

Onkologi ^{i sverige}

den oberoende
tidningen för
svensk cancervård

ONKOLOGISK KARDIOLOGI:
Ökat samarbete behövs

CREATE HEALTH:
Skapar hälsa
genom translationell
cancerforskning

**Koagulationssystemet
angeläget mål för
onkologisk behandling**

**Konform strålterapi
på cellnivå med
alfaradioligander**

EN MÖJLIGHET VID BEHANDLING AV ÄGGSTOCKSCANCER

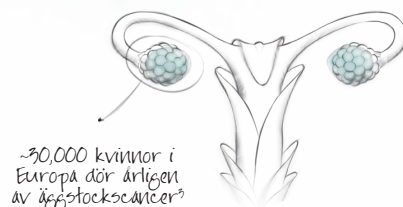
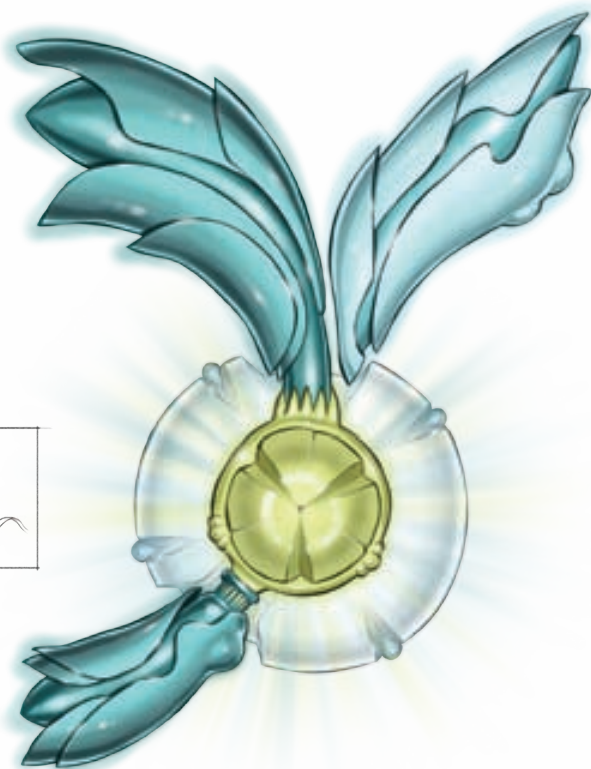
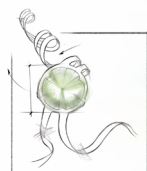
YONDELIS® ▼

KAN GE EN ÖVERLEVNADSSKILLNAD VID ÅTERFALL I PARTIELLT PLATINUMKÄNSLIG ÄGGSTOCKSCANCER¹

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

Swedish Orphan Biovitrum fortsätter sitt engagemang i att bekämpa cancer med att tillhandahålla **Yondelis** vid indikationen återfall i platinum känslig äggstockscancer.² Nyligen publicerade data påvisar att kvinnor med återfall i **partiellt platinumkänslig** äggstockscancer får i median **~6 månaders överlevnadsvinst** när de behandlas med kombinationen Yondelis och PLD (peglyerat liposomalt doxorubicin) jämfört mot enbart behandling med PLD.¹ **DENNA BEHANDLING ÄR DEN FÖRSTA PLATINUM- OCH TAXANFRIA KOMBINATIONSBEHANDLINGEN,** som är godkänd vid äggstockscancer. Kombinationen har också visat en förutsägbar och hanterbar biverkningsprofil vilket möjliggör en förlängd behandling.

YONDELIS - VID PARTIELLT PLATINUMKÄNSLIG ÄGGSTOCKSCANCER



**Pharma
Mar**
Grupo Zeltia
Marketing authorization holder

Referenser: 1. A. Poveda et al Annals of Oncology doi:10.1093/annonc/mdq352 2. Yondelis SPC

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

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

Yondelis i kombination med peglyerat 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

redaktörens rader



Tipsa mig gärna om vad du vill läsa i tidningen

Hösten är en intensiv period och i skrivande stund är jag på väg mot fortbildningsdagarna i hematologi och jag ser mycket fram emot att träffa er läsare där. Senare i höst är det SOF:s höstmöte och ett nytt tillfälle till interaktion. Att mötas personligen ger alltid bra diskussioner och skapar nya idéer för framtida redaktionellt innehåll.

Så stöt gärna på om vi ses någon gång om det är något du tycker att vi borde skriva om. I denna utgåva hoppas jag att de allra flesta av er läsare hittar intressanta artiklar. En snabb genomläsning av innehållsförteckningen visar på ett riktigt brett utbud med artiklar om allt från strålbehandling, kardiotoxicitet och serumanalyser till rehabilitering.

Vi presenterar även en del av det material ur snabbrapporten från ASCO som inte fick plats i det senaste numret.

Till sist! Det känns väldigt roligt att få ge er en inblick i verksamheten på Create Health vid Lunds universitet. Svensk forskning i framkant!

Trevlig läsning!

Patrik Gustavsson
Chefredaktör

redaktionsråd



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



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



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



Elisabet Lidbrink
Överläkare
Radiumhemmet
Karolinska Universitets-
sjukhuset

Ansvarig utgivare: Patrik Gustavsson
Vd: Niclas Ahlberg
Grafisk form: Nina Roegind
Redigering: Lars Ringberg
Tryck/Repro: Trydells Tryckeri, Laholm
Papper inlaga: Artic Silk 115 g
Papper omslag: Artic Silk 200 g.
Annonspolicy: Förutom begärda placeringar
placeras annonserna slumpvis.
Adress: Tyra Lundgrens väg 6,
134 40 Gustavsberg,
Telefon 08-570 10 520
e-mail: ois@pharma-industry.se

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

ISSN1653-1582© Pharma Industry Publis-
hing AB 2005





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 en 6-månadersdepot som minskar patientens behov av sjukhusbesök och sparar tid och resurser för vården^{3,4}.

PROCREN[®]
DEPOT
LEUPRORELIN

Nu kan vi även erbjuda ett mer personligt stöd

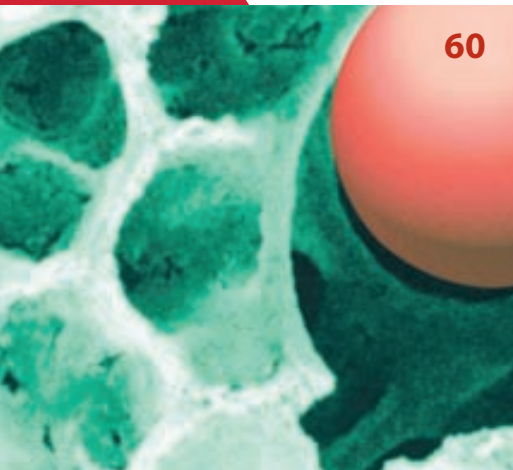
Nu tar vi ytterligare ett steg. Med vår nya webbsida livetmedprostatacancer.se kan vi även erbjuda patienter och anhöriga ett mer personligt stöd. Utöver kunskap och råd om sjukdomen och dess behandling, är syftet med sidan att erbjuda individuella svar på medicinska frågor och underlätta kontakten med 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.

Vill du veta mer om styrkorna med Procren Depot och vår nya webbsatsning för patienter och anhöriga, kontakta oss eller gå in på:

www.livetmedprostatacancer.se

Procren[®] Depot (leuprorelin), Rx, F, L02AE02, SPC 2010-11-12. Indikationer: Lokalt avancerad samt metastaserande prostatacancer som alternativ till kirurgisk kastration. Neoadjuvant eller adjuvant behandling vid strålterapi till patienter med lokalt avancerad prostatacancer eller lokaliserad prostatacancer av intermediär- eller högrisktyp. Adjuvant behandling efter radikal prostatektomi till patienter med hög risk för recidiv, exempelvis som lymfkörtel-engagemang. 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, 11,25 mg samt 30,0 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, suspension. Procren Depot 3,75 mg, 11,25 mg samt 30,0 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, suspension i förfylld spruta 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. 4. Tunn UW, et al. Prostate Cancer and Prostatic Diseases; e-pub 25 nov 2008.



Snabbarport från ASCO

Sarkom

Skandinavisk GIST-studie
i fokus

Mikael Eriksson

14

Huvud-halscancer

När och hur ska vi använda
EGFR-hämmare?

Linda Marklund

22

Gastrointestinal cancer

Ivrigt sökande efter prediktorer
för respons

Jan-Erik Frödin

32

Lymfom

Cancer will go away – one
piece at a time

Hans Wadenvik

42

CNS-tumör

Glioblastom – dags för nya
strategier, dags för mer
biologi?

Bengt Gustavsson

50

Kardiotoxicitet

Onkologisk kardiologi – ökat
samarbete behövs

Elham Hedayati och Laila Hübbert

56

Antikoagulation

Koagulationssystemet
– angeläget mål för onkologisk
behandling

Mattias Belting, Lars Ek, Stefan Sköld
och Jan Sundberg

60

Strålterapi

Konform strålterapi på cellnivå
med alfaradioligander

Ragnar Hultborn

66

Kliniken i fokus

Create Health: Skapar hälsa
genom translationell cancer-
forskning

Michael Ljungberg

72

Forskning

Ny teknik för serumanalyser
för tidig diagnostik och
prognostik

Jochen Schwenk

80

Referat

Int. Lymfomkongressen:

Genombrott för brentuximab

Hans Hagberg

86

Swedpos nationella konferens:

Vården behöver möta rehabilite-
ringsbehoven

Maria Hellbom och Patrik Göransson

90

Redaktörens rader

3

Redaktionsråd

4

Notiser

8

En erfaren debutant

Plats på scen för ett nytt läkemedel.

Ribovact® (bendamustin) är ett nytt cytostatikum i gruppen alkylarerare för behandling av:

- Indolenta non-Hodgkin-lymfom
- Kronisk lymfatisk leukemi
- Multipelt myelom

Ribovact® har en helt egen aktivitetsprofil* och behandling med Ribovact® innebär låg risk för korsresistens och en låg risk för neurotoxicitet.^{1,2}

Bendamustin skapades redan i slutet av 60-talet som ett alternativ till de etablerade alkylarerande cytostatika. Det är numera godkänt i ett 15-tal länder. Nu är det Sveriges tur.

**Jämfört med andra alkylarerande cytostatika (cyklofosamid, klorambucil och melfalan).³*



Ribovact® (bendamustin). ATC-kod L01AA09. **Indikationer:** Kronisk lymfatisk leukemi (Binet stadium B eller C). Förstahandsbehandling av patienter för vilka kombinationskemoterapi med fludarabin inte är lämplig. Indolenta non-Hodgkin-lymfom. Som monoterapi hos patienter som har progredierat i sin sjukdom under eller inom 6 månader efter behandling med rituximab eller en rituximabinnehållande regim. Multipelt myelom (Durie-Salmon stadium II med progress eller stadium III). Förstahandsbehandling i kombination med prednison för patienter äldre än 65 år som inte är lämpliga för autolog stamcellstransplantation och som har klinisk neuropati vid diagnostillfället, vilket utesluter användning av talidomid- eller bortezomibinnehållande behandling. **Förpackningar:** Pulver till koncentrat till infusionsvätska 2,5 mg/ml. Injektionsflaska 25 mg pulver/26 ml, 5 st. Injektionsflaska 100 mg pulver/60 ml, 5 st. **R. EF** Datum för översyn av SPC 2011/09/02. För mer information se www.fass.se. **Referenser:** 1. Strumberg D et al. Anticancer drugs 1996; 7:415–21. 2. Bremer K. J Cancer Res Clin Oncol 2002; 128:603–9. 3. Leoni LM et al. Clin Cancer Res 2008; 14(1):309–17.



Nytt läkemedel förlänger livet hos patienter med spridd hudcancer

Europeiska läkemedelsmyndigheten EMA har godkänt YERVOY (ipilimumab) för behandling av patienter med inoperabelt eller metastaserande malignt melanom som tidigare fått medicinsk behandling. YERVOY är det första läkemedlet mot spridd melanom som påvisat en signifikant förbättring av total överlevnad – med några patienter fortfarande i livet efter fem år. Godkännandet är baserat på en dubbelblind fas III-studie som visar att YERVOY ger en förlängd överlevnad för patienter med metastaserande malignt melanom. (Källa: BMS)

Kapsel krymper basalcels tumör

Nu kan patienter med en svår form av hudcancer, så kallad avancerad basalcelscancer, behandlas med en kapsel som krymper tumören. Det visar en internationell studie där 104 patienter från Australien, USA och Europa deltagit.

– Hittills har det inte funnits någon effektiv behandling att erbjuda de här svårt drabbade patienterna. Har tumören vuxit sig stor går den inte att operera bort, säger Johan Hansson, överläkare på Radiumhemmet, Karolinska universitetssjukhuset.

– Sjukdomen skapar ett enormt lidande eftersom tumörerna kan ge både smärta och funktionsnedsättningar. Utseendet kan också förändras så att man inte längre vill visa sig ute. Därför är det fantastiskt att vi nu har möjlighet att behandla patienter med avancerad basalcelscancer.

Kapseln, vismodegib, verkar genom att direkt söka upp tumören och blockera signalvägarna i cancercellerna. På så sätt hämmas den okontrollerade celledelningen som i sin tur beror på en genmutation i cellerna. I den aktuella studien ERIVANCE har man i oberoende granskningar kunnat se en markant tumörkrympning hos 43 procent av patienterna med lokalt avancerad sjukdom. Hos dessa läkte även de synliga skadorna. Av de patienter där cancer spridit sig till inre organ (metastaserad basalcelscancer) krympte tumörerna hos 30 procent. Patientnyttan bedömdes av proverna till 75 procent.

– Effekten av tabletten kommer också oerhört snabbt. Redan inom fyra veckor kan man se en tydlig förbättring, säger Johan Hansson. (Källa: Roche)

Nya rön om tumörceller

Mycket elakartade tumörformer som hjärntumören glioblastom kännetecknas av både syrebrist, ett ökat antal celler i endotelvävnaden och en onormalt stor benägenhet för koagulation. Hur dessa fenomen hos tumörvävnaden uppstår när tumören utvecklas, och hur de hänger samman, har man hittills vetat ganska lite om. En grupp forskare från Lunds universitet, Skånes universitetssjukhus och Scripps Research Institute publicerar nu i den vetenskapliga tidskriften PNAS en artikel som ger nya fakta på området. Forskarna har funnit en signalväg som aktiveras av syrebrist och påverkar både koagulationsprocesser och endotelvävnad. För artikeln står bland andra Katrin J Svensson och Mattias Belting från Institutionen för kliniska vetenskaper. (Källa: Lunds universitet)

Behandling mot vanligt virus kan minska tumörväxt

För första gången visar nu forskare vid Karolinska institutet att det går att minska hjärntumörers tillväxt genom att sätta in behandling mot det vanligt förekommande cytomegaloviruset (CMV). Vid uppkomst av cancer verkar viruset spela en betydande roll genom att det kontrollerar många olika typer av mekanismer i cancerceller.

Hjärntumörer, bröstcancer, koloncancer och prostatacancer är några cancerformer där CMV återfinns. Genom att studera medulloblastom, den vanligaste hjärntumören hos barn, lyckas man nu påvisa förekomsten av CMV även i dessa tumörer och de visar också att behandling mot CMV kan minska tumörernas tillväxt.

Tidigare studier har visat att många tumörformer också har ett ökat uttryck av enzymet COX-2. Enzymet finns inte i normal vävnad, men har en central roll vid inflammation och även vid uppkomst av cancer. När det gäller tumörer har man tidigare visat att COX-2 ofta kopplas till dålig prognos, men man har inte vetat varför. Och vetskapen att COX-2-hämmare minskar risken för cancerutveckling har gjort att de använts i kliniska studier för cancerprevention.

CMV gör i sin tur så att COX-2 bildas och är således en möjlig reglersignal för tumörtillväxt. COX-2-hämmare minskar även produktion av CMV. I den artikel som nu publiceras i Journal of Clinical Investigation visar forskarna just att tumörtillväxten minskar då CMV hämmas.

Försök på möss visar att tumörtillväxten minskar med cirka 40 procent då antiviralmedicin eller COX-2-hämmare används var för sig. Används de tillsammans minskar tumörtillväxten med hela 72 procent och denna effekt uppnås utan att använda cellgifter. De läkemedel som användes i studien, NSAID-preparat som hämmar både CMV-replikation och inflammation och antiviralmedicinen Valcyte/valganciclovir mot CMV-infektion, har båda relativt goda biverkningsprofiler och därför ser forskarna nu omedelbara möjligheter att studera läkemedlens effekter vid olika tumörformer.

Antiviralmediciner är dessutom selektiva och påverkar framför allt infekterade celler. (Källa: Karolinska institutet)

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



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

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

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

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


AFINITOR[®]
(everolimus) Tabletter
Byt spår

Helt ny typ av behandling vid skelettm metastaser

EU-kommissionen har godkänt XGEVA (denosumab) för förebyggande behandling av skelettrelaterade händelser (patologisk fraktur, strålbehandling av skelettet, ryggmärgskompression eller skelettkirurgi) hos vuxna med skelettm metastaser från solida tumörer.

XGEVA är ett biologiskt läkemedel i form av en human monoklonal antikropp som hämmar proteinet RANK-ligand (RANKL) och därmed bennedbrytningen. XGEVA minskar signifikant risken för skelettrelaterade händelser och smärta jämfört med dagens standardbehandling med bisfosfater (zoledronsyra)

– XGEVA är en helt ny typ av behandling för skelettm metastaser som effektivt fördröjer tiden till frakturer eller behovet av strålbehandling och samtidigt minskar smärtan i denna patientgrupp jämfört med den tidigare mest effektiva behandlingen, säger överläkare Henrik Lindman, Onkologikliniken, Akademiska sjukhuset i Uppsala, som har deltagit som provare i en av de studier som ligger till grund för godkännandet av XGEVA.

– Den är dessutom smidigare att administrera till patienten, varför den kan få stor betydelse för cancerbehandling av många patienter. (Källa: Amgen)



Förlängd överlevnaden för lungcancerdrabbade

Ett nytt behandlingssätt där lungcancerpatienter initialt får Alimta kombinerat med Cisplatin följt av underhållsbehandling med Alimta visar att det går att förlänga överlevnaden innan sjukdomen förvärras. Nya resultat från fas III-studien Paramount visar att underhållsbehandling med Alimta förlänger den progressionsfria överlevnaden med 36 procent hos patienter med icke småcellig lungcancer. Mediantiden för progressionsfri överlevnad (den tid en patient lever utan att tumören växer) var 3,9 månader i Alimtaarmen jämfört med 2,6 månader i placebogruppen. (Källa: Eli Lilly)



Ökad chans att överleva prostatacancer med Alpharadin

Det nya cancerläkemedlet under utprovning ökar överlevnadstiden med 44 procent hos patienter som diagnostiserats med kastrationsresistent prostatacancer med spridning till skelettet. Detta visar resultat från fas III-studien ALSYM-PCPA, som visar en väsentligt förbättrad överlevnadstid i den patientgrupp som blev behandlad med Alpharadin (radium-223-klorid).

Medianvärdet för överlevnad i patientgruppen som behandlades med Alpharadin var 14 månader. Hos patienterna i placebogruppen var medianvärdet för överlevnad 11,2 månader. Samtidigt normaliserades den basiska fosfatnivån hos 32,9 procent i Alpharadiningruppen, jämfört med endast 0,9 procent i placebogruppen.

Studien visar att Alpharadin är generellt väl tolererat, vilket innebär att biverkningarna är få och i jämförbar nivå med placebo. (Källa: Bayer)

Ny bromsmedicin mot spridd bröstcancer

Cancerläkemedlet Afinitor mer än fördubblar tiden utan tumörtillväxt hos kvinnor med spridd hormonkänslig bröstcancer. Kvinnor som fick Afinitor i kombination med antihormonell behandling levde i 6,9 månader utan tumörtillväxt. I jämförelsegruppen, som endast fick antihormonell behandling, började tumören växa efter i snitt 2,8 månader. Risken för att cancer skulle fortsätta sprida sig minskade med hela 57 procent. (Källa: Novartis)

ZOMETA®
zoledronic acid



För patienter med skelettmetastaser
VARDAGEN ÄR VÄRDEFULL

BEHANDLA med **ZOMETA**

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



Indikationer: Förebyggande av skelettrelaterade händelser (patologiska frakturer, ryggradskompression, strålning av eller kirurgiskt ingrepp i benvävnad eller tumörinducerad hypercalcemi) hos patienter med avancerade benvävnadsmetastaser. Behandling av tumörinducerad hypercalcemi. **Kontraindikationer:** Graviditet och amning. Kliniskt betydelsefull överkänslighet mot zoledronsyra, andra bisfosfonater eller ingående hjälpämnen. **Varningar och försiktighet:** Vid behandling för att förebygga skelettrelaterade händelser bör kontroll ske med avseende på serumkreatinin och kreatininclearance före behandlingsstart och serumkreatinin bör kontrolleras fortlöpande före varje behandling. Dosen bör reduceras vid mild till måttligt nedsatt njurfunktion och Zometa rekommenderas inte för patienter med gravt nedsatt njurfunktion (CrCl < 30 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 samtliga riskfaktorer. Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer har rapporterats efter marknadsföring vid behandling med bisfosfonater. **Dosering:** Rekommenderad dos är 4 mg var 3-4:e vecka, finns som färdig lösning, Zometa 4 mg/100 ml infusionsvätska, alternativt koncentrat som ska spädas ytterligare 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 2011-09-07.

Ny behandling mot prostatacancer

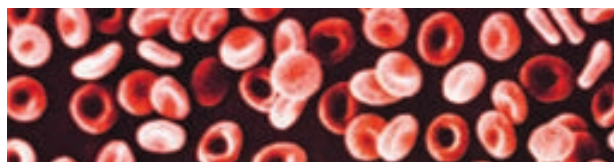
Läkemedlet Zytiga (abirateronacetat) har godkänts av den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA för behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer. Zytiga är godkänt för behandling hos män vars sjukdom har försämrats under eller efter cellgiftsbehandling med docetaxel. För första gången har man för den här patientgruppen lyckats ta fram ett läkemedel som förlänger livet, minskar smärtan och där patienten kan ta tabletten i hemmet.

Zytiga verkar genom att hämma all produktion av testosteron. De studier som ligger till grund för godkännandet av Zytiga har visat att Zytiga tillsammans med prednisolon ger en förlängd överlevnad på 4,6 månader, jämfört med placebo. Dessutom har även Zytiga en smärtreducerande effekt i jämförelse med patienter som fick placebo (44 procent upplevde en smärtlindring, mot endast 27 procent i kontrollgruppen). Zytiga tolereras i allmänhet väl och har en säkerhetsprofil som liknar den för kombinationen av placebo och prednisolon. (Källa: Janssen-Cilag)

Ny målriktad behandling vid HER2-positiv bröstcancer

Det nya läkemedlet trastuzumab emtansin (T-DM1), är ett så kallat antikropps-konjugat där antikroppen Herceptin (trastuzumab) är bundet till cytostatikat DM1. Herceptin känner igen och binder till HER2 på ytan av cancerceller. Genom att cytostatikadelen är bunden till Herceptin transporteras den direkt till tumören och har sin verkan först när den når in i tumörcellen. Den målriktade effekten förstärks samtidigt som biverkningarna jämfört med dagens standardbehandling blir färre då enbart skadliga cancerceller angrips av cellgiftet.

Patienter som fick trastuzumab emtansin (T-DM1) levde längre utan att deras sjukdom försämrades (PFS) jämfört med dagens standardbehandling. PFS förlängdes med 41 procent. Samtidigt minskade andelen vanliga och svåra biverkningar med nästan hälften jämfört med kontrollgruppen som fick dagens standardbehandling (46,4 procent jämfört med 89,4 procent). (Källa: Roche)



Ribovact får nationellt godkännande i Sverige

Ribovact (bendamustin) har fått godkännande i Sverige för behandling av indolent (lågmalignt) Non-Hodgkins lymfom (iNHL), kronisk lymfatisk leukemi (KLL) och multipelt myelom (MM). Ribovact är ett cytostatika som med sin unika kemiska struktur och aktivitet skiljer sig från redan existerande läkemedel. Enligt Ulf-Henrik Mellqvist, ordförande i NMSG (Nordic Myeloma Study Group) är godkännandet en välkommen nyhet för både läkare och patienter då det finns ett stort behov av nya behandlingsalternativ för dessa obotliga cancerformer. (Källa: Mundipharma)

Ny och bättre behandlingsmöjlighet för patienter med spridd lungcancer

Patienter med de vanligaste formerna av spridd lungcancer lever längre utan återfall om de behandlas med en antikropp som underhållsbehandling i kombination med cellgifter. Det visar en stor internationell studie där även svenska patienter ingår.

– Tiden tills patienterna får återfall är imponerande lång. De här är det bästa resultat man hittills sett för de här patienterna, säger Anders Vikström, överläkare på lungkliniken vid Linköpings universitetssjukhus och ansvarig för den svenska delen av studien.

I studien, AVAPERL, deltog 376 patienter från hela världen med spridd icke småcellig lungcancer, undantaget patienter med typen skivepitelcancer.

I studien fick alla patienter en inledande standardbehandling med antikroppen Avastin och cellgifterna Alimta och Cisplatin. De patienter som hade nytta av behandlingen delades sedan in i två grupper, där den ena gruppen fick Avastin och Alimta medan kontrollgruppen enbart fick Avastin som underhållsbehandling. Båda grupperna behandlades tills de fick återfall.

Det forskarna kunnat se är att den tid som förlöpte innan sjukdomen försämrades var 10,2 månader för de patienter som behandlades med både Avastin och Alimta som underhållsbehandling jämfört med 6,6 månader i kontrollgruppen.

Det är en förbättring på 55 procent i den grupp som fick kombinationsbehandling. (Källa: Roche)

Hjärntumör i barndomen svårt för familjen även när barnet blivit vuxen

Tumörer i centrala nervsystemet (CNS) hos barn kan innebära bestående psykosociala och ekonomiska svårigheter för barnens familjer även efter att barnen behandlats för cancer och uppnått vuxen ålder. Det visar en omfattande studie från Karolinska institutet, där man följt familjer i hela Sverige. Störst inverkan gällde mental påfrestning, familjens ekonomi och syskonpåverkan. Men även totalt sett när flera områden räknades in, rapporterade mer än en femtedel av föräldrarna betydande negativ påverkan fortfarande efter att det tidigare cancersjuka barnet nått vuxen ålder.

Barn med tumörer i CNS har förhöjd risk att drabbas av seneffekter efter sjukdom och behandling, med följderna att även familjen kan drabbas mera påtagligt. Syftet med studien är att bestämma den långsiktiga inverkan på familjerna till vuxna som överlevt tumör i CNS för kunskap om i vilka avseenden uppföljning i vården och generella stödinsatser bör förbättras.

Trots mild till måttlig påverkan på gruppnivå, fanns det ofta påtagliga cancerrelaterade återverkningar även så sent som när barnet nått vuxen ålder. Hos en liten minoritet hade sjukdomen inte alls någon påverkan på familjens förhållanden längre.

Kraftigare familjepåverkan var förenat med flera faktorer. Högsta risk för bestående familjeinverkan var för dem där barnet hade seneffekter av sjukdom/behandling, otillfredsställda vårdbehov och där familjerna hade otillfredsställda behov av information kring sjukdom/behandling. (Källa: Karolinska institutet)



Bayer HealthCare

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.



Bayer HealthCare

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



Den riktiga höjdpunkten för de sarkomintresserade vid årets ASCO var presentationen av Skandinaviska sarkomgruppens (SSG) randomiserade studie på adjuvant behandling av GIST. Detta "late breaking abstract" hade fått det hedersamma abstraktnumret 1 och presentationen av Heikki Joensuu gavs under en allmän "plenary session".

För övrigt innehöll årets program de första "bevisen" för effekten av tyrosinkinashämmare och mTOR-hämmare vid mjukdelssarkom, liksom många andra intressanta presentationer om såväl GIST som andra mjukdelssarkom. Programmet om skelettsarkomen var däremot betydligt magrare, vilket återspeglar att det inte händer så mycket på det området för närvarande.

Skandinavisk GIST-studie i fokus vid årets ASCO

GIST

Den största nyheten, och en av tre randomiserade fas III-studier om sarkom vid årets ASCO-möte, var således vår egen skandinaviska studie på adjuvant behandling med imatinib vid GIST. Uppmärksamheten var förväntad eftersom resultatet av denna studie varit emotsett med stort intresse inom GIST-världen, och eftersom resultatet var något överraskande.

Studien med namnet SSG XVIII/AIO (SSG=Skandinaviska sarkomgruppen; AIO=tysk arbetsgrupp för medicinsk onkologi) började planeras redan för åtta år sedan, och inklusionen av patienter pågick mellan februari 2004 och september 2008.

Bakgrunden till studien var givetvis det dramatiskt goda resultat av imatinib vid avancerad GIST som påvisades strax efter millennieskiftet. Tre randomiserade studier med adjuvant behandling inleddes. En i USA, en av EORTC i Europa, och så SSG XVIII, från början bara i Skandinavien, men efter en tid med viktigt deltagande från många tyska center.

Den amerikanska studien (ACOSOG Z9001) presenterades för ett par år sedan och visade att ett års behandling med imatinib vid opererad GIST större än tre cm i diameter gav en bättre recidivfri överlevnad än placebo. Någon skillnad på totalöverlevnad har emellertid inte setts i den studien. Patienter som reciderade i placeboarmen svarade som vän-

"Med all sannolikhet kommer resultatet av SSG XVIII/AIO att förändra praxis för adjuvant behandling av GIST framöver."

tat utmärkt på imatinib. SSG valde att enbart inkludera patienter med hög risk för återfall (>50 procent inom fem år) enligt internationella kriterier baserade på tumörstorlek och mitosantal, och att randomisera behandlingens längd mellan ett och tre år; alla fick alltså imatinib.

