Det har visats att cancertvacciner kan ha en dold immunologisk aktivitet som kan potentiera eller inhibera vaccinaktivitet.

Likaså har det visat sig att faktorer hos värden, som stromat och inflammatoriska celler, och lösliga faktorer utsöndrade från tumörceller, kan påverka tumörprogression och metastasering. Med anledning av det sistnämnda kommer tumörvacciner som singelterapi sannolikt inte att fungera kliniskt. Ökad kunskap krävs om de signalsystem som kontrol-

lerar T-cellsaktivitet, och om interaktioner mellan tumörvacciner och de läkemedel som används i cancerbehandling.

Kliniska studier med cytostatika, monoklonala antikroppar och målriktade läkemedel kombinerade med tumörvacciner pågår hos vuxna, men är ännu inte prövade hos barn. Enligt Emens kommer den ökade kunskapen om immunsystemets funktion i tumörhämning att leda till en revolution i cancerbehandling. Med anledning av de minimala biverkningar och den långa behandlingseffekten kan tumörvacciner betraktas som den ideala behandlingen för barn med cancer i framtiden.

MÅLRIKTAD BEHANDLING

Terapiresistenta progredierande solida tumörer utgör ett stort problem i klinisk barnonkologi, särskilt när tumörerna är inoperabla, till exempel på grund av olämplig lokalisering eller metastasering. Prognosen är då ofta dystert. Målriktade terapier mot olika signalsystem som reglerar cellproliferation, apoptos och DNA mismatch repair-systemet har prövats i experimentella studier och inom vuxenonkologin, och börjar nu användas kliniskt inom barnonkologin.

Flera fas I-studier diskuterades både i abstrakter och poster. Merchant et al (abstrakt 9500) presenterade studier på hämning av TRAIL-signalsystemet med lexatumumab, en human antikropp mot TR2. 24 barn med bland annat hepatoblastom, inoperabla osteosarkom och progressiva Ewings sarkom behandlades med lexatumumab i dosen 3–10 mg/kg var fjortonde dag. God tolerans och en avsevärd tumörminskning och stabilisering av sjukdomen kunde noteras. Preliminära data talar för att lexatumumab kan fungera som en radiosensibiliserare.

Hämning av Notch anses ha en roll i regleringen av stamcellsproliferation och differentiering vid hjärntumörer. Detta studerades med en oral gammasekretas-hämmare, M0752 (Fouladi; abstrakt 9502), som resulterat i lovande terapeutiska svar i höggradiga gliom hos vuxna, och som nu prövades på 23 barn i dosen 200–260 mg under tre dagar per vecka. De tolererades väl hos tidigare tungt behandlade barn med terapiresistenta CNS-tumörer.

Studier på PBT25, en oral hämmare av Hedgehogsignalsystemet, presen-

terades av Gajjar et al (abstrakt CRA 95601), som behandlade 13 barn med medulloblastom efter återfall med dosen 85–170 mg/kvm under totalt 55–391 dagar. Biverkningarna var främst transaminasstegring och behandlingen konstaterades säker, dock uttrycktes viss oro för prematur avstängning av tillväxtzoner i skelettet hos växande barn.

Trots att koncentrationerna i spinalvätskan visade sig vara låga har man stora förhoppningar om en behandlingseffekt, varför en fas II-studie planeras på terapiresistenta medulloblastom som delats in i subgrupper på grundval av de signalsystem som är aktiverade i tumörerna (wnt, shh, notch). Resultat av flera ytterligare studier med till exempel let-aurtinib, en potent tyrosinkinashämmare, prövad på terapiresistenta neuroblastom (abstrakt 9532), den orala hämmaren MLN8237 av aurora kinase (abstrakt 8237), COG-studien på aflibercept (abstrakt 9530) och ridaforolimus, en mTOR-hämmare (abstrakt 9531, multicenterstudie), kunde visa god tolerans hos tungt behandlade terapiresistenta patienter med olika solida tumörer hos barn.

Behandling med oral everolimus i dosen 3 mg/kvm dagligen (abstrakt 2004) av patienter över tre år med tuberös skleros och subependymala jättesvampcellastrocytom, ledde till oväntat fina resultat med mer än 30 procent tumörreduktion hos 78 procent av patienterna.

MONOKLONALA ANTIKROPPAR

Monoklonala antikroppar är på fram-marsch i behandlingen av Non Hodgkin-lymfom (NHL).

Pediatrisk NHL har en god prognos på 60–100 procent, beroende på histologin, tumörmassans storlek, cytogenetik och molekyllär genetik. Barn och tonåringar som får ett återfall har däremot en överlevnad på enbart 10–30 procent.

Terapi med monoklonala antikroppar för NHL diskuterades av Cairo och Goldman i "educational session" vid årets ASCO. Monoklonala antikroppar kan användas enskilt eller konjugerade till immunotoxiner, radionukleotider och/eller läkemedelskonjugat. Monoklonala antikroppar har länge använts inom vuxenonkologin, men först under senare åren prövats inom barnonkologin. Flera studier visar nu att monoklonala anti-

kroppar är effektiva mot B-lymfom hos barn.

Studier av den monoklonala anti-CD20-antikroppen rituximab (CD20 uttrycks i minst 98 procent av alla pediatrika B-lymfom) har visat klar behandlingseffekt i mogna B-lymfom hos barn. Studier pågår med epratuzumab, en monoklonal antikropp mot CD22 uttryckt i 95 procent av Burkitt lymfom (BL) och diffust storcelligt lymfom (DLBCL), samt brentuximab vedotin, en antikropp mot CD30 uttryckt i 95 procent av pediatrika ALCL (anaplastic large cell lymfoma). Alentuzumab, en antikropp mot CD52 uttryckt på såväl normala T-, B- som NK-celler, samt maligna lymfom och leukemier, kan också komma att användas i behandling av B-cellslymfom (figur 1 och 2).

HODGKINS LYMFOM OCH TERAPISVAR

En stor fråga i behandling av Hodgkins lymfom (HL) hos barn är frågan om terapi och frågan om strålbehandling eller inte. Hodgkins lymfom hos barn har en av de allra bästa överlevnadsprocenten av alla maligniteter. Tyvärr leder behandlingen hos barn, främst strålbehandling mot stora lymfom-engagerade lymfkörtelområden, till en hög förekomst av sekundära maligniteter senare i livet.

Stora retrospektiva studier (abstrakter 9512–14, 9519–20) presenterade på ASCO i år visade i en studie av 14 358

överlevare av barncancer en ökad kumulativ incidens av ett flertal sekundära och följande maligniteter 15 år efter diagnos.

Den totala risken för sekundära tumörer var 7–20 procent tio år efter behandling för HL och risken ökade successivt. De vanligaste sekundära maligniteter var tyreoida, bröstcancer och icke-melanotisk hudcancer. Med anledning av den höga incidensen av sekundära maligniteter och kardiotoxicitet som följd av strålbehandling mot mediastinum pågår flera studier med målsättning att reducera fälten av strålbehandling utan att förlora behandlingsvinster.

Historiskt har strålfälten från 1978 successivt minskat från total nodal strålning och innefattar i dag enbart lokalbehandling mot det primärt engagerade tumörområdet. Studier på bedömning av funktionell tumöraktivitet med PET kan framöver komma att minska strålfälten till enbart områden av kvarvarande aktiv tumör.

Tumörbiologin i HL är svår att studera eftersom de maligna Reed Sternbergcellerna (RS) förekommer i låga antal mellan normala celler. Ursprunget till RS-cellerna i HL är oklart, och deras biologi ännu till stor del okänd. RS-cellerna har icke fungerande immunoglobulingener utan normal B-cellsfenotyp, och uppvisar i stället en proliferativ och antiapoptotisk fenotyp. Aktivering av Nf kappaB i RS-celler resulterar i en

kraftig inflammatorisk reaktion. Olika patienter uppvisar olika aberrationer. Hämmning av Nf kappaB har utnyttjats med monoklonala anti-CD30-antikroppar, kemoterapi och bortezomib (AHOD-521) i terapiresistent HL.

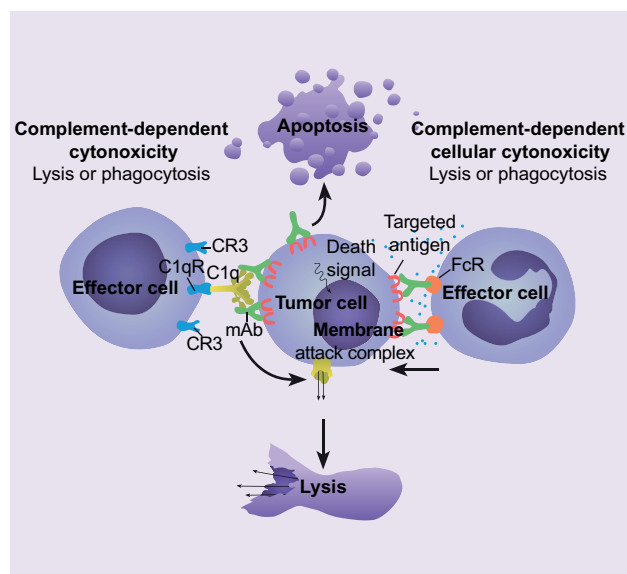
AKUT LYMFATISK LEUKEMI (ALL)

Cytogenetiska studier av pediatrik ALL har visat att vissa subtyper är kopplade till en bra prognos, andra till en dålig överlevnad. Mullighan et al ("educational session") presenterade nya resultat av genanalyser med så kallade "genome wide sequencing". Över 50 återkommande genetiska förändringar identifierades, i främst enskilda gener: gener involverade i lymfoid differentiering och signalreglering, transkriptionsfaktorer involverade i B-cellsdifferentiering, tumörsuppressorer, receptorer för läkemedel med mera.

Många nya genförändringar inklusive tre nya högriskmarkörer i ALL identifierades. Nämnas kan JAK-mutationer och IKZF12 (Ikaros), en stark prognostisk markör i en tredjedel av högrisk ALL. En ny subtyp av BCR/ABL1-lik högrisk ALL kunde identifieras. Många identifierade genförändringar (till exempel PZRY8-CRLF2 fusionsgenen i högrisk ALL) visar sig ha nya kinasförändringar med en störning i lymfoid utveckling som resultat.

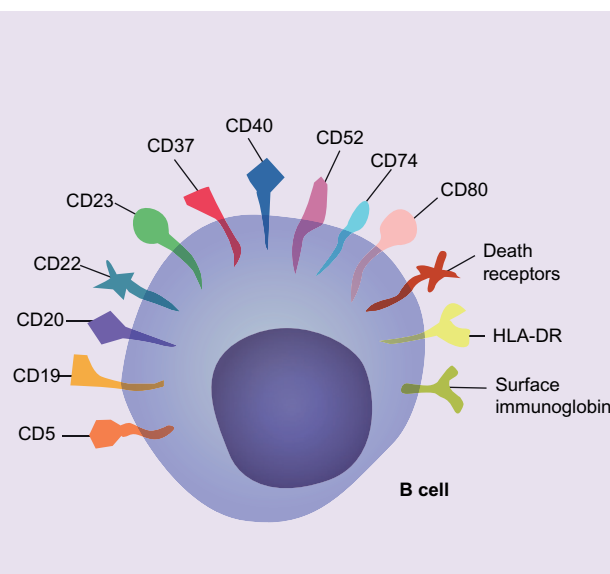
Studien visar kraften hos de nya genetiska analysmetoderna. SNP-analyser

FÖRMODAD VERKNINGSMEKANISM



Figur 1. Källa: Cairo och Goldman, educational session, ASCO 2010

MONOKLONALA ANTIKROPPAR I B-LYMFOM



Figur 2. Källa: Cairo och Goldman, educational session, ASCO 2010

av genpolymorfismer för läkemedelsresistens och toxicitet kan i framtiden hjälpa individuell modifiering av terapin för pediatrika ALL-patienter.

En lång diskussion fördes också om hur man kan förbättra ALL-behandling och optimera CNS-riktad terapi. Svårbehandlad pediatrik ALL innefattar tidig prekursor T-ALL, CNS leukemi, Philadelphiapositiv (9;22, BCR/ABL1) ALL, patienter med minimal kvarvarande sjukdom (MRD minimal residual disease) och barn över tio år.

Infant ALL (barn under ett år) utgör en särskild svår grupp med enbart 30–40 procent överlevnad även då benmärgstransplantation används. Imatinib, hämmaren av BCR/ABL1-tyrosinkinas och efterföljaren dasatinib, en kombinerad hämmare av BCR/ABL1- och src-kinaser, har förbättrat behandlingsresultaten av den prognostiskt extremt ogynnsamma Philadelphiapositiv ALL.

Nilotinib presenterades av Novartis som kommande ersättare av imatinib med mindre biverkningar. Lestaurtinib, en f1t3-hämmare, kan bli lovande i infant ALL (och AML) med f1tr3-mutationer/rearrangemang. Optimering av CNS-behandling tidigt under ALL-terapi samt ökad asparaginase har lett till förbättrade behandlingsresultat av ALL.

Leukemi orsakar fortfarande 34 procent av cancerrelaterade dödsfall hos barn och tonåringar. Äldre tonåringar och unga vuxna är de mest svårbehandlade. Trots detta är behandlingsresultaten avsevärt bättre än hos vuxna, där en överlevnad av enbart cirka 46 procent nås för ALL-patienter. Med anledning av de överlägsna behandlingsresultaten med pediatrika ALL-protokoll, har man börjat behandla unga vuxna ALL-patienter med pediatrika protokoll och kunnat nå en överlevnad på upptill 77 procent. Avsevärd toxicitet noterades med stigande ålder.

CNS-TUMÖRER HOS BARN

Hjärntumörer hos barn är den mest svårbehandlade patientgruppen på grund av tumörernas lokalisering och de senefeffekter som både tumörskadan mot hjärnan och dess behandling medför. I dag överlever cirka 70 procent av alla barn med hjärntumör, men med tanke på att cirka 40 procent av alla pediatrika hjärntu-

mörer är lågradiga astrocytom, är behandlingsresultaten för de högradiga maligna tumörerna (medulloblastom, supratentoriell PNET, ependymom med mera) betydligt sämre.

Behandlingen för tumörer med metastaseringsstendens i CNS innefattar oftast CNS-strålning, som för barn medför svåra senefeffekter i form av intellektuella/kognitiva och endokrina störningar, som hypotyreo, tillväxthormonbrist/rubbingar av tillväxt och nedsatt fertilitet.

Wright et al presenterade i en "educational session" en genomgång av be-

"Vi är på väg in i en ny era där målriktade terapier och immunterapier sannolikt kommer att revolutionera barnonkologin."

handlingsförsök med högdos kemoterapi (HDCT) och autolog stamcellsräddning (PSCR) som försök att undvika eller senarelägga strålbehandling för små barn med högrisk maligna CNS-tumörer och för äldre barn med terapiresistenta tumörer/återfall.

De så kallade "head start"-protokollen har visat avsevärd toxicitet med ökad behandlingsrelaterad mortalitet. Viss förbättring av överlevnaden för medulloblastom och supratentoriell PNET men inte ependymom kunde påvisas. Rollen av HDCT med PSCR i behandling av högrisk hjärntumörer är fortfarande kontroversiell.

Protonterapi som alternativ till fotonterapi för barn med hjärntumörer diskuterades på årets ASCO i en fas II-studie av Yock et al (abstrakt CRA 9507). Fördelen med protonstrålning är mindre påverkan på normal vävnad och ett skarpt strålavslut, vilket kan bespara cochlea/hörseln, synnerv och hypotalamus.

I studien på 60 medulloblastompatienter kunde man nå en överlevnad på 90 procent vid tre år efter behandling. Denna studie visade minskade neurokognitiva senefeffekter. Studien av Puslifer et al (abstrakt 9508) på 56 patienter med olika hjärntumördiagnoser hos barn som behandlades med protoner mot hela

CNS visade däremot neurokognitiva senefeffekter motsvarande fotonstrålning. Eftersom uppföljningstiderna efter given protonstrålning är korta, är de kliniska fördelarna av protonstrålning fortfarande oklara och noggranna uppföljningar behövs.

En av de största fördelarna med protonstrålning är en sannolik minskning av risken för sekundära maligniteter på grund av mindre påverkan på normala vävnader. Målriktade terapier och tumörvacciner prövas i behandlingen av högrisk hjärntumörer hos barn.