ASCO 2011

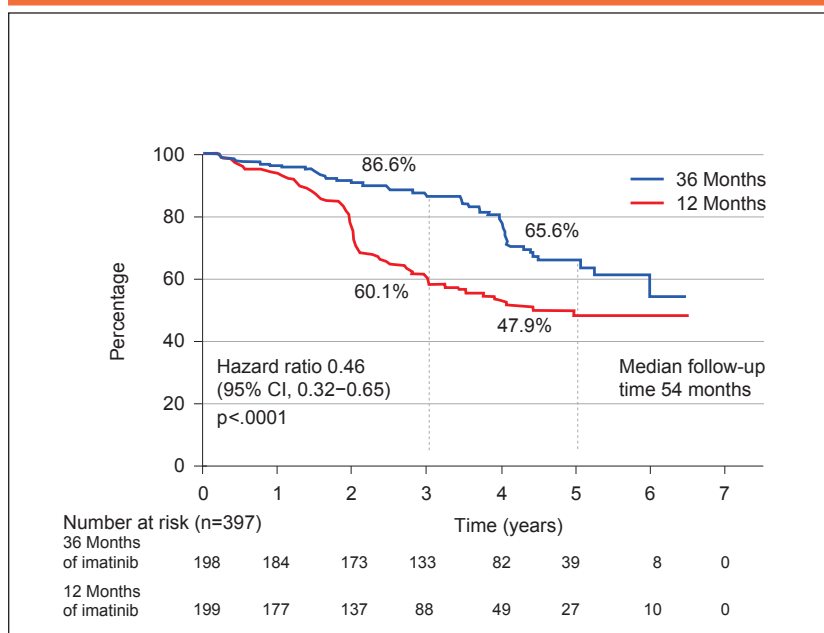
ASCO 2011

ASCO 2011

ASCO

RECIDIVFRI ÖVERLEVAD SSGXVIII-STUDIEN

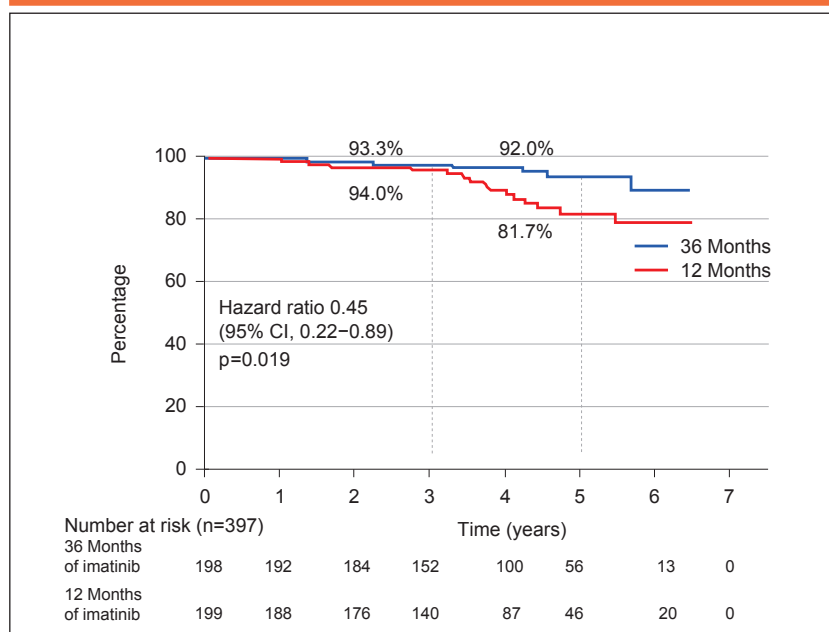
FIGUR 1



Figur 1. Källa: Pisters et al.

TOTAL ÖVERLEVAD SSGXVIII-STUDIEN

FIGUR 2



Figur 2. Källa: Pisters et al.

Vi hade nog trott att det var sannolikt att vi skulle se en längre recidivfri överlevnad i gruppen som fick tre års behandling. Vi fann mycket riktigt en recidivfri överlevnad efter fem år på 65,6 procent i treårsgruppen mot 47,9 procent för de som fått behandling endast ett år (HR 0,46; 95% CI 0,32–0,65; $p<0,0001$) (figur 1).

Vad som däremot överraskade oss var att vi dessutom fann en statistiskt signifikant förbättrad total överlevnad hos patienter som fått adjuvant imatinib tre år jämfört med de som fått ett års behandling; efter fem år levde fortfarande 92,0 procent jämfört med 81,7 procent (HR 0,45; 95% CI 0,22–0,89; $p=0,019$) (figur 2). Att mer än 9 av 10 patienter som opererats för högrisk-GIST är i livet efter fem år är mycket uppmuntrande, och det är mycket intressant att en längre tids behandling således förlänger livet hos patienterna.

Med all sannolikhet kommer resultatet av SSG XVIII/AIO att förändra praxis för adjuvant behandling av GIST framöver. Den fortsatta uppföljningen av våra patienter i denna studie är emellertid mycket viktig. Längre uppföljning krävs för att bedöma om vi bara förlänger livet för dessa patienter eller om den adjuvanta behandlingen även kan medföra varaktig bot.

TYROSINKINASHÄMMARE

Vid metastaserande sjukdom redovisades flera olika tyrosinkinashämmare (TKI) hos patienter som sviktat på såväl imatinib som sunitinib. Den substans som sedan tidigare visat bäst effekt i små studier är sorafenib, och detta bekräftas nu av två arbeten.

- I en multicenterstudie från USA på 38 patienter sågs således en partiell respons (PR) på 13 procent och en stabil sjukdom (SD) på 55 procent; progressionsfri överlevnad (PFS) på drygt fem månader och totalöverlevnad på nästan ett år (abstrakt 10009). Toxiciteten kan vara besvärande. I denna studie sågs grad

3/4-toxicitet framför allt i form av handfotsyndrom (45 procent) och hypertoni (21 procent).

- En ny tyrosinkinashämmare, regorafenib, hade också den prövats i en fas II-studie i USA (abstrakt 10007). Tidiga resultat beskrivs som lovande med 19 av 22 patienter utan progressiv sjukdom efter fyra cykler (en cykel = 21 dagars behandling följt av en veckas vila). Detta preparat testas för närvarande i en internationell fas III-studie.

"Vid metastaserande sjukdom redovisades flera olika tyrosinkinashämmare hos patienter som sviktat på såväl imatinib som sunitinib."

- På den experimentella sidan noteras med intresse att en annan ny tyrosinkinashämmare, crenolanib, med höggradig specificitet för PDGFR, kan hämma den resistent mutationen D842V i cellförsök. Imatinib förmådde som förväntat inte hämma dessa celler (abstrakt 10012). Här kanske en framtida behandling mot denna besvärliga GIST-variant kan skönjas.

- Några uppföljande data för äldre studier med imatinib presenterades också. Den numera klassiska initiala studie som säkerställde värdet av imatinib vid avancerad GIST, B2222 eller "US-Finland study", har således nu data som sträcker sig över tio år, vilket möjliggjort en analys av patienter med mångårig varaktig behandlingseffekt (abstrakt 10016). Efter nio år är fortfarande 14 procent av patienterna utan progressiv sjukdom på första linjens imatinib!

Totalöverlevnaden efter nio år är 35 procent, för patienter som uppnått komplett eller partiell respons (CR/PR) 38 procent, för patienter med stabil sjukdom (SD) 49 procent (!), medan inga patienter som uppvisat progressiv sjukdom var i livet. Den tidigare kunskapen att SD är lika bra som CR/PR underströks alltså med denna rapport. Låg tumörbulk initialt predikterade längre progressionsfrihet och bättre överlevnad.

METASTASERANDE GIST

En fråga som diskuterats mycket de senaste åren är huruvida man bör operera kvarstående sjukdom efter svar på imatinib i fall av avancerad/metastaserande GIST. Dessa patienter bör ha livslång behandling med tyrosinkinashämmare, men hypotesen har varit att en minskad tumörbörda genom operativt ingrepp skulle kunna förlänga tiden till sekundära mutationer och därmed svikt på imatinib.

En randomiserad EORTC-studie, där också SSG övervägde att delta, fick emellertid nyligen stängas på grund av brist på inkluderade patienter, antagligen eftersom man på många håll redan börjat tillämpa kirurgi och inte velat randomisera dessa patienter.

- Mot den bakgrunden är en spansk retrospektiv undersökning som presenterades vid årets ASCO intressant (abstrakt 10055). Av 162 imatinibkänsliga patienter vid 17 spanska center var 29 opererade, resten inte. Justerat för en rad faktorer som ålder, kön, performance status, primärlokal och förekomst av levermetastaser förbättrades inte progressionsfri överlevnad av kirurgi!

- Ett par arbeten handlade också om sunitinib vid GIST. Ett polskt arbete redovisade prediktiva faktorer i ett material av 107 patienter och fann, som väntat, att det gick bäst för patienter med exon 9-mutation eller vildtyp (abstrakt 10017). Mindre väntat var kanske att sunitinibinducerad hypertoni, som surrogatmarkör för antiangiogen aktivitet, medförde förlängd progressionsfri överlevnad.

gatmarkör för antiangiogen aktivitet, medförde förlängd progressionsfri överlevnad.

- En italiensk studie undersökte blodtryck och hjärtkomplikationer hos sunitinibbehandlade patienter med GIST eller njurcancer genom upprepade mätningar av LVEF (vänster kammars ejektionsfraktion), och fann att en nytillkommen eller accentuerad hypertoni predikterade en försämring av LVEF på minst 10 procent (abstrakt 10061). En sådan grad av försämring förekom hos 17 av 39 patienter (43 procent), vilket understryker vikten av att upptäcka och behandla hypertoni hos dessa patienter.

- Bland många ytterligare GIST-presentationer skall slutligen nämnas en genomgång från elva europeiska sarkomcenter om hur man utanför kliniska studier i dag handlägger avancerad GIST som sviktat på imatinib och sunitinib (abstrakt 10044). Återigen framstår sorafenib som den mest effektiva drogen i tredje linjens behandling i dag. Patienter som behandlades med detta medel hade jämfört med andra behandlingsalternativ en signifikant bättre progressionsfri överlevnad i såväl tredje som fjärde linjen. Förbättrad totalöverlevnad sågs i fjärde linjen. Prediktiva faktorer för sämre överlevnad var i multivariatanalys endast albumin lägre än 35 g/l, och primär mutation i exon 9 eller 11 (till skillnad från mutationer i PDGFR α eller vildtyp), det vill säga primära mutationer som ger stor risk för sekundära mutationer.

ÖVRIGA MJUKDELSSARKOM

Flera intressanta studier som kan komma att påverka behandlingspraxis presenterades i år.

- Våra svenska sarkomcenter har deltagit i den randomiserade studien PALETTE, där tyrosinkinashämmaren pazopanib (nyligen registrerad under namnet Votrient vid njurcancer) jämförts med

ASCO 2011

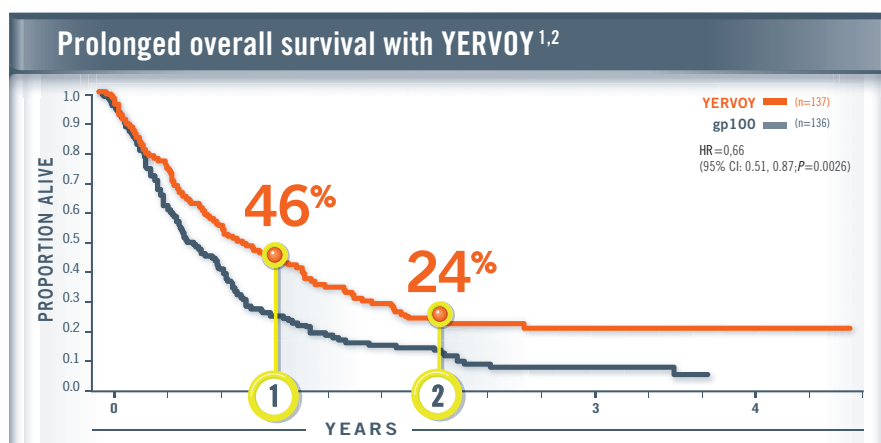
ASCO 2011

ASCO 2011

NOW APPROVED

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

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



Adapted from Hodi FS *et al.* 2010

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

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

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



Bristol-Myers Squibb
www.bms.se

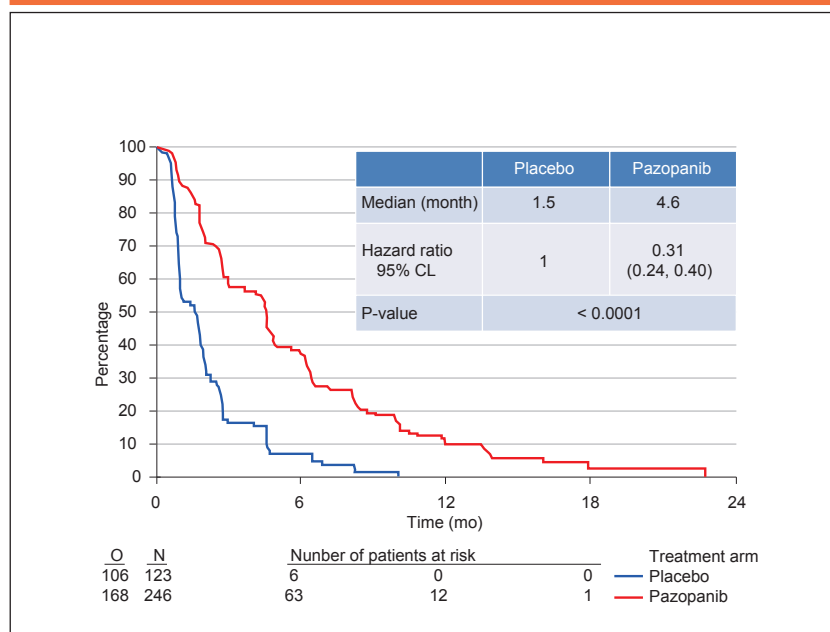
YERVOY™
(ipilimumab)
Concentrate for solution for infusion

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

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

PROGRESSIONSFRI ÖVERLEVNAD PALETTE-STUDIEN

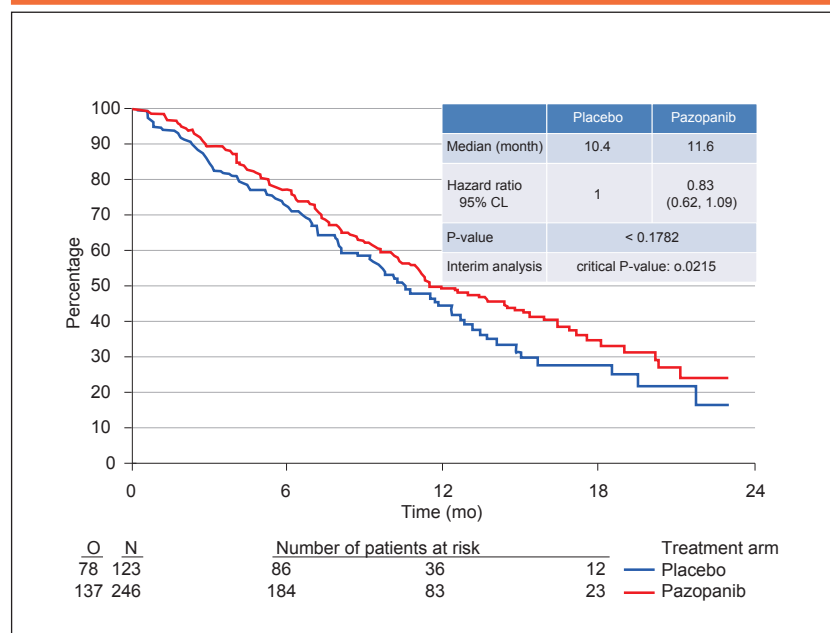
FIGUR 3



Figur 3. Källa: Zalicus et al.

INTERIMSANALYS TOTAL ÖVERLEVNAD PALETTE-STUDIEN

FIGUR 4



Figur 4. Källa: Zalicus et al.

placebo vid avancerade mjukdelssarkom som sviktat på antracykliner och annan kemoterapi ”som använts vid respektive institution”.

Resultatet av studien, som var ett samarbetsprojekt mellan företaget GSK, EORTC och fristående sarkomcenter i flera världsdelen, presenterades som ett ”late breaking abstract” (abstrakt 10002). Man såg en signifikant förbättrad progressionsfri överlevnad för pazopanibarmen (20 jämfört med 7 veckor; HR 0,31; 95% CI 0,24–0,40; $p < 0,0001$) (figur 3).

Vid interimanalys ses också en icke-signifikant förbättrad överlevnad (11,9 jämfört med 10,4 månader; HR 0,83; 95% CI 0,62–1,09) (figur 4). Behandlingen var väl tolerabel med få grad 3/4-biverkningar.

- En annan VEGF-riktad tyrosinkinashämmare, cediranib, hade testats för den kemoresistenta subtypen ASPS (alveolar soft part sarcoma) (abstrakt 10001). Hela 36 patienter hade deltagit i denna NCI-studie, och resultatet var remarkabelt. Tolv patienter uppvisade partiell respons och ytterligare tio hade stabil sjukdom minst sex månader, således sjukdomskontroll på 78 procent!

Detta är väl i överensstämmelse med en rapport från Milano vid förra årets ASCO där effekt noterades hos fem av åtta patienter som behandlats med en annan VEGF-riktad tyrosinkinashämmare, sunitinib. Nu planeras en jämförande fas III-studie med crossover-design mellan dessa två tyrosinkinashämmare.

- Inte bara tyrosinkinashämmare utan även mTOR-hämmare fick ett rejält stöd för en potentiell roll vid sarkom vid årets möte. Ridaforolimus hör till denna grupp och detta preparat har använts som underhållsbehandling i den placebokontrollerade fas III-studien SUCCEED till patienter med metastaserande mjukdelssarkom som uppnått stabil sjukdom eller bättre respons efter cytostatikabehandling (abstrakt 10005).

ASCO 2011

ASCO 2011

ASCO 2011

Du planerar dina patienters kemoterapi. Nivestim™ skyddar dem under resans gång.



Nivestim™, ett **nytt** dagligt G-CSF

Med Nivestim™, ett nytt dagligt G-CSF¹ (filgrastim) godkänt av EMA och med samma indikationer som Neupogen®, kan du fortsätta behandla cancer och minska risken för neutropeni.



**Unik
lågviktsdos
12 ME!
(120 µg)**

Nivestim™ är jämförbart med Neupogen® vad gäller effekt², säkerhet², och kvalitet, vilket är en förutsättning för ett godkännande från EMA.

Nivestim™ har dessutom fördelar som¹:

- Fler styrkor
- Smart förpackning
- Inbyggt nålskydd
- 7 dygns hållbarhet i rumstemperatur³

nivestim
filgrastim

Skyddar patienter under deras resa

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

Indikationer: För att reducera durationen av neutropeni och incidensen av febril neutropeni hos patienter som behandlats med etablerad cytotoxisk kemoterapi för malignitet (gäller ej vid kronisk myeloisk 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:** Förfylld spruta 12ME/0,2 ml, 30ME/0,5 ml och 48ME/0,5ml, 5 st, blister. **R, F:** SPC uppdaterad 2010/06. För mer information se www.ema.europa.eu och www.fass.se **Referenser:** 1. Nivestim (filgrastim) SmPC Juni, 2010. 2. Waller CF et al. Onkologie 2010; 33(10):504-11. 3. Under en enskild period kan Nivestim förvaras i rumstemperatur upptill 7 dygn (EMA/H/C/001142/IB/0003). Neupogen® är ett registrerat varumärke som tillhör Amgen Ltd. Nivestim (logo) är ett varumärke som tillhör Hospira Inc.

Mer än 700 patienter randomiserades 1:1, och man fann en statistiskt signifikant förbättrad progressionsfri överlevnad (HR 0,72; $p=0,0001$). Mediantiden till progress var för patienter som fått ridaforolimus 17,7 veckor jämfört med 14,6 veckor för placebo (21 procents förbättring). Uppföljning avseende totalöverlevnad pågår, hittills ses en icke-signifikant trend till förmån för aktivt preparat (medianöverlevnad 88,0 veckor mot 78,7 för placebo; HR 0,92; 95% CI 0,74–1,15). Bland besvärande toxicitet märks stomatit hos hälften av patienterna som fått mTOR-hämmaren.

- En intressant rapport berörde IGF-1R-antikroppen cixutumumab som testats mot en rad olika mjukdelssarkom samt Ewings sarkom (abstrakt 10004). Endast två partiell respons sågs bland totalt 113 patienter (Ewing och liposarkom) och de flesta histologier prövades bara i ett första steg på grund av för dålig effekt. Liposarkom visade emellertid klinisk nytta (PR/SD) hos 57 procent av patienterna.

KEMOTERAPI VID MJUKDELSSARKOM

Många rapporter berörde också olika aspekter på kemoterapi vid mjukdelssarkom.

- Ytterligare data presenterades i år från den italiensk-spanska adjuvanta studie som framlades vid förra årets ASCO, där tre cykler neoadjuvant kemo utan ytterligare postoperativ behandling var lika bra som 3+2 cykler (pre/postop). Prediktiv information avseende histologisk subtyp visade att det gick sämst för leiomyosarkomen (abstrakt 10089), och i ett annat abstrakt visades att CHOI-kriterier var något bättre än RECIST för att prediktera olika slutparametrar (abstrakt 10019).

Två likartade fas II-studier med neo-adjuvant plus adjuvant kemoterapi vid högmaligna mjukdelssarkom presenterades i år. En japansk studie hade använt 3+2 cykler doxorubicin/ifosfamid och nådde en progressionsfri överlevnad efter två år på 75,7 procent (abstrakt 10078),

och en tysk studie gav 4+4 cykler etoposid/ifosfamid/doxorubicin och såg en progressionsfri överlevnad efter två år på 83 procent (abstrakt 10076). För respektive studie angavs att resultaten var bättre än för historiska kontroller eller förväntat resultat.

- En fransk randomiserad adjuvant studie på uterina sarkom avbröts i förtid på grund av bristande inklusion, men nu presenterades data för de 81 patienter som inkluderats (abstrakt 10022). Patienterna fick alla pelvin strålbehandling, hälften fick dessutom doxorubicin/ifosfamid/cisplatin.

Tre års progressionsfri överlevnad var 52 procent för kemoarmen jämfört med 41 procent utan. Motsvarande siffror för

"Inte bara tyrosinkinashämmare utan även mTOR-hämmare fick ett rejält stöd för en potentiell roll vid sarkom vid årets möte."

överlevnad var 80 respektive 67 procent. Skillnaderna var inte statistiskt signifikanta. Dessa resultat förefaller något sämre än den adjuvanta behandling av uterina sarkom som presenterades vid förra årets ASCO!

- Några bidrag gällde också kemoterapi vid avancerad sjukdom. Från Tyskland presenterades resultat av första linjens behandling med doxorubicin och dakarbazin vid leiomyosarkom (LMS) och liposarkom (LS) (abstrakt 10094). Mycket goda resultat sågs. Vid LMS noterades partiell respons hos 57 procent och stabil sjukdom hos 43 procent. Vid LS sågs

komplett respons hos 5 procent, partiell respons hos 35 procent och stabil sjukdom hos 50 procent!

Median progressionsfri överlevnad var 14 månader för LS och nio månader för LMS. Möjligen har värdet av dakarbazin underskattats. I den aktuella studien är dosen av detta preparat högre än vad man tidigare använt, ändå tolereras behandlingen väl.

Enligt kollegorna från Milano använder också de numera denna kombination som standard – sannolikt något också för oss i Sverige!

- Några arbeten gällde specifika subtyper av sarkom. Vid MD Anderson visade man härom året lovande effekter av temozolomid plus bevacizumab vid Solitary fibrous tumour (hemangiopericytom). Nu hade samma subtyp behandlats med antracyklin-, gemcitabin- eller taxanbaserad kemoterapi utan att man såg några responser över huvud taget (abstrakt 10097).

- Franska sarkomgruppen har gjort en genomgång av 149 patienter som behandlats för angiosarkom för att identifiera prediktivt positiva ingredienser i behandlingen. Man fann doxorubicinbaserade regimer, veckodos paklitaxel och metastasectomi som gynnsamma faktorer (abstrakt 10085).

- Högt differentierade och dedifferentierade liposarkom (WD/DD LS) har i avancerade fall en dålig prognos, vilket bekräftades av en annan fransk rapport (abstrakt 10071). Kombinationskemoterapi baserad på antracykliner är bäst.

- Enligt en annan studie har poliklinisk långtidsinfusion av ifosfamid med pump över 14 dagar emellertid en överraskande god effekt på denna tumörgrupp, medan däremot samma regim inte alls fungerade vid myxoida liposarkom. Det talar således för olika sensitivitet vid olika subtyper av adipocytiska tumörer (abstrakt 10023).

ASCO 2011

ASCO 2011

- I ett annat abstrakt beskrevs emellertid risken för encefalopati av denna typ av långtidsinfusion av ifosfamid vara nästan 50 procent, och detta kan predikteras av sjunkande albumin och kreatininclearance (abstrakt 10087).

- Några nya cytostatika väckte också visst intresse. Doxorubicin GP-Pharm är en icke-pegylerad liposomal beredning med förmodad lägre hjärttoxicitet som getts till äldre (över 65 år) patienter med avancerat mjukdelssarkom (abstrakt 10072). Hjärttoxiciteten var låg (monitorerades noggrant) och effekten måttlig (8 av 26 patienter med PR eller SD).

- TH-302, en alkyliserande pro-drog till kvävesenapsgas, testades i en fas II-studie vid avancerat mjukdelssarkom tillsammans med doxorubicin, och effekten blev bättre än man förväntat med doxorubicin singel samtidigt som toleransen var god (abstrakt 10024). En randomiserad studie planeras.

- En polsk genomgång av sarkompatienter som opererats för lungmetastaser visade en femårsöverlevnad i hela gruppen på 29 procent, och underströk vikten av även upprepad toraxkirurgi när radikalitet kan förväntas (abstrakt 10088). Prediktiva faktorer för överlevnad var komplett resektion, metastasering enbart till lunga, färre än fyra opererade metastaser och primärtumör i uterus. I Italien har man studerat värdet av preoperativ kemoradioterapi för retroperitoneala sarkom i en studie där man gett kombination av radioterapi med långtidsinfusion högdos ifosfamid (som kan vara radiosensiterande) (abstrakt 10020). Man fann

få partiella responser, men långtidsresultaten var goda med en treårig lokal recidivfrihet på 66 procent och totalöverlevnad på 80 procent.

SKELETTSARKOM

Mycket få nyheter noterades för denna skelettsarkom. För osteosarkom kom ovanligt nog det mest intressanta arbetet från latinamerikanska Osteosarkomgruppen som hade studerat värdet av tillägg av peroral kontinuerlig (metronomisk) kemoterapi med metotrexat och cyklofosfamid (cyklofosfamid varje dag, metotrexat två gånger per vecka) till vanlig standardbehandling med intravenöst doxorubicin, cisplatin och högdos metotrexat (Abstrakt 10032).

Vid lokaliserad sjukdom randomiserades patienterna till metronomisk underhållsbehandling efter avslutad intravenös behandling med duration fram till två år efter start av terapi. Denna jämförelse visade ingen skillnad mellan grupperna. Alla patienter med primärt metastatisk sjukdom skulle enligt planerna få metronomisk behandling i två år med start redan från början, alltså parallellt med intravenös behandling, men i verkligheten fick av olika skäl endast 91 metastaserande patienter detta, medan 26 inte fick sådan behandling.

Vid jämförelse mellan dessa två grupper sågs en klar fördel för de som fått tillägget; 79 procent jämfört med 57 procent är i livet efter medianuppföljning på knappt två år.

- Två abstrakter presenterade data på den pågående studien med denosumab vid metastaserande eller inoperabel jättecellstumör. Denosumab är en mono-

klonal antikropp mot receptorn RANK-ligand som är av betydelse för osteoklastaktivering.

I denna studie deltar Lund som skandinaviskt center, ett antal patienter från hela Sverige och även Danmark och Norge kommer för injektion och bedömning en gång i månaden. Nu rapporterades att denna vältolererade behandling efter ett år uppvisat progressionsfrihet hos 72 av 73 evaluerbara patienter (abstrakt 10034), och att två av tre av patienterna får meningsfull smärtreduktion (abstrakt 10037).

- Kemorefraktära Ewings sarkom hade vid MD Anderson behandlats med kombinationen av IGF1-R-antikroppen cixutumumab och mTOR-hämmaren temsirolimus, och man fann "förlängd objektiv tumörreduktion" över 6 månader inklusive 1 komplett respons, hos totalt 29 procent av patienterna (abstrakt 10031). (Jämför också abstrakt 10004 under mjukdelssarkom ovan).

- Från samma institution rapporterades även om lovande resultat av irinotekan i utdragen dosering vid olika typer av sarkom, bäst hos Ewing (abstrakt 10064).

SAMMANFATTNING

Sammanfattningsvis bjöd årets ASCO på ett digert och spännande sarkomprogram, där den absoluta höjdpunkten ändå var vår egen adjuvanta GIST-studie, SSG XVIII!

Detta är en förkortad version av sarkomavsnittet i årets ASCO-rapport. Sarkomintresserade hänvisas till den ursprungliga rapporten!

MIKAEL ERIKSSON, DOCENT, ÖVERLÄKARE, ONKOLOGISKA KLINIKEN, SKÅNES UNIVERSITETSSJUKHUS, LUND, MIKAEL.ERIKSSON@MED.LU.SE

ASCO 2011



Utebliven effekt av cetuximab i kombination med strålbehandling och cisplatin var den nyhet som röntte enskilt störst uppmärksamhet inom huvud-halscancer vid årets ASCO-möte. En stor del av mötet ägnades åt att diskutera om och i så fall när och hur patienterna med avancerad sjukdom har nytta av cetuximab och andra EGFR-hämmare.

Stort intresse riktades också mot de många nya biomarkörer för prognos och riktad behandling som studeras runt om i världen, dock förblir tumörernas HPV-status det hittills enda kliniskt användbara. Och glädjande nog ligger en pilotstudie för terapeutiskt HPV-vaccin i startgroparna efter mycket lovande effekt på djur. Finns framtidens verktyg för prognosprediktion och individualiserad behandling bland de markörer som studeras i dag?

När och hur ska vi använda EGFR-hämmare?

Under årets ASCO riktades stort fokus mot biomarkörer och förhoppningar om deras framtida värde som verktyg för tumörrespons, prognosprediktion, toxicitetsförutsägelse och som verktyg för individualiserad behandling. Ett antal av de nya markörer som diskuterades under de muntliga sessionerna kändes lovande men ingen bedömdes redo att tas i kliniskt bruk i dag. Löften om större studier kanske kan ändra på det om ett par år.

Cirkulerade tumörceller (CTC) har tidigare korrelerats med dålig prognos för bröst- och lungcancer och det antas att vissa av dessa formar framtida metastaser.

- I en studie från Ohio följdes 50 patienter med huvud-halstumörer under två år och antalet CTC korrelerades mot tumörläge, tumörstorlek, lymfkörtelstatus, tumörstadium, rökning/alkohol, histopatologi och mest intressant – prognos (abstrakt 5511). Dessutom mättes CTC-nivåer i blodet före och direkt efter kirurgi hos en subgrupp av 25 patienter.

Resultaten efter två år visade att de patienter som hade CTC i perifert blod hade signifikant kortare sjukdomsfri överlevnad (figur 1). Däremot korrelerade inte förekomst av CTC i blodet med övriga ovan nämnda faktorer.

Intressant, och lite skrämmande, var att av den subgrupp där blodprov togs före och efter kirurgi ökade andelen

CTC:er hos 64 procent av patienterna. Vad detta betyder lämnas osagt men frågan huruvida kirurgin orsakar dissemination av tumörceller väcktes förstås. CTC lyftes fram som ett lovande framtida verktyg vid första dagens posterdiskussion.