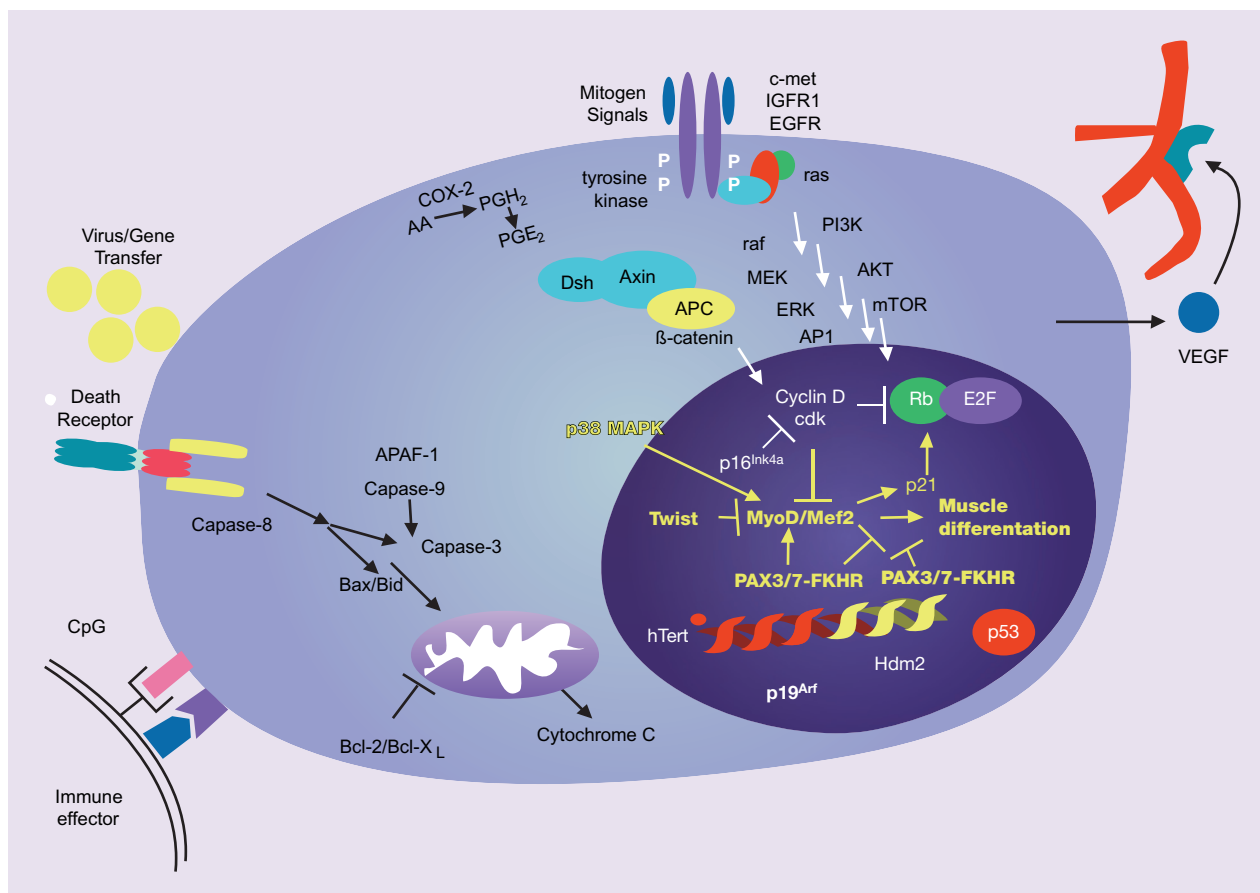
HÖGRISK NEUROBLASTOM

Eliminering av minimal kvarvarande sjukdom (MRD) i högrisk neuroblastom är avgörande för bot. Immunoterapi är ett attraktivt alternativ för kemoterapiresistenta MRD. Kliniska prövningar med tre monoklonala anti-GD2 antikroppar (disialoganglioside uttryckt i neuroblastom och sarkom) efter stamcellstransplantation i kombination med cytokiner och 13-cis-RA har lett till en avsevärd behandlingsvinst, vilket diskuterades av Yu et al i en "educational session".

En förbättrad överlevnad med en 20-procentig minskning av återfall kunde nås och denna behandling är i dag den nya behandlingsstandarden för högrisk neuroblastom. En COG fas III-studie pågår med målet att samla in omfattande toxicitetsdata, samtidigt som nya anti-GD2-antikroppar är under utveckling.

Cohen et al (abstrakt 9517) har studerat genetiska polymorfismer hos neuroblastompatienter, där skillnader i ras och etnicitet påverkade överlevnaden. Cohen, en av de banbrytande neuroblastomforskarna, föreslår nu att riskstratifiering baseras på dessa polymorfismer i tillägg till tidigare kriterier för högrisk neuroblastom såsom ålder, NMyC-amplifiering, alk, tiden till återfall. Betydelsen

SCHEMATISK ILLUSTRATION AV SIGNALSYSTEM I RHABDOMYOSARKOM



Figur 3. Källa: Skapek et al., educational session, ASCO 2010.

av terapisvaret enligt MIBG-analys diskuterades och föreslogs som en faktor i riskstratifiering. Förslag till ytterligare förbättring av neuroblastombehandling med introduktion av målriktad terapi mot alk, NMyC och angiogenes presenterades.

BARNONKOLOGIN I FRAMTIDEN

Överlevnaden i sarkom, framför allt rhabdomyosarkom, har knappt förbättrats de senaste 20 åren. Operationsradikalitet har hittills ansetts avgörande. Förbättring och utveckling av strålbehandling och kemoterapi diskuterades i flera abstrakter (9503–06, 9533). Hellman et al presenterade lovande resultat

på studier med målriktad behandling med humana IGFR-antikroppar, framför allt kombinerad med hämning av mTOR. Toretsky et al diskuterade nya strategier för hämning av de sarkomspecifika translokationerna (till exempel *ews/fli* i Ewings sarkom) med småmolekyler, som visat resultat i experimentella behandlingar (figur 3).

Vi är på väg in i en ny era där målriktade terapier och immunterapier sannolikt kommer att revolutionera barnonkologin. Vägen dit är lång, men drivs av intensiv forskning för att förbättra levnadsvillkoren för barn med cancer. Det blir spännande att se vad nästa års ASCO-möte för med sig.

Sammanfattning

- NK-celler kan eventuellt ersätta (konventionella) stamceller i benmärgstransplantation.
- Tumörvacciner kanske optimala behandlingen inom barnonkologin i framtiden.
- Monoklonala antikroppar verksamma mot pediatrik B-NHL.
- Signalsystemen kommer till den kliniska barnonkologin.

SUSAN PFEIFER, PROFESSOR, ÖVERLÄKARE I BARNONKOLOGI, AKADEMISKA SJUKHUSET I UPPSALA



Styrkan sitter inte bara i den enkla administrationen.



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

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

Snart kan vi även erbjuda ett mer personligt stöd

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

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

PROCREN[®]
DEPOT
LEUPRORELIN

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

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



Karin Boman

PARP-hämmare fortsatt intressanta för patienter med ovarialcancer

En uppsjö små studier av målriktade terapier presenterades på årets ASCO. Hur skall alla dessa testas vidare? Det blir en stor utmaning att välja rätt och att samarbeta. Mycket intressant var presentationen av angiogenesblockeraren AMG-386 och folatreceptor alfa-blockeraren MORab-003. Mest spännande var studien GOG 218, vars resultat delvis läckt ut i förväg. Litet nytt fanns även om cytostatika. Några gamla kändisar presenterades i ny kostym.

OVARIALCANCER

• Studien GOG 218 presenterades i en plenarsession (abstrakt LBA1). Den är designad för att kunna utvärdera tillägget av bevacizumab till standardkemoterapi i första linjens behandling på ovarial-, primär peritoneal- och tubarcancer (OC). Primärt resultatmått var progressionsfri överlevnad (PFS) för de båda försöksarmarna mot kontrollarmen. Utvärdering skedde enligt RECIST-kriterierna eller GCIG CA-125 (gynecologic answer intergroup). Det var planerat att inkludera 1 800 patienter för att med 90 procent säkerhet kunna upptäcka en PFS med hazard ratio (HR) mindre än eller lika med 0,77. Sekundära resultatmått var överlevnad (OS), biverkningar, QOL (quality of life) och lab-studier.

I studien inkluderades 1 873 patienter som randomiserades till tre armar. Stratifiering gjordes för allmäntillstånd (PS) och kvarvarande tumör, 1 cm eller mindre jämfört med större än 1 cm (figur 1). Studien pågick mellan oktober 2005 och juni 2009. Under studietiden

ändrades primärt resultatmått från OS till PFS.

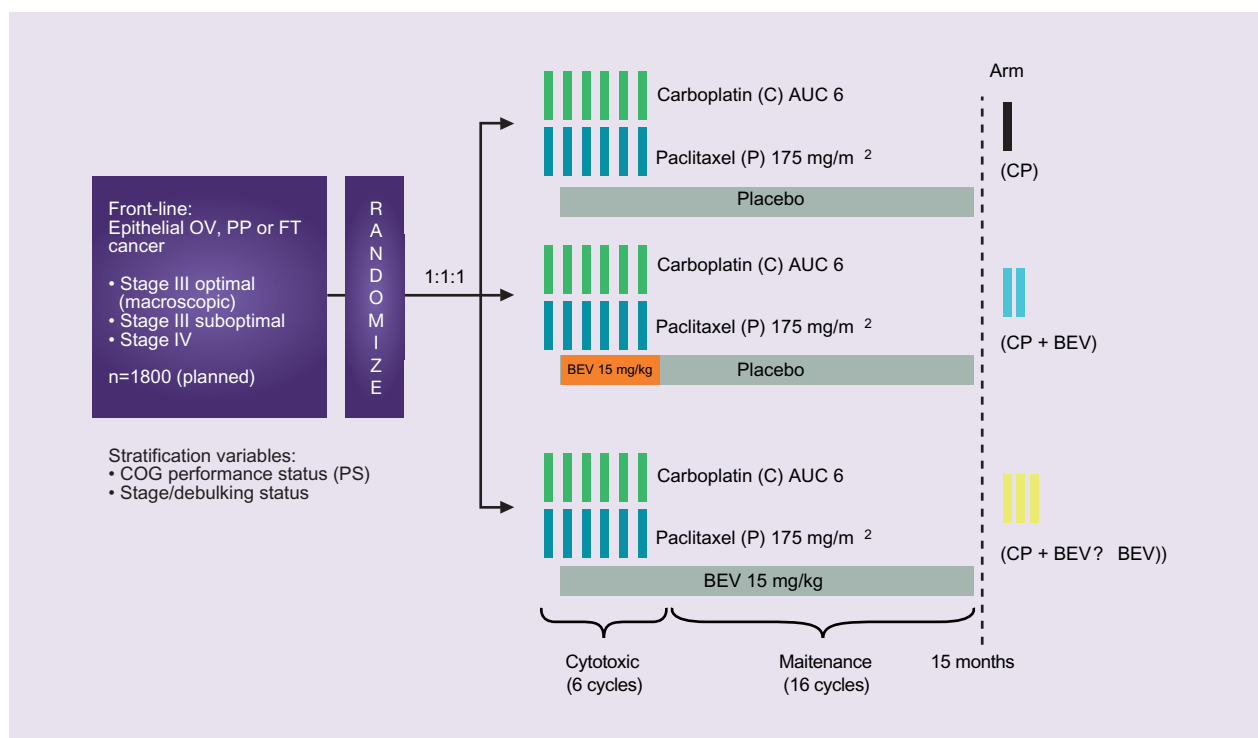
Initialt ingick inte makroskopiskt radikalt opererade på grund av en konkurrerande studie. Median uppföljning var 17,4 månader (0,0–50,7 månader). Armarna var väl balanserade med avseende på patientdata och medianåldern var 60 år. Utvärdering gjordes var tredje månad i två år, därefter var sjätte månad med CT eller MRI, CA-125 och klinisk undersökning.

Biverkningsprofilen framgår av tabell 1. Hypertoni av grad 2 eller högre sågs hos 17,2 procent, 16,5 procent respektive 22,9 procent i de tre armarna. GI-perforationer av grad 2 eller högre, blödningar och fistulering sågs hos 1,2 procent, 2,8 procent respektive 2,6 procent.

Resultaten för PFS visar signifikant skillnad mellan arm I och III. Räknat i månader var skillnaden 3,8 (10,3 jämfört med 14,1 månader), och HR 0,717. Mellan arm I och II fanns ingen signifikant skillnad; HR 0,908.



SCHEMA FÖR GOG 218-STUDIEN



Figur 1. GOG 218-studien är designad för att utvärdera tillägget av bevacizumab (BEV) till standardkemoterapi i första linjens behandling på ovarial, primär peritoneal- och tubarcancer.

BIVERKNINGSPROFIL GOG 218-STUDIEN

Adverse event (grade when limited, n(%))	Arm I CP (n=601)	Arm II CP + BEV (n=607)	Arm III CP + BEV BEV (n=608)
GI events X (grade ≥ 2)	7 (1.2)	17 (2.8)	16 (2.6)
Hypertension (grade ≥ 2)	43 (7.2)	100 (16.5)	139 (22.9)
Proteinuria (grade ≥ 3)	4 (0.7)	4 (0.7)	10 (1.6)
Pain (grade ≥ 2)	250 (41.7)	252 (41.5)	288 (47.1)
Neutropenia (grade ≥ 4)	347 (57.7)	364 (xx.x)	365 (xx.x)
Febrile neutropenia	21 (3.5)	30 (4.9)	26 (4.3)
Venous thromboembolic event	35 (5.8)	32 (5.3)	41 (6.7)
Arterial thromboembolic event	5 (0.8)	4 (0.7)	4 (0.7)
CNS bleeding	0	0	2 (0.3)
Non-CNS bleeding (grade ≥ 3)	5 (8.8)	8 (1.3)	13 (2.1)
RPLS	0	1 (0.2)	1 (0.2)

Tabell 1. Biverkningar inträffade mellan cykel 2 och 30 dagar efter sista behandling.
Källa: R A Burger et al, JCO 28, 2010

Analysen av OS visar ingen skillnad men är för tidig att utvärdera. Således en studie som är positiv för tillägg till standardbehandling av bevacizumab, motsatt till tidigare försök med tillägg av

ytterligare cytostatika (GOG 182). Biverkningsprofilen anses acceptabel.

Dr Eisenhauer diskuterade studien som hon ansåg väl genomförd, men hade vissa invändningar. Hon ifrågasatte att

man hade ändrat resultatmåttet från OS till PFS. Hon betonade att man måste se till den totala kostnaden för patienten i form av biverkningar och andra nackdelar som följer med behandling av angiogeneshämmare och för den totala nyttan krävs uppgift om OS.

Har den konkomitanta behandlingen någon betydelse för det primära tumörsvaret? Taxol-karboplatin är ju redan bra, med 70–80 procent svarsfrekvens, så tillför verkligen bevacizumab något? Räcker en PFS på 3,8 månader för att införa bevacizumab i rutinbehandlingen med tanke på kostnader för patienten (QOL) och samhället?

Dr Eisenhauer uttryckte tveksamhet till att detta resultat skulle räcka för att ändra konsensusdirektiven för första linjens behandling i USA. Sannolikt kommer Sverige att avvakta resultaten på OS och ICON 7. Förhoppningsvis blir resultaten positiva så att man får en förbättrad behandlingsmöjlighet till denna grupp kvinnor som har så dålig prognos.

MER MÅLRIKTAD TERAPI

För ovarialcancer finns mycket kunskap om uttryck av markörer och muterade

proteiner men få av dessa har på något övertygande sätt visat sig användbara kliniskt, undantaget är BRCA1- och BRCA2-mutationer. Mutationerna i dessa gener resulterar i en förlust av den DNA-reparationsväg som går över dubbelsträngad homolog rekombination. Därmed får cellen förlita sig på uppbackning av alternativ väg (base excision repair, BER) där enzymet PARP dominerar.

PARP-inhibition som möjlig behandlingsform för ärftlig ovarialcancer med hereditär BRCA1- eller BRCA2-mutation presenterades redan vid ASCO 2009 (Tong). I vilken grad de kommer att fungera på sporadisk OC är ännu inte kartlagt. Inslaget av PARP-hämmare var dominant. PARP poly(ADP-ribos)polymeras-hämmare som användes i studierna var bland annat olaparib (AZD2281), ABT-888 och MK-4827. Mig veterligen har inte några studier med PARP-hämmare nått svensk gynekologi.

- Med Tongs framgångsrika resultat som utgångspunkt har man sökt efter BRCA-liknande profil även i sporadisk ovarialcancer för att därmed kunna selektera patienter med dysfunktion i BRCA1 och BRCA2 för behandling med PARP-hämmare (abstrakt 5004). Profilen applicerades på 70 patienter, där 35 hade vildtyp för BRCA1 och BRCA2 och 35 bedömdes som sporadisk sjukdom. Man fann att dysfunktion i BRCA1 och BRCA2 korrelerade med känslighet för platinum och PARP-hämmare.

Patienter med den BRCA-liknande profilen hade bättre PFS: 34 månader mot 15 månader (log rank $p=0,013$) och OS: 72 månader mot 41 månader ($p=0,006$). Spännande resultat eftersom prediktiva faktorer för OC-behandling är mycket angelägna och viktiga vid framtida användning av de kommande dyra målriktade läkemedlen.

- En annan presentation utgick från patienter som behandlats med PARP-hämmare (olaparib) och sviktat (abstrakt 5041). Frågan som ställdes var om utveckling av PARP-hämmarresistens är tecken på reparation av BRCA1- och BRCA2-funktion och därmed återskapad sensitivitet vid förnyad kemoterapi. Tjugosex patienter med BRCA-mutation, som före PARP-hämmare fått i median tre linjers behandling ingick i studien.

Tjugotre patienter ingick i utvärderingen. ORR var 43 procent, PFS och OS var 3,8 respektive 7,8 månader. Av de patienter som fick paklitaxel och eller karboplatin efter PARP-hämmare svarade 10 av 15. Inget svar sågs hos dem som fick annan cytostatika, 0 av 8. Litet material men intressanta resultat som kan tyda på att kemosensitivitet kan återfås, särskilt för karboplatin och taxaner hos en tidigare tungt förbehandlad grupp där PARP-hämmare ingått.

- Ytterligare en presentation tyder på att PARP-hämmare kan bli ett intressant behandlingsalternativ för sporadisk OC (abstrakt 3002). Resultaten kom från en fas II-studie med fyra grupper; arm A: BRCA-negativ eller okänd; arm B: bröstcancer trippelnegativ; arm C: BRCA-positiv ovarialcancer; arm D: bröstcancer med identifierad BRCA-mutation. Man gav olaparib 400 mg två gånger dagligen på en kontinuerlig bas av fyra veckors cykler.

Arm A inkluderade 55 patienter, arm B stängdes då man inte uppnått kriterier för fortsättning, arm C och D inkluderade det förutbestämda antalet patienter på 10 respektive 11.