- Exosomalt miRNA som prognostisk och diagnostisk biomarkör värderades i en studie av G Rabdinowits (abstrakt 5515). En exosom är en 40–100 nm liten vesikel som bildas intracellulärt genom att ett segment av cellmembranet spontant invaginerar, med ett innehåll av proteiner, mRNA och miRNA, och sedan utsöndras från cellen. miRNA är en grupp små icke kodande RNA-gener

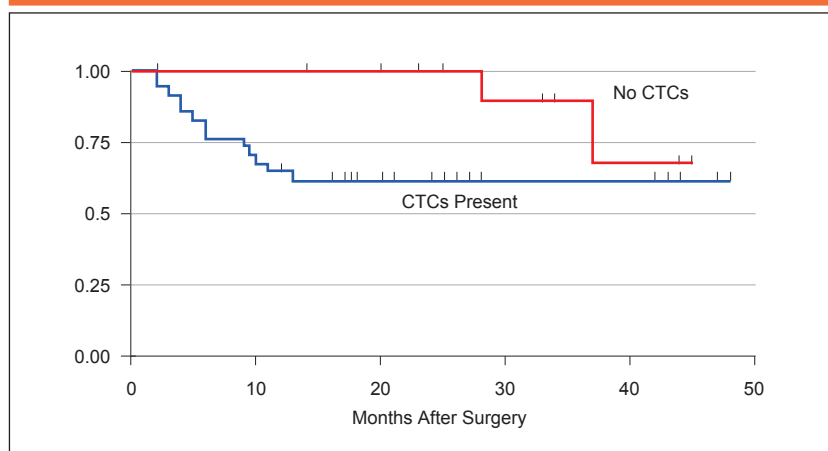
ASCO 2011

ASCO 2011

ASCO 2011

SJUKDOMSFRI ÖVERLEVNAD HUVUD-HALSTUMÖR

FIGUR 1 – DISEASE-FREE SURVIVAL (DFS)



Figur 1. I en studie från Ohio följdes 50 patienter med huvud-halstumörer under två år. Källa: Jatana et al.

som ofta är abnormt uttrycka i tumörer och har föreslagits ha en roll i cancerpatogenesen.

I studien undersöks om förändringar av miRNA-nivåer i plasma hos patienter med huvud-halscancer kan förutsäga prognos. Plasmaprover togs på 30 patienter med huvud-halscancer stadie II-IV och sådana miRNA som är kända för att orsaka minskad apoptos, invasion och proliferation mättes.

Samtliga patienter utom en erhöill strålbehandling. Hos de patienter som inte svarade på behandling såg man ingen minskning av exosomalt miRNA-nivå medan hos de patienter som svarade på den initiala terapin minskades nivåerna av de flesta exosomala miRNA. Vid diskussionen om miRNA framhölls även att det fortfarande är oklart om skillnaderna i uppmätt miRNA reflekterar "sann prognostisk information" eller bara är ett surrogat för residualtumörvolymen.

- Kan genuttryck i primärtumören förutsäga recidivrisk? I en studie från Boston genprofilerades färskrusen tumör-

vävnad från 66 patienter med operabel larynxcancer och en modell som kombinerar 30 gener som signifikant urskiljer patienter med hög/låg sjukdomsfri överlevnad presenterades (abstrakt 5505). Kanske kan detta vara till hjälp i selectionen av vilka patienter som har värde av aggressivare behandling?

- Det faktum att vi i dag saknar verktyg för att förutsäga prognosen för lokalt avancerade nasofaryngeala tumörer tar X Wan från Kina fasta på. I sin studie (abstrakt 5514) utvecklar han med medförfattare en matematisk algoritm som syftar till att öka möjligheten att välja skräddarsydd behandling för patienterna. I algoritmen som benämns "Support Vector Machine" (SVM) integreras tre olika kombinationer av 38 vävnadsbiomarkörer riktade mot cellcykel, migration, tumörmikromiljö, apoptos och epigenetik, bland annat Ki-67, cyklin D1, Bcl-2, Aurora-a och tre EBV-relaterade serologiska biomarkörer (EA-IgA, VCA-IgA och AER).

Nittiosju patienter inkluderas och följs under fem år och Wan visade att

samtliga tre versioner av olika markör-kombinerade SVM visade hög prognostisk specificitet. Modellen diskuterades på första dagens postersession av Quynh-Tu Le, Stanford och kritiserades för att inte innehålla den i dag mest kända prognostiska markören för nasofaryngeal cancer, cirkulerande EBV-DNA-nivåer.

Vektormodell som prognostiskt verktyg ansåg Le dock som lovande och en studie på en större patientgrupp efter-söktes.

HPV-POSITIVA TUMÖRER

Liksom tidigare år riktades mycket intresse mot HPV (humant papillomvirus) och dess betydelse för prognos vid orofarynxcancer. HPV lyftes av flera talare fram som den enda kliniskt användbara prognostiska markören vi har inom huvud-halsområdet i dag.

- Under utbildningssessionen "Etiologi och behandling av HPV-relaterad orofarynxcancer" inledde Maura Gillison med att informera om att det i 2011 års NCCN:s (National Comprehensive Cancer Network) riktlinjer rekommenderas att HPV testas för alla orofarynxtumörer och att amerikanska National Cancer Institute fastslår att HPV-status *måste* användas som stratifieringsfaktor för studier som inkluderar orofarynxpatienter. Detta baserat på de senaste årens ackumulerande bevis för att HPV-positiva orofarynxtumörer är en egen entitet med yngre patienter, ofta icke-rökare, med högre stadium som trots detta har bättre överlevnad oberoende av given behandling, jämfört med de HPV-negativa tumörerna inom samma område.

- Ytterligare bidrag till den kunskaps-skörden kom på årets ASCO bland annat från en presentation av E Thinaudeau (abstrakt 5574), Kanada, som i en prospektiv studie på 560 patienter behandlade med konkomitant platinumbaserad kemoradioterapi visade bättre överlevnad för patienter med HPV-positiva tumörer.

ASCO 2011

- Från Stockholm kom ett bidrag från P Attner som visar att även specifikt för tungbascancer har HPV-status betydelse för överlevnaden. Retrospektiva data från 87 patienter som insjuknat i tungbascancer mellan 1998–2007 visade att de 78 procent av patienterna som hade HPV-positiva tumörer i studien hade bättre överlevnad oavsett behandling, trots att de hade högre T- och N-stadium jämfört med de HPV-negativa patienterna.

- Gillison fortsatte därefter med att belysa en ny studie av Chaturvedi som för första gången med empiriska data kan fastslå att den ökade förekomsten och den förbättrade överlevnaden i USA för orofarynxcancer verkligen orsakas av HPV (abstrakt 5529). HPV-status kunde fastställas på 271 orofaryngeala cancrar (1984–2004) insamlade via National Cancer Institutes populationsbaserade cancerregister.

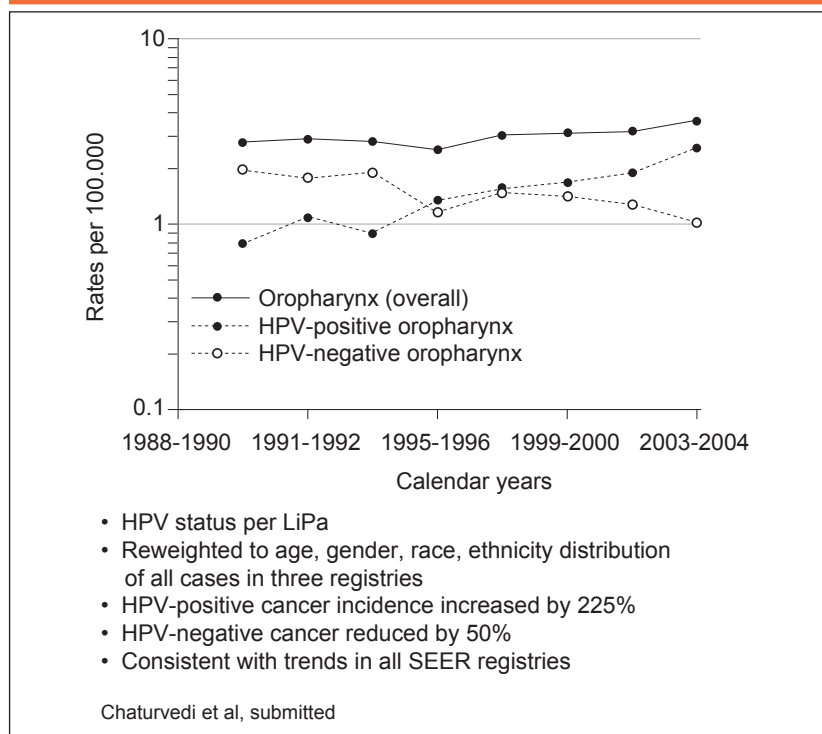
Förekomsten av HPV-positiv orofaryngeal cancer i populationen ökade med 225 procent under tidsperioden (0,8/100 000 till 2,6/100 000), medan incidensen för HPV-negativa orofarynx-tumörerna minskade med 50 procent (2,0/100 000 till 1,0/100 000). Intressant var att Chaturvedi enbart kunde finna ökad incidens hos män, till skillnad från de studier som publicerats från bland annat Stockholm på tonsill- och tungbascancer där även incidensen hos kvinnor ökar (Hammarstedt 2007, Näsmän 2009, Attner 2010) (figur 2 och 3).

HPV-VACCINATION HETT ÄMNE

Sara Pai från Johns Hopkins diskuterade biologi och immunterapi för HPV-relaterade orofarynxtumörer. Pai presenterade en av de intressantaste nyheterna, möjligheten till terapeutisk HPV-vaccinering. I Sverige är vaccination än så länge frivilligt men erbjuds sedan 2010 till alla flickor i åldern 10–12 år. I vissa delstater i USA är däremot vaccination obligatoriskt, vilket varit mycket omdiskuterat.

INCIDENS AV OROFARYNX EFTER HPV-STATUS

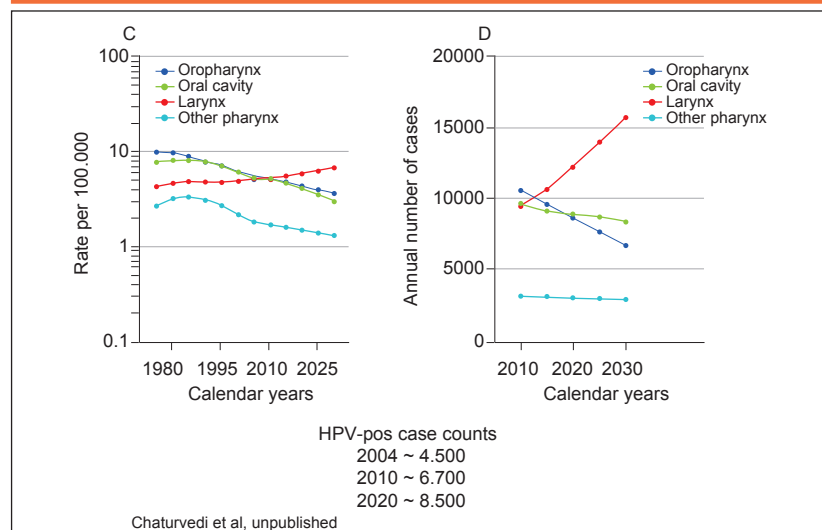
FIGUR 2 – OROFARYNX INCIDENCES TRENDS BY HPV STATUS



Figur 2. Källa: Chaturvedi et al.

INCIDENS AV HUVUD-HALSCANCER

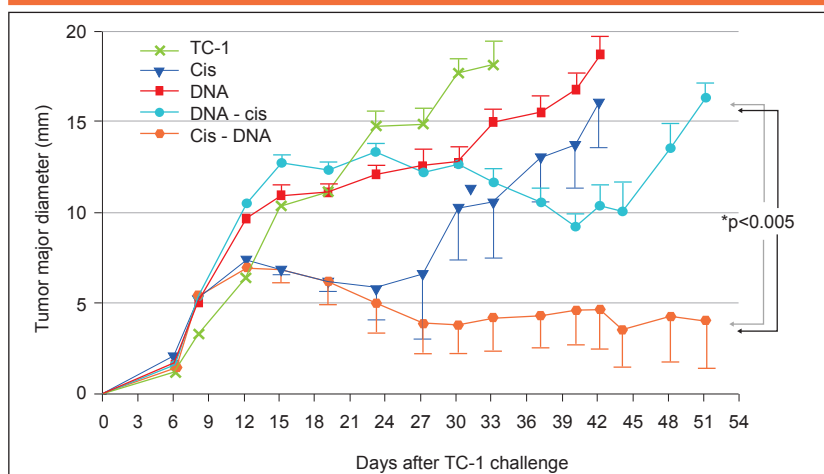
FIGUR 3 – HEAD AND NECK CANCER INCIDENCE PROJECTIONS



Figur 3. Källa: Chaturvedi et al.

CISPLATIN PLUS HPV-DNA-VACCINATION BÄSTA BEHANDLING

FIGUR 4 – TREATMENT WITH CISPLATIN FOLLOWED BY CRT/E7 (DETOX) DNA GENERATES THE BEST THERAPEUTIC ANTI-TUMOR EFFECTS



Figur 4. Kombinationsbehandling HPV-DNA-vaccination med cisplatin plus radioterapi gav bättre antitumoral effekt jämfört med cisplatin eller vaccin var för sig, dessutom gav långtidsbehandling bäst överlevnad. Källa: Tseng et al.

Tyvärr omfattas vaccination till pojkar sällan i de olika ländernas vaccinationsprogram, så även i Sverige. Men Pai rekommenderade oss deltagare på sessionen att vaccinera våra söner. Medan de profylaktiska vaccinerna har sin verkan genom antikroppsproduktion verkar de terapeutiska vaccinerna på redan infekterade celler genom att trigga igång T-cellssvar.

De terapeutiska vaccin som utformas och testas i dag riktar sig mot de virala onkoproteiner E6 och E7. Att man valt E6- och E7-antigen som möjliga mål för immunterapi motiveras med att de är främmande virala proteiner, uttrycks unikt av cancerceller, uttrycks konsekvent och det är osannolikt att antigenuttrycket förloras.

- En fas II-studie på 20 kvinnor med HPV16-positiv vulvacancer vaccinerades tre eller fyra gånger med peptider från HPV16-E6 och -E7 och man kunde visa att alla patienter genererade vaccininducerat immunsvar och att komplett re-

"CTC har tidigare korrelerats med dålig prognos för bröst- och lungcancer och det antas att vissa av dessa formar framtida metastaser."

spons korrelerade med induktion av HPV16-specifik immunitet (Kenter GG 2009).

Än mer intressant blir terapeutisk vaccination i kombination med annan behandling.

- C Tseng visade i en studie på möss, där HPV-DNA-vaccination kombinerades med cisplatin plus radioterapi, att kombinationsbehandling gav bättre antitumoral effekt jämfört med cisplatin eller vaccin var för sig, dessutom gav lång-

tidsbehandling bäst överlevnad (C. Immunol Immunoter 2009) (figur 4).

Inspirerade av detta startar nu i dagarna en fas I-studie, med Pai som investigator, där 21 patienter med HPV16-positiva huvud-halstumörer stadium III/IV kommer att inkluderas. Det DNA-vaccin som kommer att användas riktar sig mot E7 (pNGVL4a-CRT/E7) och kommer att ges doseskalering från 500 mikrogram upp till 4 000 mikrogram en dag per vecka 1, 4 och 7.

Vi väntar med spänning och får se om resultaten visas på nästa års möte.

NÄR ÄR EGFR-HÄMMARE EFFEKTIV?

Tidigare studier, bland annat Bonnerstudien från 2006, har visat att tillägget av cetuximab till strålbehandling ökar den lokoregionala kontrollen och överlevnaden för huvud-halscancerpatienter. Däremot har ännu inte någon överlevnadsvinst på längre sikt setts då cetuximab adderas till enbart cisplatinbehandling, men tidigare har en stor långtidsstudie saknats.

- K Ang från MD Anderson har nu i en fas III-studie (RTOG 0552) undersökt just vad cetuximab bidrar med i kombination med strålning och cisplatin, och de intressanta resultaten presenterades inför en fullsatt åhörarsal (abstrakt 5550).

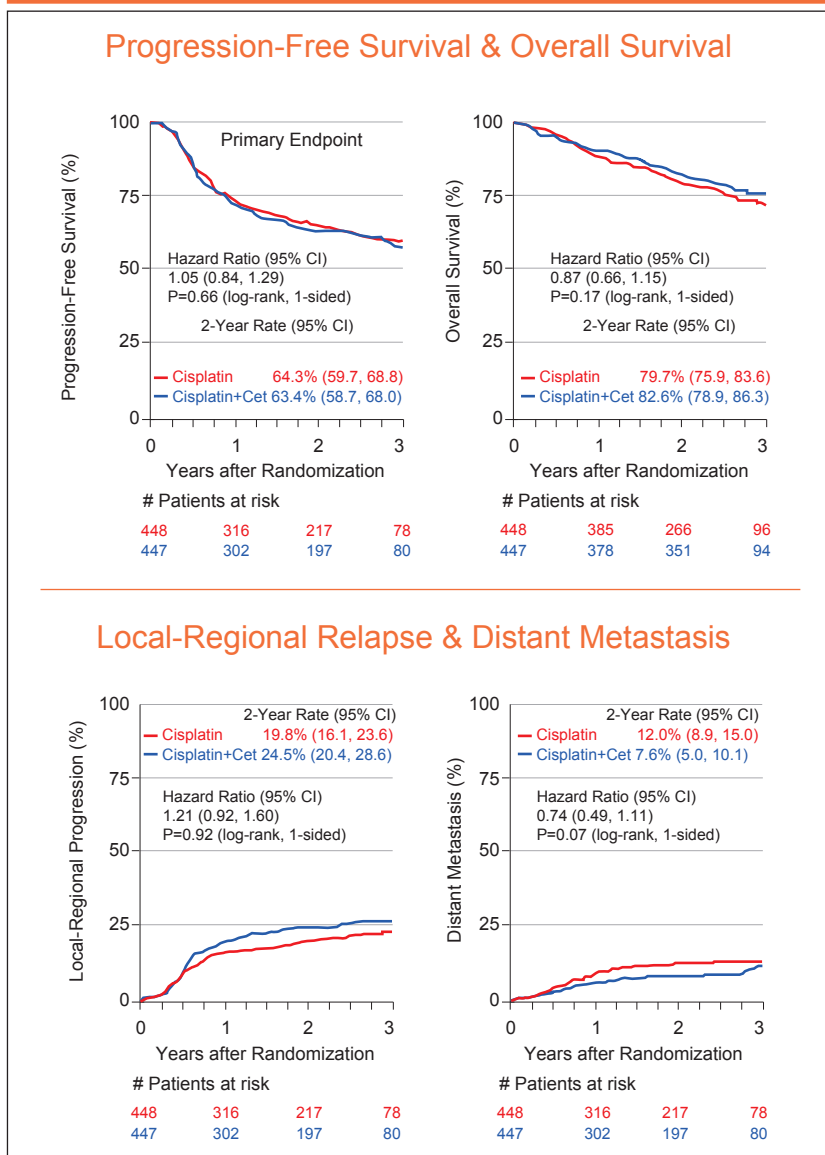
Ang inkluderade patienter med tumörer i stadium III-IV. Arm B fick strålbehandling med 72 Gy plus cisplatin (100 mg/kvm). Arm A fick samma kombination plus cetuximab (400 mg/kvm x 1, därefter 250 mg/kvm per vecka). Från november 2005 till september 2009 inkluderades 940 patienter, varav 895 kunde utvärderas. 447 randomiserades till arm A och 448 till arm B.

Över 90 procent av patienterna i de båda armarna fick två CDDP-cykler och arm A fick i 74 procent av fallen startdos plus sex eller flera doser av cetuximab. Median uppföljning var 2,4 år.

Studien visade mycket förvånande inga signifikanta skillnader för progres-

RTOG 0552-STUDIEN

FIGUR 5



Figur 5. RTOG 0552-studien visar att tillägg av cetuximab till strålning/cisplatin inte förbättrar progressionsfri eller total överlevnad. Källa: Ang et al.

sionsfri överlevnad (63 procent jämfört med 64 procent), total överlevnad (83 procent jämfört med 80 procent), dödsfall inom 30 dagar efter behandling (2,0 procent jämfört med 1,8 procent; $p=0,81$), eller för totala andelen grad 3–5

biverkningar (92 procent jämfört med 90 procent; $p=0,30$).

Arm A hade högre grad 3–4 mukositis (45 procent jämfört med 35 procent; $p=0,003$) och hudreaktioner (40 procent jämfört med 17 procent; $p<0,0001$), vil-

ket var väntat, men grad 3–4 dysfagi skilde sig inte signifikant (62 procent jämfört med 66 procent; $p=0,27$).

Studiens slutsatser blev således att tillägg av cetuximab till strålning/cisplatin inte förbättrade progressionsfri eller total överlevnad. Trippelregimen var associerad med högre andel av patienter med svår mukositis och hudreaktioner.

Hade då HPV-status någon inverkan på effekten av cetuximab? p16-status (surrogatmarkör för HPV) kunde utvärderas hos 321 av de 628 patienterna (51 procent) med orofarynxcancer och av dessa var 73 procent p16-positiva, men inte heller för denna patientgrupp kunde några överlevnadsvinster ses jämfört med enbart strålning/cisplatin (figur 5).

LÅNG DISKUSSION OM CETUXIMAB

Såväl Ang som sessionens moderator, E Choen, University of Chicago, USA, ägnade en lång stund till att diskutera varför cetuximab inte förbättrade utfallet för patienterna. En teori som lyftes fram av dem båda var att den förväntade synergieffekten av kombinationsbehandlingen uteblivit då cetuximab och cisplatin har likartade molekylära mekanismer.

Båda substanserna verkar genom hämning av DNA-reparation och proliferation. Att cetuximab gavs i för låg dos eller under för kort tid i studien var en annan möjlig förklaring. Eller är det så att det inte finns någon vinst av att addera cetuximab till strålbehandling i kombination med cisplatin, som Angs resultat tyder på?

Choen ville ge upp tanken på cetuximabs potentiellt positiva effekt genom citatet "The reports of the death of EGFR targeting are greatly exaggerated". Han riktade viss kritik mot studien då den inte innehöll någon behandlingsarm som enbart jämförde cetuximabs effekt i kombination med enbart strålbehandling.

Hur går vi vidare från Angs negativa resultat angående cetuximab i kombination med strålning och cisplatin? Ang själv föreslog studier där cetuximab

NY ERA



Adds Life
Zytiga[®]
abiraterone acetate

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



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

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

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

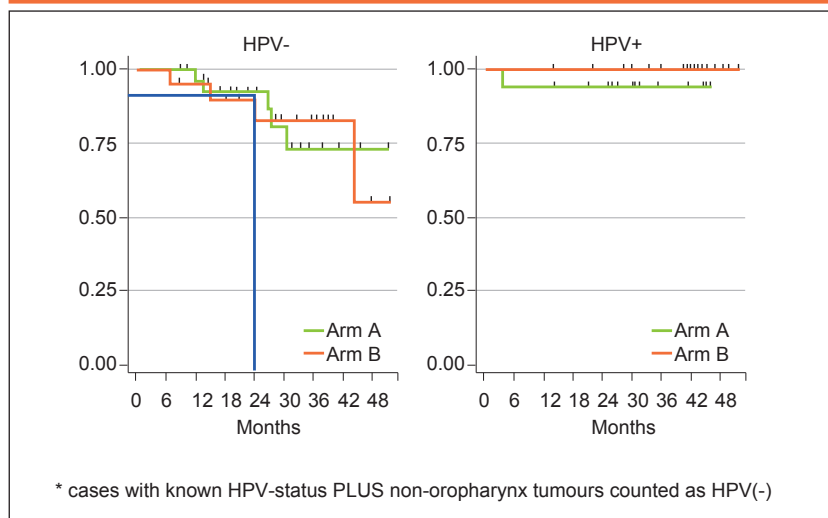
ZYTIGA[®] (abirateronacetat) Tablett: ZYTIGA 250 mg tablett. Vita till benvita, ovala tablett, präglade med AA250 på en sida. Varje tablett innehåller 250 mg abirateronacetat. Den rekommenderade dosen är 1000 mg (fyra tablett på 250 mg) dagligen som en engångsdos, som inte får tas tillsammans med mat.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

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

Huvud-halscancer

TOTAL ÖVERLEVNAD EFTER HPV-STATUS

FIGUR 6 – OVERALL SURVIVAL BY HPV-STATUS AND TREATMENT ARM



Figur 6. Källa: Cohen et al.

"Pai presenterade en av de intressantaste nybeterna, möjligheten till terapeutisk HPV-vaccinering."

kombineras med ämnen som har annan cellulär effekt än cetuximab. Till frågan om andra typer av EGFR-hämmare bör studeras var Ang kritisk, både med hänvisning till den genomförda studien och till andra studier av andra EGFR-hämmare, några presenterade på årets möte, där egentligen ingen har visat några övertygande resultat.

En annan fråga som diskuterades utifrån var hur tumörens HPV-status påverkar effekten av EGFR-hämmare. HPV-status har tidigare föreslagits som markör för tumörer som kan ha god effekt av EGFR-hämmare. I Angs ovan nämnda nya studie sågs som tidigare

nämnt inga vinster av cetuximab för vare sig HPV-positiva eller HPV-negativa patienter i sin kombinationsbehandling. Hur är det då när cetuximab kombineras med enbart radioterapi på de HPV-positiva patienterna?

PATIENTER MED HPV-PROFIL

- Bonner fann 2010 i sin stora fas III-studie (där även Ang är medförfattare) – med femårsöverlevnadsdata jämfört med Angs 2,4 år hittills – att patienter med HPV-profil (orofarynxcancer, avancerat lymfkörtelstatus, högt performansstatus) var de som hade mest nytta av cetuximab.

- Pajares (abstrakt 5528) konfirmerar detta resultat då han i sin retrospektiva studie på 78 patienter med lokalt avancerad huvud-halscancer visar att p16-positiva patienter som behandlats med radioterapi/EGFR-hämmare visade en förbättrad överlevnad jämfört med de som behandlats med enbart radioterapi/cytostatikabehandling.

Dessa skillnader kunde inte observeras hos de p16-negativa patienterna. Vidare lyftes naturligt frågan fram om EGFR-hämmare kan ersätta konventionell cytostatikabehandling i kombination med kemoterapi med samma resultat till minskade biverkningar? Är det de HPV-negativa tumörerna som har störst nytta av tillägg av EGFR-hämmare?

Tidigare resultat har enligt ovan framförallt visat positiva effekter för de HPV-positiva tumörerna och då med EGFR-hämmare i kombination med strålbehandling. Choen väckte frågan angående de HPV-negativa tumörerna genom att hänvisa till en nyligen publicerad studie av R Young (Cancer Epidemiol Biomark) där han visar att endast två av 126, det vill säga 1,6 procent av de inkluderade patienterna med orofarynxcancer var positiva både för p16 och EGFR FISH.

- Seiwert (abstrakt 5519) studerade tillägg av cetuximab till induktionskemoterapi följt av konkomitant kemoradioterapi i en fas II-studie. 110 Patienter med lokoregionalt avancerad huvud-halscancer behandlades med induktion; cetuximab, karboplatin, paklitaxel två cykler. Patienterna randomiserades sedan till cetuximab, 5-FU, hydroxiurea och hyperfraktionerad radioterapi (fem cykler, 10 veckor till 72–74 Gy), eller cetuximab, cisplatin, accelererad strålning (72 Gy).

Ingen signifikant skillnad i överlevnad mellan de båda behandlingsarmarna kunde noteras, men som Choen visade i sin genomgång var överlevnaden för de HPV-negativa patienterna i båda behandlingsarmarna väsentligen högre än förväntat (figur 6).

HUDTOXICITET SOM BIVERKAN

- Mercke och medförfattare från Radiumhemmet i Stockholm och Sahlgrenska universitetssjukhuset i Göteborg (abstrakt 5552) undersökte i en studie med 90 patienter med tumörstadiet III/IV om neoadjuvant behandling med

ASCO 2011

ASCO 2011

ASCO 2011

Metadon Recip

– mot svåra smärttillstånd

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

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.

TPF följt av radioterapi, där cetuximab ersätter cytostatikakomponenten i den konkomitanta, ger rimlig toxicitet och förbättrad tumörkontroll.

Det protokoll som användes var två cykler av TPF (docetaxel och cisplatin 75 mg/kvm dag 1, 5-FU 1 000 mg/kvm 96 timmar CI) var tredje vecka följt av radioterapi (68 Gy/4,5 veckor) med cetuximab givet en vecka före (400 mg/kvm) och därefter veckovis under strålbehandlingen (250 mg/kvm). Tumörrespons utvärderades enligt RECIST med CT, MRI och PET/CT före strålstart och sex veckor efter avslutad behandling.

Slutsatsen blev att neoadjuvant TPF kan ges före bioradioterapi med en hanterbar toxicitet. De biverkningar som sågs var mest akuta och de antitumorala effekterna är lovande.

Man har utifrån dessa data gått vidare och nu pågår en HPV-stratifierad studie. Hudtoxicitet är den vanligaste biverkan och graden av denna har föreslagits, nästan blivit en klinisk sanning för prediktion av tumörrespons och behandlingseffekt.

- Perez från University of Miami undersökte om grad av hudtoxicitet kunde korreleras till effekt för gefitinib, en EGFR-hämmare som hittills framförallt visat sig effektiv mot småcellig lungcancer. På 44 patienter med tumörrecidiv och/eller metastaserad sjukdom gavs doser av gefitinib med startdos på 250 mg/dag doseskalerad tills grad II hudtoxicitet uppstått upp till en maxdos på 750 mg/dag.

Tjugotre av patienterna nådde grad II-toxicitet (17 krävde 750 mg/dag för att uppnå detta), tio patienter kunde inte få eskalerad dos, sex av dessa på grund av progredierande sjukdom och åtta var inte möjliga att utvärdera av oklar orsak.

Slutsatsen av denna studie blev att den ökade doseringen av gefitinib tills hög hudtoxicitet varken gav någon förbättrad tumörkontroll eller överlevnad.

BIVERKNINGAR OCH LIVSKVALITET

Att de behandlingar vi ger patienterna orsakar biverkningar både akut under pågående behandling och under lång tid efter behandlingsslut råder inga tvivel om och mot många av dessa har vi ingen bra behandling att erbjuda. Att patienterna även får psykiska och kognitiva biverkningar är något som uppmärksammas alltmer på senare år.

- Trötthet under och månaderna efter radio- och kemoradiobehandling har visats i tidigare studier och vi ser det alla i vår kliniska vardag. G B Gunn från MD Anderson Cancer Center, Houston, USA, visar nu i en studie att tröttheten håller i sig, och detta under många år efter avslutad behandling. 167 patienter inkluderades i studien och av dessa hade drygt hälften (99) fått kemoradiobehandling och de övriga enbart radioterapi. Mediantid från avslutad behandling var 5,2 år (min 6 mån, max 14 år).

Tröttheten utvärderades med hjälp av "Brief Fatigue Inventory", ett validerat verktyg för att mäta trötthet. Totalt led 10 procent av patienterna av måttlig till svår trötthet oavsett om de hade fått enbart strålbehandling eller kombinationsbehandling. Proportionen av trötthet varierade något över tid efter avslutad behandling med förekomst i 12 procent av fallen tidigt (6 mån–2,5 år) och hos hela 20 procent av patienterna som behandlats för mer än sex år sedan.

I dag saknar vi behandlingsalternativ mot behandlingsinducerad trötthet men författarna planerar en fas II-studie med CNS-stimulantia, så vi får hoppas på positivt resultat från denna.

- Neurokognitiv funktionsnedsättning är en annan nedslående biverkan av tumorsjukdom och/eller de behandlingar som ges. I en studie från Austin Hospital, Melbourne testades patienterna innan och ett år efter avslutad kemoradiobehandling. Under två timmar testades minne, motorisk förmåga, intelligens, språk, koncentrationsförmåga, exekutiv

funktion och slutledningsförmåga hos 24 patienter med huvud-halstumörer, majoriteten orofarynxcancer.

Tjugofem procent uppvisade neurokognitiv funktionsnedsättning i minst en domän. Minnesfunktion och koncentrationsförmåga var de funktioner som oftast visade nedsättning.

- Mer på samma tema, en tredjedel av 156 patienter med nasofaryngeala tumörer visade nedstämdhet/oro/depressionstendenser (distress) i en studie av Y Jiang, Sichuan University, Kina.

- Från Turin kom ett abstrakt av M Aroldi som mätt hur behandlingsbiverkningar påverkar livskvalitet samt psykologisk och social funktionsförmåga hos patienter med huvud-halstumörer i slutskedet. Samtliga patienter hade behandlats initialt med såväl radioterapi som kemoradioterapi. Recidiven behandlades med kemoradioterapi eller enbart kemo-terapi.

Studien visade ett klart samband mellan högre grad av hud/slemhinnepåverkan, muntorrhet och livskvalitet inkluderande oro, depression, nedsatt copingförmåga och social funktionsförmåga.

LASERTERAPI MOT MUKOSIT?

Att behandling med lågenergilaser i samband med strålbehandling kan minska akut mukositis omnämndes redan i 2009 års ASCO-rapport. Castro, Sao Paulo presenterade då en studie där patienterna som behandlades med strålbehandling i kombination med cisplatin var tredje vecka fick behandling med lågenergilaser och visade att andelen patienter med svår mukositis, grad 3/4, minskade och färre i gruppen med laserbehandling krävde behandlingsuppehåll.

- I år presenterades ytterligare en studie med lovande resultat för lågenergilaserbehandling av H S Antunes, Instituto Nacional de Cancer, Rio de Janeiro, Brasilien. Nittiofyra patienter med orofa-

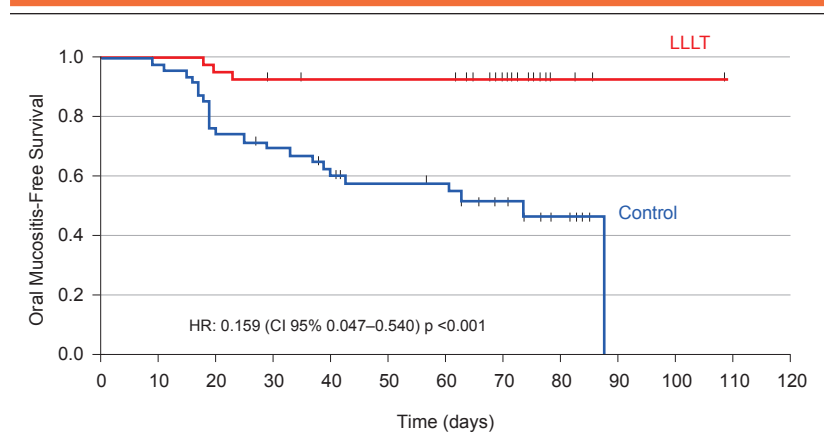
ASCO 2011

ASCO 2011

ASCO 2011

ÖVERLEVNAD UTAN ORAL MUKOSIT

FIGUR 7 – ORAL MUCOSITIS-FREE SURVIVAL – GRADE 3/4



Figur 7. Källa: Murphy et al.

rynxcancer inkluderades och samtliga behandlades med kemoradioterapi i form av strålbehandling (70,2 Gy), konkomitant cisplatin (100 mg/kvm i tre cykler under 3 veckor). Patienterna var randomiserade till behandling med lågenergilaser (n=47) eller placebolaser (n=47) vilket gavs vid samtliga radioterapibehandlingstillfällen, det vill säga fem gånger per vecka till slutdos.

Förutom en glädjande statistiskt signifikant minskning av andelen av mukositis grad 3/4 kunde författarna även visa att de mukositisrelaterade symtomen minskade (figur 7). Jämfört med placebogruppen hade de laserbehandlade patienterna mindre problem med smärta, sväljning, muntorrhet, seg saliv och hosta.

Färre av de laserbehandlade patienterna behövde nasogastrisk sond och en mindre andel drabbades även av trismus. Och ingen av patienterna i laserterapigruppen behövde avbryta behandlingen på grund av mukositis. Imponerande resultat!

Hur och varför ger lågenergilaser dessa effekter? Barbra Murphy från Van-

derlib Medical Center som värderade detta abstrakt gav följande möjliga förklaringar; lokal antiinflammatorisk effekt, mjukdelsödem, infiltration av inflammatoriska celler och effekt av biokemiska mediatorer såsom PGF, TNF α , plasmafibrinogennivåer, interleukin-1B och COX-2.

Murphy föreslår två kliniskt tänkbara applikationer för behandling med lågenergilaser – smärtkontroll och läkning av vävnadsskada/sår och påpekar i nästa ögonblick de svårigheter som i dag är förenade med lågenergilaserbehandlingen i kliniken: den höga kostnaden för inköp och träning av personal och att behandlingsformen är tidskrävande. Dessutom måste standardprotokoll vad gäller våglängd, dos, pulsfrekvens etc fastställas innan behandlingen blir klinisk standard ute på sjukhusen.

KIRURGI

När körtelutrymning (neck dissektion) ska komplettera den onkologiska behandlingen är ett omdiskuterat ämne

där indikationen i stor omfattning skiljer sig mellan olika center. En relativt stor andel av patienterna med N+ har kvarvarande resistens på halsen efter avslutad strålbehandling med eller utan konkomitant kemoterapi och av dessa har cirka en tredjedel kvarvarande tumörceller. PET/CT har föreslagits som hjälpmedel för att kunna avgöra vilka av dessa som har nytta av en kompletterande operation.

- I en prospektiv multicenterstudie med 399 patienter från Ontario (abstrakt 5504) med N2- eller N3-sjukdom undersöktes om PET/CT utförd sex till åtta veckor efter avslutad strålbehandling med eller utan kemoterapi var en pålitlig indikator för aktiv residualtumör. Slutsatsen var att PET/CT inte var någon bra indikator för aktiv residualtumör och inte bör användas som beslutsverktyg för att avgöra om patienterna behöver kompletterande körtelutrymning.

- Oral tungcancer är en aggressiv tumörtyp med hög grad av lokoregional recidivfrekvens även för de små tumörerna. I en studie från Karolinska universitetssjukhuset inkluderades 74 patienter med T1N0-sjukdom (abstrakt 5550). Man kunde visa att ockulta metastaser fanns i 17 procent av fallen och att de patienter som genomgick elektiv neck dissektion i kombination med den onkologiska behandlingen hade färre recidiv jämfört med de som enbart fick onkologisk behandling, varför elektiv neck dissektion föreslås för denna grupp av patienter. Diskussionen runt denna poster var livlig under sessionen och flertalet besökare efterlyste ett nordiskt samarbete runt dessa frågor.

Med förhoppningar om framtida nordiska studier avslutas så 2011 års ASCO-rapport.

LINDA MARKLUND, SPECIALISTLÄKARE, ÖNH-KLINIKEN, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, SOLNA

ASCO 2011

Gastrointestinal cancer



Vid årets ASCO presenterades inga stora genombrott inom området GI-cancer, men väl många små framsteg för vardagen. Vid pankreascancer stärktes betydelsen av CA19-9 som prognostisk och prediktiv markör och en antitumoral effekt av metformin diskuterades. Vid neoadjuvant kemoradioterapi av rektalcancer stärkte capecita-

bin sin roll samtidigt som oxaliplatinet kraftigt kan ifrågasättas. Två studier stödjer tillägg av anti-EGFR-antikropp. Ytterligare studier visar nytta av anti-EGFR-behandling i första linjen, dock till priset av ökade biverkningar och sämre livskvalitet. Hand-fotsyndrom är en möjlig prediktiv markör vid capecitabinbehandling.

Ivrigt sökande efter prediktorer för respons

VENTRIKELCANCER

• **Adjuvant behandling** CLASSIC är en koreansk studie som undersökt effekten av CAPOX x 8 jämfört med kontroll efter D2-gastrektomi (abstrakt LBA4002). Studien har inkluderat 1 035 patienter och var positiv i primärt effektmått, tre års sjukdomsfri överlevnad (DFS) (74 procent jämfört med 60 procent; HR 0,56 (0,44–0,72); $p < 0,0001$). Man såg även en trend för total överlevnad (OS) (HR 0,74 (0,53–1,03); $p = 0,0775$). Man måste dock vara mycket försiktig med att översätta data från en asiatisk population när det gäller ventrikelcancer, men resultaten är värda att fundera kring.

• **Avancerad sjukdom** Värdet av andra linjens behandling vid avancerad ventrikelcancer är något oklar. I en koreansk

studie inkluderades 193 patienter som tidigare erhållit en eller två linjers palliativ cytostatikabehandling (abstrakt 4004). Studien randomiserade 1:2 mellan bästa understödjande behandling (BSC) med eller utan cytostatika. Cytostatikan gavs som singeldrog antingen med docetaxel (60 mg/kvm var tredje vecka) eller med irinotekan (150 mg/kvm varannan vecka). Cytostatika gav bättre total överlevnad (5,1 månader jämfört med 3,8 månader; HR 0,63 (0,47–0,86); $p = 0,004$).

GALLVÄGSCANCER

• **Adjuvant behandling** Nyttan av adjuvant behandling vid gallvägscancer är mycket oklar. En kanadensisk grupp hade gjort en metaanalys av de studier som publicerats sedan 1960 (abstrakt

4050). Tjugo studier (en randomiserad, två registerstudier och 17 retrospektiva institutionsserier) omfattande 6 712 patienter inkluderades. Som effektmått användes sannolikhet för död vid fem år (OR). Adjuvant behandling hade getts med cytostatika, kemoradioterapi respektive radioterapi. Adjuvant behandling jämfört med enbart kirurgi visade högre OR (0,74 (0,55–1,01); $p = 0,06$). Det verkar vara bättre effekt med cytostatika (OR 0,39; $p < 0,001$) och kemoradioterapi (OR 0,61; $p = 0,049$) jämfört med radioterapi (OR 0,63; $p = 0,14$). Det var ingen skillnad med avseende på anatomisk lokalisation. Författarens slutsats var att dessa data stödjer adjuvant behandling vid gallvägscancer och han förordade en fas III-studie för att jämföra cytostatika med kemoradioterapi.

ASCO 2011

ASCO 2011

ASCO 2011

ASCO

Öppnar nya möjligheter för dina smärtpatienter.

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



PALEXIA® depot:

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

PALEXIA® depot
tapentadol

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

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

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

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

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



CYTOSTATIKAREGIMER

FAKTARUTA

5Fu = Fluorouracil

LV = kalciumfolinat

5Fu/LV (Mayo): (5Fu 425 mg/m² + LV 20 mg/m² dag 1–5 var 4:e v.)

FOLFOX 4: (Oxaliplatin 85 mg/m² (dag 1) LV 200 mg/m²; 5Fu bolus 400 mg/m²; 5Fu 24 tim infusion 600 mg/m² (dag 1+2))

FOLFOX 6: (Oxaliplatin 85 mg/m²; LV 400 mg/m²; 5Fu bolus 400 mg/m²; 5Fu 46 tim infusion 2400 mg/m²)

FOLFIRI: (Irinotecan 85 mg/m²; LV 400 mg/m²; 5Fu bolus 400 mg/m²; 5Fu 46 tim infusion 2400 mg/m²)

CAPOX: (Oxaliplatin 130 mg/m² (dag 1; capecitabin (1000 mg/m² x 2 (dag 1–14))

CAPIRI: (Irinotecan 180 (–200) mg/m² (dag 1; capecitabin 800 (–1000) mg/m² x 2 (dag 1–14))

HEPATOCELLULÄR CANCER (HCC)

• Värdet av SBRT (stereotaktisk strålbehandling) vid HCC har inte studerats särskilt väl och antalet rapporter är få. Från Princess Margarets Hospital i Toronto presenterades nu de sammanlagda resultaten från en fas I/II- och en fas II-studie (abstrakt 4111). Sammanlagt inkluderades sedan 2004 102 patienter som inte bedömdes lämpade för resektion, radiofrekvensablation eller TACE (transarteriell kemoembolisering). Man behandlade i medeltal två (från 1 till fler än 10) lesioner och stråldosen var 24–54 Gy uppdelat på sex fraktioner. Lokal kontroll vid ett år var 79 procent, vilket förbättrades från studie 1 till studie 2. Medianöverlevnaden (MS) förbättrades också från studie 1 (10,6 mån) till studie 2 (25,1 mån) (p=0,006), vilket antyder en inlärningskurva. Författarnas slutsats, som är lätt att instämma i, var att rekommendera en fas III-studie.

PANKREASCANCER

Adjuvant behandling ESPAC-1 visade signifikant bättre överlevnad med 5Fu/LV (Mayo) jämfört med kontroll efter radikalt opererad pankreascancer (fem års OS; 24 procent jämfört med 14 procent). CONKO-001, som presenterades på ASCO 2008 visade överlevnadsvinst vid gemcitabinbehandling jämfört med enbart kirurgi (fem års OS; 21 procent jämfört med 9 procent). På ASCO 2009 presenterades ESPAC-3, där patienterna erhöLL antingen 5Fu/LV (Mayo) eller gemcitabin (standard). Median OS var lika för de två behandlingsarmarna (23,0 månader jämfört med 23,6 månader).

• Detta gäller pankreascancer, nu presenterades data från ESPAC-3 för periampullär cancer (abstrakt LBA4006). Studien som under perioden juli 2000–april 2008 inkluderat 304 patienter var trearmad, 5Fu/LV (Mayo), gemcitabin eller kontroll. MS för cytostatika jämfört med kontroll (57,1 månader jämfört med 43,0 månader; HR 0,85 (0,61–1,18); p=0,323).

Studien är därmed negativ, men om man endast inkluderar de med R0-resektion (n=276) blir värdet på gränsen signifikant. Sammantaget skulle det kunna tolkas som att även de periampullära tumörerna har en viss men inte alltför kraftig vinst av att erhålla adjuvant behandling.

Avancerad sjukdom Gemcitabin registrerades 1996 och är alltså standardbehandling vid behandling av avancerad pankreascancer. På ASCO 2010 fanns en italiensk analys av sju fas III-studier där man undersökt gemcitabin plus tillägg. Jämfört med gemcitabin enbart gav tillägg med cisplatin ingen förbättrad ettårsöverlevnad, tillägg med oxaliplatin 2,6 procent absolut vinst och med capecitabin 3,0 procent.

Vid årets ASCO fanns ett antal rapporter om effekten av gemcitabin plus tillägg. Tre japanska studier prövade gemcitabin (1 000 mg/kvm, dag 1, 8, 15, var fjärde vecka) med eller utan peroral fluoropyrimidin (S1).

• Den första studien inkluderade 834 patienter (abstrakt 4007) och gemcitabin plus fluoropyrimidin gav bättre total svarsfrekvens (ORR; 29,3 procent jämfört med 13,3 procent) och progressionsfri överlevnad (PFS; 5,7 månader jämfört med 4,1 månader, p<0,0001) jämfört med gemcitabin.

• Även den andra studien (abstrakt 4029) som inkluderade 117 patienter med avancerad sjukdom var positiv. Gemcitabin plus fluoropyrimidin gav bättre ORR (22,6 procent jämfört med 3,4 procent; p=0,0029), bättre PFS (8,0 månader jämfört med 4,9 månader; p=0,02) och bättre OS (13,0 månader jämfört med 7,9 månader; p=0,04).

• Den tredje studien inkluderade 106 patienter och även denna var positiv (abstrakt 4040). Gemcitabin plus fluoropyrimidin gav högre MS (13,5 månader jämfört med 8,8 månader) (HR 0,72 (0,48–1,07); p=0,104). Ettårsöverlevnaden var signifikant bättre för gemcitabin plus fluoropyrimidin (52,8 procent jämfört med 30,2 procent, p=0,031).

Sammanlagt är det tre studier som alla pekar i samma riktning; att gemcitabin plus fluoropyrimidin ger bättre effekt än gemcitabin enbart. Detta kan jämföras med resultaten för gemcitabin plus capecitabin.

• Från MD Anderson rapporterades (abstrakt 4026) kombinationerna gemcitabin (gem) plus MK-0646 (IGF-1 receptorblokkerare) (MK), gemcitabin plus erlotinib (erl) och gemcitabin plus MK-0646 plus erlotinib. Total svarsfrekvens för gem/MK, gem/erl respektive gem/MK/erl var (20 procent, 10 procent, 25 procent), progressionsfri överlevnad (17 veckor, 8 veckor, 8 veckor), där gem/MK var bättre (p=0,0425; total överlevnad 48 veckor, 26 veckor, 30 veckor). Toxiciteten var måttlig för gem/MK och man bedömde denna kombination som värd att gå vidare med.

ASCO 2011

ASCO 2011

ASCO 2011

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

Vår vision för Sverige är att:

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

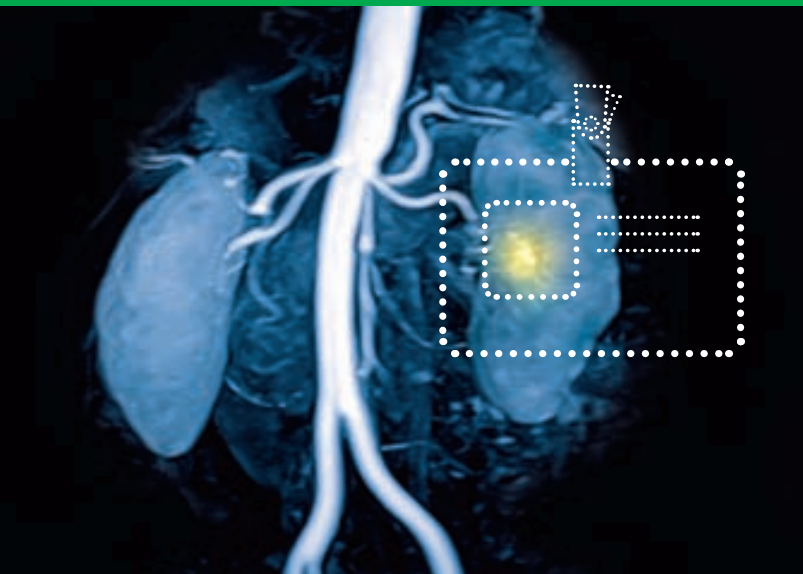


Vårt fokus är att översätta potentialen i våra läkemedel till bästa nytta för dem som behöver det.

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

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

Tillsammans kan vi göra det möjligt.



AROMASIN®
exemestan tabletter

SUTENT®
sunitinibmalat

TORISEL™
(temsirolimus) injection

CAMPTO®
irinotecan



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

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

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

Campto® (irinotecan-hydroklorid-trihydrat) Rx: Campto 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Indikation: Campto är indicerat för behandling av patienter med avancerad kolorektal cancer: I kombination med 5-fluorouracil (5-FU) och folinsyra till patienter utan tidigare kemoterapi för avancerad sjukdom. Som monoterapi till patienter som har sviktat på etablerad 5-fluorouracilbaserad behandlingsregim. Campto i kombination med cetuximab är indicerat för behandling av patienter med metastaserande kolorektalcancer efter svikt av irinotekanninnehållande cytostatikabehandling om tumören uttrycker epidermal tillväxtfaktor (EGFR). Campto i kombination med 5-fluorouracil (5-FU), folinsyra och bevacizumab är indicerat som första-linjebehandling av patienter med metastaserande kolorektalcancer. Campto ingår i läkemedelsförmånen. Förpackningar: Koncentrat till infusionsvätska finns i 2ml respektive 5 ml. Pris: 2 ml; 837,50 SEK, 5 ml; 2005,50 SEK. Datum för senaste översynen av produktresumén var 2007-03-16. För mer information se www.fass.se.

OTH110401PSE04

- Dubbel EGFR-modulering prövades i en amerikansk studie (abstrakt 4030), gem/erl med eller utan panitumumab (pan). Gem/erl/pan gav bättre total överlevnad (HR 0,61 (0,35–1,06)) (8,4 månader jämfört med 4,0 månader; $p=0,077$).

- En fransk dubbelblind fas III-studie (abstrakt 4028) inkluderade 104 patienter som erhöll gemcitabin plus sorafenib eller placebo. Ingen som helst vinst med sorafenib noterades. AGS-1C4D4 (A) är en fullt human antikropp riktad mot PSCA (antigen mot prostatastamceller) som också uttrycks av pankreascancer.

- I en randomiserad fas II-studie prövades gemcitabin med eller utan AGS-1C4D4 (abstrakt 4031). Studien inkluderade 196 patienter och primärt effektmått var sex månaders total överlevnad, där gem/A gav högre andel (56 procent jämfört med 44 procent; $p=0,07$). Resultaten förstärks om man separerar PSCA-positiva ($n=64$) (74 procent jämfört med 57 procent; $p=0,08$) och PSCA-negativa ($n=54$) (34 procent jämfört med 32 procent).

CA19-9 SOM PREDIKTIV MARKÖR

- Det föreligger en del motstridiga rapporter kring värdet av CA19-9 som prediktiv markör för respons på behandling av pankreascancer. I denna studie hade man poolat individuella data från sex studier med sammanlagt 213 patienter med gemcitabinbaserade behandlingar (abstrakt 4071).

Median CA19-9 vid behandlingsstart var 1 113 ng/ml (2–492 241). Patienterna indelades efter CA19-9-värde över eller under median. De med lägre CA19-9 hade bättre total överlevnad (8,7 månader jämfört med 5,6 månader; $p=0,0056$) och längre progressionsfri överlevnad (6,2 månader jämfört med 3,7 månader; $p=0,0043$).

För att studera betydelsen av en CA19-9-sänkning indelades patienterna sedan i de som haft mer än 25 procents

minskning och de som inte haft det. Patienter med sänkt CA19-9 hade både bättre progressionsfri överlevnad (7,3 månader jämfört med 3,2 månader; $p<0,001$) och bättre total överlevnad (10,2 månader jämfört med 5,2 månader; $p<0,0001$). Om analysen upprepades och man jämförde de med någon minskning med de som inte hade någon minskning kvarstod signifikanta skillnader.

Analyserna bygger på CA19-9-värdet efter cykel två (två månader), värdet efter cykel ett påvisade inga signifikanta skillnader. Denna studie stödjer således att CA19-9 är såväl en prognostisk som en prediktiv markör.

DIABETES MELLITUS OCH METFORMIN

Det är välkänt att patienter med pankreascancer har ökad risk för diabetes mellitus. Mera oklart är om en redan existerande diabetes mellitus är ett tidigt symptom på sjukdomen och/eller om den har en etiologisk betydelse.

- I en registerstudie från Veterans Health Administration hade 110 919 individer som under perioden oktober 1996–september 2006 diagnostiserats för diabetes mellitus typ II följts med avseende på utveckling av pankreascancer (abstrakt 4102) och jämförts med det dubbla antalet kontroller. 97,7 procent var män. De som insjuknade i pankreascancer inom ett år efter diagnos exkluderades.

I diabetes mellitus-kohorten diagnostiserades 124 fall av pankreascancer jämfört med 140 i kontrollgruppen. Detta ger HR 2,17 (1,70–2,77; $p<10^{-9}$). Skillnaden var signifikant år för år upp till fem år, trenden kvarstod även upp till tio år, dock utan att vara signifikant. Studien är intressant genom sin storlek och den hyggligt långa uppföljningstiden. Resultaten talar möjligen i riktning mot att det kan finnas ett etiologiskt samband men frågan om orsak och verkan måste ändå anses kvarstå.

- Det finns både epidemiologiska och experimentella data som talar för att metformin kan ha en antitumoral effekt. I en retrospektiv studie från MD Anderson hade man studerat 302 patienter med pankreascancer och diabetes mellitus. Av dessa hade 117 patienter någon gång behandlats med metformin och 185 aldrig. Överlevnaden i metformin-gruppen var bättre (16,6 månader jämfört med 11,5 månader; $p=0,0044$) (HR=0,67 (0,51–0,88); $p=0,005$). Författarnas slutsats var att metforminanvändning, oberoende av andra riskfaktorer, kan förbättra överlevnaden vid pankreascancer.

- Från samma institution utgick en studie där man med samma frågeställning följt 397 patienter med kolorektalcancer och diabetes mellitus (abstrakt 3618). Även i denna grupp innebar metforminanvändning en bättre total överlevnad (63,7 månader jämfört med 56,9 månader; $p=0,048$).

REKTALCANCER

Preoperativ kemoradioterapi vid rektalcancer presenterades i några studier.

- Den tyska studiegruppen CAO/ARO/AIO rapporterade långtidsdata från en tidigare studie där man jämförde preoperativ med postoperativ kemoradioterapi (abstrakt 3516). Man jämförde behandlingsföljden strålning/5Fu-infusion (1,8 Gy x 28 plus 5Fu 225mg/kvm kontinuerlig infusion), TME-kirurgi och 5Fu-infusion x 4 (1 000 mg/m², dag 1–5) med behandlingsföljden TME-kirurgi, strålning/5Fu-infusion och 5Fu-infusion x 4.

Preoperativ behandling gav signifikant lägre andel lokalrecidiv (5,7 procent jämfört med 10,4 procent; $p=0,009$) men ingen påverkan på överlevnad.

- Samma grupp hade sedan fortsatt i en ny studie och ytterligare 401 patienter med stadium II och III lokalt avancerad rektalcancer (LARC) inkluderades (ab-

ASCO 2011

ASCO 2011

PREOPERATIV KEMORADIOTERAPI VID REKTALCANCER

TABELL 1			
Arm A		Arm B	
Cap x 2	0	5Fu inf x 2	0
Strål-Cap		Strål-5Fu inf	
TME-kirurgi		TME-kirurgi	
Cap x 3	Cap x 5	5Fu/LV(Mayo) x 2	5Fu/LV(Mayo) x 4

Tabell 1.

strakt 3504). I Arm A gav man capecitabin (1 250 mg/kvm x 2, dag 1–14) antingen två cykler före och tre cykler efter övrig behandling, alternativt fem cykler efter. I Arm B gav man antingen två cykler 5Fu-infusion före och två cykler 5Fu/LV (Mayo) efter, alternativt fyra cykler 5Fu/LV(Mayo) efter övrig behandling. I Arm A gav man strålning/capecitabin (1,8 Gy x 28 plus capecitabin 825 mg/kvm x 2, dag 1–38) och i Arm B strålning/5Fu-infusion (tabell 1).

De patienter som fått preoperativ capecitabin hade signifikant högre frekvens ypN- jämfört med de som fått neoadjuvant 5Fu-infusion. Medianuppföljningen var nu 52 månader och frekvensen lokalrecidiv var lika (arm A: 6 procent, arm B: 7 procent; $p=0,665$). Andelen patienter med fjärrmetastaser skilde däremot till capecitabins fördel (arm A: 18,8 procent, arm B: 27,7 procent; $p=0,037$), liksom för tre års sjukdomsfri överlevnad (arm A: 75,2 procent, arm B:

66,6 procent; $p=0,034$).

Under diskussionen påpekades att denna 5Fu-regim är omodern och att man därför skall tolka resultaten med viss försiktighet.

- I en NSABP-studie hade man gett preoperativ kemoradioterapi till patienter med kliniskt stadium II och III rektalcancer (abstrakt 3503). Strålbehandling (1,8 Gy x 25 + boost 1,8 Gy x 3–6) kombinerades med kemoterapi 5Fu (kontinuerlig infusion 225 mg/kvm) eller capecitabin (825 mg/kvm x 2, 5 dag/vecka) med eller utan oxaliplatin (50 mg/kvm veckovis). I den fyrrarmade studien inkluderades 1 608 patienter under perioden juli 2004 – augusti 2010.

Den preliminära slutsatsen var att 5Fu och capecitabin var likvärdiga och att tillägg av oxaliplatin endast gav toxicitet, inte effekt. Slutlig analys planeras hösten 2013 (tabell 2).

- Att oxaliplatin vid kemoradioterapi skulle sakna effekt motsades möjligen av en studie från Frankfurt am Main (ab-

NSABP-STUDIE PREOPERATIV KEMORADIOTERAPI VID REKTALCANCER

TABELL 2					
	5Fu ± Oxa		Cap ± Oxa		P =
pCR	135/719	18,8%	157/707	22,2%	0,12
Sfinkterbevarande kirurgi	445/727	61,2%	445/710	62,7%	0,59
Downstaging	39/188	20,7%	43/187	23,0%	0,62
Diarré grad 3/4	70/625	11,2%	68/628	10,8%	0,86

	5Fu alt Cap		5Fu alt Cap + Oxa		P =
pCR	111/580	19,1%	121/578	20,9%	0,46
Sfinkterbevarande kirurgi	370/582	63,6%	353/584	60,4%	0,28
Downstaging	35/152	23,0%	29/151	19,2%	0,48
Diarré grad 3/4	41/622	6,6%	97/631	15,4%	<0,0001

Tabell 2.

ASCO 2011

2011

ASCO 2011

Gastrointestinal cancer

strakt LBA3505). Patienter med N+ rektalcancer erhöill preoperativ kemoradioterapi, 1,8 Gy x 28 med 5Fu (250 mg/kvm, dag 1–14 och 22–35) med eller utan oxaliplatin (50 mg/kvm, dag 1, 8, 22, 29). Andelen patologisk komplett respons (pCR) ökade med oxaliplatin (13,1 procent jämfört med 17,6 procent; $p=0,033$). Postoperativt gavs FOLFOX-6 x 8 i båda armarna.

Primärt effektmått sjukdomsfri överlevnad (DFS) kräver längre uppföljning.

KEMORADIOTERAPI PLUS ANTIKROPP

Två studier rapporterade preoperativ kemoradioterapi med eller utan EGFR-antikropp.

- I en schweizisk randomiserad fas II-studie inkluderades 68 patienter med KRASwt LARC. Preoperativt gavs strålning/capecitabin (1,8 Gy x 28; 825 mg/kvm x 2, dag 1–35) med eller utan panitumumab (6 mg/kvm, dag -7, 7, 21, 35, 49). Primärt effektmått var andelen pCR definierat som Dworak grad 3 (nästan komplett) och 4 (komplett remission).

Tillägg av panitumumab ökade toxiciteten avsevärt, särskilt diarré (20 jämfört med 6) och anastomosläckage (15 jämfört med 4). Glädjande nog ökade effekten också (Dworak 3: 16 jämfört med 5, Dworak 4: 4 jämfört med 5).

- EXPERT-C är en studie där flera svenska center deltog (abstrakt 3513). Patienter med högrisk T3 och T4 rektalcancer erhöill CAPOX x 4, strålning/capecitabin, TME-kirurgi och CAPOX x 4 med eller utan cetuximab. Totalt inkluderades 164 patienter varav 90 hade påvisad KRASwt.

I KRASwt-gruppen gav cetuximab bättre ORR på cytostatika (70 procent jämfört med 50 procent; $p=0,038$) och på kemoradioterapi (89 procent jämfört med 72 procent; $p=0,028$). Det var dock ingen skillnad avseende primärt effektmått CR (11 procent jämfört med 9 procent) eller pCR (11 procent jämfört med 7 procent). Kurvorna för progressionsfri

överlevnad separerade efter ett och två år för att sedan gå ihop.

De cetuximabbehandlade hade bättre treårs total överlevnad (96 procent jämfört med 81 procent; HR 0,27; $p=0,035$). Den uteblivna skillnaden vad gäller CR och pCR skulle möjligen kunna bero på att material för KRAS-analys saknades hos 15 patienter varav åtta uppnådde CR. Uppföljningen är ännu kort varför data får tolkas med försiktighet men de ger ändå argument för att använda cetuximab i den neoadjuvanta situationen.

”Det är välkänt att patienter med pankreascancer har ökad risk för diabetes mellitus.”