Preliminära resultat visar på svar i Arm C med partiell respons hos tre av sex. Arm D fortsätter behandlingen. I arm A har 22 patienter fått 6 eller fler cykler av olaparib och utvärderats. Av dessa hade åtta PR enligt RECIST och 14 av 22 hade CA-125-svar.

Resultaten tyder på att olaparib även som singeldrog har aktivitet hos kvinnor vid grad 3 serös icke hereditär ovarialcancer. Övriga patienter fortsätter i studien så uppdatering kommer.

AMG-386 OCH MORAB-003

- Vid "Clinical science symposium" med underrubriken nya terapier presenterades en angiogeneshämmare AMG-386 (abstrakt 5000) och en monoklonal antikropp MORab-003 (abstrakt 5001).

AMG-386 är ett peptid-Fc-fusionsprotein som blockerar angiogenes genom att neutralisera interaktionen mellan Tie 2-receptorn och angiopoetin 1 och 2. De nya målriktade/biologiska behandlingarna kombineras ofta med veckovis paklitaxel. Så även i denna studie, som var en randomiserad trearmad dubbelblind placebokontrollerad fas II-studie.

De 161 ovarialcancerpatienter som ingick hade tidigare fått tre eller färre regimer. Randomiseringen gjordes som 1:1:1 med Taxol 80 mg veckovis, behandling dag 1, 8 och 15, dag 22 fri och med tillägg: i arm A: AMG-386 10 mg/kg; i arm B: AMG-386 3 mg/kg; och i arm C: placebo. Primärt resultatmått PFS och sekundärt tumorsvar (ORR enligt RECIST), CA-125 (enligt GCIG), toxicitet och farmakokinetik. PFS var 7,2 månader, 5,7 månader respektive 4,6 månader; HR 0,76 mellan arm A plus arm B mot arm C.

Inga tarmperforationer och ingen hypertension av grad tre eller högre sågs i arm A eller B. Vanligaste biverkan var hypokalemi och perifer neuropati. Resultaten tolkas som att AMG-386 kombinerat med veckovis paklitaxel har en tolerabel biverkningsprofil, skild från den man ser hos VEGF-hämmare. Den antitumoral effekten är lovande.

Tidigare studier med angiogeneshämmare med VEGF-receptorn som mål har visat de lägre responssiffrorna, 4–5 månader. GOG 218 visade 3,8 månaders förbättring, det är visserligen en annan patientgrupp men en intressant jämförelse. Studier går vidare men med högre dos, 15 mg/kvm.

- Farletuzumab, eller MORab-003, är en humaniserad monoklonal antikropp riktad mot folatreceptor alfa. Denna receptor är överuttryckt i de flesta epiteliala ovarialcancrar och saknas i stort sett i normal vävnad. Data presenterades från en fas II-studie där man utvärderat effekt och säkerhet.

Femtiofyra patienter, samtliga platinumsensitiva, erhöll veckovis farletuzumab. Patienter med symtomfri relaps fick singel farletuzumab. Patienter med symtomgivande relaps gavs kombination karboplatin och taxan var tredje vecka, sex cykler, följt av underhållsbehandling med farletuzumab. Cross over från singelarmen var stor, 47 av 54 blev behandlade med kombination. Primärt resultatmått var normalisering av CA-125 och ORR. Man jämförde också längden på tumorsvar efter första linjens och denna andra linjens behandling.

Farletuzumab tolererades väl både som singeldrog och i tillägg med cytostatika. 44 patienter kunde utvärderas och av dessa visade 89 procent på normaliserat CA-125. Hos 9 av 44 (21 pro-

cent) blev den andra remissionen lika med eller längre än den första. Öväntat var också att man såg en högre respons bland de patienter som haft PFI mindre än 12 månader jämfört med dem som haft PFI mer än 12 månader (tabell 2).

H Calvert kommenterade studien och jämförde RR med historiska data, vilka ligger under 30 procent av det resultatet. Det faktum att nio patienter hade en längre remission andra gången jämfört med den första kan ge MORab en roll vid behandling av den gruppen. Att stratifiera för uttryck av folatreceptor alfa borde vara intressant med möjlighet till individualiserad terapi. Ytterligare en fas II-studie hade folatreceptorn som mål. Studien använde EC145, ett konjugat av folsyra och desacetylvinblastin monohydrat, en vinkaalkaloid som har hög affinitet till folatreceptorn.

Patienter med platinumresistent OC randomiserade till PLD med eller utan EC145 (abstrakt 5012b). En interimanalys av studien redovisades. I preliminära data sågs ingen skillnad i toxicitet mellan armarna. Effektdata var uppmuntrande, PFS i PLD plus EC145 var 24 veckor jämfört med PLD singel 11,7 veckor (HR 0,497; p=0,014).

CYTOSTATIKA

- Tre fas II-studier med nab-paklitaxel, ett nytt kremaforfritt taxanpreparat, (nab = nanoparticle of albumin-stabilized particle) presenterades. I USA är medlet, Abraxane, godkänt för behandling av recidiverande bröstcancer. I en av studierna gavs nab-paklitaxel som veckovis andra linjens singelbehandling till platinum-refraktära och -resistenta (42) ovarialcancerpatienter (abstrakt 5010).

Man gav 100 mg/kvm dag 1, 8 och 15 var tredje vecka. PFS var 4,5 månader och 17 av 47 patienter hade PFS 6 månader eller mer; OS 17,4 månader. Neurotoxicitet grad 2 hos fem patienter och grad 3 hos en patient. Såväl toxicitetsdata som effekten gör preparatet intressant. • Abstrakt #5009 kombinerade nabpaklitaxel med bevacizumab. Även denna patientgrupp var platinumresistent med 1–3 tidigare regimer. Behandlingen gavs dag 1, 8 och 15 med nab-paklitaxel 100 mg/kvm samt bevacizumab 10 mg dag 1 och 15 var fjärde vecka fram till progression.

Fyrtioåtta patienter utvärderades. Biverkningsprofilen var låg, 10 procent var i grad 3 och 4, vanligast var neutropeni (2,6 procent) och anemi (2,4 procent). Icke hematologisk toxicitet var illamående (3,8 procent), näsblod (3,8 procent) och neuropati (2,8 procent). Tarmobstruktion sågs hos 3,8 procent av patienterna. Effektdata visade PFS 8,3 månader och OS 16,5 månader.

Således bra responsiffror och rimlig toxicitet för en platinumresistent grupp som tidigare behandlats, 40 procent med en kur, 56 procent med två kurer och 4 procent med tre. Men två experimentella droger i samma studie komplicerar utvärderingen. Hur lägger man upp nästa steg?

- Aurelia, en pågående fas III-studie för motsvarande grupp patienter ska utvärdera effekten av bevacizumab som tillägg till standard veckovis paklitaxel. Den tredje studien (abstrakt 5011) behandlade platinumsensitiva patienter med ett fritt intervall på 13 månader (median).

Nabpaklitaxel 100 mg/kvm gavs dag 1, 8 och 15 i fyra veckorscykler, karboplatin AUC 5 dag 1.

Trettioåtta av 40 patienter var evaluerbara. Av dessa hade 15 CR, 15 PR (ORR 79 procent) 7 SD och 1 PD. Median PFS var 13 månader och median OS var 30 månader. Även om detta är en grupp med långt fritt intervall så är responsiffrorna intressanta, 97 procent erhåller sjukdomskontroll. Toxiciteten förefaller dock hög i denna studie, neutropeni 43 procent i grad 3 eller lägre var den vanligaste biverkan, fatigue 33 procent och överkänslighetsreaktion på karboplatin 18 procent.

Dessa tre studier indikerar att vi kan vara på väg från första generationens

taxaner till en andra generation med fördelaktigare biverkningsprofil.

Effekt? Fas III-studier saknas ännu men pågår med ett annat kremaforfritt preparat. Flera svenska kliniker medverkar.

- Voreloxin, ett anticancer kinolonderivat, utvärderades i en fas II-studie (abstrakt 5002). De 137 inkluderade patienterna var platinumresistenta och har tidigare behandlats med 1–3 regimer. Patienterna delades in i tre grupper och fick doserna 48, 60 respektive 75 mg/kvm.

Vid utvärdering av PFS och ORR analyserades effekten även för subgruppen som haft progress på PLD-behandling, då voreloxin visat effekt vid antracyclinresistens. ORR var 11 procent, ingen signifikant skillnad mellan doserna, och median PFS var 84 dagar. Patienter som sviktat på PLD hade 90 dagars PFS och ORR 9 procent. Toxiciteten var inte dosberoende, förutom för febril neutropeni där incidensen ökade vid dosen 75 mg/kvm.

Även efter längre tids behandling sågs inga tecken på hjärtpåverkan. Man anser att klinisk aktivitet är optimal vid 60 mg/kvm kroppsyta baserat på PFS och låg incidens av febril neutropeni (5 procent). Det är den rekommenderade dosen för fortsatta studier.

Studien kommenterades med att responsiffrorna för voreloxin är jämförbara med andra studier på motsvarande patientgrupp. Men biverkningsprofilen är fördelaktig och voreloxin kan vara ett alternativ för patienter som tidigare är tungt behandlade. Ytterligare fördel för voreloxin är att det kan fungera där PLD sviktat.

- NKTR-102 är en topoisomerashämmare som genom polymer konjugering

SVAR PÅ KOMBINATIONSBEHANDLING

	1 st Progression-Free interval		1 st Platinum-Free interval	
	< 12 månader (n = 12)	≥ 12 månader (n = 31)	< 12 månader (n = 27)	≥ 12 månader (n = 16)
CA 125 Normalization	92%	84%	85 %	88%
RECIST Responder (CR + PR)	84%	71%	60%	82%
RECIST Patient Benefit (CR + PR +SD)	100%	90%	92%	94%

Tabell 2. MORab-003-002 fas II: Andel patienter som svarat på kombinationsbehandling på kortare tid än tolv månader jämfört med längre än tolv månader.. Källa: A J White et al, JCO 28 2010.

håller en jämnare koncentration under längre tid jämfört med topotekan (abstrakt 5013). I en fas II-studie har effekten av NKTR-102 undersökts. 71 patienter ingick, varav 42 var platinumresistenta och 27 refraktära (två utgick). De hade tidigare fått två regimer med platinuminnehåll och tre totalt (median).

De randomiserades till behandling var fjortonde dag eller var tredje vecka, dos 145 mg/kvm. Respons sågs hos 47 procent för den förra gruppen och 41 procent för den senare. CA-125-svar (50 procents reduktion) sågs i 61 procent hos 14-dagarsgruppen och 52 procent hos 21 dagarsgruppen. CA-125-svar sågs tidigt, ofta inom en månad. Toxiciteten grad 3 eller högre var mest uttalad för diarré (22 procent respektive 11 procent), dehydrering (14 procent respektive 6 procent), hypokalemi (14 procent respektive 6 procent).

Resultaten visar att NKTR-102 har en signifikant antitumoral effekt och att biverkningarna är tolerabla. Professor Vergote som presenterade studien anser att effektdata är så intressanta att man nu planerar en fas III-studie, sannolikt med PLD som kontrollarm.

CERVIXCANCER

Vad gäller cervixcancer och uteruscancer presenterades inte några större nyheter vid årets ASCO. Inget nytt presenterades om strålbehandling och lymfkörtlar berördes inte i någon omfattning.

- Under "oral session" presenterades en studie med cytostatika fördelat mellan kirurgi och strålbehandling, en behandling som motsvarar den som ges vid högrisk endometrieccancer, och som faktiskt är en gammal idé, enligt dr Eiffel. Studien presenterades av dr Sehouli, en fas III-studie för postoperativ adjuvant behandling på högrisk cervixcancer (abstrakt 5005).

Kontrollarmen erhöll sedvanlig radiokemoterapi med konkomitant cisplatin 40 mg/kvm (k-arm) mot försöksarmen som postoperativt erhöll fyra cykler av paklitaxel 175 mg/kvm kroppsytan och karboplatin AUC 5 var tredje vecka, därefter RT (f-arm).

PFS samt OS och toxicitetsprofilen jämfördes mellan armarna. Patienter i stadium IB–IIB, med radikal hysterektomi samt bäcken- och paraaortallymfektomi utförd var inkluderbara.

Som högrisk betraktades patienter med positiva lymfkörtlar och/eller kärlinväxt. 271 patienter inkluderades, utvärderbara var 132 i k-armen och 133 i f-armen. PFS eller OS visade inte någon signifikant skillnad. Tvåårs PFS var 88 procent i f-armen mot 82 procent i k-armen. Femårs OS var 85,8 procent i f-armen mot 78,9 procent i k-armen. Toxicitetsprofilen var fördelaktigare, mindre hematologisk, för f-armen och fler patienter i denna arm kunde fullfölja be-

"Vi har mycket att lära genom att skaffa underbyggd kunskap för att kunna ta ökad hänsyn till varje patients behov och möjligheter."

handlingen (31,8 procent jämfört med 15 procent; $p = 0,001$).

Neurotoxicitet och alopeci (hårfall) var högre i k-armen. Man ansåg att det fanns en tendens till bättre effekt i f-armen med fördelaktigare toxicitet.

Dr Eiffel som granskat studien gick tillbaka till 1970 då ett flertal neoadjuvanta studier gjordes. Ingen visade positivt resultat, två var negativa. Man förlorade intresset för denna behandlingsform. Så kom 90-talets fem positiva studier för konkomitant radioterapi, GOG 120, 123, SWOG 87–97, GOG 85 och RTOG 90–01.

I senare metaanalys av dessa och andra studier fann man ett HR 0,76 till fördel för konkomitant platinuminnehållande kemoterapi. Hon ansåg att den aktuella studien var underdimensionerad och att den inte gav underlag för ändring av behandling. Hon påtalade också att med de förbättrade resultat som finns är marginalerna små att nå ytterligare förbättring. För att påvisa dem krävs att man i studien väljer ut riktiga högriskpatienter alternativt gör större studier (internationella).

Hon påtalade också den kända betydelsen av att ha så kort behandlingstid som möjligt. I RTOG 417 ville man studera tillägg och effekt av bevacizumab till patienter som får standard kemoradioterapi (platinum 40 mg/kvm varannan vecka samt extern strål-

behandling och brachyterapi, C-RT).

Patientgruppen hade lokalt avancerad cervixcancer (bulkystadium IB–IIB bulky). Bevacizumab gavs med 10 mg/kg intravenöst varannan vecka tre gånger under C-RT. Interimsanalys av toxicitet visade på att bevacizumab som tillägg till standard bäcken-kemoradioterapi är möjlig och säker utifrån SAE och AE. Vanligast var hematologisk toxicitet. Tveksamheter kring få patienter från många institutioner, lång inklusions-

och endast 49 patienter var evaluerbara. Effektdata inte klara.

GAMMAL BEHANDLING

Instillation av cytostatika i bukålan är en gammal och kanske bortglömd behandlingsväg för att palliera symtomgivande ascites (bukvätska) vid OC. I studien användes Mitoxantrone, i en dos på 20 mg/kvm kroppsytan (abstrakt 5051). Dosen späddes i 1 500 ml vanligt koksalt och instillerades med engångskateter.

Behandlingen var väl tolererad. Fem av 74 fick buksmärta som pallierades med paracetamol. Hematologisk toxicitet var lindrig, grad 1. Svar sågs hos drygt 60 procent med påtaglig reduktion av ascites och minskat behov av ytterligare buktappning. CR sågs hos 23 av 74 patienter och PR hos 26 av 74, SD hos 10 av 74. Återstår 20 procent av patienterna som inte svarade.

Bland alla abstrakter med nya sofistikerade behandlingar känns det som att denna är värd att notera.

70 PLUS OCH CYTOSTATIKA

Två studier adresserade frågan om hur äldre klarar cytostatikabehandling. Den första studien utgick från GOG 182 där man i försöksarmarna lade till en tredje cytostatika till standardarmens dubblätt (abstrakt 5030). Man tittade primärt på OS, patientkaraktistika, möjlighet att fullfölja behandlingen och toxicitet.

Jämförelse gjordes mellan patienter som var 70 år eller äldre och de som var yngre än 70. Av 3 686 patienter var medianåldern 59 år och 620 patienter (16,8 procent) var 70 år eller äldre. Skillnader fanns i sämre allmäntillstånd, högre grad på tumören och sämre möjlighet att fullfölja behandlingens åtta kurer (72 procent mot 82 procent; $p < 0,001$). Även ökad toxicitet sågs avseende trombocyto- och neutropeni.

GCSF (granulocytkolonistimulerande faktor) användes oftare bland de äldre patienterna. De hade också mer neuropati av grad 2 eller högre (36 procent jämfört med 20 procent). Skillnaden i PFS var en månad (15 månader jämfört med 16 må-

nader; $p = 0,0115$). Äldre patienter hade signifikant kortare OS (37 månader jämfört 45 månader; $p < 0,001$), men de hade också mera icke cancerdöd och lägre medianöverlevnad efter återfall.

Således ålder över 70 är associerad med sämre möjlighet att fullfölja planerade åtta cykler, kortare OS och ökad toxicitet, särskilt hematologiskt och neurologiskt.

- Motsvarande analys har gjorts i Calypso-studien (abstrakt 5031). Även i denna studie var 16 procent äldre än 70 år (157 av 976). Här sågs ingen skillnad mellan gruppernas möjlighet att fullfölja de sex eller fler planerade behandlingarna.

Hematologisk toxicitet skilde sig inte mellan grupperna. Neurotoxicitet grad 2 eller högre var större bland de äldre (24,7 procent mot 15,6 procent). Däremot hade de äldre mindre av allergisk reaktion (5,8 procent jämfört med 14 procent; $p = 0,005$).