KOLOREKTAL CANCER

Adjuvant behandling NSABP C-08 rapporterades på ASCO 2009 som negativ. Patienter som var radikalt opererade för koloncancer stadium II (25 procent) och stadium III (75 procent) randomiserades till FOLFOX 6 x 12 eller FOLFOX 6 x 12 plus bevacizumab (5 mg/kg varannan vecka x 24), således sex månader kemoterapi och tolv månader bevacizumab.

- Under perioden september 2004–oktober 2006 inkluderades 2 673 patienter. Nu presenterades slutrapporten (abstrakt 3508) och med 55 månaders uppföljning sågs ingen förbättring av vare sig sjukdomsfri överlevnad (HR=0,93, (0,81–1,08)) eller total överlevnad (HR=0,96; (0,79–1,15)). En observation som författaren lyfte fram var att de bevacizumabbehandlade hade en sämre överlevnad efter recidiv, skillnaden var dock inte signifikant. Likväl inbjuder det till spekulationer, kan bevacizumab ha modifierat biologin?

- I en liten tysk studie (abstrakt 3565) hade man till tidigare inte cytostatika-behandlade patienter som genomgått leverkirurgi på grund av kolorektalmetastaser gett adjuvant behandling, CAPOX med eller utan bevacizumab. Studien hade på grund av dålig rekrytering stängt i förtid och endast inkluderat 79 av planerade 300 patienter.

Vid två år var sjukdomsfri överlevnad 70 procent för de bevacizumabbehandlade jämfört med standardarmens 52 procent. Huruvida det finns stöd för författarnas teori att värdet av adjuvant tillägg med bevacizumab skulle vara anorlunda och större vid mera avancerad sjukdom återstår dock i allra högsta grad att visa.

- Microsatellite instability (MSI) har föreslagits som en prognostisk och prediktiv markör vid adjuvant cytostatika stadium II koloncancer. I ett koreanskt arbete hade man retrospektivt analyserat 860 patienter, varav 85,8 procent genomgått adjuvant cytostatika (abstrakt 3560). Tumörer med MLH1- och/eller MSH2-förlust respektive överuttryck av MMR identifierades hos 14,7 procent av patienterna.

I en multivariatanalys kunde man inte finna någon prognostisk betydelse av MSI vare sig för sjukdomsfri överlevnad eller total överlevnad. Den enda faktor som gav sämre total överlevnad var pT4 ($=0,021$) medan adjuvant cytostatika var förenat med bättre total överlevnad (HR=0,206 (0,110–0,369); $p<0,0001$).

- **Avancerad sjukdom** PRIME-studien har tidigare rapporterats som positiv. Patienter med avancerad kolorektal cancer erhöill FOLFOX 4 med eller utan panitumumab (6 mg/kg) och antikroppstillägget visade en förbättrad progressionsfri överlevnad hos patienter med KRASwt. Patienterna var stratifierade med avseende på PS, ECOG 0-1 jämfört med ECOG 2 och nu presenterades dessa resultat (abstrakt 3567). Som framgår av tabellen ses tydligt att patienter i gott

ASCO 2011

ASCO 2011

ASCO 2011

PRIME-STUDIEN AVANCERAD KOLOREKTALCANCER

TABELL 3				
	FOLFOX 4 + cetuximab	FOLFOX 4	HR (95 % CI)	P=
KRAS _{wt} ECOG 0/1	(n=305)	(n=311)		
ORR	58%	48%		
Median PFS	10,4 mån	8,0 mån	0,74 (0,60–0,91)	0,004
Median OS	25,8 mån	20,7 mån	0,77 (0,62–0,95)	0,018
KRAS _{wt} ECOG 2	(n=20)	(n=20)		
ORR	20%	45%		
Median PFS	4,8 mån	7,6 mån	2,30 (1,08–4,89)	0,030
Median OS	7,0 mån	11,7 mån	1,83 (0,90–3,75)	0,097

Tabell 3.

allmäntillstånd (ECOG 0-1) hade en vinst av tillägget. För patienterna med ECOG 2 innebar tillägget en signifikant försämring (tabell 3).

Resultaten innebär en allvarlig uppmärksamhet att individualisera behandlingen och inte utsätta patienter i dåligt allmäntillstånd för en toxisk behandling som innebär att de blir ännu sämre. I samma riktning pekar en adjuvantstudie som undersökt FOLFOX 4 med eller utan cetuximab.

- I en specialanalys hade man undersökt livskvalitet (QOL) (abstrakt 3541) och funnit ett signifikant sämre utfall för de patienter som erhållit cetuximab. Särskilt tydligt var detta hos patienter över 70 år. I den palliativa situationen används ofta "stop and go" för att ge patienten möjlighet att återhämta sig och vinna livskvalitet mellan behandlingsomgångarna av cytostatika.

- En viktig fråga är då om man kan förlänga den cytostatikafria perioden genom att ge en lågtoxisk underhållsbe-

handling. Denna fråga adresserades i den svensk-danska ACT-studien vars preliminära data nu redovisades (abstrakt 3526). Efter nio cykler cytostatika (FOLFOX- 6, FOLFIRI, CAPOX eller CAPIRI) plus bevacizumab (bev) randomiserades patienter med SD mellan underhåll med bevacizumab (7,5 mg/kg var tredje vecka) enbart eller i kombination med erlotinib (erl) (150 mg dagligen). Studien inkluderade 249 patienter och bevacizumab/erlotinib gav något längre progressionsfri överlevnad (5,93 månader jämfört med 4,23 månader; HR 0,81 (0,57–1,15); p=0,24).

Materialet skall nu analyseras avseende KRAS-status. En uppföljande studie, ACT-2, inkluderar endast KRAS_{wt} för denna randomisering med avsikt att kunna poola resultaten framöver. Parallellt pågår en tysk studie som randomiserar mellan bevacizumab och inget underhåll. När det samlade resultatet av dessa studier föreligger kan vi förhoppningsvis få svar både på värdet av bevacizumab som underhåll respektive bevacizumab/erlotinib till de med KRAS_{wt}.

MITOMYCIN C DUGER INTE

Som möjlig sista linjens behandling vid avancerad kolorektalcancer nämner vi mitomycin C, frågan är på vilken grund.

- Vid MD Anderson hade man sammanställt kliniska data från 109 kraftigt förbehandlade patienter som sedan i sista linjen fått mitomycin C med eller utan fluoropyrimidin (abstrakt 3577). Medianåldern var endast 54 år och PS ECOG 0/1. Det vill säga, detta var unga patienter i gott allmäntillstånd, likväl kunde ingen objektiv respons ses. Man beskrev dock en subjektiv klinisk förbättring hos 12 procent av patienterna.

Författarnas högst rimliga slutsats var att denna drog borde strykas ur arsenalen vid kolorektalcancer, i varje fall som sista linjens behandling.

- Är hand-fotsyndrom (HFS) en markör för bättre respons på capecitabin? Teorin att ökad HFS korrelerar till bättre effekt har framförts i flera sammanhang. I den tyska rektalstudien ovan (abstrakt 3504) såg man att patienter med HFS hade bättre treårs sjukdomsfri överlevnad (83,2 procent; p=0,004) och femårs total överlevnad (91,4 procent; p<0,0001) jämfört med de som inte utvecklade HFS.

- I en annan tysk studie hade man jämfört CAPIRI plus cetuximab med CAPOX plus cetuximab (abstrakt 3589). I en specialanalys hade man studerat betydelsen av HFS, 33,2 procent av patienterna utvecklade HFS grad 1–3, ingen utvecklade grad 4. Patienterna med HFS hade högre andel komplett respons (13,9 procent jämfört med 2,1 procent; p=0,038), längre progressionsfri överlevnad (9,9 månader jämfört med 5,6 månader; p< 0,001) och total överlevnad (32,8 månader jämfört med 22,4 månader; p=0,008).

Den positiva effekten av hand-fotsyndrom sågs signifikant med såväl CAPIRI/cetuximab som med CAPOX/cetuximab.

ASCO 2011

Malignt melanom

SKILLNAD MELLAN OLIKA KRAS

TABELL 4							
	Antal pat	Respons		PFS (mån)		OS (mån)	
		Cyt	Cyt+Cet	Cyt	Cyt+Cet	Cyt	Cyt+Cet
KRAS _{wt}	845	38,5%	57,3%	7,6	9,6	19,5	23,5
Odds ratio HR*		2,17 (1,64–2,86)		0,66 (0,55–0,80)		0,81 (0,69–0,94)	
P		< 0,0001		< 0,0001		0,0063	
KRAS G13D	83	22,0%	40,5%	6,0	7,4	14,7	15,4
Odds ratio HR*		2,41 (0,90–6,45)		0,60 (0,32–1,12)		0,80 (0,49–1,30)	
P		0,0748		0,1037		0,37	
KRAS övriga mut	450	43,8%	30,5%	8,5	6,4	17,7	15,5
Odds ratio HR*		0,56 (0,38–0,83)		1,42 (1,10–1,83)		1,14 (0,93–1,40)	
P		0,0037		0,0069		0,1964	

Tabell 4.

SKILLNAD MELLAN OLIKA KRAS

• Vid ASCO 2010 kunde man visa att BRAF-mutationen var en prognostisk markör men inte prediktiv för EGFR-terapi. Nu ställdes samma fråga avseende olika KRAS-mutationer. I en analys hade man sammanställt data från CRYSTAL- och OPUS-studierna (abstrakt 3511). I denna analys ser man att mutation i kodon 13 verkar, liksom för BRAF, vara prognostisk men inte prediktiv (tabell 4).

• I en tysk studie (abstrakt 3575) hade man jämfört FOLFIRI plus bevacizumab med FOLFIRI plus cetuximab. I en subgruppsanalys tittade man på de KRAS-muterade och jämförde kodon 12-mutation med kodon 13-mutation. Vid behandling med cetuximab var total svarsfrekvens 38,7 procent jämfört med 60,0 procent och med bevacizumab 43,2 procent jämfört med 66,7 procent, med de sämre siffrorna för kodon 12-mutationen.

”Det finns både epidemiologiska och experimentella data som talar för att metformin kan ha en antitumoral effekt.”

Under diskussion framkom att cirka 79 procent av KRAS-mutationerna drabbar kodon 12, 18 procent drabbar kodon 13 och endast 3 procent övriga (främst kodon 61 och 146). Slutsatsen av dessa två arbeten skulle kunna vara att man kan överväga EGFR-behandling till patienter med kodon 13-mutation, vilket skulle öppna en dörr för ytterligare knappt 10 procent av våra patienter.

LEVERMETASTASER

Det verkar inte som val av kemoterapi är av avgörande betydelse vid neoadjuvant

behandling av levermetastaser. Liver-MetSurvey är ett internationellt register som startade 1995 dit 151 center i 39 länder rapporterar.

• I detta register identifierades 4 444 patienter som erhållit cytostatika inför leverkirurgi (abstrakt 3519). Sjukdomsfri överlevnad vid fem respektive tio år var 21 procent och 15 procent. Total överlevnad vid samma tidpunkter var 39 procent respektive 23 procent. Faktorer som oberoende av varandra medförde signifikant sämre överlevnad var lymfkörtelmetastaser vid primärtumören, förhöjt CEA, metastaser >3, extrahepatiska metastaser, progress under cytostatikabehandling, mer än en linjes cytostatikabehandling respektive R2-resektion. Mer än sex cykler cytostatika preoperativt gav sämre sjukdomsfri överlevnad. Huruvida cytostatikabehandlingen var baserad på oxaliplatin (36 procent) eller irinotekan (12 procent) gjorde ingen skillnad.

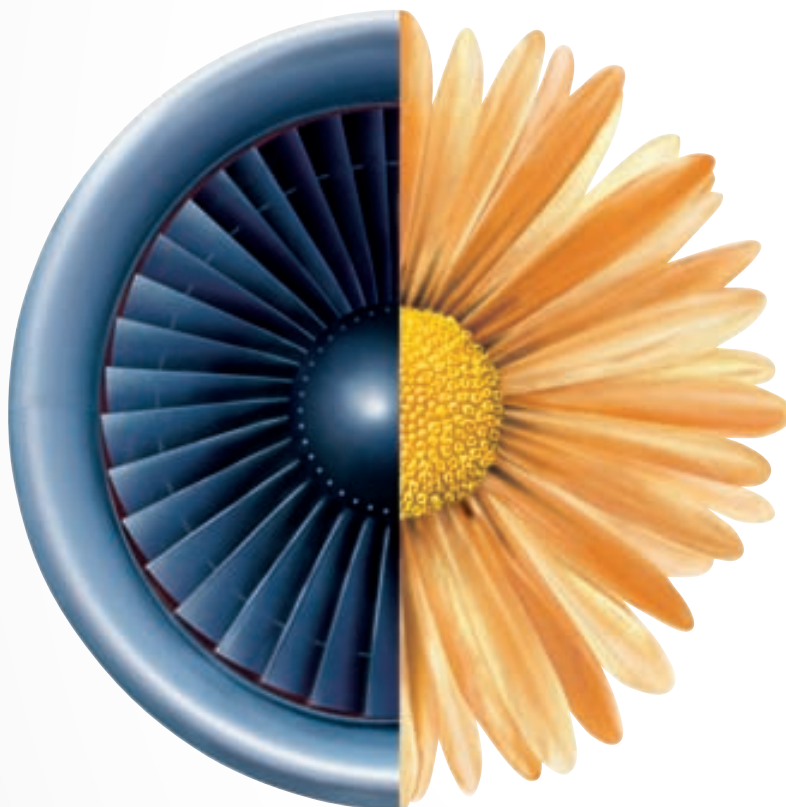
JAN-ERIK FRÖDIN, DOCENT, SEKTIONSCHEF GU-SEKTIONEN, ONKOLOGISKA KLINIKEN, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET
JAN-ERIK.FRODIN@KAROLINSKA.SE

ASCO 2011

ASCO 2011

ASCO 2011

**EFFEKTIVT MOT SVÅR SMÄRTA
MOTVERKAR OPIOIDINDUCERAD OBSTIPATION**



KRAFTFULL MOT SMÄRTA

i balans med naturliga funktioner

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

Targiniq® (oxikodon/naloxon) innehåller en opioid.

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

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



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





Rubriken nedan hämtade jag från årets Karnofsky Memorial-pristagare hematologen Kenneth Andersson, som under sin 35 år långa gärning för myelomsjukdomar starkt bidragit till att många patienter i dag lever längre än tio år. Under sin presentation gav han en historisk överblick över myelombehandlingens utveckling.

Kenneth Andersson menade att den här framgången i kampen mot myelom kommit till "bit för bit", ett uttryck han hämtat från en rockabillylåt som Johnny Cash spelade in 1976, där han berättar hur han plockar hem en Cadillac "one piece at a time" från fabriken där han jobbar. Kenneth Andersson har själv bidragit med många av myelombehandlingens bitar i dag, bland annat var han den första att upptäcka en plasmaspecifik monoklonal antikropp.

Cancer will go away – one piece at a time

Som vanligt fanns det rikligt med intressanta presentationer av mera filosofisk och humanistisk natur, till exempel "Direct-to-consumer genetic testing for cancer – What physicians need to know"; "Finding the targets – Restoring the vision"; "Innovation in delivering quality care in low-resource scenarios" och "Communicating prognosis while maintaining hope at the end of life."

Genom att även ta del av några av dessa titlar blir man uppmärksam på frågeställningar som vi i vår vardag inte hinner reflektera över. Vilket mål har vi med vår behandling och hur definierar vi bot? Behöver vi utplåna den sista cancercellen eller räcker det med att patienten lever länge och dör av något

annat för att benämna det bot. Vårt fokus som hematolog är många gånger starkt fokuserat på den antitumorala behandlingen, för att vid refraktära sjukdomar överlämna den palliativa vården till annan enhet. Som någon föreslog är det kanske mera naturligt att som hematolog alltid erbjuda palliativ behandling och antitumoral behandling ibland.

Till viss del gör vi detta redan i dag utan att tänka på det – vem av oss skulle administrera cyklofosfamid utan att samtidigt ge antiemetika? I en prospektiv och randomiserad studie hos patienter med icke-småcellig lungcancer har Tempel och medarbetare nyligen beskrivit att tidigt insatt palliativ vård både förbättrade livskvaliteten och förlängde överlevnaden jämfört med de patienter

som enbart erhöll standardbehandling (N Engl J Med 2010;363:733).

SPECIALSESSIONER

Under öppningsceremonin belyste chefen för National Cancer Institute, USA, nobelpristagaren och onkogenernas upptäckare Harold Varmus, institutionsproblem och möjligheter. Han fastslog att "we can move faster with more resources, but we will make the best efforts with the resources we have."

Under innevarande år råder en ekonomisk åtstramning med en procent lägre budget jämfört med 2010. Trots detta var han hoppfull om att den totala budgeten på cirka fem miljarder dollar kommer att användas på ett klokt sätt för att stödja forskning, utveckling och under-

ASCO 2011

ASCO 2011

ASCO 2011

ASCO

FIGUR 1 MYCKET FÅ FAS II-PRÖVNINGAR GÅR VIDARE TILL FAS III



Figur 1. Föreläsningen "Why isn't cancer research more successful" mötets sista dag: Med dagens system är det mycket få av våra initiala ansträngningar som ger resultat av betydelse för patienterna.

visning inom cancerområdet. Särskilt den nya generationen forskare kommer att skyddas liksom genomiken. Han underströk att denna teknik nu är här och kommer att vara viktig för att föra cancerforskningen och behandlingen framåt. "The Center for Cancer Genomics" som omfattar "The Cancer Genome Atlas Program" kommer att leda arbetet att ta genomiken från laboratoriet till kliniken.

Harold Varmus poängterade också att globala hälsoproblem är viktiga för NCI och man har intresserat sig för att hitta kostnadseffektiva vaccinationsprogram mot virus som humana papillomavirus, Epstein-Barr-virus och Kaposi sarkomassocierat herpesvirus. Slutligen sa han att vi inte skall studera det som är uppenbart utan att vi skall våga satsa på

kliniska problem som är svåra att studera, så kallade högriskprojekt där utgången är osvis. Vi skall våga ställa provokativa frågor!

VETENSKAPLIGA RÖKMOLN

Den sista sessionen jag lyssnade på hade titeln "Why isn't cancer research more successful" (figur 1). Dessa föreläsningar var underhållande och stimulerade till eftertanke. Vi skall erkänna vad vi åstadkommit men samtidigt lyfta fram sådant som hindrat oss i det gemensamma kriget mot cancer.

Har vi inte många gånger överdimensionerat kliniska studier för att statistiskt kunna säkerställa små skillnader, som kanske inte har någon större betydelse för patienten? Använder vi rätt språk eller hemfaller vi till modeord, till

exempel "progression free survival", "evidenced based medicine" och "individualized medicine", vars betydelser är vaga och mångtydiga – "Say what you mean and mean what you say!".

Har vi studerat kliniskt angelägna problem och har våra effektmått på behandlingsresultatet varit av påtaglig betydelse för patienterna? Har vi vågat satsa på svåra projekt eller har vi för vår överlevnad belyst problem där utfallet varit givet liksom antalet publikationer och fortsatta anslag? Tidskrifter med högt påverkanstal accepterar bara perfekta berättelser. Det måste finnas ett forum för att rapportera negativa resultat för att spara andras tid och pengar.

Vi har här alla ett gemensamt ansvar, anslagsgivare, akademi, forskare, reviewers, tidskriftsredaktörer och läkemedelsindustrin (figur 2).

KARNOFSKY MEMORIAL AWARD

ASCO:s finaste pris Karnofsky Memorial Award förädrades även i år en hematolog – Kenneth C Anderson. Karnofsky, grundaren till detta pris, hade en önskan att det skulle tilldelas någon som via sitt arbete har påverkat hur vi i praktiken tänker och handlägger tumör-

"Bit för bit har vi lärt oss att cancer inte är en sjukdom utan en komplex och heterogen sjukdomsgrupp med vissa gemensamma karakteristika."

sjukdomar. Kenneth Andersons långa gärning för myelomsjukdomen uppfyller med råge detta.

Kenneth Andersons arbete har till stora delar rört myelomsjukdomens mik-

FIGUR 2 – ETT SAMLAT GREPP BEHÖVS

The Overall Fix

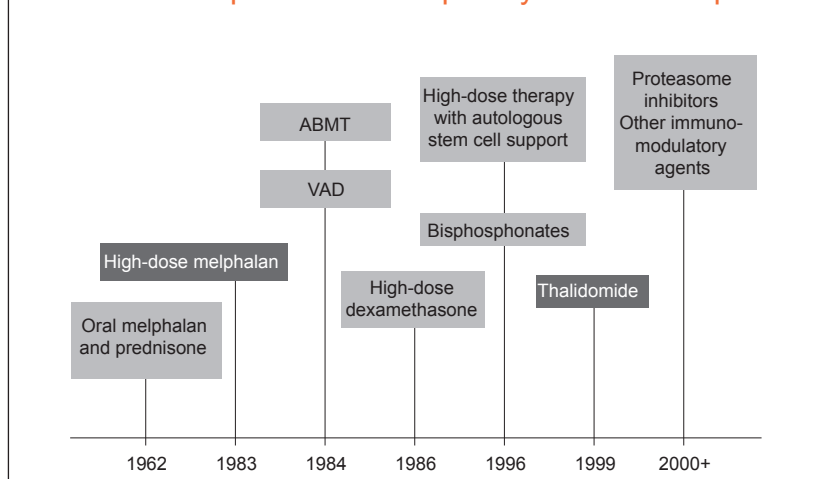
- All of these fixes require financial support and a change in the "system" ... we must renew our sense of urgency
 - Increase payment to Scientific Review Officers as they will need to be more autonomous, and we must attract the best people for these important jobs
- Yes, this is tough ... But, if we are to make advances in cancer therapy, EVERYONE needs to step up to the plate
 - NIH/NCI/DOD, etc
 - Journals and editors
 - Investigators and Universities
 - Congress and taxpayers
- After all, we are battling cancer, this is not a "game"

– Let's get serious about this

Figur 2. Med gemensamma och koordinerade ansträngningar kan vi förändra systemet. Från föreläsningen "Why isn't cancer research more successful".

FIGUR 3 MYELOMBEHANDLINGENS UTVECKLING SEDAN 1960-TALET

Historical Perspective of Multiple Myeloma Therapies



Figur 3. Källa: Kenneth Andersson et al.

romiljö. Han var den första att upptäcka en plasmacellsspecifik monoklonal antikropp (mAb) och att utarbeta metoder för immunofenotypning av B-cells maligniteter. Hans arbete har också möjliggjort att vi på ett säkert sätt kan stamcellstransplantera myelompatienter i dag och hans grupp har även lett de prekliniska och kliniska studierna av proteasomhämmaren bortezomib och immunomoduleraren lenalidomid.

Under sin presentation gav han en historisk överblick över myelombehandlingens utveckling. Med melfalan-prednisolonbehandlingen, som använts sedan 1960-talets början, var medianöverlevnaden cirka tre och ett halvt år och i dag, med nya principer och läkemedel, ser vi många patienter som lever längre än tio år (figur 3). Denna framgång i kampen mot myelom kan inte tillskrivas någon enskild faktor utan har kommit bit för bit. Visionärt framkastade han: "If we can develop personalized medicine along with very potent cocktails of novel agents, I do believe a cure is on the horizon" (figur 1).

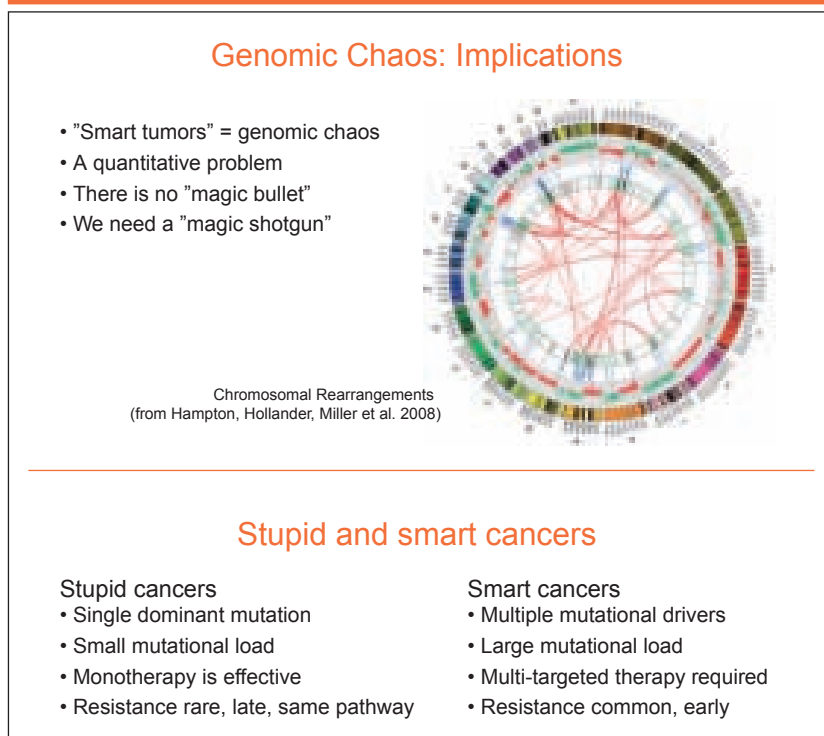
KML ÄR EN OBEGÄVAD CANCER

Under mötets öppningssession höll även ASCO:s nuvarande president, George W Sledge, ett anförande om kommande utmaningar inom hematologin och onkologin. Vi går nu in i den genomiska eran och lämnar de tidigare stadierna av onkologisk verksamhet som karakteriserats av lokal/regional tumörbehandling, ospecifik kemoterapi och även molekylär målriktad terapi.

Det mänskliga genomet var kartlagt 2001 och åtta år senare var det första tumörgenomet sekvenserat. En storskalig sekvensering av tumör genom kommer att snabbt förändra vår förståelse av tumörbiologin och identifiera nya angreppspunkter för tidigare behandlingsresistenta sjukdomar, samt förklara orsaker till läkemedelsresistens. Han poängterade också att vi med dessa nya analytiska tekniker kan dela in tumorsjukdomarna i dumma och smarta tumörer.

ASCO 2011

ASCO 2011



Figur 4. Källa: Sledge et al.

Kronisk myeloisk leukemi är typ-sjukdomen för en dum tumör; den är enbart beroende av en enskild genetisk händelse som är lätt att angripa. Leif Stenke, Hematologiskt centrum, Karolinska universitetssjukhuset, Solna, fortsätter diskutera denna sjukdom i hematologiavsnittet i årets ASCO-rapport.

Andra tumörer som pankreascancer och icke-småcellig lungcancer är exempel på så kallade smarta tumörer med multipla och simultana genetiska händelser som driver tumören. Dessa tumörer är även självplågare och nya mutationer uppkommer under resans gång. Inte förvånande har dessa tillstånd varit envist resistenta mot många skilda läkemedel.

Akuta leukemier kan även föras till gruppen smarta tumörer. Vi kommer i framtiden att stå inför ett genetiskt kaos, när patienterna kommer till oss

med det sekvenserade tumör-genomet på ett usb-minne. Med mängder av information om tumörsjukdomens natur kommer framtidens onkologer och hematologer behöva vara kliniska tumörbiologer (figur 4).

Bit för bit har vi lärt oss att cancer inte är en sjukdom utan en komplex och heterogen sjukdomsgrupp med vissa gemensamma karakteristika, som oftast behöver bekämpas med en hagelskur av mer eller mindre smarta terapier.

Från att på 1960-talet varit oundvikligt dödliga sjukdomar kan vi i dag hos en väsentlig andel av patienterna med myelom och aggressiva non-Hodgkins lymfom åstadkomma bot eller lång tids överlevnad med god livskvalitet – funktionsduglig bot.

MYELOM

Multipelt myelom är den tumörform som oftast engagerar skelettet och MMBD (multiple myeloma bone disease) är en av de mest förödande komplikationerna till sjukdomen. Patienterna får uthärda svåra skelettsmärter, patologiska frakturer och hyperkalcemi. Att MMBD är så påtaglig vid myelom beror på att stimulerare av osteoklastaktiviteten och hämmare av osteoblastdifferentieringen produceras av myelomcellen.

Bisfosfonater är vårt viktigaste verktyg för behandling av MMBD. Eftersom MMBD kan fortsätta att bidra till morbiditet trots remission av myelomsjukdomen är det angeläget att ytterligare förbättra behandlingen av MMBD, särskilt när vår behandling i dag medfört att myelom för många patienter är ett kroniskt tillstånd med lång förväntad överlevnad. Nyligen publicerades att zoledronat signifikant förlänger total överlevnad (OS) och progressionsfri överlevnad (PFS) jämfört med klodronat (Morga GJ et al. Lancet 2010). Det har inte varit fastställt när behandlingen med bisfosfonater skall inledas och hur länge den skall pågå.

• I två abstrakter som publicerades vid årets möte fick vi den första evidensbaserade vägledningen (abstrakter 8010, 8011). Båda dessa arbeten utgick från den så kallade MRC Myeloma IX-studien, där 121 sjukhus i Storbritannien deltagit. Zoledronat (4 mg intravenöst var 3:e till var 4:e vecka) alternativt klodronat (1600 mg peroralt dagligen) gavs på ett randomiserat sätt till 1 960 nydiagnosticerade myelompatienter, parallellt med annan myelombehandling.

Huvudbudskapen var att:

1. Zoledronat gav signifikant färre "skeletal related events" (SRE) jämfört med klodronat (26 procentig reduktion vid 12 månader; $p=0,004$) och oberoende av skelettstatus vid diagnos.

2. Antalet SRE var högre hos de pa-

tienter som hade skelettsjukdom då behandlingen inleddes.

3. OS och PFS var signifikant bättre för de zoledronatbehandlade patienterna; median OS var 5,5 månader längre för zoledronat jämfört med klodronat ($p=0,0118$). Denna överlevnadsvinst sågs redan två månader efter behandlingsstart och var som mest uttalad vid fyra månader, där en 36 procentig minskad risk för död jämfört med klodronat noterades ($p=0,004$). Överlevnadsfördelen sågs för patienter som erhöll intensiv kemoterapi, liksom för patienter som fick mindre intensiv behandling, men dock enbart för patienter med skelettsjukdom vid behandlingsstart.

4. Kontinuerligt bruk av zoledronat, även längre än två år efter diagnos, gav färre SRE jämfört med klodronat (26 procent, 30 procent, 33 procent, 38 procent och 39 procent reduktion vid 12 respektive 24, 36, 48 och 60 månader).

Sammantaget talar dessa arbeten för att vi skall starta behandlingen med bisfosfonater samtidigt med kemoterapi och att denna behandling skall pågå åtminstone fram till sjukdomsprogression. Zoledronat är att föredra framför klodronat. Generellt var njurt toxiciteten låg och likartad mellan de båda bisfosfonaterna. Frekvensen mandibulära osteonekroser var också låg, men dock något högre för zoledronat jämfört med klodronat (3,6 procent jämfört med 0,3 procent).

ÖKAD RISK FÖR ANDRA SJUKDOMAR

Under förra årets ASH-möte blev vi uppmärksammade på en ökad förekomst av en andra malignitet hos myelompatienter som behandlats med Revlimid och under årets ASCO fick vi en lägesrapport (abstrakter 8007–8009).