Skillnaden mellan åldersgrupperna känns överensstämma med klinisk erfarenhet. Men vi har ändå mycket att lära genom att skaffa underbyggd kunskap för att kunna ta ökad hänsyn till varje patients behov och möjligheter. Inte bara PFS ska räknas!

KARIN BOMAN, UNIVERSITETSLEKTOR, ÖVERLÄKARE, CANCERCENTRUM, NORRLANDS UNIVERSITETSSJUKHUS

ERBITUX®
CETUXIMAB
Blocks EGFR – opens new options

A new era in therapy for mCRC

ERBITUX prolong survival in 1st 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 juli 2009.

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 m² kroppsyta. Samtliga påföljande veckodoser är 250 mg/m². **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, www.erbitux.com, www.tarmcancer.nu

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

SE-ON-0011.1001

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

MERCK
SERONO



Gunnar Wagenius

Ipilimumab – första effektiva behandlingen vid metastaserande malignt melanom

Vid årets ASCO-kongress presenterades den allra första behandlingsstudien vid malignt melanom som har kunnat visa på en överlevnadsvinst. Ipilimumab, en antikropp mot CTLA-4 som är en av bromsarna i immunsystemet, gav en signifikant förbättrad progressionsfri och även signifikant förbättrad total överlevnad. Det andra stora temat var de stora adjuvantstudierna som presenterades där ingen kunde visa på en förbättrad överlevnad.

ADJUVANT BEHANDLING

Vid årets kongress presenterades data från tre stora studier som handlade om GM-CSF (granulocyt makrofagkolonistimulerande faktor), interferon/PEG-interferon och gangliosidvaccination.

- I studien med GM-CSF presenterade Lawson och medarbetare (abstrakt E4697) data från en studie som utgick från ECOG, SWOG och CALGB där 815 patienter inkluderades och randomiserades till antingen GM-CSF 250 mikrogram eller placebo dagligen under 14 dagar varje 28-dagarsperiod under ett år. Primärt effektmått var överlevnad.

Medianöverlevnaden var 72,1 månader i GM-CSF-armen och 59,8 månader i placeboarmen, vilket inte var statistiskt signifikant. Den sjukdomsfria överlevnaden var 11,8 jämfört med 8,8 månader ($p < 0,034$).

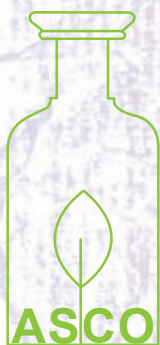
- EORTC (european organisation for research and treatment of cancer) har under närmare fyra år drivit en studie där man studerat effekten och toxiciteten för gangliosid GM2-KLH/QS-21 jämfört med observation. Patienterna fick vaccin

varje vecka under vecka 1–4, var tredje månad därefter under två år och var sjätte månad under det tredje året (totalt 14 vaccinationer). 1 314 patienter inkluderades, vilket gör studien, till den största adjuvantstudien hittills.

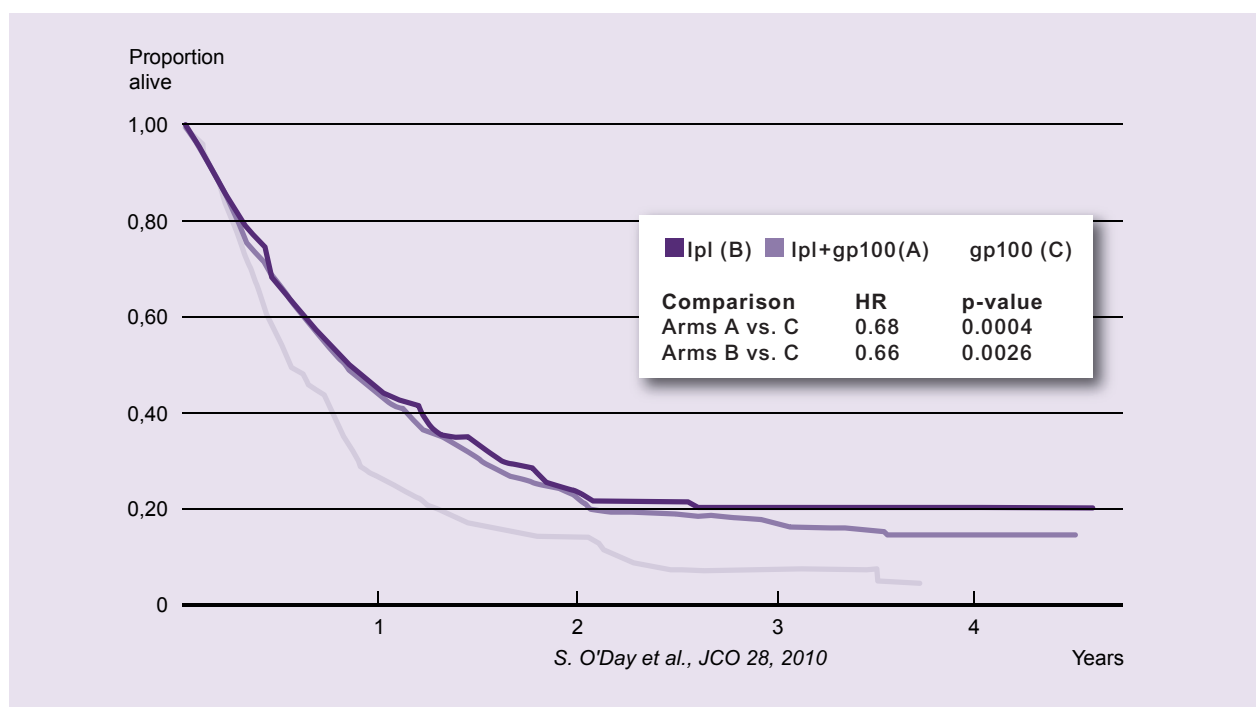
Vid den andra interimanalysen såg man att observationsarmen hade något bättre resultat. Även om skillnaden inte var signifikant rekommenderade man att studien skulle stängas och ingen ytterligare behandling skulle ges. Patienterna följdes dock upp och fyraårsöverlevnaden var i observationsarmen 83,6 procent och i vaccinationsarmen 81,5 procent. Skillnaden var inte signifikant.

Författarna drog slutsatsen att gangliosidvaccinationen var ineffektiv och till och med möjligen skulle kunna vara skadlig för patienten. Man sammanfattade också resultaten från de fem stora, liknande vaccinationsstudierna där tre inte kunde visa på någon skillnad mellan behandlingsgrupperna och två hade stoppats i förtid på grund av numeriskt sämre resultat i behandlingsgruppen.

MELANOM



METAANALYS AV ÖVERLEVNAD VID METASTASERAT MALIGNT MELANOM



Figur 1. Metaanalys av resultat från publicerade studier de senaste 30 åren. Källa: S O'Day et al, JCO 28, 2010.

Adjuvant behandling av patienter med högrisk för recidiv har visat sig ha en förlängd tid till progress men inte vad gäller överlevnad. Detta gäller såväl interferon alfa-2b som pegylerat interferon alfa 2-b. Dessa två har dock inte jämförts med varandra.

- Data redovisades från en europeisk studie, där detta hade gjorts. 898 patienter med melanom tjockare än 1,5 mm och utan körtelmetastaser randomiserades till antingen interferon alfa 2b (IFN) 3 MU subkutant tre gånger per vecka i 18 månader eller till PEG-interferon alfa 2b (PEG) 100 mikrogram subkutant en gång per vecka i 36 månader. Totalöverlevnaden var 77,0 procent respektive 78,4 procent. Inte heller sjukdomsfri överlevnad eller metastasfri överlevnad skilde sig mellan grupperna.

Således redovisades tre nya stora adjuvantstudier med lite olika behandlingskoncept. Ingen av dessa studier kunde, liksom så gott som alla tidigare publicerade adjuvantstudier, påvisa att totalöverlevnaden påverkades. I den efterföljande diskussionen hoppades man nu mycket på de adjuvantstudier där behandling med CTLA-4-antikropp ingår.

METASTASERAD SJUKDOM

De senaste 30 åren har man inte kunnat presentera någon förbättrad överlevnad vid metastaserat malignt melanom. En nyligen publicerad metaanalys visar på att medianöverlevnaden i de publicerade studierna där olika behandlingar har givits uppgår till 6,2 månader och att ett-årsöverlevnaden uppgår till 25 procent (figur 1).

Cytotoxiskt T-lymfocytantigen-4 (CTLA-4) fungerar som en broms i immunsystemet, vilket förstås är viktigt för att systemet inte ska bli överhettat och löpa amok och därigenom skapa autoimmunitet (figur 2). Samtidigt kan CTLA-4 då också förhindra att immunsystemet effektivt ger sig på tumörceller. Ipilimumab är en human antikropp mot CTLA-4 och har visat sig kunna vara aktivt vid metastaserat malignt melanom. Gp100-vaccin har visat på immunologiska och kliniska responser och ökar den kliniska aktiviteten då det kombineras med annan immunbehandling. Vid förra årets ASCO-möte presenterades den första vaccinationsstudien som visade på en effekt. I den studien gavs gp100 tillsammans med högdos In-

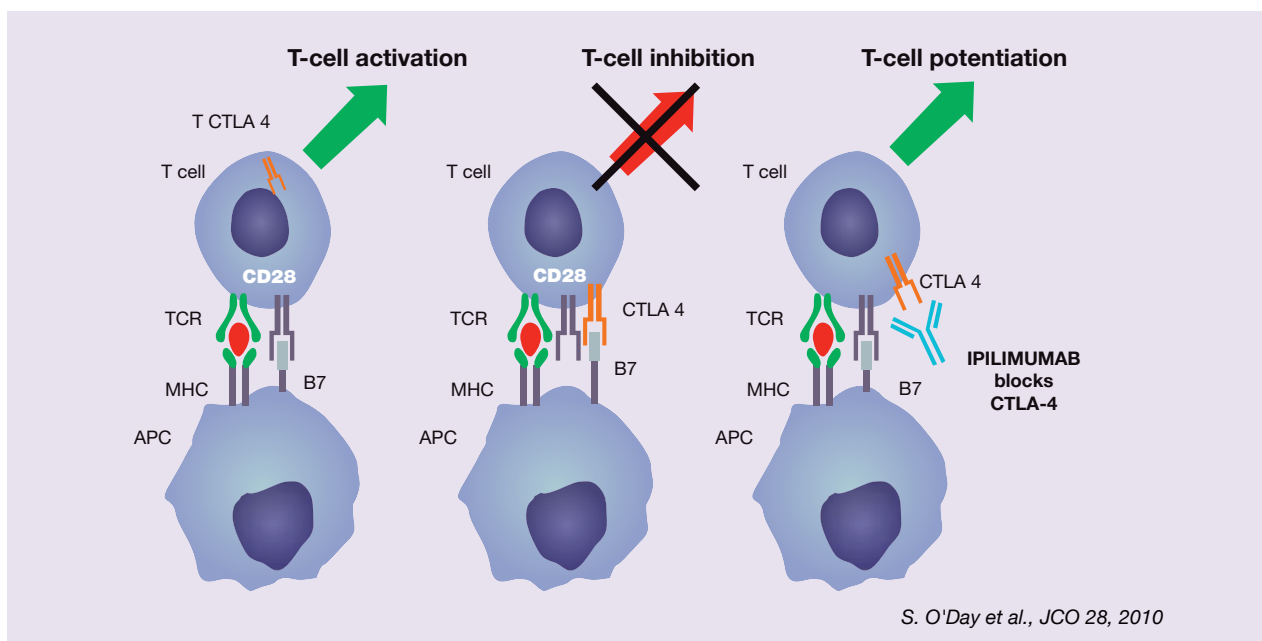
terleukin-2 och man kunde påvisa en signifikant förbättrad respons och progressionsfri överlevnad.

- Vid årets möte presenterade O'Day en amerikansk studie som väckte mycket uppmärksamhet. I studien jämfördes ipilimumab eller gp100 som monoterapi eller i kombination med varandra (abstrakt 4). De patienter som inkluderades var tidigare behandlade patienter med inoperabelt malignt melanom stadium III/IV.

Behandlingen bestod av antingen ipilimumab 3 mg/kg var tredje vecka x 4 doser (n=137), eller ipilimumab plus gp100: peptider 209–217 (210M) och 280–288 (288V); 1 mg var tredje vecka x 4 doser (n=403), eller gp100 plus placebo (n=136). Ingen underhållsbehandling gavs därefter.

Primärt effektmått var jämförelse av överlevnad mellan de som fick kombinationsbehandlingen och de som fick behandling med endast gp100. Sekundära effektmått var alla andra jämförelser vad gäller överlevnad, bästa respons rate (BORR) och sjukdomskontroll (DCR) vid 24 veckor samt progressionsfri överlevnad och toxicitetsdata.

MEKANISMEN FÖR CTLA-4



Figur 2. CTLA-4 fungerar som en broms i immunsystemet, vilket även kan ha negativ inverkan på kroppens försvar mot tumörceller. Ipilimumab blockerar effekten av CTLA-4. Källa: S O'Day et al, JCO 28, 2010.

Studien visade på statistiskt signifikanta skillnader för alla effektmått. Ipilimumab ensamt eller i kombination med gp100 resulterade i en signifikant bättre överlevnad med en riskreduktion som motsvarar 32–34 procent jämfört med gp100 som singelbehandling.

Biverkningarna med ipilimumab överensstämde med tidigare publicerade data, det vill säga de var immunrelaterade med kolit i närmare 30 procent av fallen och andra symtom på autoimmunitet. Grad 3-4-biverkningarna uppgick till 10–13 procent och var hanterbara.

Författarna drar slutsatsen att ipilimumab är det första läkemedlet som förlänger överlevnaden bland tidigare behandlade patienter. Tillägget med gp100 förbättrade inte överlevnaden. Siffrorna för gp100 överensstämmer mycket väl med de siffror som publicerades i den nyligen publicerade metaanalysen. Att mediantiden för den progressionsfria överlevnaden inte skiljer sig mellan grupperna beror förstås på att gruppen som verkligen har nytta av behandlingen är mindre än 50 procent och att övriga faller ifrån på ett tidigt stadium. Det illustrerar problemet med att använda mediantider som effektmått.

I den efterföljande diskussionen fastslogs det att denna studie kommer att påverka hur vi behandlar patienter med

malignt melanom, men också vikten av att patienterna kontrolleras noggrant under behandlingstiden med ipilimumab så att inte immunrelaterade biverkningar skall uppstå, och om de uppstår, att de behandlas på ett tidigt stadium (tabell 1).

ÅTERUPPTAGEN BEHANDLING

• Samma författare redovisade även data om vad som sker då behandlingen återupptas (abstrakt 8509). Patienter som hade uppnått stable disease, partiell eller komplett respons kunde vid progress få

ytterligare 1–3 kurer av den initiala behandlingen. 32 patienter (8 med ipilimumab, 23 med kombinationsbehandlingen och 1 med gp100) återupptog behandlingen.

Bland de patienter som behandlades med ipilimumab svarade 65–75 procent av patienterna, en del med bättre svar än initialt. Patienten som återupptog behandlingen med gp100 svarade inte på behandlingen.

Författarna ansåg att dessa data kan vara av betydelse vid behandling med ipilimumab. Många av de nya läkemed-

JÄMFÖRELSE IPILIMUMAB MED GP100 ELLER I KOMBINATION

	Jämförelser			Ipilimumab +gp100 vs. gp100	Ipilimumab +gp 100 vs. ipilimumab
	Ipilimumab	Ipilimumab +gp100	gp100		
OS rate,%					
12 mån	46	44	25		
24 mån	24	22	14		
OS, median, mos	10.1	10.0	6.4	HR=0.66 p=0.0026	HR=0.68 p=0.0004 HR=1.04 p=0.7575
PFS, median, mos*	2.9	2.8	2.8	HR=0.64 p=0.0007	HR=0.81 p=0.0464 HR=1.25 p=0.0371
DCR,%	28.5	20.1	11	p=0.0002	p=0.0179 p=0.0429
BORR,%	10.9	5.7	1.5	p=0.0012	p=0.0433 p=0.0402

Tabell 1. Denna studie kommer att påverka hur patienter med malignt melanom behandlas.

len har tilldragit sig ett stort intresse vid malignt melanom eftersom många av deras effektorer finns representerade vid malignt melanom, till exempel BRAF som är muterat i 60 procent av fallen vid malignt melanom.

- Därför startades en studie där man ville studera effekten av sorafenib som är en tyrosinkinashämmare mot RAF och VEGF tyrosinkinaser (abstrakt 8511). I studien randomiserades 823 patienter till första linjens behandling med karboplatin/paklitaxel plus sorafenib. Alla patienter fick karboplatin AUC 6 och paklitaxel 225 mg/kvm var tredje vecka samt sorafenib 400 mg eller placebo x 2 dag 1–19 i varje behandlingscykel som omfattade 21 dagar. Primärt effektmått var överlevnad. Slutsatsen av studien blev att sorafenib inte har någon effekt vid malignt melanom (tabell 2).

Vid levermetastaser vid malignt melanom är medianöverlevnaden mellan 6–9 månader. Om metastasering endast finns i levern skulle man kunna tänka sig en mer lokaliserad behandling

som till exempel radiofrekvensbehandling (RF) eller precisionsbestrålning (SBRT). Vid mer spridd levermetastaser kan regional perfusion utgöra ett behandlingsalternativ.

- Pingpank och medarbetare presenterade en studie omfattande 93 patienter som randomiserades till perkutan leverperfusion (PHP) med melfalan eller bästa standardbehandling (BAC). Primärt effektmått var progressionsfri överlevnad. Sekundära effektmått var respons, responsduration och total överlevnad.

Melfalan (3,0 mg/kg) gavs via arteria hepatica i en perkutan kateter med vens hemofiltration genom en dubbel ballongkateter. Patienterna som randomiserades till BAC fick den behandling som ansågs vara den bästa alternativa behandlingen. Crossover till perkutan leverperfusion var tillåten vid progress.

Den progressionsfria överlevnaden var i median 245 dagar för PHP jämfört 49 dagar för BAC ($p < 0,001$). Total responsfrekvens var 34,1 procent för PHP respektive 2,0 procent för BAC ($p < 0,001$).

EFFEKTMÅTT KARBOPLATIN/ PAKLITAXEL PLUS SORAFENIB

	C/P	C/P/S
Medianöverlevnad	11,3	11,1
Median PFS	4,1	4,9
Respons	16%	18%
Grad 3 toxicitet	78%	84%

Tabell 2. Sorafenib har inte någon effekt vid malignt melanom.

Crossover till PHP förekom hos 27 patienter (55 procent) som randomiserats till BAC.

Behandling med leverperfusion, som då inte är perkutan utan mer invasiv, görs även i Sverige och då i Göteborg och bör givetvis övervägas vid isolerad levermetastaser.

Sammanfattningsvis var årets ASCO-möte väldigt intressant då det gäller malignt melanom med en riktig kioskvaltarnhet i form av att ipilimumab förbättrar överlevnaden för patienter med metastaserat malignt melanom.

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



Vill du också hålla dig uppdaterad via Cancernyheter från OIS?

Vi skickar sedan två år tillbaka ett veckovis mail med de cancernyheter som lagts ut på www.onkologiisverige.se under den senaste veckan.

Om du vill hålla dig uppdaterad skickar du ett mail med uppgifterna till redaktionen@pharma-industry.se. Ett annat alternativ är att gå in på webbplatsen direkt och fylla i formuläret där.

Håll dig uppdaterad!



Jan-Erik Frödin

Intensifierad cytostatikaterapi vid pankreas-cancer ger överlevnadsvinst

Årets ASCO presenterade spännande nyheter om BRAF-mutation, som till skillnad från KRAS-mutation inte innebär resistens mot EGFR-terapi. En amerikansk studie av adjuvant behandling med FOLFOX 6 med eller utan cetuximab efter opererad koloncancer var negativ. Perioperativ cytostatikabehandling vid operabla levermetastaser skall endast ges om patienten är i gott allmäntillstånd (PS 0) och har ett förhöjt CEA, övriga skall gå till kirurgi direkt. Intensiv kemo-terapi (FOLFOX 6 plus irinotekan) vid metastaserande pankreascancer ökar ettårsöverlevnaden från 20,6 procent till 48,4 procent jämfört med standard gemcitabinbehandling.

VENTRIKELCANCER – NEOADJUVANT

Ett stort antal studier har undersökt värdet av adjuvant cytostatikabehandling efter radikalt opererad ventrikelcancer, dock utan att kunna påvisa någon vinst. Magic-studien använde perioperativ ECF (epirubicin, cisplatin och 5Fu kontinuerlig infusion), tre cykler (nio veckor) före kirurgi och tre cykler efter. Studien var positiv och påvisade en signifikant förbättrad femårsöverlevnad.

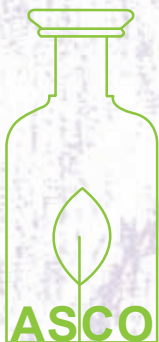
- Vid årets ASCO presenterades en metaanalys (abstrakt 4022) av tolv studier som inkluderade 2 128 patienter, som använt preoperativ cytostatika alternativt kemoradioterapi vid lokalt avancerat adenocarcinom i ventrikel, kardia respektive lågt i esofagus. Preoperativ behandling gav en signifikant överlevnadsvinst (HR=0,81; (0,73–0,90); $p<0,0001$). Vinsten sågs både vid cytostatikabehandling (HR=0,82; (0,73–0,91); $p<0,0002$) och vid kemoradiote-

Förkortningar

DFS = sjukdomsfri överlevnad
PFS = progressionsfri överlevnad
TTF= time to treatment failure
OS = totalöverlevnad
MS = medianöverlevnad
RR = svarsfrekvens (CR+PR)
BSC = best supportive care
PS = performance status
RT= radioterapi
HR= hazard ratio
RFA= radiofrekvensablation

rapi (HR=0,75; (0,52–1,08); $p=0,2$).

Uppdelat på lokalisering var vinsten vid esofaguscancer: (HR=0,80; (0,58–1,12); $p=0,2$); vid kardiocancer: (HR=0,71; (0,55–0,91); $p=0,31$) och vid ventrikelcancer: (HR=0,94; (0,82–1,06); $p=0,31$).



Cytostatika

5Fu = fluorouracil, LV = kalcium-folinat.

5Fu/LV (Mayo): 5Fu 425 mg/kvm plus LV 20 mg/kvm dag 1–5 var fjärde vecka

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

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

FOLFIRI: irinotekan 85 mg/kvm; LV 400 mg/kvm; 5Fu bolus 400 mg/kvm; 5Fu 46 tim infusion 2400 mg/kvm

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

XELIRI: irinotekan 180(–200) mg/kvm (dag 1); capecitabin 800(–1000) mg/kvm x 2 (dag 1–14)

VENTRIKELCANCER – AVANCERAD SJUKDOM

• AVAGAST är en studie som genomförts i Asien, Europa och Sydamerika där man prövat värdet av bevacizumab vid behandling av avancerad ventrikelcancer (abstrakt LBA4007). Under perioden september 2007–december 2008 inkluderades 774 patienter som behandlades med capecitabin alternativt 5Fu och cisplatin var tredje vecka. Cisplatin gavs högst sex cykler, därefter fortsatte capecitabin eller 5Fu till progress. Behandlingen kombinerades dubbelblindt med bevacizumab eller placebo (tabell 1).

Resultaten var något varierande per region med störst effekt i Asien och minst i Europa. Referentens uppfattning var att denna studie inte stödjer användande av bevacizumab vid ventrikelcancer, i varje fall inte i Europa/Nordamerika.

HEPATOCELLULÄR CANCER (HCC) – AVANCERAD SJUKDOM

TACE (transarteriell kemoembolisering) används vid inoperabel men lokaliserad HCC. Man har dock aldrig lyckats bevisa att tillägget av cytostatika har något värde.

• I en studie (abstrakt 4025) hade man randomiserat mellan TACE och

AVAGAST-STUDIEN, VENTRIKELCANCER

	Cis-Cap/5Fu + placebo	Cis-Cap/5Fu + Bev	
Antal patienter	387	387	
ORR	29,5%	38,0%	P=0,0121
PFS	5,3 mån	6,7 mån	P=0,0037
OS	10,1 mån	12,1 mån	P=0,1

Tabell 1. I AVAGAST-studien har man prövat värdet av bevacizumab vid behandling av avancerad ventrikelcancer.

TAE (transarteriell embolisering). 85 tidigare obehandlade patienter med hyggliga värden utan extrahepatisk tumörspridning, som inte var lämpliga för kirurgi, inkluderades. TAE gjordes upp till tre gånger. TACE-gruppen erhöll cisplatin 50 mg intraarteriellt 4–6 timmar före TAE.

Behandlingen tolererades väl och toxiciteten var jämförbar i de två grupperna.

Responsen för TACE respektive TAE var CR: 25 procent jämfört med 10 procent; PR: 36 procent jämfört med 25 procent; SD: 17 procent jämfört med 36 procent (p=0,165). Medianöverlevnaden var lika, PFS 7,9 månader jämfört med 6,9 månader; OS 15,9 månader jämfört med 16,2 månader. Om de patienter som gått till levertransplantation (9 TACE, 8 TAE) exkluderades var OS 12,7 månader jämfört med 14,6 månader. Studien avslutades sedan man bedömde att chansen för att påvisa en överlevnads-vinst mer än två månader var lägre än 20 procent.

PANKREASCANCER – ADJUVANT BEHANDLING

• CapRI är en tysk studie som prövat adjuvant kemoterapi efter radikalt (R 0–1) opererad pankreascancer (abstrakt LBA4012). I experimentarmen gavs 1,8 Gy x 28 i kombination med 5Fu (200 mg/kvm/dag kontinuerlig infusion), cisplatin (30 mg/kvm var vecka) och interferon (3 miljoner IE 3 gånger per vecka). Efter avslutad radioterapi gavs ytterligare två omgångar med 5Fu. Standardbehandling var sex cykler 5Fu/LV (Mayo).

Experimentarmen gav en högst betydande toxicitet men detta kunde delvis mötas med dosreduktion. Ett behandlingsrelaterat dödsfall förekom i vardera armen. Kemoterapi minskade frekvensen lokalrecidiv 29,3 procent jämfört

med 55,6 procent (p=0,014).

Medianöverlevnaden var 32,1 månader jämfört med 28,5 månader. Resultatet är anmärkningsvärt bra för kontrollarmen och icke signifikant bättre för kemoterapi. I den efterföljande debatten var åsikten den att detta var en alltför toxisk och lite effektiv behandling för att gå vidare med.

PANKREASCANCER – AVANCERAD SJUKDOM

Gemcitabin registrerades 1996 och har sedan dess varit standard vid behandling av avancerad pankreascancer. Åtskilliga studier har genomförts i syfte att finna effektivare behandlingar, dock med blygsamt resultat. Gemcitabin i kombination med oxaliplatin respektive capecitabin har varit möjliga alternativ hos patienter i gott allmäntillstånd och har uppvisat något bättre effekt.

• En italiensk grupp (abstrakt 4049) utmanade denna uppfattning. De har analyserat resultaten från sju fas III-studier och räknat fram den absoluta vinsten av kombinationsbehandling framför singeldrog. Jämfört med gemcitabin enbart gav tillägg med cisplatin ingen förbättrad etårsöverlevnad, tillägg med oxaliplatin gav 2,6 procent absolut vinst och tillägg med capecitabin 3,0 procent.

Annorlunda uttryckt, behöver man behandla 33–39 patienter, med kombinationsbehandling framför gemcitabin enbart, för att en extra patient skall leva vid ett år. Subgruppsanalyser av enbart patienter i gott allmäntillstånd, lokalt avancerade eller kvinnor ändrade inte resultatet.

Författarnas slutsats var entydig, gemcitabin singelbehandling bör fortsätta att vara standard.

• I den franska PRODIGE 4/ACCORD 11-studien hade man försökt en

ytterligare intensifiering av behandlingen (abstrakt 4010). 342 patienter med metastaserande pankreascancer i gott allmäntillstånd (PS 0–1) randomiserades mellan gemcitabin standard (1 000 mg/kvm dag 1, 8, 15 var fjärde vecka) och FOLFIRINOX (FOLFOX 6 plus irinotekan 180 mg/kvm dag 1). Som man kan förvänta sig gav experimentarmen väsentligt mera toxicitet, grad 3–4 diarré 12,3 procent jämfört med 1,6 procent; fatigue 24 procent jämfört med 14,3 procent; febril neutropeni 5,7 procent jämfört med 0.

Det var dock inga toxiska dödsfall. Behandlingsresultaten var imponerande (tabell 2). Andra linjens behandling gavs till 59 procent av FOLFIRINOX-patienterna (84 procent av dem erhöll gemcitabin) och till 58 procent av gemcitabin-patienterna.

Presentationen möttes av en lång applåd från auditoriet som var imponerad av resultaten. Man uttalade en önskan att pröva denna regim i den adjuvanta situationen. Drar man en gemensam slutsats av dessa två studier skulle det kunna vara att sortera bort kombinationerna gemcitabin-cisplatin, gemcitabin-oxaliplatin och gemcitabin-capecitabin, att till ett fåtal yngre patienter med PS 0 ge FOLFIRINOX och att till flertalet av dem som är lämpade för behandling ge gemcitabin standard.

KOLOREKTAL CANCER – ADJUVANT BEHANDLING

• På ASCO 2009 föll adjuvant behandling med bevacizumab då vinst inte kunde påvisas. På årets ASCO föll även cetuximab. En amerikansk studie (abstrakt CRA3507) stängde vid 1 760 inkluderade (av planerade 2 070) patienter då interimanalys visat dålig effekt. Behandlingen utgjordes av 12 cykler FOLFOX 6 med eller utan cetuximab (tabell 3).

Påtagligt är att toxiciteten i kombinationsarmen är betydligt högre och att detta är särskilt tydligt hos patienter över 70 år (grad 3–4; toxicitet 53,5 procent jämfört med 80,3 procent).

På ASCO 2009 redovisades resultaten där 10 499 patienter yngre än 70 år kunde jämföras med 2 170 patienter som var 70 år eller äldre. Slutsatsen var entydig, vid adjuvant behandling hade de äldre patienterna inte nytta av tillägg med oxaliplatin eller irinotekan.

PRODIGE 4/ACCORD 11-STUDIEN, PANKREASCANCER

	FOLFIRINOX	Gemcitabin	
Antal cykler	10	6	
ORR	27,6%	10,9%	P = 0,0008
PFS median	6,4 mån	3,4 mån	P < 0,0001
OS median	11,0 mån	6,8 mån	P < 0,001
1-årsöverlevnad	48,4%	20,6%	

Tabell 2. Behandlingsresultaten av PRODIGE 4/ACCORD 11-studien är imponerande.

I den aktuella studien var 227 patienter äldre och borde inte ha inkluderats. Även i den yngre gruppen sågs dock signifikant högre toxicitet i kombinationsarmen. I OPUS-studien vid avancerad kolorektalcancer såg man inte effekt av tillägg med cetuximab i hela gruppen men väl i subgruppen med PS 0–1.

En möjlig slutsats är att endast yngre patienter i gott allmäntillstånd bör komma ifråga för adjuvant behandling med cetuximab, men den studien återstår att göra.

PREOPERATIV STRÅLBEHANDLING VID REKTALCANCER

• I en australiensisk studie (abstrakt 3509) hade man jämfört preoperativ strålbehandling standard 5 Gy x 5 och operation veckan efter (här kallad 5x5) med 1,8 Gy x 28 plus kontinuerlig infusion 5Fu (225 mg/kvm/dygn), operation efter 4–6 veckor (här kallad RKT). Under åren 2001–2006 inkluderades 326 patienter med rektalcancer T3 Nx M0.

Primärt effektmått var lokalrecidiv vid tre år och man fann något högre frekvens hos "5x5"; 7,5 procent jämfört med 4,4 procent (p=0,24). Man såg inga skillnader i sekundära effektmått. Metastasfrihet vid fem år var 72 procent för "5x5" jämfört med 69 procent för "RKT", totalöverlevnad vid fem år var 74 procent jämfört med 70 procent. Sen-

toxicitet var också lika, andelen patienter med RTOG grad 3–4 var 7,6 procent för "5x5" jämfört med 8,8 procent för "RKT".

Författarnas slutsats är att de två behandlingarna är likvärdiga vid rektalcancer T3.

• I en amerikansk studie (abstrakt 3510) undersökte man om det var möjligt att behandla rektalcancer T2 N0 med lokal excision efter behandling med 1,8 Gy x 28 plus capecitabin (725 mg/kvm x 2, 5 dagar per vecka x 5) plus oxaliplatin (50 mg/kvm vecka 1, 2, 4, 5). Doserna var initialt högre men på grund av toxicitet reducerades de till ovanstående.

Nittio patienter inkluderades och 81 kunde utvärderas. Av dessa fick 52 (64 procent) en tumörkrämpning varav 36 (44 procent) uppnådde pCR. Av dem som opererades hade alla utom en negativa marginaler.

VAR METASTASERAR LOKALT AVANCERAD REKTALCANCER?

• I en studie från New York hade man analyserat prediktiva faktorer för recidiv (abstrakt 3642) och lokalisering av metastaser (abstrakt 3644) efter behandling av lokalt avancerad rektalcancer. Under perioden 1998–2007 hade man behandlat 593 patienter och efter en medianuppföljning på 44 månader hade 119 pa-

STUDIE MED FOLFOX 6 MED ELLER UTAN CETUXIMAB, KOLOREKTAL CANCER

	FOLFOX 6	FOLFOX 6 + Cet	
DFS 3 år	74,1%	73,3%	P=0,33
OS 3 år	87,3%	82,1%	P=0,06
All Grad 3/4 tox	45,0%	65,4%	P < 0,001
Dödlighet i studie	0,58%	1,44%	P=0,07
Fullgjort 12 cykler	77,3%	65,6%	P < 0,001

Tabell 3. En amerikansk studie tittade på tillägg av cetuximab till FOLFOX 6.

Eligard® sänker testosteronnivån och håller den låg^{1,2,3}

Finns som 1, 3 och 6 månaders behandling



Referenser: 1. Chu FM et al. J Urol 2002;168:1199–1203. 2. Perez-Marrero R et al. Clin Ther 2002;24:1902–1914. 3. Crawford ED et al. J Urol 2006;175:533–6. **Eligard® (leuprorelin)** 7,5 mg, 22,5 mg och 45 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning. **Farmakoterapeutisk grupp:** Gonadotropinfrisättande hormon-analoger, **ATC-kod:** L02AE02. **Indikation:** Eligard 7,5 och 22,5 mg och 45 mg är indicerat för behandling av hormonberoende prostatacancer i avancerat stadium. **Status:** Receptbelagt. **Förmån:** Ingår i läkemedels-förmånen. **Svensk representant:** Astellas Pharma AB, Per Albin Hanssons väg 41, 205 12 Malmö. Texten reviderades senast 2008-12-11 och är baserad på produktresumé daterad 2007-10-26 och 2007-01-15. För ytterligare information, förpackningar och priser, se www.fass.se

ELI-100534



Astellas Pharma AB,
Medeon Science Park, 205 12 Malmö.
Tel 040-650 15 00, fax 040-650 15 01,
info@se.astellas.com, www.astellas.se

METASTASLOKALISATION, LOKALT AVANCERAD REKTALCANCER

	Alla metastaser	Lokalisation av metastaser Endast singel-metastaser
Lunga	77 (69%)	59 (69%)
Lever	22 (20%)	13 (15%)
Ej reg lgl	12 (11%)	4 (5%)
Skelett	8 (7%)	4 (5%)
Hjärna	5 (4%)	3 (3%)
Peritoneum	5 (4%)	3 (3%)

Tabell 4. Metastaslokalisering hos samtliga patienter respektive hos dem med singelmetastaser.