- Ola Landgren från National Institutes of Health, USA, gav en mycket bra översikt om detta problem. I korthet har man funnit att patienter med myelomsjukdom liksom MGUS-patienter har en 8–10 gånger ökad risk för en andra malignitet. Denna frekvens förefaller öka

om sådana patienter erhåller behandling med Revlimid i kombination med annan kemoterapi, men inte om Revlimid ges som singelbehandling, tillsammans med dexametason (Dex).

A P Palumbo presenterade fynden i MM-015-studien. I denna studie hade myelompatienter över 65 år på ett randomiserat sätt behandlats med melfalan plus prednisolon (MP) med eller utan Revlimid (R). En obalans i förekomsten av MDS/AML sågs mellan behandlingsarmarna. Antalet sådana händelser var dock få. Hos 150 patienter som behandlats med MPR och med R som underhållsbehandling (MPR-R) sågs fyra fall av MDS/AML, hos 152 som behandlats med MPR sågs två fall och hos 153 som behandlats med enbart MP sågs inget fall.

I denna studie fann man även av signifikant förlängd PFS hos MPR-R-behandlade patienter jämfört med MP-behandlade (33 månader jämfört med 13 månader; $p<0,001$).

- A C Rossi redogjorde för BIRD-studien där man behandlat 72 nydiagnosticerade myelompatienter med biaxin plus Revlimid plus dexametason. I denna studie hade man en total överlevnad på 82 procent vid fyra år och man fann sex fall av hudcancer, fem fall av solida tumörer men inget fall av MDS/AML.

- M A Dimipoulos redogjorde för MM-009/-010-studien, där 703 patienter med återfall och refraktära myelompatienter behandlats med Revlimid plus dexametason eller placebo plus dexametason. I denna studie fann man två fall av MDS, åtta solida tumörer men inget fall av AML. Slutsatserna man kan dra av detta är att det i tre randomiserade studier setts en liten ökning av hematologiska maligniteter hos myelompatienter som behandlats med Revlimid och att denna risk skall vägas mot behandlingsvinster.

"RITUXIMAB" FÖR MYELOM

Från bland annat dr Kenneth Andersons

arbete har vi lärt oss att det finns ett flertal behandlingsmål i myelomcellens mikromiljö. Vi vet också att monoklonala antikroppar (mAb) kan utöva en påtaglig antitumoral effekt via flera mekanismer, som antikroppsberoende cellulär cytotoxicitet (ADCC), komplementberoende cytotoxicitet (CDC), förändrad intracellulär signalering och att likt en

"Vi kan med sekvensering av tumör genom dela in tumörsjukdomarna i dumma och smarta tumörer."

målsökande robot specifikt lämna av ett konjugerat toxin.

- Det finns i dag åtminstone tio monoklonala antikroppar som är under klinisk prövning vid myelom. Under årets myelomsession presenterades tre fas I/II-studier där en mAb (anti-BAFF, LG7128399; anti-CD56, IMG901; och anti-CS-1, elotuzumab) använts i behandlingen av patienter med återfall eller refraktär myelomsjukdom (abstrakter 8011–8013). I inledande studier har man funnit att de monoklonala antikropparna ensamt har en begränsad effekt vid myelom, men att de kan ha en additiv eller synergistisk effekt när de kombineras med annat myelomaktivt läkemedel.

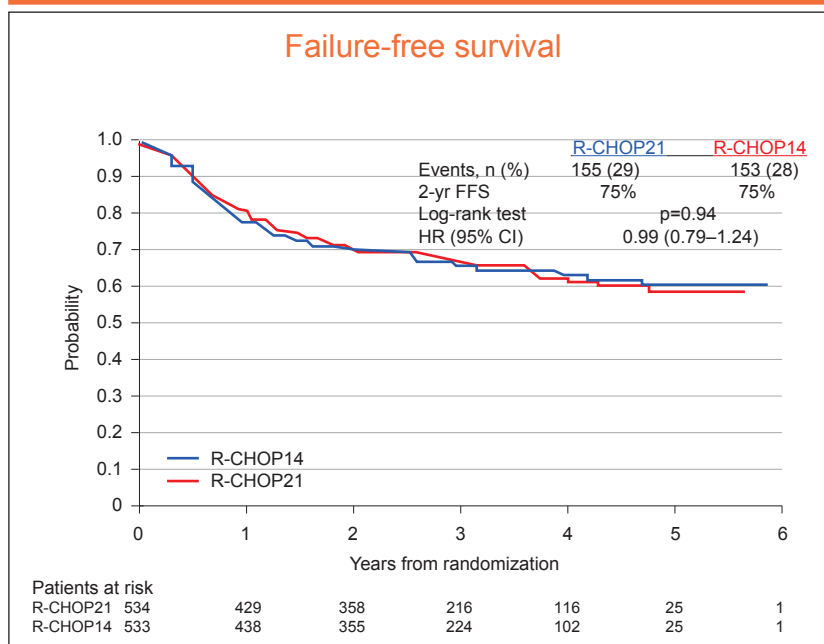
I de presenterade studierna hade dessa antikroppar kombinerats med endera bortezomib eller Revlimid. Resultaten var lovande, särskilt för elotuzumab där en randomiserad fas III-studie har startats. Det är naturligtvis för tidigt att uttala sig om vilken betydelse dessa monoklonala antikroppar kommer att ha i den

ASCO 2011

ASCO 2011

ASCO 2011

FIGUR 5 – R-CHOP14 ÄR INTE BÄTTRE ÄN R-CHOP21 VID BEHANDLING AV DLBCL.



framtida myelombehandlingen, men vi kan hoppas på ett "rituximab" för myelom.

LYMFOM, "LESS IS MORE"

Diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) är den vanligaste lymfomformen hos vuxna och den ansvarar för cirka 30 procent av alla nydiagnostiserade lymfom. Sjukdomen ses i alla åldrar men är vanligast i 60-årsåldern. Cirka två tredjedelar av patienterna som insjuknar med DLBCL botas med modern kemoterapi och en tredjedel kommer att avlida på grund av sjukdomen. Prognosen kan uppskattas med The international prognostic index (IPI), som delar in patienterna i grupper med en total överlevnad som spänner från cirka 70 procent för den mest gynnsamma till cirka 30 procent för den sämsta.

Först 1972 rapporterades att kemoterapi kunde bota denna sjukdom. Strax därpå stod det klart att CHOP-regimen inducerade ett behandlingssvar hos flertalet patienter. Flera randomiserade studier har klarlagt att tillägg av rituximab (anti-CD20) gav en signifikant förlängd

överlevnad. Sedan början av 2000-talet har R-CHOP varit standardbehandlingen vid denna sjukdom, även för patienter äldre än 60 år.

I dag kan patienterna baserat på ett åldersjusterat IPI-index delas in i tre riskgrupper med en fyraårig överlevnad som spänner från 94 procent för den mest fördelaktiga gruppen till 55 procent för den sämsta. Betydelsen av R-CHOP-behandlingens dosintensitet och dosätthet har dock debatterats, liksom bästa behandlingen vid avancerade stadier.

R-CHOP14 INTE BÄTTRE

- Under lymfomsessionen presenterade D Cunningham från The Royal Marsden Hospital i London resultaten från en fas III-prövning där 1 080 patienter med nydiagnostiserad DLBCL (diffust storcelligt B-cellslymfom) hade randomiserats till behandling med åtta cykler R-CHOP21 (n=540) eller sex cykler R-CHOP14, följt av två cykler med rituximab ensamt (n=540) (abstrakt 8000).

Rationalen för denna studie baserades på kunskapen att R-CHOP21 förbättrar

överlevnaden med 10–16 procent jämfört med CHOP21 och att sex cykler CHOP14 har visat sig vara överlägsen sex cykler CHOP21 hos patienter över 60 år. Däremot är det oklart om tillägg av rituximab till den dosätade CHOP14-behandlingen innebär någon fördel.

Behandlingsarmarna i denna studie var väl balanserade vad gäller ålder, kön, B-symtom, bulkig sjukdom, sjukdomsstadium och IPI. Femtiotvå procent av patienterna var äldre än 60 år och ingen patient var yngre än 19 år. Sammantaget fann man ingen skillnad i OS och PFS mellan de båda armarna (figur 5). Det gick inte att identifiera någon subgrupp som drog fördel av den accelererade R-CHOP14, inklusive patienter över 60 år, högt IPI-score och icke-germinalcenterfenotyp.

Studiens primära resultatmått var total överlevnad vid två år. Efter en medianuppföljningstid på 37 månader visade överlevnadskurvorna ingen skillnad mellan total överlevnad (HR 0,96; p=0,75) och progressionsfri överlevnad (HR 1,0; p=0,98). Total svarsfrekvens (ORR) var 88 procent för R-CHOP21 och 90 procent för R-CHOP14 (p=0,11). Övriga effektmarkörer som överlevnad med progression eller relaps, död utan dokumenterad progression och progression och relaps följt av död var i det närmaste identiska mellan armarna.

Förekomsten av grad 3/4-toxicitet var också jämförbar mellan armarna, men neutropeni och febril neutropeni var signifikant mera frekvent för R-CHOP21 (p<0,01), sannolikt på grund av G-CSF-profylaxen i R-CHOP14 armen. Trombocytopeni sågs oftare i R-CHOP14.

- Julie Vose diskuterade efter denna presentation tre andra studier av alternativ behandling för DLBCL och drog slutsatsen att R-CHOP21 kvarstår som standardbehandlingen för patienter över 60 år och yngre patienter med lågt IPI-score. Hon föreslog att yngre patienter med högt IPI-score skulle rekommenderas behandling med R-CHOP21 följt av en

konsoliderande autotransplantation (se nedan).

AUTO-TX KAN GAGNA VISSA

• Patrik Stiff från Loyola University Medical Center presenterade resultaten från en randomiserad fas III-studie, SWOG S9704 (abstrakt 8001). Mellan 1997 och 2007 hade studien rekryterat 370 patienter i åldrarna 18–66 år (median 51 år; 59 procent män) med bulkig stadium II, III eller IV diffusa aggressiva non-Hodgkins lymfom (high-intermediate eller high IPI score); 89 procent var B-cellslymfom och 11 procent T-cellslymfom. Alla patienter erhöll induktionsbehandling med fem cykler CHOP21 med eller utan R- (rituximab) och av de som uppvisade åtminstone ett partiellt behandlingssvar skedde en randomisering till ytterligare en cykel med CHOP följt av autologtransplantation med TBI (helkroppsbestrålning) eller BCNU-baserade regimer (auto-tx) eller standardbehandling som bestod av yt-

terligare 3xCHOP±R. Av de 370 initialt screenade patienterna randomiserades 253 patienter till endera standardbehandling (n=128) eller auto-tx (n=125). Vid två års uppföljning var PFS 69 procent för den auto-tx behandlade gruppen jfr 56 procent för de standardbehandlade. Däremot sågs ingen signifikant skillnad i OS vid två år; OS var då 74 procent för transplanterade och 71 procent för standardbehandlade (p=0,16). Tolkningen av OS grumlades dock av att 18 procent av de standardbehandlade patienterna vid återfall hade genomgått auto-tx som sviktbehandling. Grad 3/4 toxicitet var som förväntat vanligare hos de transplanterade patienterna, till exempel infektioner (50 procent vs 13 procent). I delanalyser av studien noterades att en fördel med auto-tx huvudsakligen sågs hos de patienter som hade high-IPI. Hos dessa var den 2-åriga PFS 75 procent för auto-tx behandlade att jämföras med 41 procent för de standardbehandlade; motsvarande siffror för OS var 82

procent respektive 64 procent. Hos patienter med high-intermediate IPI var PFS vid två år 66 procent för transplanterade och 63 procent för standardbehandlade; motsvarande siffror för OS var 75 procent och 70 procent. Vidare fann man inte något samband mellan B- och T-cellslymfom och behandlingssvar. Som alltid skall man vara försiktig med tolkningen av dylika subset-analyser då studien inte var designad för att kunna påvisa sådana skillnader. Detta poängterades också när dr Julie Vose diskuterade presentationen. Hon påtalade att studien inte designats för att belysa "the burning question" – om vissa IPI riskgrupper drar någon fördel av auto-tx efter induktionsbehandling med RCHOP. Dr Vose föreslog att hos yngre patienter med high IPI DLBCL och high IP skulle rekommenderas induktionsbehandling med R-CHOP21 och en konsoliderande auto-tx, baserat på resultaten från denna studie och det ovan refererade arbetet.

HANS WADENVIK, PROFESSOR, HEMATOLOGISEKTIONEN, SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, GÖTEBORG

ASCO 2011

ASCO 2011

ASCO 2011

ASCO

Nästan fördubblad median PFS^{1,2}



Kaukasiska patienter behandlade med Tarceva vid EGFR MUT+ NSCLC har nästan dubbelt så lång median progressionsfri överlevnad jämfört med första linjens kemoterapi.^{1,w2}

Tarceva[®]
erlotinib

Ett längre liv ger fler möjligheter

Referenser: 1. Rosell R, Gervais R, Vergnenegre A, et al. Erlotinib versus chemotherapy (CT) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (p) with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations: interim results of the European Tarceva versus chemotherapy (EORTAC) phase III randomized trial. J Clin Oncol. 2011;29:Abstract 7503. 2. Tarceva[®] (erlotinib) produktresumé (2011-08-24).

Tarceva[®] (Erlotinib) EGFR-tyrosinkinashämmare

Indikationer – *icke-småcellig lungcancer:* Tarceva är indicerat som första linjens behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med EGFR-aktiverande mutationer. Tarceva är också indicerat som underhållsbehandling i monoterapi hos patienter med lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC vilka uppvisar stabil sjukdom efter 4 cykler standard, platinumbaserad första linjens kemoterapi. Tarceva är också indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC 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. Test för EGFR-mutation bör genomföras innan behandling med Tarceva påbörjas hos patienter med avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer som inte tidigare behandlats med kemoterapi.

Pancræascancer: Tarceva i kombination med gemcitabin är indicerat för behandling av patienter med metastaserad pancræascancer. När Tarceva förskrivs bör hänsyn tas till faktorer som är förknippade med förlängd överlevnad.

Varningar och försiktighet: Beakta risken för dehydrering vid långvariga diarréer och kräkningar. Rökning och samtidig behandling med potenta inducerare/hämmare av CYP3A4 kan påverka upptaget och metabolismen av Tarceva och skall därför undvikas. Patienter som plötsligt utvecklar lungsymtom såsom andnöd, hosta och feber, ska avbryta behandling med Tarceva under diagnostisk utredning. Tarceva ska användas med försiktighet hos patienter med tidigare keratit. Tarcevabehandling ska avbrytas permanent hos patienter som utvecklar gastrointestinal perforation. **Beredningsformer och styrka:** Filmdragerade tabletter 25, 100 och 150 mg. Produktresumé uppdaterad 24 augusti 2011 (L01XE03, R_x, F). **För priser och mer information:** www.fass.se.

Roche AB: 08-726 12 00. www.tarceva.se



We Innovate Healthcare



Förutom att bevacizumab tillkommit vid recidiverande glioblastom har inte så många kliniskt relevanta framsteg gjorts vid denna sjukdom sedan Roger Stupp och medarbetare presenterade temozolomidstudien EORTC/NCIC 22981/26981 år 2004. Godkännandet av bevacizumab gäller i USA, men EU verkar få vänta. Det behövs

alltså nya strategier, som tätare dosering av temozolomid, hyperfraktionerad strålbehandling, monoterapi eller kombinationer av signaltransduktionshämmare, revidering av surrogatmått för fas II-studier eller en fokuserad utveckling av användandet av biomarkörer i rutinvård och forskning?

Glioblastom – dags för nya strategier, dags för mer biologi?

I två abstrakter hade man på årets ASCO följt upp vad Stupps studie rent praktiskt har betytt för behandlingsresultaten av patienter med multiformt glioblastom (GBM).

- Den ena var en kanadensisk studie av Z Lwin och medarbetare från Princess Margaret Hospital i Toronto. De har analyserat denna trimodala behandling av nydiagnostiserad GBM hur tagits upp i rutinvård och jämfört behandlingsresultat med uppdaterade studiedata. Samtliga patienter med GBM som registrerats i Cancer Care Ontario mellan 2004 och 2008 hade identifierats, och de som matchade Stupps studie hade inkluderats i analysen.

Patienterna i populationsdatabasen stratifierades i enlighet med om de en-

dast hade fått strålbehandling (RT) eller samtidig kemoterapi (CRT) följt av temozolomid. Vid en medianuppföljningstid på 28 månader jämfördes behandlingsresultaten med uppdaterade data från Stupps studie. Av 517 identifierade patienter inkluderades 433 i analysen. Av dessa hade 44 procent erhållit kemoradioterapi följt av temozolomid, 13 procent endast kemoradioterapi, 30 procent endast strålbehandling och 13 procent hade erhållit bästa understödjande behandling (BSC).

I en multivariatanalys kunde man visa att kemoradioterapi följt av temozolomid var en god prediktor för förlängd överlevnad ($p < 0,0001$). När man sedan jämförde resultaten i populationsdatabasen med Stupps data såg man att medianöverlevnaden var 15,8 månader jäm-

fört med 14,6 månader, tvåårsöverlevnaden för kemoradioterapi plus temozolomid var 35 procent jämfört med 26 procent och för endast strålbehandling 0 procent jämfört med 10 procent.

Vidare noterade de dock tyvärr att mindre än 50 procent av patienterna med GBM fullföljer standardbehandlingen i verkliga livet och att prognosen är avsevärt mycket sämre för de som inte erhåller kemoradioterapi.

- M Koshy och medarbetare från Chicago har också undersökt om Stupps data kan översättas i en överlevnadsfördel i en populationsbaserad kohort. Studien innehöll hela 7 022 patienter från de 17 amerikanska SEER-registren (surveillance, epidemiology and end results) och som hade diagnostiserats med GBM

ASCO 2011

ASCO 2011

ASCO 2011

mellan januari 2000 och december 2006 och som matchade Stupps studie.

Man grupperade patienterna i tre tidsperioder för jämförelse: 2000–2001, 2002–2003 och 2005–2006, där den senare sannolikt skulle överensstämma bra med hur patienter började behandlas i USA efter Roger Stupps presentation 2004. Över dessa tre tidsperioder såg man en signifikant förbättring i median- och tvåårsöverlevnaden på följande sätt: 12 månader och 14 procent för 2000–2001, 13 månader och 18 procent för 2002–2003 samt 14 månader och 25 procent för 2005–2006 ($p < 0,0001$).

De menar att dessa resultat är uppmuntrande och att den förbättring av totalöverlevnad de såg i EORTC/NCIC-studien också på ett framgångsrikt sätt implementerats i praktiken.

DOSINTENSIFIERAD TEMOZOLOMID

Kan man vinna något på att dosintensifiera temozolomid?

Några abstrakter behandlade denna fråga eftersom det finns funderingar dels om en dosintensifiering kan komma förbi resistensutveckling, dels om subpopulationen med hypermetylerad O6-metylguanin-DNA-metyltransferas (MGMT) möjligen kan ha en ökad effekt av temozolomid.

- En studie som inte föll väl ut var RTOG 0525, en randomiserad fas III-studie som jämförde standard adjuvant temozolomid med en dostät regim i nydiagnostiserad GBM. Denna studie som kan sägas vara en uppföljare till Stupps studie presenterades av M R Gilbert från MD Anderson Cancer Center, Houston, USA. Studien hade en hypotes som baserades på tidigare studier att effekten av temozolomid kanske skulle kunna vara ännu bättre med en dostät regim och möjligen också mer specifik för de patienter som har hypermetylering av MGMT.

De randomiserade 833 patienter till två behandlingsarmar där arm 1 gavs standard temozolomid (150–200 mg/

kvm x 5 dagar) och arm 2 gavs dostät temozolomid (75–100 mg/kvm x 21 dagar) var fjärde vecka och i 6–12 cykler.

Ingen statistiskt signifikant skillnad sågs för något resultatmått mellan de båda grupperna. Man såg en ökning av grad 3-toxiciteter i arm 2, framför allt lymfopeni och trötthet. Det enda man kunde bekräfta var att metylering av MGMT var statistiskt signifikant associerat med förbättrad total överlevnad (OS) (21,2 månader jämfört med 14 månader; $p < 0,0001$), progressionsfri överlevnad (PFS) (8,7 månader jämfört med 5,7 månader; $p < 0,0001$) och respons ($p = 0,012$). Det var imponerande att man i en så pass stor studie lyckades få tumörvävnad från 98 procent av patienterna.

- S Hammond och medarbetare från bland annat Dana-Farber Cancer Institute, Boston, USA, hade i en fas II-singelarmstudie undersökt dosintensifiering av temozolomid hos patienter med recidiverande GBM. Patienterna hade ett första recidiv efter standardbehandling med minst två cykler temozolomid. De fick temozolomid 75–100 mg/kvm/dag i 21 dagar av varje 28-dagarscykel. Primärt resultatmått var progressionsfri överlevnad vid sex månader (PFS-6). Av de 52 evaluerbara patienterna uppnådde 7 (13 procent) partiell respons (PR) och 19 (37 procent) stabil sjukdom (SD). PFS-6 var 21 procent, mediantid för PFS sju veckor och mediantid för OS 12 månader. Behandlingen var vältolererad med tre grad 3-neutropenier och fyra grad 3-trombocytopenier.

- P D Beauchesnes från CHU de Nancy, Frankrike, presenterade TEMOFrac, en pågående fransk fas II-studie med temozolomid och samtidig ultrafraktionerad strålterapi givet tre gånger dagligen. I den här studien som pågått sedan februari 2008 har man till dags dato inkluderat 40 patienter. Patienter över 18 år med histologiskt konfirmerad, nydiagnostiserad och inoperabel GBM kan

gå in i studien. Tre doser med 0,75 Gy med minst fyra timmars mellanrum ges dagligen, fem dagar i veckan under sex veckor, upp till totalt 67,5 Gy. Samtidig temozolomid ges i en dos av 75 mg/kvm, sju dagar i veckan under perioden med ultrafraktionerad strålning. Efter ett uppehåll på fyra veckor ges sedan adjuvant temozolomid i upp till sex cykler var 28:e dag i enlighet med den standardmässiga femdagarsregimen.

Primära resultatmått är tolerabilitet och säkerhet. Sekundära resultatmått är total överlevnad och progressionsfri överlevnad. De hittills inkluderade patienterna är i åldrarna 29–77 år, varav 29 män och 11 kvinnor. Median KPS (Karnofsky performance status) är 80. Hittills har behandlingen tolererats väl och inga akuta grad 3- eller grad 4-CNS-toxiciteter har rapporterats.

Vid senaste analys av 31 patienter levde 21 fortfarande efter sex månader. Man har än så länge fyra patienter med komplett respons och 12 patienter med partiell respons eller stabil sjukdom. Medianöverlevnad är hittills 17 månader och två patienter har progredierat under tiden för strålterapi.

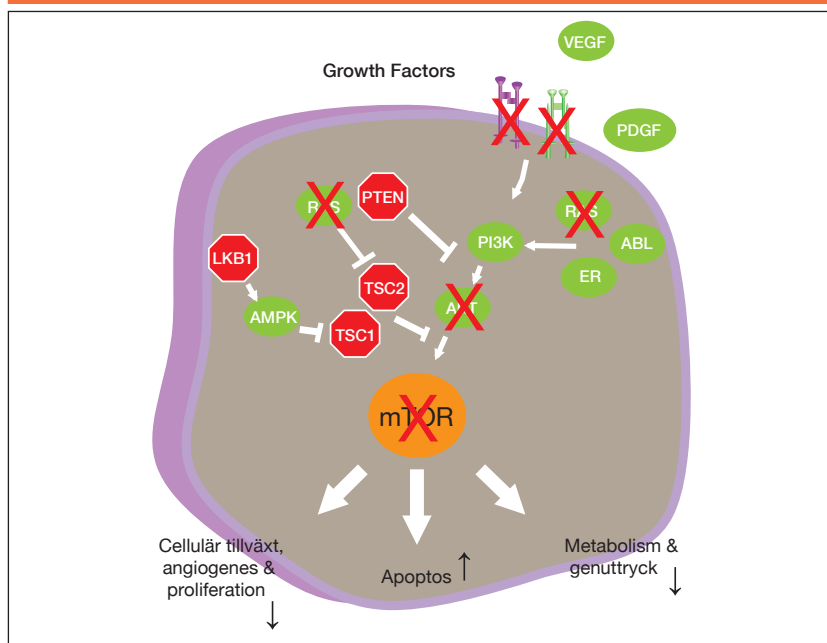
LÅGDOSFRAKTIONERAD STRÅLTERAPI

- En annan studie på samma tema presenterades av G R D'Agostino från Catholic University of the Sacred Heart, Rom, Italien. I denna pilotstudie har man studerat kemoterapi plus samtidig lågdosfraktionerad strålterapi (LD-FRT) som andra linjens behandling av recidiverande eller progredierande GBM efter temozolomidbaserad kemoradioterapi. Patienter med en radiologisk diagnos av recidiverande eller progredierande GBM som tidigare behandlats kirurgiskt följt av tredimensionell konform strålterapi (3D-CRT) (totaldos 59,4 Gy) plus samtidig och adjuvant behandling med temozolomid kunde gå in i studien.

De patienter som hade recidiverande eller progredierande sjukdom under adjuvant temozolomid fick 30 cGy två gånger dagligen under dagarna 1–2,

MULTIBLOCKAD AV VEGFR, PDGFR, RAS OCH MTOR

FIGUR 1 – "MULTIBLOCKAD" AV VEGFR, PDGFR, RAS OCH mTOR



Figur 1.

8–9, 15–16, q42. Detta gavs samtidigt med nitrosurealäkemedlet fotemustin (40 mg/kvm under dag 1, 8 och 15) och cisplatin (30 mg/kvm under dag 2, 9 och 16). De patienter som hade recidiverande/progressiv sjukdom mer än sex månader efter avslutandet av adjuvant temozolomid fick en "re-challenge" med temozolomid (150/200 mg/kvm) samtidigt med lågdosfraktionerad strålterapi (40 cGy två gånger dagligen under fem dagar, q28).

Primära resultatmått i studien var toxicitet och effekt, med progressionsfri överlevnad och total överlevnad som sekundära resultatmått. 20 patienter inkluderades i studien och mediandosen LD-FRT var 760 cGy (240–1200). Sju patienter fick cisplatin/fotemustin som kemoterapi och tretton fick temozolomid. Inget behandlingsrelaterat dödsfall rapporterades och den hematologiska toxiciteten var mild med grad 3–4-leu-

kopeni rapporterat hos 5 procent av patienterna. En patient uppnådde komplett respons (CR), en uppnådde partiell respons (PR) och fem patienter (25 procent) hade stabil sjukdom (SD) som varade i minst åtta veckor (Clinical Benefit 35 procent). Median PFS och OS var fem respektive sju månader och överlevnaden vid sex månader var 58,7 procent med en OS efter ett år på 26,7 procent. Ingen skillnad sågs mellan de två kemoterapi-regimerna. Baserat på dessa data vill man nu gå vidare med en större studie.

Man måste självklart vara medveten om att båda dessa rapporterade studier är små och att det endast handlar om enklast möjliga deskriptiva statistik, men konceptet med fraktionerad strålning i kombination med kemoterapi på det här sättet framstår ändå som intressant för framtiden, och det skall bli intressant att följa eventuella framsteg på kommande ASCO-möten.

- På en educational session om protonterapi som hölls första dagen på årets ASCO diskuterade man fortfarande relativt stora och randomiserade fas III-studier som publicerats under senare år, samtliga dock med ringa eller ingen vidare klinisk effektskillnad mellan behandlingsarmarna.

Frågan man som åhörare ställer sig är om det verkligen är vettigt att fortsätta att bedriva stora, dyra och resurskrävande studier där man sannolikt inte har att förvänta sig några större effektskillnader, eller om man inte bör ta tjuren vid hornen och på ett mer strukturerat sätt och tillsammans med en stor portion molekyldiagnostik börja beta av de nya signaltransduktionshämmare och molekyllärmedicinska preparat som kommit fram.

Ansatser till sådana strategier var relativt tydliga under årets ASCO, men flera av de fas I- och fas II-studier som rapporterades saknade tyvärr ofta den translationella och molekyldiagnostiska biten.

Skall man komma längre med dessa nya läkemedel lär det nog krävas att de molekyllärpatologiska och molekyldiagnostiska delstudierna i dessa protokoll utvecklas avsevärt. Annars finns det säkerligen en stor risk att även dessa studier bara blir kostsamma övningar där man inte vet exakt vad man gör på molekyllär nivå, något som inte för den kliniska kunskapen så mycket längre framåt. Det finns nog tyvärr fog för att man just är på väg att göra detta i en hel del studier.

Mer om det längre fram.

MULTIBLOCKAD AV SIGNALVÄGAR

Något som vid just glioblastom borde kunna vara intressant är multiblockad av två eller flera aberrant reglerade signaltransduktionsvägar, förutsatt naturligtvis att biverkningsprofilen av en sådan kombination blir tolererbar för den enskilde patienten.

- Ett exempel på en sådan strategi var en NCCTG-studie (north central cancer tre-

ASCO 2011

ASCO 2011

ASCO 2011

atment group) presenterad av K A Jaeckle från Mayo Clinic, Rochester, USA. I denna fas I/II-studie av patienter med recidiverande glioblastom har man kombinerat multikinashämmaren sorafenib med mTOR-hämmaren temsirolimus.

Sorafenib är spännande ur det perspektivet att den hämmar såväl Ras som PDGFR och VEGFR, vilka samtliga är viktiga för de maligna processerna i glioblastomceller. Substansen har visat sig ge en dosberoende sänkning av proliferation i gliomceller, induktion av apoptos och autofagi, liksom en minskning av angiogenes.

Sorafenib hämmar dessutom fosforylering av Stat3, uttryck av cyklin D och E och har också visat sig kunna hämma fosforylering av Jak2 och AKT i gliomcellinjer (U87 och U251) (figur 1).

Temsirolimus har i prekliniska studier visat sig ha aktivitet mot gliomcellinjer och har även i monoterapi visat viss aktivitet mot recidiverande GBM.

I studien inkluderades VEGF-hämmarnaiva och recidiverande patienter med GBM, vilka hade erhållit tidigare kirurgisk behandling, strålbehandling i kombination med temozolomid och minst två tidigare regimer kemoterapi. Primärt resultatmått var progressionsfri överlevnad vid sex månader (PFS-6), sekundära resultatmått inkluderade total överlevnad (OS), tid till progression (TTP) och objektiv svarsfrekvens (ORR). I fas I-delen av studien bestämdes maximal tolererbar dos (MTD) för sorafenib till 200 mg 2 x dagligen och för temsirolimus till 20 mg/kvm/vecka.

Totalt inkluderade man 45 patienter i studien, av vilka 41 gick att utvärdera. Av dessa nådde sju (17 procent) PFS-6 (6+; 6,2; 6,6+; 7,3; 9,9; 10,3+ och 15,1 månader). Median TTP var vid tiden för presentationen 2,8 månader och median OS 6,3 månader. Totala svarsfrekvensen (RR) var 8,9 procent. Nio patienter lever fortfarande och fyra av dessa har ännu inte progredierat.

Av de patienter som gick ur studien gjorde 68,9 procent det på grund av pro-

gression och 15,6 procent på grund av toxicitet. I hela populationen på 45 patienter drabbades 58 procent av grad 3+ icke-hematologisk toxicitet och 7 procent av grad 4 hematologisk toxicitet. Konceptet känns som sagt lovande, men det hade varit mycket intressant om man hade kunnat ha tillgång till data från tumörbiopsier rörande uttryck och mutationer i de aktuella generna.