PREDIKTIVA FAKTORER FÖR RECIDIV, REKTALCANCER

	Alla recidiv HR	P	Lungmetastas enbart HR	P
Avstånd från anal verge (≤ 5 vs > 5 cm)	2,38 (1,59–3,57)	< 0,001	2,38 (1,35–4,17)	< 0,005
	5,10		4,70	< 0,001
Yp TNM (II/III vs 0/I)	(2,89–9,00)	< 0,001	(2,03–10,84)	
Kärlinväxt	2,05		3,58	< 0,001
Perineural växt (+ vs -)	(1,38–3,04)	< 0,001	(2,05–6,25)	

Tabell 5. Multivariatanalys för att förutsäga alla recidiv respektive lungmetastaser.

XELOX PLUS BEVACIZUMAB JÄMFÖRT MED ENBART BEVACIZUMAB

Effektmått	XELOX + Bev	Bev	HR/OR (95% CI)
Antal cykler	9	10	
(spridning)	1–37	1–53	
Kumulativ dos oxal.	880 mg	770 mg	
			1,13
ORR (%)	60	57	(0,79–1,63)
			1,07
PFS (mån)	11,0	10,3	(0,84–1,36)
			1,07
OS (MÅN)	23,4	21,7	(0,81–1,41)

Tabell 6. Författarnas slutsats av denna spanska studie var att den indikerar att underhållsbehandling med bevacizumab kan vara ett alternativ till fortsatt kemoterapi.

COIN-STUDIEN, IDENTIFIERADE MUTATIONER, KOLOREKTALCANCER

Mutationsanalys	Antal	Andel
KRAS wt	729	55%
BRAF mut	102	8%
NRAS mut	50	4%
MSI	50	4%

Tabell 7. COIN-studien har uppdaterats med en analys av mutationsförekomst.

trienter diagnostiserats med recidiv (tabell 4 och 5).

UNDERHÅLLSBEHANDLING MED BEVACIZUMAB ELLER EJ?

- I en svensk studie presenterad av Joseph Taberero (abstrakt 3501) hade man givit induktionsbehandling med sex cykler XELOX plus bevacizumab 7,5 mg/kg var tredje vecka. Därefter randomiserades patienterna mellan fortsatt behandling alternativt endast bevacizumab till progress. Målet var att visa lika god effekt med den enklare terapin (tabell 6).

Författarnas slutsats var att denna studie indikerar att underhållsbehandling med bevacizumab kan vara ett alternativ till fortsatt kemoterapi. I frågestunden efteråt påpekades helt riktigt att frågan inte riktigt kunde besvaras eftersom studien inte haft någon observationsarm utan behandling efter induktionsfasen.

- Ett argument hämtat från ovarialcancer angående värdet av underhållsbehandling med bevacizumab framfördes under plenarsessionen (abstrakt LBA1). 1 873 patienter med ovarialcancer erhöll som förstalinjesbehandling sex cykler paklitaxel plus karboplatin och randomiserades mellan att erhålla placebo (arm A), bevacizumab (15 mg/kg var tredje vecka) samtidigt med cytostatika (arm B) eller bevacizumab samtidigt och sedan underhållsbehandling (arm C).

Arm C visade bättre PFS men ingen påverkan på OS. Anmärkningsvärt noterades ingen påverkan av bevacizumab tillägget i arm B. Mer om detta i avsnittet om gynekologisk cancer.

BEHANDLING MED CETUXIMAB

- En uppdatering av COIN-studien presenterades (abstrakt 3502). 1 630 tidigare obehandlade patienter med avancerad kolorektalcancer erhöll enligt provarens val antingen XELOX med eller utan cetuximab eller FOLFOX 6 med eller utan cetuximab. Studien har tidigare rapporterats som negativ vad gäller cetuximab tillägget, det förelåg ingen skillnad vare sig vad gäller PFS eller OS.

Nu hade de gått vidare och analyserat mutationsförekomst. Material fanns från 1 316 patienter (61 procent) och följande mutationer identifierades (tabell 7).

Vid närmare analys fann de att XELOX plus cetuximab gav ökad toxi-



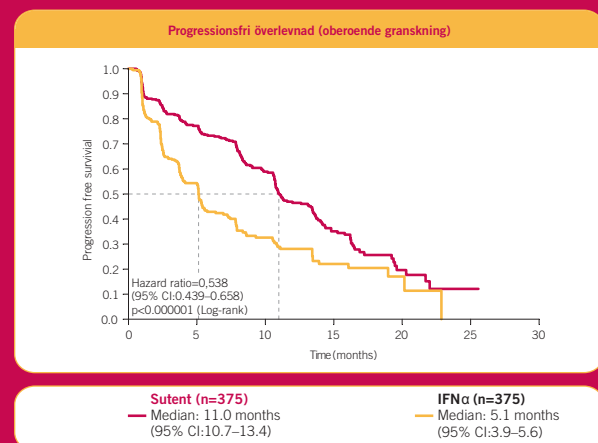
Svenska nationella riktlinjer för behandling av njurcancer

Sutent® är den perorala tyrosinkinashämmaren som rekommenderas av såväl EAU som den svenska vårdprogramsguppen i monoterapi vid första linjens behandling av spridd njurcancer med god/intermediär prognos¹

Studiedesign²:

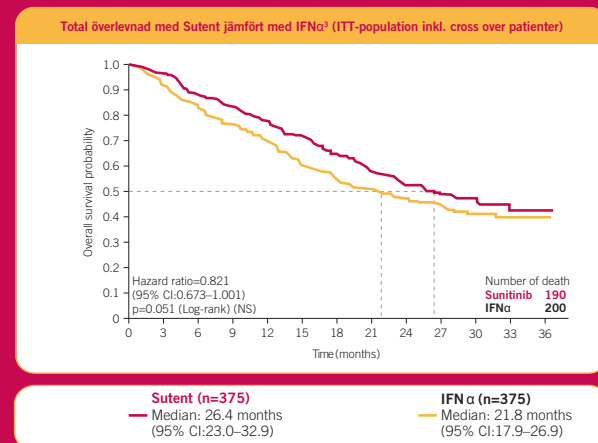
- En randomiserad, jämförande, internationell multicenterprövning i fas III på tidigare obehandlade patienter med histologiskt bekräftad mRCC. Första linjens behandling med Sutent 50mg (oral) en gång om dagen (4/2 Schema) v.s. IFN α 3 x per vecka (subkutant) Vecka 1: 3 ME, vecka 2: 6 ME, vecka 3 och 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).¹
- Livskvaliteten i sutentgruppen avseende skalorna FKS1, FACT-G rapporterades också som högre än livskvaliteten i IFN α gruppen (p<0.001).²

Sekundär endpoint: total överlevnad



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

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.

citet, framförallt diarré, 30 procent grad 3–4 jämfört med 17 procent för FOLFOX 6 plus cetuximab. Vid en subgruppsanalys fann man signifikant nytta av cetuximabtillägget hos den gruppen som erhållit FOLFOX 6 men inte för dem som erhållit XELOX. Vidare för dem i gott allmäntillstånd (PS 0–1) men inte hos de med PS 2.

Man får alltid vara försiktig med att tolka subgruppsanalyser men författarna gjorde ett intressant inlägg med hypotesen att tillägg med cetuximab förbättrar effekten om man selekterar patienter i gott allmäntillstånd och väljer kemoterapi där tillägget inte ökar toxiciteten.

Vi bör nog testa denna hypotes på andra studier där utfallet varit negativt. Jämför också den adjuvanta studien ovan. Att finna en tidig markör för respons vore naturligtvis av stort värde. Vid cetuximabbehandling har man sett en tydlig korrelation mellan hudtoxicitet och behandlingssvar.

- En italiensk grupp har nu analyserat om sänkning av magnesiumhalt i serum kunde prediktera behandlingssvar (abstrakt 3564). 143 patienter erhöll tredje linjens behandling med cetuximab och irinotekan. Magnesium i serum mättes före och under behandling. Patienter som hade mer än 50 procent minskning av magnesium i serum uppvisade ett klart bättre behandlingssvar (tabell 8).

BRAF-MUTATION SÄMRE PROGNOSEN KÄNSLIG FÖR EGFR-TERAPI

- I CRYSTAL-studien gavs FOLFIRI med eller utan cetuximab som förstalinjesbehandling till patienter med metastaserande kolorektalcancer. Tillägget av cetuximab gav bättre effekt: RR 38,7 procent jämfört med 46,9 procent; PFS 8,0 månader jämfört med 8,9 månader (HR 0,85; $p=0,048$).

På ASCO 2008 hade man retrospektivt gjort KRAS-analys på 540 av 1 198 patienter och kunde visa att för patienterna med vild typ innebar tillägg av cetuximab en vinst: RR 43 procent jämfört med 59 procent; $p=0,0025$; PFS 8,7 månader jämfört med 9,9 månader (HR 0,68; $p=0,017$). För patienter med muterad KRAS gav tillägget intet: RR 40,2 procent jämfört med 36,2 procent; PFS 8,1 månader jämfört med 7,6 månader (HR 1,07).

MINSKNING AV MAGNESIUM I SERUM

	Minskning av magnesium i serum		
	> 50%	< 50%	
ORR	55,8%	16,7%	$P < 0,0001$
PFS	6,3 mån	3,6 mån	$P < 0,0001$
OS	11,0 mån	8,1 mån	$P = 0,002$

Tabell 8. En italiensk grupp har undersökt om en sänkning av magnesiumhalt i serum kan förutsäga behandlingssvar.

ANALYS AV KRAS OCH BRAF, METASTASERANDE KOLOREKTALCANCER

	KRASwt (n=845)		KRASwt / BRAFwt (n=730) (		KRASwt / BRAFwt n=70)	
	Cyt (n=447)	Cyt + Cet (n=398)	Cyt (n=381)	Cyt + Cet (n=349)	Cyt n=38)	Cyt + Cet (n=32)
OS med (mån)	19,5	23,5	21,1	24,8	9,9	14,1
HR	0,81		0,84		0,62	
95% CI	(0,69–0,94)		(0,71–1,00)		(0,36–1,06)	
p	0,0062		0,0479		0,0764	
PFS med (mån)	7,6	9,6	7,7	10,9	3,7	7,1
HR	0,66		0,64		0,67	
95% CI	(0,54–0,80)		(0,52–0,79)		(0,34–1,29)	
P	< 0,0001		< 0,0001		0,2301	
ORR (%)	38,5%	57,3%	40,9%	60,7%	13,2%	21,9%
p	< 0,0001		< 0,001		0,4606	

Tabell 9. En fördjupad analys av OPUS-studien presenterades.

KORRELATION AV KLINISKA PARAMETRAR TILL BRAF-STATUS

	BRAFwt	BRAFwt	
Antal patienter	57	467	
Ålder	66	63	$P = 0,175$
Högersidig ca	67%	34%	$P < 0,0001$
OS	10,4 mån	34,7 mån	$P < 0,0001$
Metastaser till:			
Lever	63%	72%	$P = 0,163$
Lunga	35%	49%	$P = 0,049$
Peritoneum	46%	24%	$P = 0,001$
CNS	8,8%	4,7%	$P = 0,199$

Tabell 10. En australiensisk grupp har korrelerat kliniska parametrar till BRAF-status.

- I OPUS-studien gavs 337 tidigare obehandlade patienter med metastaserande kolorektalcancer FOLFOX med eller utan cetuximab. Totalt var studien negativ, men patienter i gott allmäntillstånd (ECOG 0/1) hade bättre respons. Retrospektiv KRAS-analys hos 233 patienter visade effekt hos vild typ-patienterna (RR 37 procent jämfört med 61

procent; $p=0,01$; PFS 7,2 månader vs-jämfört med 7,7 månader (HR 0,57; $p=0,02$).

- Nu redovisades en fördjupad analys (abstrakt 3506) där man lagt ihop de båda studierna och analyserat både KRAS och BRAF (tabell 9). Resultaten talar starkt för att patienter med BRAF-mutation har en klart mera aggressiv

sjukdom men att de fortfarande har nytta av att erhålla cetuximab under förutsättning att de är vildtyp KRAS (wt).

- Detta något överraskande fynd blir mer begripligt av en genanalys man utfört på material från 1 378 patienter (abstrakt 3505). Man finner där att KRASmt och BRAFmt inducerar väldigt olika nedströms genaktivering.

- Ytterligare information om betydelsen av BRAF-mutation kom från en australiensisk grupp (abstrakt 3592) som korrelerat kliniska parametrar till BRAF-status (tabell 10).

LEVERMETASTASER

EORTC (european organisation for research and treatment of cancer) jämförde i EPOC-studien perioperativ FOLFOX 4 (6 cykler före kirurgi och 6 efter) med enbart kirurgi hos patienter med 1–4 operabla levermetastaser. Studien visade att cytostatikatillägget ökade femårsöverlevnaden med 9 procent.

- På årets ASCO redovisade Halfdan Sørbye från Bergen en analys av prediktiva faktorer (abstrakt 3544). Man fann att patienter med förhöjt CEA (carcinoembryoniskt antigen) hade nytta av perioperativ cytostatika men att de med normalt CEA lika gärna kunde opereras direkt. Det fanns också en trend att patienter med PS 0 hade hjälp av tillägget men att detta var tveksamt för dem med PS 1 eller 2. Om man endast behandlar patienter med PS 0 och förhöjt CEA ökar man femårsöverlevnaden i denna grupp från 19 procent till 35 procent. Övriga patienter bör gå till kirurgi direkt.

- CLOCC-studien från EORTC hade inkluderat patienter med inoperabla levermetastaser (max nio, ej extrahepatisk sjukdom) och randomiserat FOLFOX 4 med eller utan att först göra maximal tumörreduktion med RFA.

Studien rekryterade 119 patienter under perioden 2002–2004–2007–2006. Toxiciteten rapporterades på ASCO 2008, nu redovisades effekten (abstrakt 3526) (tabell 11). Överlevnaden vid 30 månader var i båda grupperna klart bättre än förväntat varför det behövs ytterligare uppföljning för att slutligt avgöra värdet av lokalbehandling, men den signifikanta skillnaden i PFS talar till lokalbehandlingens förmån.

CETUXIMAB PLUS OXALIPLATIN ALTERNATIVT IRINOTEKAN

Vid ASCO 2008 presenterades två studier där man jämfört cetuximab i kombination med irinotekanbaserad jämfört med oxaliplatinbaserad behandling. I båda studierna sågs en likvärdig effekt med de båda alternativen. Ett tydligt argument mot att cetuximab skulle fungera sämre tillsammans med oxaliplatin jämfört med irinotekan.

- Den tyska studien presenterades nu med mogna data (abstrakt 3540). XELOX plus cetuximab jämfördes med XELIRI plus cetuximab (tabell 12). Ingen av dessa studier ger något som helst stöd för teorin att oxaliplatin skulle vara en sämre partner till cetuximab än irinotekan.

CLOCC-STUDIEN, REDOVISNING AV EFFEKT, LEVERMETASTASER

	FOLFOX		
	FOLFOX 4	4 + RFA	
Antal patienter	59	60	
	9,9	16,8	P =
PFS (median)	mån	mån	0,025
OS vid 30 mån	57,6%	61,7%	

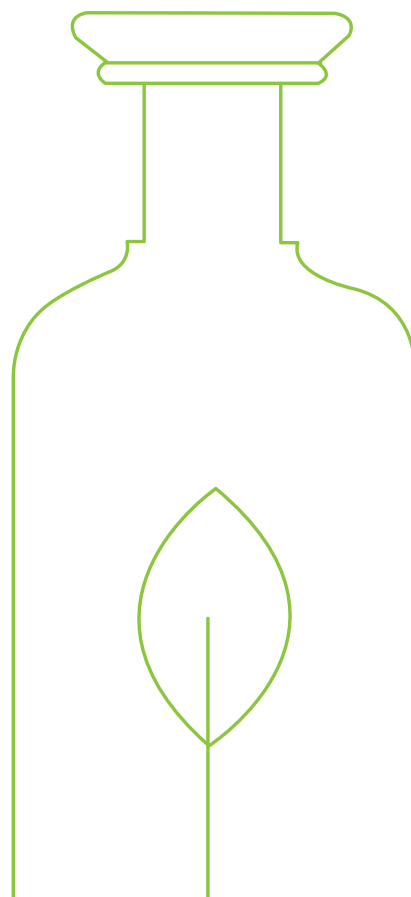
Tabell 11. CLOCC-studien har tidigare redovisat toxiciteten. Nu redovisades även effekten av behandlingen.

XELOX JÄMFÖRT MED XELIRI I KOMBINATION MED CETUXIMAB

	XELOX + Cet	XELIRI + Cet
Antal eval. pat	68	74
CR+PR	47.7%	46.1%
CR+PR+SD	77.3%	74.2%
PFS	7,7 mån	6,3 mån
OS	25,5 mån	21,1 mån

Tabell 12. Det finns inget stöd för att oxaliplatin skulle vara ett sämre alternativ än irinotekan i kombination med cetuximab.

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





Kicki Wallersymposiet 2010

BRÖSTCANCERCELLER – MYT ELLER VERKLIGHET

Årets Kicki Wallersymposium den 19–21 april hölls som tidigare i Åre. Bland andra pratade Johan Hartman, Cancer Centrum Karolinska, Karolinska institutet, på temat Bröstcancerstamceller – myt eller verklighet. Två av de frågor han belyste var: Var och hur uppkommer cancer? Varför lyckas ett fåtal cancerceller överleva cytostatikabehandlingen, trots att datortomografin visar remission? Här följer lite valda axplock från mötet, sammanställt av överläkare **Elisabet Lidbrink**, Radiumhemmet, Karolinska universitetssjukhuset.

Kicki Waller

Kicki Waller avled av bröstcancer av ärftlig typ år 1989. Hon var en äggs-tvilling och bärare av mutationen BRCA1. Kicki Wallers rötter finns i Åre och släkt och vänner samlade ihop pengar för bröstcancerforskning. På så sätt initierades det möte som hålls i Åre varje år och som fått namnet Kicki Waller-symposiet.

Kicki Waller-symposiet höll i år på att försvinna i askmolnet från Eyjafjallajökull. Mötet hölls just när det isländska vulkanutbrottet höll på som värst. De som åkte tåg klarade sig bra men flygresenärerna fick boka om till egen bil eller tåg. Nåväl de flesta av de anmälda deltagarna kom till sist fram.

I år har Bröstcancerföreningarnas riksorganisation, BRO, bidragit med stöd till mötet. BRO ökar kontinuerligt sitt medlemstal och har nu 11 000 medlemmar. Föreningen genomför många utbildningar, bland annat grundutbildning för kontaktpersoner och företrädarutbildning där man lär ut hur man hanterar medier.

Tre enkäter har gjorts det här året till medlemmarna, eftersom det är valår. Enkäterna handlar om frågor om sociala konsekvenser av bröstcancer. BRO har

också en frågelänk på sin hemsida (bro.org.se) där fyra läkare svarar på patientfrågor.

BRO stöttar Kicki Wallermötet med 360 000 kronor under tre år. Läkemedelsindustrin sponsrar inte längre mötet. BRO samlar flitigt pengar, största summan kommer från medlemmar som stöttar genom att sälja Rosa bandetprodukter.

Föreningen representerades vid mötet av Kerstin Åhlman, vice ordförande i BRO och ansvarig för stödpersoner, och Arja Leppänen, kanslichef och själv drabbad av bröstcancer.

Emma Niveus, ST-läkare på kirurgen i Lund, presenterade sin avhandling om bröstcancer och strålbehandling. Avhandlingen handlar om retrospektiva analyser av kvinnor som opererats med bröstbevarande kirurgi och där en del fått och andra inte fått strålbehandling.

Emma har tittat på en genprofil med vars hjälp man kan förutsäga återfall trots strålbehandling. Denna grupp borde troligen ha mastektomerats eller fått högre dos radioterapi.

Hon fann också patienter som troligen skulle klara sig utan radioterapi men gruppen var för liten för att man ska kunna säga något säkert. Avhandlingen är mycket intressant och rekommenderas för läsning.

PROGNOSTISKA FAKTORER

Mötet har alltid en hedersföreläsning och i år var det professor **Mårten Fernö** från Lund som talade under titeln Prognostiska faktorer vid bröstcancer – klinisk betydelse i dag och i framtiden.

Han inledde med en historisk beskrivning. På 80-talet behandlades bröstcancer med tamoxifen, CMF-kurer

(cyklofosfamid, metotrexat, flurouracil) och oophorektomi och de tumörbiologiska faktorer man hade att ta hänsyn till var östrogen- och progesteronreceptorfaktorerna ER och PgR, DNA-innehåll och TLI (tymidin labelling index).

Nu har man en helt annan inblick i de komplicerade signalvägar som leder till tumörcellsproduktion (bild 1). Majoriteten, 65 procent, av bröstcancerpatienter botas av kirurgi, 15 procent av adjuvant behandling och 20 procent avlider i sin sjukdom oavsett behandling. Att reducera antalet som avlider är framtidens utmaning – där spelar tumörbiologin en avgörande roll.

Mårten Fernö redogjorde noggrant för hormonreceptorernas betydelse för prognos och känslighet för hormonbehandling. Vad skall man räkna som ER-positivt? All ER-positivitet lönar sig i dag att behandla med hormoner, och tidigare gränser som 10 eller 25 procent är inte längre adekvata.

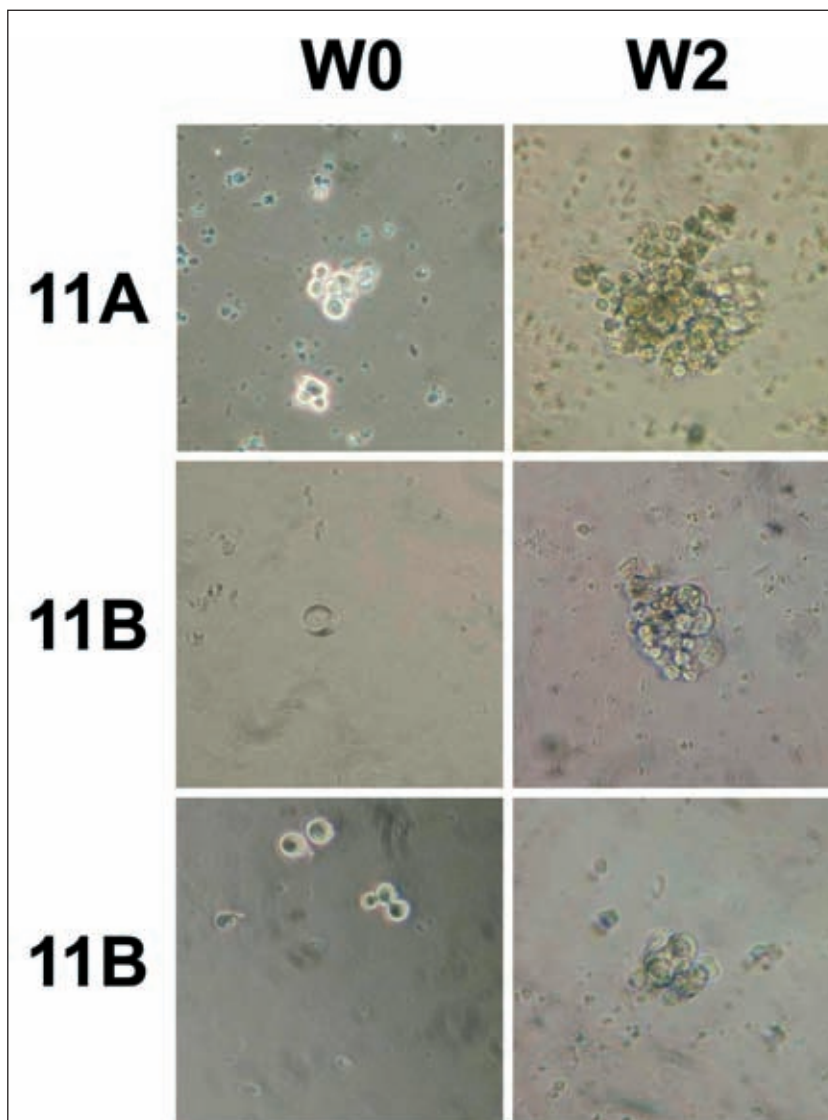
Hur stor betydelse har PgR? Enligt Mårten Fernö har man ingen nytta av att ge hormonbehandling till kvinnor med ER-negativ och PgR-positiv tumör. Det har man tidigare trott. Anledning till de varierande resultat som publicerats under åren är delvis problem med de olika analysmetoder man haft. Mellan åren 1976–1995 analyserade man tumörcytosol med fem olika laboriemetoder.

Sedan 1995 användes immunohistokemi men även denna analys kan göras på olika sätt, antingen preanalytiskt (fixering) eller analytiskt (förbehandling med antikroppar). Den procentuella andelen hormonreceptorpositiva tumörer varierar från olika laborier i Sverige, från 70 till nästan 90 procent. PgR-bedömningen varierar ändå mer mellan laboratorierna, från 50 procent till nästan 80 procent positiva tumörer.

I en re-analys som gjordes av 50 cytosol-ER-negativa prover fann man att 22 var immunohistokemiskt positiva. Sammanfattningsvis skall all ER-positiv tumör övervägas för hormonbehandling men om bara PgR-positivitet föreligger finns i dag inga säkra skäl att ge hormonterapi.

Den ständigt diskuterade frågan om gränssfallen för kemoterapi sammanfattades på så sätt att enbart hormonbehandling erbjuds till kvinnor med grad I-tumörer, ER högre än 50 procent, låg

PRIMÄRA BRÖSTCANCERCELLER



Figur 1. Primära bröstcancerceller efter 0 (kolumn 1) och 2 veckor (kolumn 2) in vitro. På bilden framgår tydligt hur cellerna prolifererar och växer flytande i suspension.

proliferation, stadium N0, mindre än två cm och avsaknad av vaskulär infiltration. Faktorer som inte bidrar till beslutet om att avstå från kemoterapi är en grad II-tumör, 1–3 positiva körtlar, intermediär proliferation och tumörstorlek mellan två och fem cm.

Mikroarrayanalyser, som den som omfattar 70 gener, kan inte ersätta sedvanliga kliniska parametrar men väl komplettera (bild 2). Konventionella faktorer är underutnyttjade. Frågor man skall ställa angående de analyser som görs är:

- Reproducerbarhet (mellan och inom laborier)?
- Hur har ni valt cut-off (gränsen för positivt och negativt)?

- Hur är fördelningen cancerceller–stromaceller?
- Heterogenitet (i 20 gram vävnad)?
- Metodutveckling. Vad händer när man byter metod?
- Kvalitetskontroll är nödvändig!

Mårten Fernös sista kloka ord blev att man alltid skall spara vävnad fryst/paraffinbäddad och blod. Vävnadsprover i kombination med god uppföljning av våra patienter kommer att möjliggöra forskning som leder till bättre insikt och nya droger.

FJÄRRMETASTASUTREDNING

Är det av nytta att upptäcka och följa utvecklingen av fjärrmetastaser?

En viktig och angelägen föreläsning om man ska eller inte ska leta efter fjärrmetastaser hölls av **Henrik Lindman**, Onkologiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala. Patienterna tror ofta att det är klokt att röntgas regelbundet och ibland kan det bli en del stundom animerade diskussioner kring behovet av detta.

Vid lymfom och testiscancer är man ense om att det är av vikt att hitta spridning snabbt, men hur är det med bröstcancer? Skall man leta fjärrmetastaser vid primärdiagnos av bröstcancer. På plussidan kan man säga att tidig upptäckt av fjärrmetastaser kan bespara patienten en tung adjuvant behandling.

Om detta leder till bättre överlevnad är dock osäkert.

Om det är bra ur psykologisk synvinkel att hitta en metastas som inte givit symptom är tveksamt. Bland nackdelarna finns kostnadsaspekten och risken för falskt positiva fynd. En liten prick i lungan som inte är åtkomlig för punktion och som man bara kan följa kan innebära stark ångest och oro för patienten.

Enligt ESMO:s riktlinjer (The european society for medical oncology) rekommenderas fjärrmetastasutredning enbart för högrisktumörer (stadium N2, mer än 4 körtlar eller stadium T4) förutsatt att patienten inte har symptom. I en randomiserad italiensk studie såg

man ingen överlevnadsfördel med intensiv uppföljning jämfört med ingen uppföljning och röntgen vid symptom. Falskt positiva fynd rapporteras på symptomfria patienter i hög grad både med skelettscintigrafi (10–20 procent), lever-CT (33–55 procent) och lungröntgen (23 procent) i olika studier.

Sammanfattningsvis finns inga skäl att följa symptomfria bröstcanceropererade kvinnor med röntgenundersökningar.

Vanligen följer man metastaspatienterna med röntgenundersökningar var tredje till var fjärde cykel, ibland låter man det gå tre månader mellan röntgenkontrollerna. Ju längre tid det går mellan undersökningarna desto större är risken att patienten utsätts för en behandling som inte har någon effekt.

Användningen av tumörmarkörer har inte ersatt röntgenkontrollerna i någon större utsträckning i Sverige, men Henrik Lindman visade på användbarheten av cancerantigenet CA 15-3 och tPA (tissue type plasminogen activator). Ett prov med dessa markörer är billigt (150 kronor) och kan i viss mån ersätta röntgen.

I Uppsala har man gått igenom alla patienter med spridd bröstcancer under åren 2005–2007. För alla patienterna fanns tumörmarkörer och röntgenutvärdering. En förutsättning för att man skulle ha nytta av markörbestämning är att värdet är högt när den palliativa behandlingen inleds.

För hormonreceptorpositiva tumörer var CA 15-3 av stort värde men tPA gav ingen information. För hormonreceptor-negativa tumörer var inte CA 15-3 av värde men tPA kunde användas i hälften av fallen, speciellt vid visceral metastaser.

Man kan spara en hel del på att följa lämpliga patienter med markörer i stället för röntgen. En ytterligare aspekt är att upprepade datortomografier med kontrast är belastande för njurarna. Både uppföljning med röntgen och tumörmarkörer kan vara ångestfyllda och det finns ingen kunskap vilket som är värst för patienterna.

BRÖSTCANCERSTAMCELLER

Johan Hartman, läkare och forskare på Cancer Centrum Karolinska, Karolinska institutet höll en spännande föreläsning med rubriken Bröstcancerstamceller – myt eller verklighet? Här följer en sammanfattning av föreläsningen:

BIOPSI FRÅN FÄRSK BRÖSTCANCER



Figur 2. Biopsitagning från färsk bröstcancer på patologi-labb. Materialet sönderdelas sedan enzymatiskt och mekaniskt samt filtreras innan man erhåller primära bröstcancer-celler.

”Trots ett intensivt arbete under de senaste decennierna har vi fortfarande många obesvarade frågor inom tumörbiologin. Var och hur uppkommer cancer? Varför lyckas ett fåtal cancerceller överleva cytostatikabehandlingen, trots att datortomografin visar remission? Hur kan vi tumörbiologiskt förklara sena recidiv? Hur kan vissa cancerceller utveckla terapieresistens?

Många av dessa frågor skulle kunna förklaras genom cancerstamcellshypotesen. Denna innebär att den invasiva cancer uppkommer genom mutationer i en normal stamcell, en cell med obegränsad proliferativ förmåga som i sin tur kan differentiera till andra normala celltyper.

Stamceller i sig är inget kontroversiellt begrepp. Embryonala, så kallade totipotenta stamceller är välkända och kan utvecklas till samtliga vävnader i kroppen. I den vuxna människan finns också adulta, pluripotenta stamceller med en mer begränsad förmåga till vidare utveckling. Exempelvis finns det hematologiska stamceller med förmåga att bilda blodets celler och epiteliala stamceller i bröstet med förmåga att bilda bröstkörtelvävnad.

Cancerstamcellshypotesen myntades först inom hematologin där man under lång tid misstänkte att förändringar i hematologiska benmärgsstamceller gav upphov till leukemi. Under tidigt 90-tal visade forskare att man kunde skapa en AML-liknande sjukdomsbild hos möss efter transplantation av en viss typ av tidig leukemistamcell. Man kunde också karaktärisera ytmarkörerna hos denna cellklon. Samma typ av experimentella modell med transplantation till möss har därefter använts för att hitta och karaktärisera cancerstamceller i bland annat CNS, tjocktarm och bröst.

Inom vårt forskningsområde bröstcancer har man på detta sätt identifierat ett flertal ytmarkörer som tycks känneteckna en synnerligen aggressiv cellpopulation som benämns cancerstamceller. Mest kända är bröstcancercellerna med fenotypen CD44+/CD24-, som har visats kunna ge kraftig tumörtillväxt i möss från endast ett hundratal transplanterade celler. Däremot har deras eventuella koppling till prognos och bröstcanceröverlevnad undersökts i ett flertal kliniska studier och funnits mer tveksam.

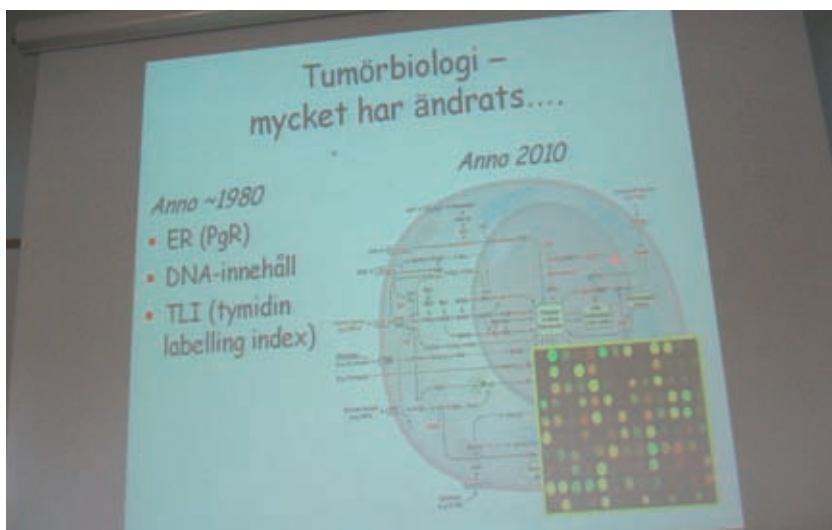


Bild 1. I dag har man en betydligt bättre kunskap om de signalvägar som leder till tumörcellsproduktion än för trettio år sedan.

Cellerna tycks finnas i en majoritet av primära bröstcancrar och utgör kanske 10–15 procent av det totala antalet cancerceller. I bröstcancerceller som hittas i benmärg utgör de en majoritet. Men resultaten hittills är dock långt ifrån samstämmiga och ger inga belägg för att dessa celler kan kopplas till en sämre prognos vid högre antal.