- En annan intressant kombination som hade testats i recidiverande GBM var bevacizumab tillsammans med bortezomib. Konceptet är tilltalande, med angiogeneshämningen av bevacizumab kombinerat med den verkan på multipla signalvägar som proteasomhämmaren bortezomib har. Bortezomib har även visats vara effektiv i prekliniska gliommodeller.

D A Bota från Irvine Medical Center, Orange, USA, och medarbetare hade testat konceptet i en fas II-studie med 61 patienter. Man såg en moderat toxicitetsprofil och viss effekt av behandling, men tyvärr inget som indikerade att kombinationen skulle vara överlägset monoterapi med bevacizumab.

Bevacizumab gavs som 15 mg/kg intravenöst var tredje vecka och bortezomib gavs dag 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 och 32 i en 42-dagarscykel, 1,7 mg/kvm för patienter som samtidigt behandlades med icke-enzyminducerande antiepileptika (non-EIAED) och 2,5 mg/kvm för patienter som samtidigt behandlades med enzyminducerande antiepileptika (EIAED).

- En annan spännande substans är den orala PKC-hämmaren (proteinkinas C) enzastaurin (ENZ). Enzastaurin har studerats av W Wick och medarbetare från University Hospital Heidelberg, Tyskland, i en fas II-studie med PFS-6 som primärt resultatmått. I den här studien vid nydiagnostiserad GBM hade man inkluderat 57 patienter utan hypermetyletering av MGMT. Man kombinerade enzastaurin med strålning och såg ingen som helst effekt.

Det riktigt intressanta med studien var dock att man hade valt att göra den trots att man tidigare studerat enzastaurin vid recidiverande GBM utan klinisk framgång, liksom att man inte heller hade någon molekyldiagnostisk grund på enskild patientnivå varför man skulle behandla med just PKC-hämmaren enzastaurin.

Det var tydligen inte bara jag som tyckte att detta var högst tvivelaktigt, för kritik kom såväl från moderatorn på denna session som från frågeställare på golvet. En viktig fråga som ställdes var varför man tar en tydligtvis icke aktiv substans vidare från recidiverande sjukdom till nyligt diagnostiserad. Denna frågeställare menade också att det föreligger en ökande trend att på detta sätt föra fram substanser till tidigare sjukdomsstadier.

MOLEKYLÄRA MARKÖRER

- Ett tilltalande sätt att studera moleky-lära markörer kan vara att använda singelnukleotid- polymorfier (SNPs) och cirkulerande endotelceller (CECs) som prediktorer för effekt. Så hade S K Anderson och medarbetare från Mayo Clinic, Rochester, USA, gjort i en studie där man ville studera huruvida dessa parametrar kunde förutsäga effekt och toxicitet av behandling med bevacizumab och sorafenib hos patienter med recidiverande GBM.

I blod från patienter i en tidigare rapporterad fas II-studie analyserade man SNPs i VEGF, VEGFR2 och HIF-1 α genom direktsekvensering eller med Taqman-metoden. Man samlade även blod för mätning av CECs under flera tidpunkter före, under och vid avslutande av studien. Detta mättes med flödescytometri. Man erhöll DNA från samtliga 53 patienter i studien.

Man såg först signifikanta skillnader mellan genotyp och PFS-6, grad 3+ biverkningar och hypertension, men efter korrektion för multipla jämförelser kvarstod inte dessa fynd som signifikanta. Dock gav studien indikation dels att

NYA STUDIER JÄMFÖRT MED HISTORISKA KONTROLLER

TABELL 1					
Förbättring av behandling (95%CI)	% minskning i risk att dö	Absolut förbättring			
		%OS-24	%PFS-6	%PFS-9	%PFS-12
Hög (NABTT 0306 N=66)	49 (47–50)	28 (27–29)	23 (21–24)	27 (25–28)	21 (20–22)
Median (NABTT 0304 N=85)	46 (45–48)	25 (24–26)	14 (13–15)	24 (23–26)	22 (21–23)
Låg (NABTT 0501 N=67)	39 (37–41)	15 (14–16)	21 (19–22)	36 (35–37)	25 (24–26)

Tabell 1.

man kan utföra dessa analyser i material från kliniska studier, dels att man bör planera prospektivt för den här typen av biomarkörstudier i framtida studier av GBM.

- M Holdhoff från Johns Hopkins University, Baltimore, USA, betonade också vikten av studier av molekyllära markörer på individnivå för att kunna nå fram till strikt individuell behandling. Man kunde från en riksomfattande enkät i USA visa att ungefär två tredjedelar av behandlande läkare rutinmässigt beställer en eller flera biomarkörer för patienter med nydiagnostiserad GBM.

De vanligaste analyserna som beställs är MGMT-promotormetylering, EGFR-amplifiering och 1p19q-analys. Andra tester, som till exempel IDH1/IDH2-mutation, EGFRvIII-mutation, PDGFR-mutation, PIK3CA-mutation och PTEN-mutation/deletion beställs sällan eller aldrig. Dessutom noterade man tyvärr att de biomarkörtester som görs endast på ett modest sätt påverkar kliniska beslut.

RUTINMÄSSIGT INSAMLANDE

Själv tror jag dock att detta är vägen till framgång för ett litet land som Sverige: Skulle man kunna införa rutinmässigt insamlande av molekyllärbiologisk/ mo-

lekylärdiagnostisk information vad gäller gener som till exempel de ovan nämnda och några till så skulle man snart sitta på en informationsmängd som dels skulle vara till gagn för den enskilde patienten, dels kunna göra Sverige intressant för läkemedelsbolag att förlägga tidiga translationella kliniska läkemedelsprövningar i, och dels ge såväl läkaren som landstinget värdefulla verktyg för uppföljning av både behandling och kostnader.

- X Ye från Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, USA, hade en muntlig presentation som var ganska omvälvande i det att hon menade att progressionsfri överlevnad vid sex månader (PFS-6) inte alls korrelerar till total överlevnad (OS) och att PFS-6 inte möter nödvändiga minimikriterier som surrogatmått för OS vid nydiagnostiserad GBM.

Inte heller PFS-9 eller PFS-12 är valida surrogat för OS – PFS-12 har till och med i hennes data en invers korrelation till OS. Hon hade sammanställt data rörande OS och PFS vid 6, 9 och 12 månader från 352 patienter med nydiagnostiserad GBM, behandlade i fas II-studier med liknande inklusions- och exklusionskriterier och OS som primärt resultatmått. Av dessa var 134 patienter

historiska kontroller från tiden före temozolomid och 218 kom från tre studier med temozolomid.

Behandlingseffekten av nya studier jämfört med historiska kontroller beräknades. Rangkorrelationen för risken att dö (OS) är -0,03 för PFS-6 (95 procent CI: -0,16 till 0,11), -0,40 för PFS-9 (95 procent CI: -0,51 till -0,28) och -0,21 för PFS-12 (95 procent CI: -0,35 till -0,07) (tabell 1).

Detta ställer till det rejält för utformningen av nya fas II-studier av nydiagnostiserad GBM. Det kan innebära att det blir svårare att fatta rätt beslut huruvida en substans eller behandlingsregim skall tas vidare till fas III eller inte och att utvecklingen av nya behandlingar kan bli såväl mer kostsamma som ta längre tid.

Om det nu på grund av denna och kanske andra studier av PFS-6 som surrogat för OS råder ett rimligt tvivel huruvida PFS-6 äger klinisk relevans så banar det även väg för det faktum att molekyllärdiagnostik och genetisk testning av patienter i såväl kliniska studier som i rutinvård är oerhört viktigt om man skall nå någon vidare framgång i behandlingen av hjärntumörer. Dags för nya strategier alltså, men definitivt också dags för mer biologi!

BENGT GUSTAVSSON, DOKTOR I MEDICINSK VETENSKAP, APOTEKARE, NOVARTIS ONKOLOGI

ASCO 2011

ASCO 2011

ASCO 2011

Åt var och en efter sitt behov

Målsökande läkemedel är vägen framåt inom medicinen säger många. Molekyler med precisa verkningsmekanismer, som verkar precis där de ska. Men vi tycker att man ska vara träffsäkrare än så.

Träffsäker behandling

Molekyler som verkar på rätt plats i kroppen är bara en del av ekvationen. Det gäller också att veta vilka patienter som drar nytta av läkemedlet, vilka som inte gör det – och hur man skiljer dem åt.

I optimal dos

Nya verkningsmekanismer ställer traditionell doseringsfilosofi på huvudet. Det är inte längre självklart att söka maximalt tolererbara dos. Vi tror att det är bättre att behandla med en optimal biologisk dos, för bästa balans mellan effekt och biverkningar. Rätt läkemedel, för rätt patient, i rätt dos. Det är vad vi menar med individualiserad behandling. Det handlar helt enkelt att ge åt var och en efter sitt behov.

ONKOLOGISK KARDIOLOGI

Ökat samarbete behövs mellan kardiologer och onkologer

Cancerpatienter som har tidigare hjärtsjukdom har en ökad risk för att få hjärtarytmier och hjärtsvikt av onkologisk behandling. Det kräver ett nära samarbete mellan kardiologer och onkologer för att förbättra vården. Många nya större studier undersöker även cancerbehandlingens kardiovaskulära långtidseffekter. Här ger **Elham Hedayati**, överläkare vid bröstsektionen på onkologiska kliniken och **Laila Hübbert**, kardiolog och sektionschef för sviktsektionen, båda Universitetssjukhuset i Linköping en översikt över de onkologiska behandlingarnas påverkan på hjärtfunktionen.

"En förståelse för onkologisk kardiologi, eller kardionkologi, är avgörande för effektiv vård av cancerpatienten."

Ett nära samarbete mellan kardiologer och onkologer kan ge en förbättrad vård för många patienter med cancer¹. Vi lever länge i Sverige i dag och med åldern samlar vi på oss fler riskfaktorer och övriga sjukdomar som i sig ökar risken för att vi kan drabbas av cancer och kardiovaskulär sjukdom.

I dag är många riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom kända och förebyggande insatser pågår ständigt för att minska sjukdom och död i kardiovaskulär sjukdom. Cancerpatienter med tidigare hjärtsjukdom har en ökad risk för att utveckla dessa under eller efter onkologisk behandling och detta kan resultera i olika hjärtsjukdomar som hjärtarytmier och hjärtsvikt.

Med åren ökar också antalet cancerfall, men med tidig upptäckt och adjuvanta behandlingar överlever fler cancerpatienter. Cytostatika och målriktade behandlingar i kombination ökar risken för hjärtpåverkan (kardiotoxicitet) och denna hjärtpåverkan kan förvärras i kombination med strålbehandling².

Användning av cytostatika, strålbehandling och molekylära målriktade behandlingar kan påverka det kardiovaskulära systemet på olika nivåer, dels genom försämrad hjärtfunktion men även genom övrig cirkulation med kärlpåverkan med till exempel uppkomst av tromboembolisk sjukdom.

Många nya större studier undersöker nu även cancerbehandlingens kardiovaskulära långtidseffekter³.

TERAPIINDUCERAD KARDIOTOXICITET

Kardiotoxicitet kan utvecklas i en subakut, akut eller kronisk klinisk manifestation.

Akut eller subakut kardiotoxicitet kan observeras omedelbart efter behandlingsstart upp till två veckor efter avslutad behandling och förekommer främst i form av avvikelser i ventrikulär repolarisering där QT-intervallet förändras vilket kan leda till supraventrikulär och ventrikulär arytm.

Akut eller subakut kardiotoxicitet kan även manifestera sig i form av akut koronart syndrom, perikardit med eller utan myokardit.

Kronisk kardiotoxicitet kan inträffa inom ett år eller senare efter avslutad cytostatikabehandling och kan manifesteras

sig i nedsatt systolisk och diastolisk funktion, vilket kan ge symtom på hjärtsvikt.

Mekanismen för hjärttoxicitet varierar mellan olika cancerbehandlingar. Det kardiovaskulära systemet har fler olika komponenter som kan bli föremål för skada.

Det första är direkt hjärtmuskelcellskada eller inflammation i hjärtmuskel och/eller hjärtsäck.

Det andra är indirekt påverkan på koagulationssystemet med tromboembolier som kan leda till kardiovaskulära och cerebrovaskulära händelser.

Det tredje är högt blodtryck som ofta ses vid behandling med antiangiogena läkemedel och kan ha akuta eller långsiktiga effekter på hjärtat med till exempel hypertrofi och med tiden utveckling av hjärtsvikt.

Den fjärde mekanismen för hjärttoxicitet är genom förekomst av förmaksflimmer vilket i sig är vanligt hos äldre individer och kan förvärras av cancerbehandling.

CYTOSTATIKAINDUCERAD TOXICITET

Antracykliner, som epirubicin eller doxorubicin, skadar direkt hjärtmuskelceller eller orsakar inflammation i hjärtmuskel och/eller hjärtsäck. Risken för kronisk hjärtsvikt verkar vara förhöjd hos patienter med tidigare hjärtsjukdom, särskild hos äldre, när antracykliner ges.

Kronisk hjärtsvikt är dos- och tidsberoende, mer frekvent förekommande hos kvinnor och patienter med tidigare hjärtsjukdom och efter mediastinal strålbehandling. Dess potentiella kardiotoxicitet förstärks av samtidig eller sekventiell tillförsel av antikroppar som riktar sig mot tyrosinkinasreceptorer, i synnerhet trastuzumab, en hämmare av HER2/neu-receptorn.

Antimetaboliter, som capecitabin eller cytarabin, kan utveckla ischemi, perikardit och hjärtsvikt. I synnerhet kan kardiotoxicitet som framkallas av fluoropyrimidiner som 5-fluorouracil manifesteras i form av ischemisk hjärtsjukdom. Detta kan ses som EKG-förändringar vilka ibland observeras under 5-fluorouracilbehandlingen och är tids- och dosberoende.

Antimikrotubulärt medel, som paklitaxel eller vinkaalkaloider, kan orsaka sinusbradykardi, AV-block, ventrikeltakykardi, hypotension, hjärtsvikt och ischemi.

••• kardiotoxicitet

Alkylerande medel, som cyklofosamid, ifosfamid, eller mitomycin, kan orsaka hjärtsvikt efter högdosbehandling. Det manifesteras genom neurohumoral aktivering och kardio-myocytnekros. Även utvecklande av mitralisinsufficiens kan ses hos cyklofosamid-behandlade patienter.

MÅLRIKTAD CANCERBEHANDLING

Den monoklona antikroppen trastuzumab, hämmare av HER2/neu-receptorn, är kardiotoxisk och kan orsaka hjärtsvikt på egen hand men kan även potentiella den kardiotoxiska effekten av antracykliner. Trastuzumabs mål, HER2/neu-receptorn, uttrycks normalt på hjärtmuskelceller och ingår i ett komplext signalsystem som har en hjärtmuskelskyddande verkningsmekanism.

Vid behandling med Trastuzumab rubbas detta skyddande system och en negativ förändring av hjärtmuskeln inleds, vilket kan leda till hjärtsvikt. Trastuzumabinducerad hjärtpåverkan är inte dosberoende och är ofta reversibel efter utsättning.

De multikinashämmare som har visat både antiproliferativa och antiangiogenetiska effekter, som sorafenib och sunitinib, kan orsaka hypertoni och hjärtsvikt. Antikroppen bevacizumab, en hämmare av vaskulär endotelväxtfaktor, kan orsaka hypertoni och således på lång sikt även resultera i hjärtsvikt. Antiangiogena läkemedel är även associerade med tromboembolism, pulmonell blödning och lungödem eller mag-tarmblödning.

STRÅLBEHANDLING

Strålbehandling kan orsaka fibrösa förtjockningar av hjärtsäcken, som kan leda till perikardit och perikardvätska samt konstriktiv perikardit. Mediastinal strålbehandling kan orsaka ökad fibrosbildning i hjärtmuskeln och med det ökad styvhet, vilket kan ge en diastoliskt nedsatt hjärtfunktion med eller utan symtom. Ökad fibrosbildning i klaffar ses ibland efter strålbehandling och kan leda till uppkomst av stenoser med eller utan insufficiens.

Strålsador på endotelceller kan påverka kranskärlen och med det bidra till uppkomst av kranskärslsjukdom.

EFFEKT PÅ KOAGULATIONSSYSTEMET

Cytostatikainducerad effekt på koagulationssystemet kan orsaka tromboembolier eller tromboser in situ, vilket kan leda till tromboemboliska händelser och därmed även efterföljande kardiovaskulär sjukdom. Risken för trombos vid cancer är störst hos cancerpatienter med metastaserande sjukdom och hos dem med övriga riskfaktorer för tromboembolisk sjukdom. Livshotande blödningar och arteriell tromboembolism har observerats hos patienter som behandlas med angiogeneshämmande läkemedel.

Venös tromboembolism har associerats med flera kategorier av cytostatika: alkylerare, angiogeneshämmare och tyrosinkinashämmare.

KARDIOONKOLOGISK PREVENTION

Alla patienter som övervägs för kemoterapi bör genomgå en grundlig kardiovaskulär bedömning.

Anamnes/status I den bedömningen bör ingå: Kartläggning av kända riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom som tidigare hjärtsjukdom, rökning, högt blodtryck, diabetes mellitus eller förekomst av hjärtsjukdom eller tromboembolisk sjukdom i släkten samt alkoholkonsumtion eller förekomst av annat drogmissbruk.

I anamnesen bör det framgå om patienten har symtom i form av hjärklappning, bröstsmärta, andfåddhet eller bensvullnad. Det kliniska statuset kompletteras med blodtryck och ett EKG.

Biomarkörer BNP (B-typ natriuretisk peptid) är en etablerad markör för hjärtsjukdom(4). Man har i studier sett ett samband mellan förhöjda troponiner och kardiotoxicitet⁷. Rutinmässig och upprepad mätning av hjärtspecifika biokemiska markörer, troponin I eller T samt BNP eller NT-pro-BNP, rekommenderas som ett diagnostiskt verktyg för tidig detektion av hjärtsjukdom hos patienter som genomgår cytostatikabehandling med kardiotoxiska läkemedel⁶.

Ekokardiografi Patienter med anhopning av riskfaktorer, förhöjda biomarkörer eller anamnes enligt ovan bör genomgå hjärtutredning i form av ekokardiografi (Eko) före initiering av cytostatika terapi.

Upprepade undersökningar av hjärtfunktionen med Eko föreslås för patienter som behandlas med antracykliner, trastuzumab (Herceptin) och tyrosinkinashämmare. Det är rimligt att utföra ett Eko för bedömning och sedan upprepa detta efter administrering av en total dos antracykliner på över 150 mg/kvm. Liknande rekommendationer för Eko-intervall vid trastuzumab låter sig inte göras eftersom kardiotoxiciteten inte är dosberoende.

MEDICINSK BEHANDLING

En aktiv intervention och medicinering av riskfaktorer exempelvis med vedertagen hypertoni-behandling, intervention mot kärlkramp, behandling av höga blodfetter och så vidare bör eftersträvas och utvärderas tidigt i förloppet.

Den kardiotoxiska effekten av cytostatika kan minskas genom samtidig användning av ACE-hämmare⁷, angiotensinreceptorblockerare, eller betablockerare.

Det finns ingen tydlig rekommendation för profylaktisk antikoagulationsbehandling för patienter som genomgår kemoterapi. Risken för tromboemboliska komplikationer är känd men tycks vara relativt låg.

SLUTSATS

En förståelse för onkologisk kardiologi, eller kardionkologi, är avgörande för effektiv vård av cancerpatienten. Med tillkomst av nyare mera hjärttoxiska kemoterapeutiska läkemedel och en ökad förekomst av kardiovaskulär sjukdom i befolkningen behövs ett öppet samarbete mellan kardiologer och onkologer.

REFERENSER

1. Hong RA, Iimura T, Sumida KN, Eager RM. Cardio-oncology/onco-cardiology. Clin Cardiol 2010 Dec;33(12):733-7.
2. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. J Am Coll Cardiol 2009 Jun 16;53(24):2231-47.
3. Albini A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R, De FS, Noonan DM. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. J Natl Cancer Inst 2010 Jan 6;102(1):14-25.
4. Maisel A, Mueller C, Adams K, Jr., Anker SD, Aspromonte N, Cleland JG, et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. Eur J Heart Fail 2008 Sep;10(9):824-39.
5. Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, Sandri MT, Civelli M, Salvatici M, et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. J Clin Oncol 2010 Sep 1;28(25):3910-6.
6. Feola M, Garrone O, Occelli M, Francini A, Biggi A, Visconti G, et al. Cardiotoxicity after anthracycline chemotherapy in breast carcinoma: effects on left ventricular ejection fraction, troponin I and brain natriuretic peptide. Int J Cardiol 2011 Apr 14;148(2):194-8.
7. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. Circulation 2006 Dec 5;114(23):2474-81.

LAILA HÜBBERT, KARDIOLOG, SEKTIONSCHEF FÖR SVIKTSEKTIONEN,
UNIVERSITETSSJUKHUSET LINKÖPING, LAILA.HUBBERT@LIO.SE

ELHAM HEDAYATI, ÖVERLÄKARE, BRÖSTSEKTIONEN, ONKOLOGISKA KLINIKEN,
UNIVERSITETSSJUKHUSET LINKÖPING, ELHAM.HEDAYATI@LIO.SE

KOAGULATIONSSYSTEMET

– *angeläget mål för onkologisk behandling*

Venös tromboembolism är en av de vanligaste dödsorsakerna hos cancerpatienter. Aktivering av koagulationssystemet kan dessutom driva på tumörangiogenes och metastasering via flera mekanismer. Det är därför angeläget med klinisk forskning som syftar till att förbättra tromboprofylax för cancerpatienter och att fortsätta utreda tumörhämmande effekter av antikoagulantia, skriver här **Mattias Belting, Lars Ek, Stefan Sköld och Jan Sundberg** vid Skånes universitetssjukhus. De medverkar i den svensk-kanadensiska RASTEN-studien, som utreder tumörhämmande effekter av heparin hos lungcancerpatienter.

Sambandet mellan venös tromboembolism (VTE) och cancer beskrevs tidigt av den franske internisten Armand Trousseau och man kan omkring 150 år senare göra följande intressanta konstateranden:

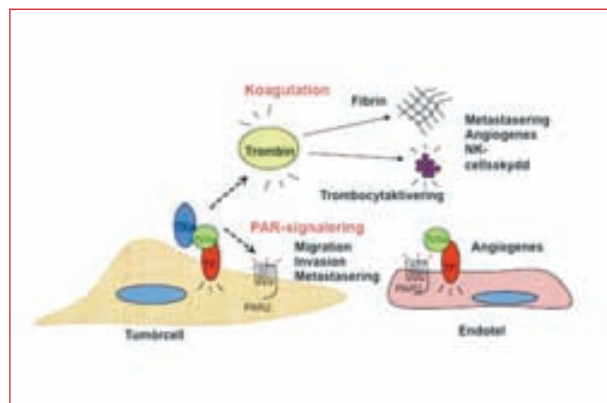
1. Djup ventrombos och lungemboli bidrar till betydande sjuklighet och är en av de vanligaste dödsorsakerna hos cancerpatienter.
2. Experimentella studier ger belägg för att koagulationssystemet stimulerar tumörens tillväxt, invasion, angiogenes och metastasering.
3. Kliniska studier talar för förlängd överlevnad av antikoagulantibehandling för vissa grupper av cancerpatienter. Här ges en sammanfattning av troliga mekanismer för koagulationsberoende tumörutveckling, samt tumörhämmande effekter av lågmolekylärt heparin (LMH).

TISSUE FACTOR HAR EN NYCKELROLL

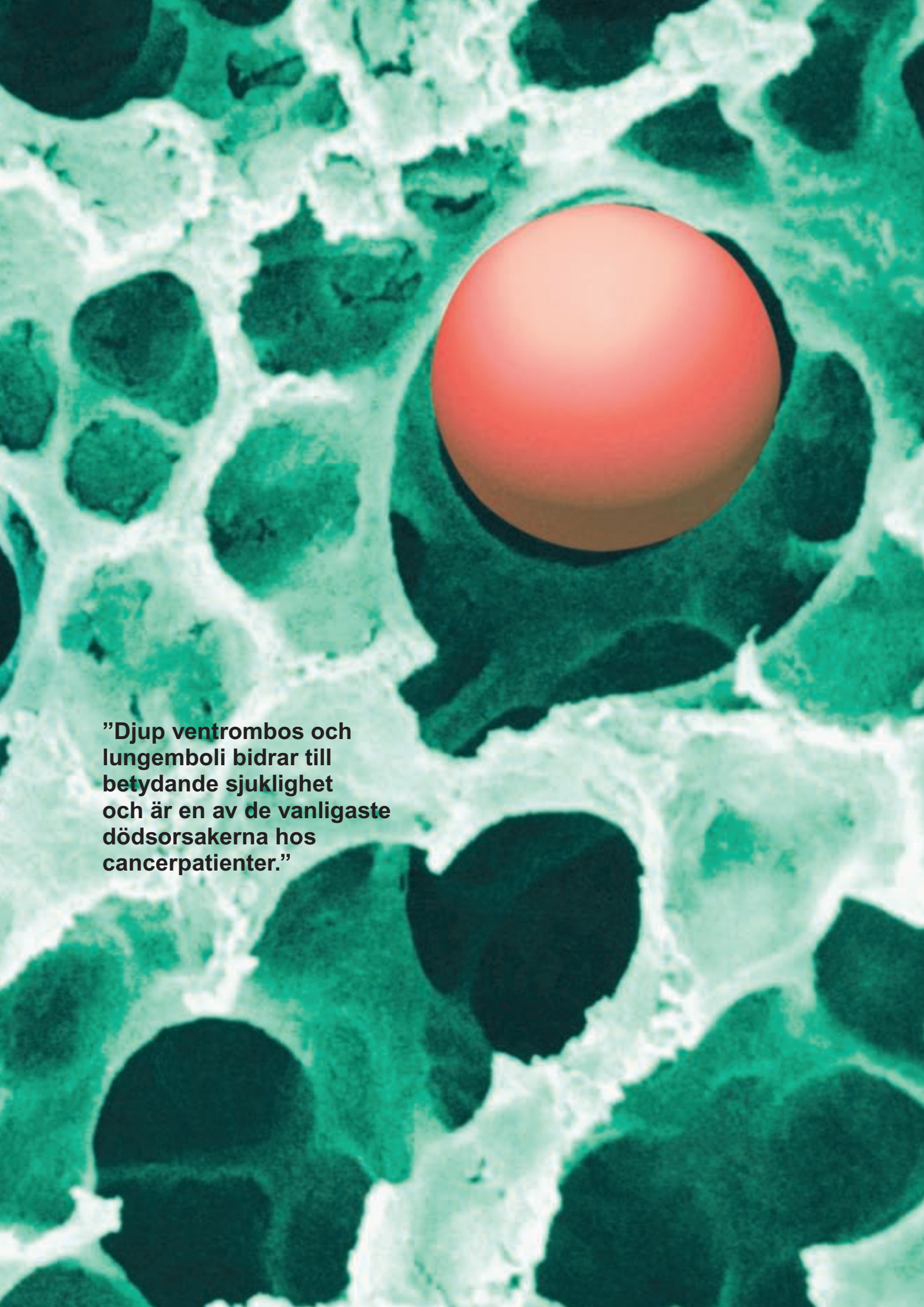
Det finns starka belägg för att flera delar i den maligna processen, inklusive angiogenes och metastasering, regleras av koagulationssystemet¹. Tissue factor (TF) är ett membranbundet protein som initierar koagulationen genom att binda till och aktivera faktor VII (fVII). Komplexbildning av TF-fVIIa genererar vidare fXa, trombin, fibrin och aktiverade trombocyter, det vill säga slutstegen i koagulationen (figur 1).

Aktiverade trombocyter frisätter flera tillväxtfaktorer (PDGF, FGF, VEGF, med flera) som är centrala för tumörutvecklingen. Trombocyter kan tillsammans med fibrin bilda

TF:S ROLL VID CANCER VIA KOAGULATIONSBEROENDE MEKANISMER OCH PAR-BEROENDE SIGNALERING



Figur 1. Tissue factor (TF) överuttrycks i tumörceller och bildar tillsammans med fVIIa det så kallade initieringskomplexet i koagulationskaskaden. TF-fVIIa bildar vidare fXa som deltar i aktiveringen av protrombin till trombin. Trombin har en central roll i koagulationskaskaden, dels genom att bilda fibrin och aktivera trombocyter, det vill säga slutstegen i koagulationen, och dels genom att aktivera negativa feedback-mekanismer som motverkar koagulationen (visas inte i figuren). Fibrinbildning och trombocyttaktivering kan understödja den maligna processen via flera olika mekanismer. Under senare år har resultat från omfattande experimentella studier påvisat en funktion för TF och associerade proteaser som sker oberoende av koagulationen och som innefattar klyvning och aktivering av PAR, det vill säga en specifik familj av membranassocierade, G-proteinkopplade receptorer. PAR-signalering reglerar cancerceller och stromaceller och kan bland annat stimulera angiogenes och metastasering.

A large, smooth, red sphere is positioned in the upper right quadrant of the image. The background is a complex, abstract pattern of green and white, resembling a microscopic view of cells or a textured surface. The green areas are irregular and somewhat blotchy, while the white areas are more uniform and appear as a network connecting the green patches. The overall effect is a high-contrast, scientific or medical aesthetic.

"Djup ventrombos och lungemboli bidrar till betydande sjuklighet och är en av de vanligaste dödsorsakerna hos cancerpatienter."

••• antikoagulantia

ett hölje som skyddar metastaserande tumörceller från NK-cellsattack. Dessutom producerar koagulationskaskaden och fibrinolysen angiogenesreglerande peptider genom processning av extracellulärmatris.

TF är överuttryckt vid flera cancerformer, till exempel högmaligna astrocytom, adenocarcinom i bröst, tjocktarm och pankreas, samt vid lungcancer och ovarialcancer. I flera fall har högt TF-uttryck visat sig vara en negativ prognostisk faktor.

Omfattande experimentella studier pekar på att TF spelar en viktig roll i den maligna processen oberoende av koagulationen genom klyvning av proteasaktiverade receptorer (PAR), vilket inducerar nedströms aktivering av såväl maligna celler som stromaceller och angiogenes (figur 1).

En viktig poäng är således att TF dels har en koagulatив funktion som leder till fibrinbildning och trombocytaktivering och dels en direkt signalerande funktion via aktivering av PAR-systemet². I det senare sammanhanget synes TF:s intracellulära domän ha en viktig roll då dess fosforylering visat sig reglera metastasering och angiogenes. Kliniska data från en pilotstudie med brösttumörer påvisade ett samband mellan TF-fosforylering och sämre prognos³.

NÅGRA MÖJLIGA ORSAKER TILL ÖKAD VTE-RISK HOS CANCERPATIENTER

- Mekanisk kompression av blodkärl.
- Kärlskada på grund av tumörinvasion och/eller onkologisk behandling.
- Syrebrist, hypoxi, förekommer ofta i tumörmiljön och inducerar TF/FVIIa-beroende koagulation.
- TF uppregleras genom aktivering av onkogener (till exempel K-RAS, MET, EGFRvIII) och/eller inaktivering av tumörsuppressorgener (ex. PTEN, p53).
- TF frisätts från cancerceller till cirkulationen associerat med mikropartiklar/mikrovesikler som kan inducera systemisk koagulation.
- Pro-inflammatoriska cytokiner, till exempel IL-6 och TNF- α inducerar TF i endotelceller.
- Cancer procoagulant (CP), det vill säga ett K-vitaminberoende tumörspecifikt cysteinproteas som antas kunna aktivera fX.