Vi kan konstatera att inom bröstcancerforskningen liksom inom forskningen av andra solida cancrar bygger stamcellshypotesen på experimentella bevis och det saknas klinisk evidens för deras existens. Men trots det är hypotesen både rimlig och tacksam eftersom den kan ge svar på många tumörbiologiska och onkologiska frågor. Troligen behöver vi identifiera nya markörer för cancerstamceller och kanske måste vi också utvärdera deras kliniska roll på ett nytt sätt, mer än att endast räkna antal celler.

På Cancer Centrum Karolinska bedriver vår forskningsgrupp tillsammans med bröst- och endokrinkirurgiska kliniken och avdelningen för klinisk patologi och cytologi ett projekt där vi försöker svara på många av dessa frågor.

Genom ett egenutvecklat protokoll renar vi varje vecka fram primära bröstcancerceller från operationsmaterial. Vi selekterar också fram celler med förmågan att växa oberoende av kontakt med andra celler eller vävnad, vilket anses vara en central egenskap hos stamcellen men som saknas hos flertalet cancerceller.

Dessa celler studeras i sin tur i cellkulturer och i djurmodeller för att fungera som ett prekliniskt, patientnära modellsystem. Eftersom det kräver en komplicerad logistik och är relativt svårt att arbeta med dessa celler är kunskapen i nuläget obefintlig om hur de svarar på endokrin- och cytostatikaterapi.

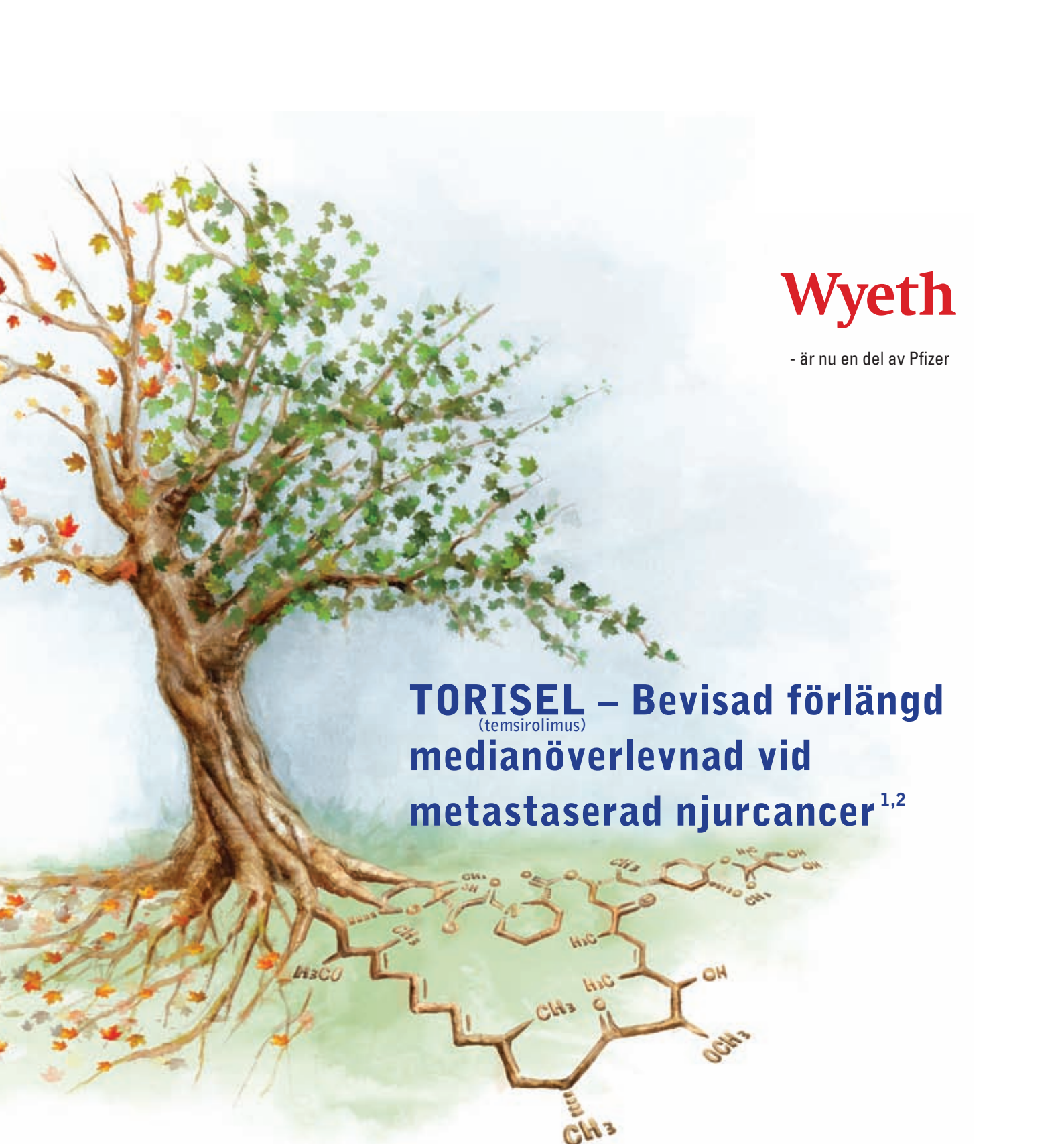
Vi har därför en intressant uppgift framöver att karaktärisera cellernas funktion. Vår målsättning är att med hjälp av dessa studier hitta nya vägar att bekämpa vilande tumörceller och komma förbi terapieresistens (figur 1 och 2).”

BEHANDLING AV LYMFÖDEM

Mötet avslutades med en session av **Leif Perbeck**, Bröst- och endokrinkirurgiska kliniken, Karolinska universitetssjukhuset. Han höll en föreläsning med titeln *Angående armmorbidity och lymfödem*.

Med lymfödem menas en svullnad i vävnaden som beror på att för mycket lymfa bildas i förhållande till transportkapaciteten. Ordet lymfa betyder klart vatten. Diagnosen är vanligtvis inte svår att ställa när det rör sig om sekundära lymfödem, det vill säga som en följd av en annan sjukdom till exempel en bröstcanceroperation i armhålan och eventuell efterföljande strålbehandling eller efter en lymfkörtelutrymning i nedre extremiteterna vid malignt melanom.

Bortsett från att man måste utesluta en metastasering som orsak till lymfödemet behöver man vanligtvis inte göra



Wyeth

- är nu en del av Pfizer

TORISEL – Bevisad förlängd (temsirolimus) medianöverlevnad vid metastaserad njurcancer^{1,2}

Första linjens behandling av patienter med metastaserad njurcancer som har minst tre av sex prognostiska riskfaktorer.²

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

Torisel (temsirolimus)

Avancerad njurcancer

TORISEL är indicerat som första linjens behandling av patienter med avancerad njurcancer (RCC) som har minst tre av sex prognostiska riskfaktorer.

Mantelcellslymfom

TORISEL är indicerat för behandling av vuxna patienter vid återfall och/eller refraktärt mantelcellslymfom [MCL] .

ATC kod: L01X E09 EF, Rx

För ytterligare information beträffande pris, dosering, kontraindikationer, varningar, biverkningar, hantering och beredningsinstruktioner, se www.fass.se.

Senaste översyn av produktresumé: 2010-01-25

Wyeth AB, Box 1822, 171 24 Solna. Telefon 08-470 32 00. www.pfizer.com

 **TORISEL**[®]
(temsirolimus) injection

M10025TOR.SV

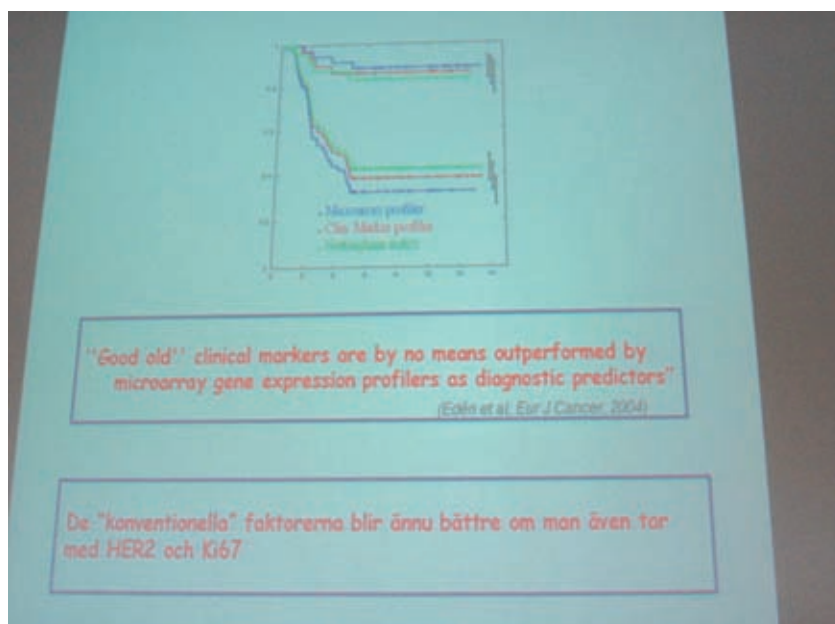


Bild 2. Konventionella faktorer är underutnyttjade. Mikroarrayanalyser kan inte ersätta sedvanliga kliniska parametrar men väl komplettera.

någon ytterligare utredning. Frågan är helt annorlunda när det gäller primära lymfödem då man måste utföra en så kallad lymfoscintigrafi med en radioaktiv isotop.

Lymfödem kan delas in i fyra nivåer:

- Nivå 0 – då extremiteten inte är svullen utan endast fast i sin konsistens.
- Nivå 1 – ett reversibelt tillstånd där svullnaden går tillbaka, till exempel vid högläge under natten.
- Nivå 2 – ett irreversibelt tillstånd då lymfan med dess protein har omvandlats till fett och senare till fibros.
- Nivå 3 – elephantiasis, vanligt i utvecklingsländer då masken filariasis täpper till lymfsystemet och ger upphov till en sekundär infektion.

Lymfödem brukar definieras som en ökning av volymen med 10 procent eller 200 ml i jämförelse med extremiteten före operationen eller den kontralaterala friska extremiteten, men det finns även andra definitioner som en ökning med till exempel fem procent.

Ett lymfödem betraktas som kroniskt, det vill säga man kan inte bli botad ifrån det utan man kan endast hålla det i schack och då gäller det att använda sig av kompression.

Vad man som kirurg kan göra för att minska risken för lymfödem är flera saker. Den viktigaste förändringen är införandet av den så kallade sentinel node-biopsin som innebär att två tredjedelar av patienterna, de med metastasfria lymfkörtlar i axillen, slipper en så kallad axillarrutymning. Vid axillarrutymning kan man begränsa dissektionen och extirpation av lymfkörtlar till nivå 1–2 vilket innebär nedanför vena axillaris och medialt in under musculus pectoralis minor men inte medialt om denna muskel samt dorsalt ner till arteria och vena och nervus thoracodorsalis som ligger på framsidan av musculus latissimus dorsi.

Vanligtvis tas mellan 7–17 lymfkörtlar bort. Om man skulle göra lymfkörtelutrymningen mer extensivt, till exempel ta bort 30 lymfkörtlar genom att operera bort alla lymfkörtlar till nivå 3, det vill säga medialt om musculus pectoralis minor och detta då kombineras med strålbehandling så är risken signifikant för ett lymfödem.

En annan fråga är om det är möjligt att lämna kvar den mest laterala lymfkörteln i axillen som dränerar armen om man inte finner några kliniska tecken till metastasering. Det gäller även att

undvika serom-ansamling i axillen efter en operation genom att bland annat använda dränage postoperativt och vara liberal med seromtappning. Att inte alla patienter som opereras med en axillarrutymning får ett lymfödem beror sannolikt på att det finns lymfkörtlar mer dorsalt och kranieellt vid överarmen och upp mot halsen.

HOPPFULL NY TEKNIK

En hoppfull ny teknik har tillkommit i och med så kallad "supramicrosurgery" vilket innebär att mycket små lymfkärl på mindre än 0,3 mm sutureras till små vener med hjälp av en 12/0-sutur som har en diameter på 50 μ , vilket ska jämföras med att ett hårstrå har en diameter på 100 μ . Detta kräver ett speciellt kunnande av kirurgerna, speciella instrument och mikroskop som kan förstora upp till 40 gånger.

Operationen går till så att man vid benödem gör 5–10 tre centimeter stora incisioner på benet och identifierar små kärl och anastomoserar dem. På en arm kan det räcka med 2–3 anastomoser. Efter denna behandling kan 40 procent av patienterna undvara yttre kompressionsbehandling medan 60 procent fortsättningsvis måste använda kompression.

En annan teknik är att transplantera lymfkörtlar och då vanligtvis från området ovanför och lateralt i lumsken utefter arteria epigastrica inferior superiors utbredningsområde. Detta lymfkörtelpaket sutureras sedan in till området i axillen vilket man dessförinnan har rensat från all fibrotisk vävnad. Blodkärlen anastomoserar till arteria thoracodorsalis och även lymfkärlen anastomoserar till vener.

Dessa patienter måste före och efter operationen använda kompressionsstrumpa.

Efter sex månader kan 40 procent sluta använda kompressionsstrumpa. Dessa tekniker är ännu inte accepterade i Sverige och finns ännu inte tillgängliga här, men de verkar mycket lovande även om långtidsresultat över ett par år saknas.

Det finns således hopp – med rätt indikation.



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.

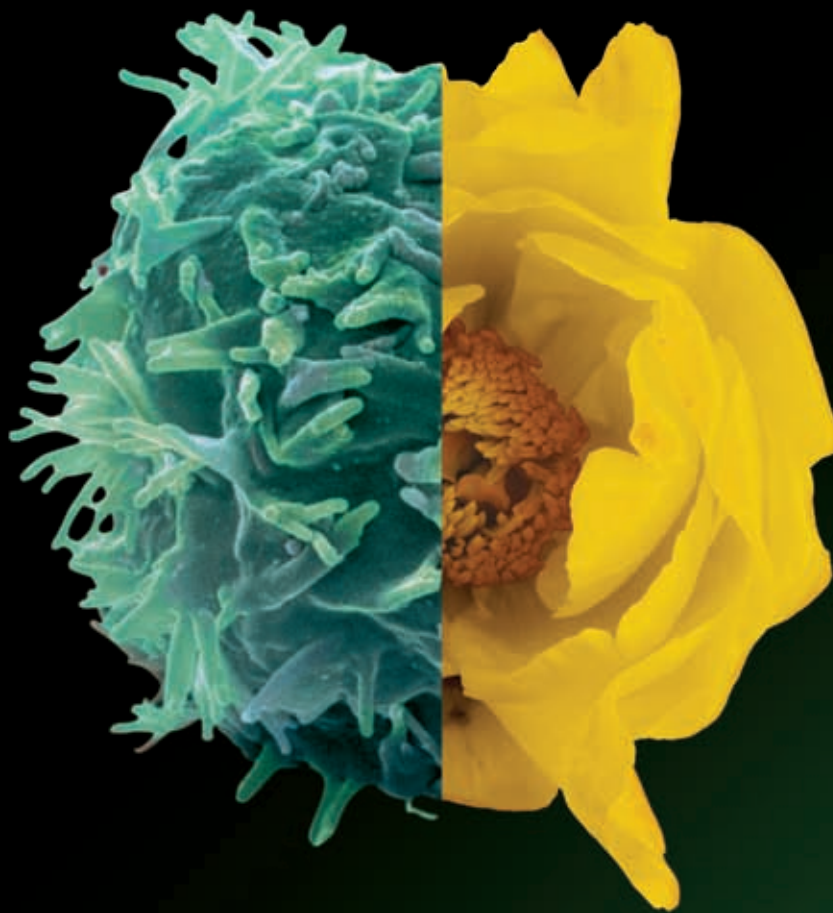
Sprycel® (dasatinib) Proteinkinashämmare, ATC-kod L01XE06.

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 blodbildningen 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. Texten är baserad på produktresumé: 5 maj 2010
Bristol-Myers Squibb, Box 15200, 167 15 Bromma, Tel. 08-704 71 00



Bristol-Myers Squibb

Tel. 08-704 71 00 www.bms.se



Ett nytt alternativ vid
första linjens behandling
av metastaserande
HR+/ErbB2+
bröstcancer.

Tyverb[®]
lapatinib

Att blockera signalvägar på insidan,
ger hopp om livet på utsidan.

Tyverb (lapatinib) Rx, EF, L01XE07

Indikation: Tyverb är indicerat för behandling av patienter med bröstcancer vars tumörer överuttrycker HER2 (ErbB2):
- i kombination med capecitabin för patienter med avancerad eller metastaserad sjukdom som progredierat efter tidigare behandling vilken måste ha omfattat antracyklin och taxan och behandling med trastuzumab vid metastaserad sjukdom.
- i kombination med en aromatashämmare för postmenopausala kvinnor med hormonreceptorpositiv metastatisk sjukdom som för tillfället inte är avsedd att behandlas med kemoterapi. Patienterna i registreringsstudien hade inte tidigare behandlats med trastuzumab eller en aromatashämmare.

Dosering av kombinationen Tyverb/capecitabin: Tyverb 1250 mg dagligen (5 tabletter) en gång dagligen.

Dosering av kombinationen Tyverb/aromatashämmare: Tyverb 1500 mg (6 tabletter) en gång dagligen.

Styrka och förpackningar: 250 mg per tablett, 70 tabletter per förpackning.

Juni 2010. För fullständig information om varningar och föreskrifter se: www.fass.se

Referens: Tyverb produktresumé.

GlaxoSmithKline AB
Box 516 169 29 SOLNA
Telefon 08-638 93 00, Telefax 08-638 94 60
www.glaxosmithkline.se
info.produkt@gsk.com