TUMÖRHÄMMANDE EFFEKT AV HEPARIN

Heparin är en högsulfaterad polysackarid, eller glykosaminoglykan (GAG), som normalt förekommer i mastcellers granulae (kinesisk gristarm är huvudkälla för hepariner i klinisk användning). Ofraktionerat heparin hämmar koagulationen framförallt genom inbindning och aktivering av antitrombin III (AT-III) som i sin tur inaktiverar fXa och heparinbundet trombin.

Lågmolekylärt heparin (LMH) verkar främst genom antitrombin III-beroende inaktivering av fXa men inte av trombin, då LMH-sekvenserna är för korta för att samtidigt binda upp AT-III och trombin. GAG-familjen omfattar flera med heparin närbesläktade medlemmar, bland annat hepa-

ransulfat (HS) som strukturellt är mycket likt heparin. Till skillnad från heparin förekommer HS även extracellulärt och är då kovalent konjugerat till flera olika typer av proteiner, så kallade HS-proteoglykaner (HSPG).

HSPG på cellytan och i matrix binder till och reglerar aktiviteten av polyaminer, cytokiner, och tillväxtfaktorer (IL-8, HB-EGF, FGF-2, VEGF-A, PDGF-BB, med flera) som anses centrala för tumörcellsproliferation, angiogenes och metastasering. Heparin kan således utöva tumörhämmande effekter genom att verka antikoagulativt, men även genom att konkurrera med inbindningen av dessa faktorer till HS.

”En viktig poäng är således att TF dels har en koagulatив funktion, dels en direkt signalerande funktion via aktivering av PAR-systemet.”

NÅGRA MÖJLIGA MEKANISMER FÖR TUMÖRHÄMMANDE EFFEKTER AV LÅGMOLEKYLÄRT HEPARIN

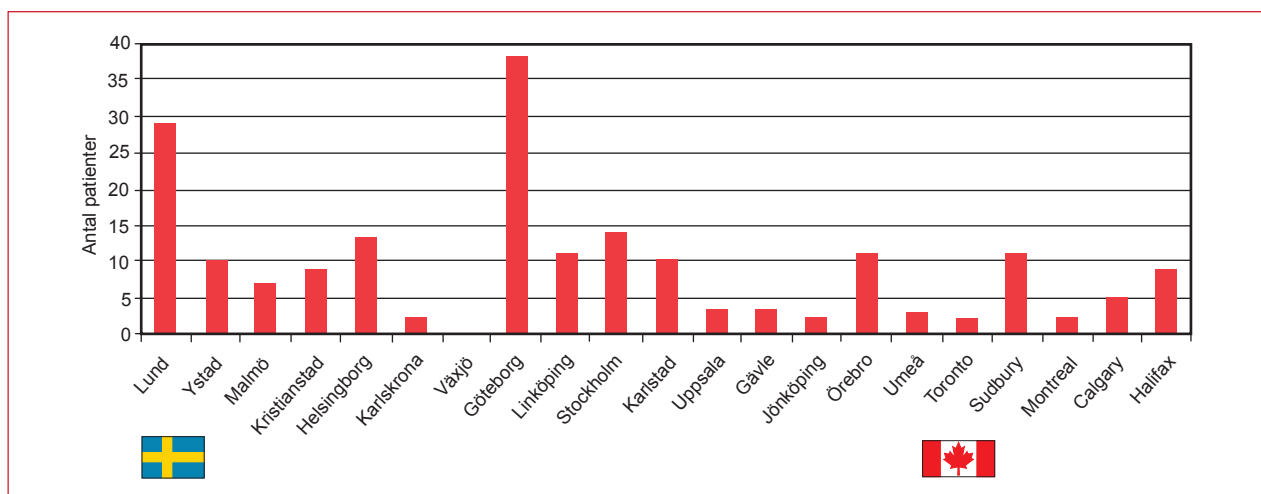
- Hämning av koagulationsberoende tumörutveckling och metastasering.
- Hämning av TF-beroende PAR-signalering.
- Hämning av tillväxtfaktorbinding till heparansulfatproteoglykaner (HSPG).
- Hämning av glykoprotein-lektinberoende interaktioner mellan cancerceller och trombocyter, leukocyter respektive endotelceller.
- Hämning av enzymet heparanas som anses ha en viktig roll vid metastasering genom klyvning av heparansulfat i extracellulärmatris.

Vidare, har flera studier visat att heparin kan ha direkt hämmande effekter på metastaseringsprocessen genom att interferera med glykoprotein-lektinberoende interaktioner mellan cancerceller och trombocyter, leukocyter respektive endotelceller. Heparin kan även binda till och störa aktiviteten av heparanas, det vill säga ett enzym som produceras av cancerceller och som anses ha en viktig roll vid metastasering genom klyvning av HS i tumörstromat.

RASTEN – EN LUNGCANCERSTUDIE

Tillgängliga data från metaanalyser av studier med cancerpatienter som erhållit antikoagulantia talar för en överlevnadsvinst med LMH jämfört med ofraktionerat heparin och war-

RASTEN-STUDIEN



Figur 2. RASTEN, en svensk-kanadensisk studie som utreder överlevnadseffekten av LMH hos lungcancerpatienter. Antalet inkluderade patienter/ort.

farin. Mindre randomiserade studier antyder att LMH som tillägg till etablerad behandling har positiv effekt på överlevnaden även vid avancerad cancer, som småcellig lungcancer (SCLC) och pankreascancer^{4,5}.

Generellt, har riskökningen för blödningskomplikationer varit mycket låg hos cancerpatienter som erhållit LMH. Flera större randomiserade studier med bland annat lung- och njurcancerpatienter som utreder effekten av LMH på total överlevnad och progressionsfri sjukdom pågår.

RASTEN ("A randomized phase III study of standard treatment +/- enoxaparin in small cell lung cancer") är en akademisk studie i samarbete med Sanofi-Aventis som omfattar SCLC-patienter från flera center i Sverige och Kanada (figur 2). Studien inkluderar SCLC-patienter i samtliga stadier som skall erhålla första linjens cytostatikabehandling med ett platinumpreparat och en topoisomerashämmare.

Val av behandling och behandlingstid bestäms av lokal prövare vid respektive klinik. Av de cirka 200 patienter som

 **Vectibix®**
(panitumumab)

**What does the
future hold?**

Vectibix® (panitumumab) R_x

Indikation: Vectibix är indicerat som monoterapi vid behandling av patienter med EGFR-uttryckande metastaserande kolorektalcancer med icke-muterad (vildtyp) KRAS efter behandlingssvikt med kemoterapiregimer innehållande fluoropyrimidin, oxaliplatin och irinotekan. Koncentrat till infusionsvätska, lösning 20mg/ml. Injektionsflaska. Datum för översyn av produktresumén: 05/2011. För fullständig information vid förskrivning, produktresumé och aktuella priser, se www.fass.se, ATC-kod L01XC08 PMO-SWE-AMG-384-2011/oct

AMGEN®

Oncology

Gustav III:s Boulevard 54, 169 27 Solna, 08-695 11 00
www.amgen.se

hittills är inkluderade i RASTEN, har merparten erhållit behandling med etoposid och karboplatin med en behandlingslängd om fyra cykler.

Inför start av kemoterapibehandling randomiseras patienterna till att erhålla tillägg med dagliga injektioner av enoxaparin i dosen ett milligram per kilogram kroppsvikt under den tid kemoterapibehandlingen fortgår, alternativt ingen tilläggsbehandling med enoxaparin. Randomiseringen är stratifierad utifrån följande faktorer och sker utifrån ett 1:1-ratio: performance status, sjukdomsstadium, ort, ålder och kön.

Hypotesen är att tilläggsbehandlingen med LMH (i detta fall enoxaparin) kommer att öka medianöverlevnaden från 7,9 till 19,6 månader och ettårsöverlevnaden från 35 procent till 46 procent i den experimentella armen (statistisk styrka på 80 procent).

Den tillhörande biobanken med prover som samlas före och under behandling och vid uppföljning syftar till att identifiera prognostiska markörer för SCLC, riskmarkörer för cancerassocierad VTE och prediktiva markörer för såväl tumör- som VTE-hämmande effekter av LMH.

I RASTEN ingår även en pilotstudie som utreder betydelsen av cirkulerande tumörceller (CTC) som biomarkör vid SCLC och som tidig responsmarkör för LMH. Det senare då experimentella studier visat hämmande effekter av LMH på hematogen metastasering (se ovan). I denna delstudie används en relativt ny metod (Veridex Cellsearch) som möjliggör kvantifiering och analys av enskilda CTC i patientblod under standardiserade förhållanden.

SCLC uppvisar relativt högt CTC-antal jämfört med många andra tumörtyper, vilket överensstämmer med tidig metastasering och aggressivt kliniskt förlopp hos denna patientgrupp. RASTEN-studien har hittills inkluderat cirka 210 patienter av totalt 390 planerade och beräknas vara färdiginkluderad mot slutet av 2012.

SAMMANFATTNING

Utifrån tillgängliga data kan rutinmässig antikoagulantia-profylax till cancerpatienter inte rekommenderas, men skall

alltid övervägas hos immobiliserade patienter med aktiv cancersjukdom⁶. Flertalet kliniska studier som utreder antikoagulantias tumörhämmande effekter pågår, bland annat det svensk-kanadensiska samarbetet i RASTEN-studien, med huvudcenter vid Skånes universitetssjukhus i Lund.

TACK TILL

alla medarbetare och patienter i den pågående RASTEN-studien och till våra finansiärer: Medicinska fakulteten, Lunds universitet/Region Skåne (ALF), Cancerfonden, Vetenskapsrådet-medicin & hälsa, Skånes universitetssjukhus donationsfonder, Gunnar Nilssons cancerstiftelse, Fru Berta Kamprads stiftelse, Svenska läkaresällskapet, Sanofi Aventis.

REFERENSER

1. Sköld, S & Belting, M. (2010) Venös tromboembolism och cancer. Klinisk handläggning av venös tromboembolism, Studentlitteratur. Ed.: Anders Gottsäter & Peter Svensson.
2. Belting, M, Dorrell, MI, Sandgren, S, et al. (2004) Regulation of Angiogenesis by Tissue Factor Cytoplasmic Domain Signalling. *Nature Medicine*, 10: 502-509.
3. Rydén L, Grabau D, Schaffner F, Jönsson PE, Ruf W, and Belting, M. (2010) Evidence for tissue factor phosphorylation and its correlation with protease activated receptor expression and the prognosis of primary breast cancer. *International Journal of Cancer*, 126:2330-40.
4. Altinbas M, Coskun HS, Er O, et al. (2004) A randomized clinical trial of combination chemotherapy with and without low-molecular-weight heparin in small cell lung cancer. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2:1266-71.
5. Kakkar AK, Macbeth F. (2010) Antithrombotic therapy and survival in patients with malignant disease. *British Journal of Cancer*, 102 Suppl 1:S24-9.
6. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, et al. (2007) American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 25:5490-505.

MATTIAS BELTING, PROFESSOR, INSTITUTIONEN FÖR KLINISKA VETENSKAPER, LUNDS UNIVERSITET OCH ÖVERLÄKARE, SKÅNES ONKOLOGISKA KLINIK, SKÅNES UNIVERSITETSSJUKHUS, LUND, MATTIAS.BELTING@MED.LU.SE



STEFAN SKÖLD, ST-LÄKARE, SKÅNES ONKOLOGISKA KLINIK, SKÅNES UNIVERSITETSSJUKHUS, LUND



JAN SUNDBERG, FORSKNINGSSJUKSKÖTERSKA, SKÅNES ONKOLOGISKA KLINIK, SKÅNES UNIVERSITETSSJUKHUS, LUND



LARS EK, ÖVERLÄKARE, LUNG- OCH ALLERGIKLINIKEN, SKÅNES UNIVERSITETSSJUKHUS, LUND

NYHET
Nu i
Höglösnadsskyddet


Votrient[®]
pazopanib

VOTRIENT:

Fördröjer progressen av avancerad njurcellscancer.

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

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

Votrient (pazopanib) Rx, F, ATC KOD L01XE11

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

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

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

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

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

Referens:

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



GlaxoSmithKline
Oncology

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



Del av TAT-gruppen utanför Jubileumskliniken vid Sahlgrenska universitetssjukhuset i Göteborg. För att se hela gruppen gå till www.tat.gu.se

KONFORM STRÅLTERAPI på cellnivå med alfaradioligander

Forskargruppen Targeted Alpha Therapy vid Sahlgrenska akademien på Göteborgs universitet utvecklar en intern strålterapi, alfaradioimmunoterapi, för att kunna avdöda mikroskopiska cancertumörer, så kallad ockult cancer, med minimal dos till omgivande frisk vävnad. Tekniken använder isotoper som sönderfaller med utsändande av alfapartiklar med så kort räckvidd att bara de tumörceller som bundit isotop-antikroppskomplexet träffas. Terapiformen kallas konform eftersom den är begränsad just till tumörcellerna. Här presenterar Ragnar Hultborn TAT-gruppens arbete med alfaradioimmunoterapi.

Radioimmuno/ligandterapi innebär att radioaktiva isotoper binds till tumörspecifika antikroppar eller andra ligander, som binder till den tumörform som ska bestrålas. Fram till i dag har enbart elektronstrålande isotoper använts. Dessa partiklar har en räckvidd på flera millimeter, vilket gör dem mindre användbara vid behandling av mikrometastaser.

Vid TAT-gruppen (targeted alpha therapy group) i Göteborg arbetar man med att utveckla en radioimmuno/ligandterapi som baseras på isotoper med alfapartikelsönderfall. Dessa partiklar har en räckvidd på endast 50–100 mikrometer, vilket gör det möjligt att få en hög stråldos även i mycket små tumörer.

Gruppen utvecklar en behandlingsmetod som bör öka möjligheten till bot

vid flera tumörsjukdomar, främst som en effektivare adjuvant behandling jämfört med nu använda tekniker. Arbetet i den multidisciplinära forskningsgruppen har under 15 år gått från laboratoriet till patienten med en nyligen publicerad fas I-studie på ovarialcancer(1).

Som bakgrund till forskargruppens arbete vill vi ta upp en till synes naiv fråga:

Varför dör patienter i cancer trots behandling?

En orsak är att den lokala behandlingen av en lokaliserad primärtumör misslyckats med senare spridning eller lokal organ kollaps, som vid glioblastom.

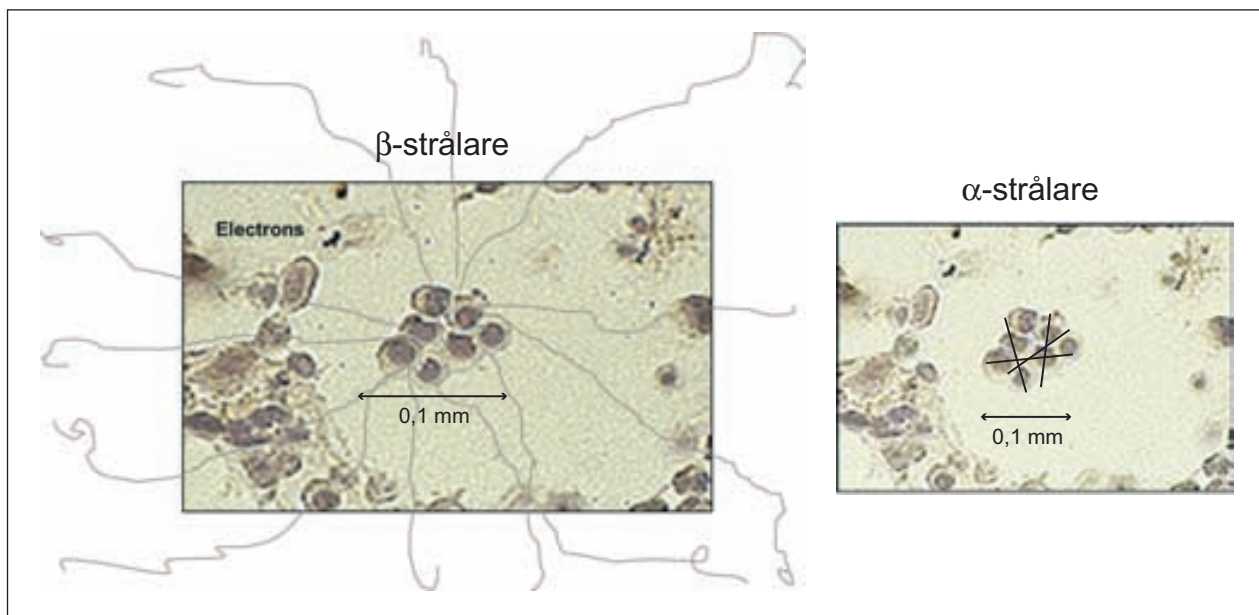
En andra orsak är att patienter med ockult spridning får en otillräcklig adjuvant terapi eller ingen alls, utöver den lokala behandlingen, och där den systemiska spridningen så småningom manifesteras som uppenbar metastasering.

En tredje möjlighet är att patienten redan vid primärdiagnosen har makroskopisk spridning, vilket gäller kanske 20 procent av alla cancerfall. En minoritet av dessa botas med kemoterapi, som leukemier, lymfom och testiscancer, men flertalet andra är inte botbara.

Vilket av de första alternativen som dominerar beror på tumörtyp men för till exempel bröst- och kolorektal cancer

BETYDELSEN

AV PARTIKELSPÄRENS LÄNGD



Figur 1. Centralt i bilderna visas ett litet tumörcellscluster i benmärg. Till vänster ses att elektronspåren når långt utanför tumörcellerna till skillnad från alfapartiklarnas korta spår i den högra bilden.

är den lokala behandlingen vanligen radikal, och död i dessa tumörsjukdomar domineras av otillräcklig adjuvant behandling av mikrometastaser, regionalt eller i andra organ.

Ett sätt att minska dödligheten i cancer är prevention, ett annat är att diagnostisera den så tidigt att spridning inte hunnit ske. Den presymtomatiska diagnostiken, screening, som i dag görs är ur tumörbiologisk synvinkel oftast sen (utom för cervix), varför resultaten är modesta.

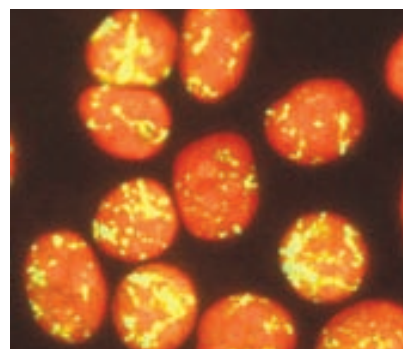
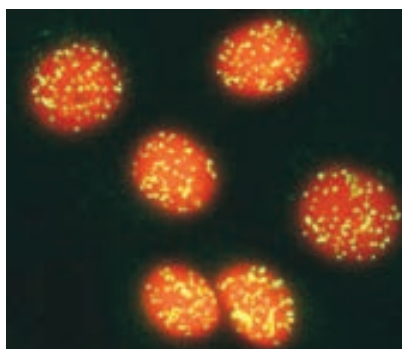
Ett annat sätt, och det i dag gängse, är att förbättra kemoterapi inklusive de målriktade substanserna. Denna utveckling har förvisso ökat andelen botade och förlängt livet hos de som inte botas men majoriteten med metastatisk sjukdom botas inte med kemoterapi vilket även gäller de med mikrometastatisk ockult spridning.

Strålterapi som är högradigt cytotoxisk och effektiv vid lokaliserad behandling är så pass ospecifik att den är omöjlig att använda som extern helkroppsbestrålning mot ockult spridd cancer.

ALFARADIOIMMUNOTERAPI

Med utvecklingen av monoklonala antikroppar och påvisande av överuttryckta antigen eller receptorer hos olika maligniteter föddes tekniken radioimmunote-

DNA-BROTT KAN SYNLIGGÖRAS



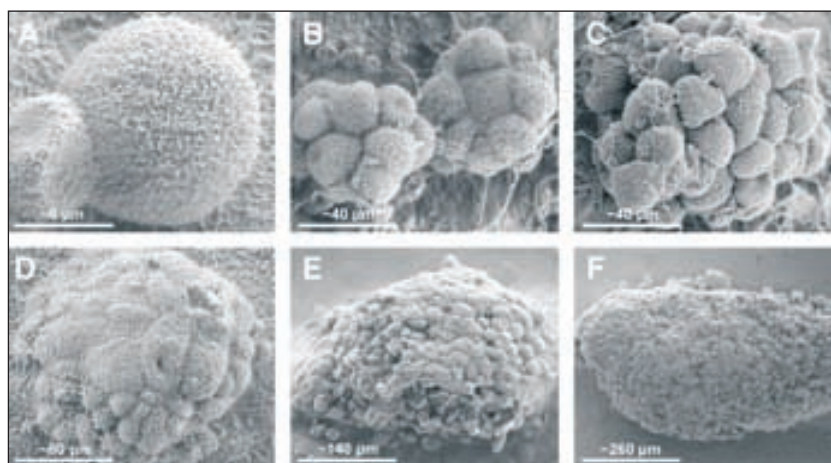
Figur 2. Dubbelsträngsbrott i fibroblaster, till vänster bestrålade med röntgenstrålning och till höger med alfastrålning. Strängbrotten blir tätare och mer komplexa efter alfastrålning. Histoneprotein H2AX är fosforylerat i anknytning till dubbelsträngsbrott i DNA och antikroppar har framställts mot detta fosforylerade protein. Brotten synliggörs som så kallade γH2AX foci med immunohistokemisk teknik.

rapi/ligandterapi där radioaktiva isotoper kan bindas till tumörspecifika antikroppar/ligander. Hittills har betapartikelkelemitterande isotoper använts och två konjugat har registrerats för kliniskt bruk vid malignt lymfom, Zevalin och Bexxar där antikropp mot CD20 konjugerats med Yttrium-90 respektive Jod-131. Dessa isotoper sönderfaller med emission av betapartiklar (elektroner) med millimeterlånga räckvidder. Om sådana antikropps-konjugat binds till enskilda tumörceller eller små tumörkluster i normal vävnad betyder det att största energiavgivningen i elektronspå-

ret kommer att ske i omgivande normal vävnad, exempelvis benmärg, och inte i tumörcellen där bindningen skett (figur 1).

Det är här betydelsen av alfapartikelstrålare, det vill säga isotoper som sönderfaller med emission av heliumkärnor, blir tydlig. Alfapartiklarna (heliumkärnorna) har mycket kort räckvidd, 50–100 mikrometer, och avger sin, jämfört med elektronen, enorma energi på en mycket kort sträcka, det vill säga i anknytning till de celler där konjugatet bundits, och därmed också mindre till omgivningen. Genom den stora energi-

TUMÖRCELLER PÅ PERITONEUM I MUS



Figur 3. Svepelektronmikroskopbilder av ovarialcancer celler på peritoneum i mus. Bilderna visar olika stora tumörcellsaggregat beroende på hur lång tid (1–7 veckor) de fått tillväxa efter intraperitoneal injektion av tumörceller.

avgivningen på kort sträcka (high linear energy transfer, high-LET) åstadkoms dessutom mer komplexa DNA-skador, dubbelsträngsbrott, vilket betyder att den biologiska effekten av en viss energimängd blir avsevärt större för alfastrålning än för betastrålning (figur 2).

Detta betyder att alfaradioimmunoterapi/ligandterapi kan sägas bli en på tumörcellsnivå konform strålterapi, det vill säga stråldosen hamnar just där tumörcellerna finns.

När blir denna terapi intressant?

Systemiskt blir den i första hand intressant som adjuvant behandling efter att primärtumören åtgärdats men där misstanke om ockult spridning finns, som exempelvis vid ovarialcancer, bröstcancer

eller kolorektalcancer. I dag behandlas dessa patienter med systemisk kemoterapi som signifikant sänker dödligheten med 20–40 procent. Majoriteten av patienter med ockult metastasering botas alltså inte av den behandling vi erbjuder i dag.

Extern strålterapi används oftast adjuvant lokoregionalt exempelvis efter bröstbevarande kirurgi mot kvarvarande bröst och regionalt vid påvisad lymfkörtelmetastasering. Dessa adjuvant behandlade volymer är ofta stora och även om stråldosen är måttlig är det oftast från denna normalvävnad, som ju utgör närmast 100 procent av volymen, som ger besvärande biverkningar. Möjligen skulle målriktad alfaradioimmunoterapi kunna ersätta denna externa terapi.

Utöver systemisk adjuvant behandling kan regional behandling, till exempel intraperitonealt efter kirurgi och kemoterapi för ovarialcancer, bli aktuell för avdödning av mikroskopiska tumörer på peritoneum som är ett stort problem kliniskt. Försök med betaradioimmunoterapi intraperitonealt har inte varit framgångsrik², sannolikt beroende just på den låga energiabsorptionen i enskilda tumörceller då betastrålare används. Vår grupp har därför under flera år studerat effekten av alfaradioimmunoterapi på en djurexperimentell ovarialcancermodell^{3,4} (figur 3) och nyligen publicerade vi en fas I-studie på kvinnor med återfall av sin cancer¹.

Studien, på nio patienter, avsåg farmakokinetik och toxicitet och visade att den stråldos som troligen uppnåddes till tumörceller på peritoneum bör vara kurativ samtidigt som inga akuta subjektiva eller objektiva biverkningar noterades. Vår grupp förbereder nu en fas II/III-studie med intraperitoneal alfaradioimmunoterapi direkt efter primär kirurgi och kemoterapi hos kvinnor med ovarialcancer stadium III.

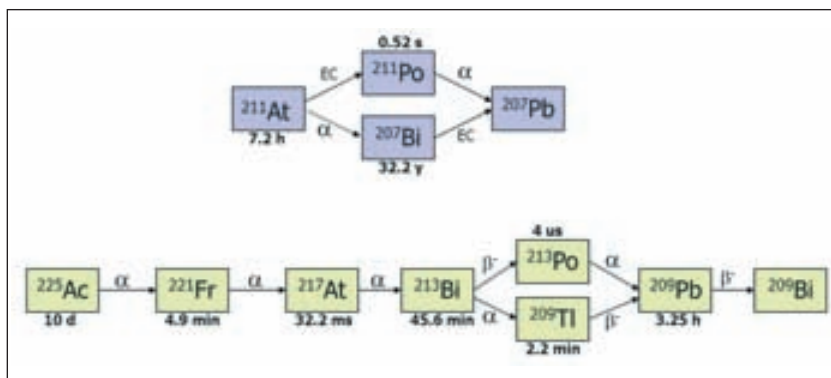
PROBLEM OCH MÖJLIGHETER

Det finns naturligtvis många problem som måste uppmärksammas, några vill vi ta upp här.

Lämpliga alfaemitterande isotoper är inte lätt tillgängliga. Halveringstiden får inte vara för kort eller för lång. Vi har förmånen att kunna använda isotopen Astat-211 som vi får från PET- och cyklotroncentret vid Rigshospitalet i Köpenhamn, där isotopen tillverkas i en cyklotron genom bombardemang av Vismut-209 med alfapartiklar.

Astat-211 har en halveringstid på 7,2 timmar, alltså lämplig för kemisk konjugering och biodistribution i kroppen. En annan lovande alfastrålare, Vismut-213, erhåller vi i samarbete med kollegor vid ITU i Karlsruhe (Institute for transuranium elements), men halveringstiden är bara 45 minuter (figur 4). Andra alfastrålare kan ha längre sönderfallskedjor som gör det osäkert om sönderfallet sker på platsen dit de bundits. Radium, som fördelas i kroppen på samma sätt som kalcium studeras nu för användning mot skelettmetastaser från prostatacancer⁵.

SÖNDERFALLSKEDJOR FÖR DE ALFASTRÅLARE TAT-GRUPPEN ANVÄNDER



Figur 4. Astat-211 sönderfaller med en halveringstid på 7,2 timmar till stabilt bly via två lika vägar. Vismut-213, som vi regelmässigt erhåller från en generator vi får från Karlsruhe, sönderfaller med kort halveringstid.



I denna Scanditronix MC32-cyklotron vid PET och cyklotronenheten vid Rigshospitalet i Köpenhamn produceras det Astat-211 TAT-gruppen använder i sina försök.

Vid intravenös tillförsel är det givet att normalvävnaden exponeras innan de stora antikroppskonjugaten hunnit bindas till tumörcellerna. Vår grupp arbetar därför med en teknik där antikroppen konjugerad med streptavidin först injiceras och får ta sin tid att finna tumörcellerna. Efter en tid, till exempel ett dygn, injiceras den lilla molekylen biotin kopplad till radionukliden och denna lilla molekyll diffunderar snabbt in i vävnaden. Den extremt höga affiniteten mellan streptavidin och biotin binder så snabbt in i biotinisotopen. Principen kallas för "pre-targeting" och har även använts inom betaradioimmunoterapi.

Man vet att denna tätjoniserande alfastrålning inte bara har en hög celldödande förmåga utan också är carcinogen i högre grad än konventionell strålning, inklusive betastrålning⁶. Denna fråga måste naturligtvis belysas och risker avvägas mot vinster.

ALFASTRÅLARE PLUS BETASTRÅLARE

Som nämnts är huvudindikationen ockult spridning, det vill säga mikrometastaser just på grund av alfapartiklarnas korta räckvidd. Definitionen av mikrometastaser är vag och i klinisk onkologi är mikrometastaser allt från enskilda celler till konglomerat av miljarder celler, det vill säga spridning som inte upptäckts genom rutinmässig bildgivning.

Denna komplexa bild gör att en cocktail av betastrålare och alfastrålare kan vara optimal.

Hur skulle målriktad alfaradioimmunoterapi/ligandterapi kunna integreras i klinisk onkologi?

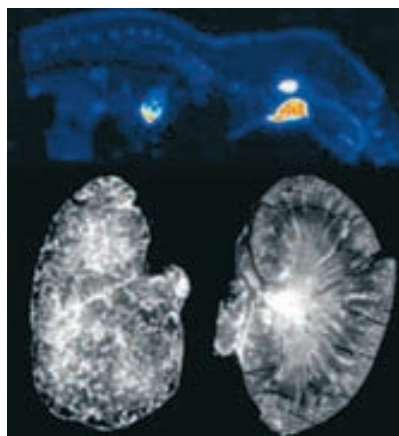
Dagens multimodala terapi omfattar ofta lokal terapi med kirurgi/strålterapi följt av eller inkluderande regional adjuvant strålterapi, i sin tur kombinerad med systemisk kemoterapi med varierande turordning. Eftersom alfaradioimmunoterapi huvudsakligen motiveras av kvarvarande mikrometastaser är det rimligt att använda tekniken efter att kemoterapi gjort sitt.

Ett annat område där tekniken kan vara av stort värde är vid metastaserande prostatacancer, som 2 500 män årligen dör av i Sverige. Här är spridningen oftast i nära anknytning till strålkänslig benmärg, varför just den på cellnivå konforma bestrålningen vore av särskild betydelse. Indikationen kan tänkas vara då PSA-värdet, efter initialt framgångsrik hormonell behandling, ånyo börjar stiga. På djurmodeller och med antikroppar vi får i samarbete med forskare i USA, studerar vi detta tillsammans med professor Jan-Erik Dambers grupp vid Sahlgrenska akademien.

VÅR FORSKNINGSGRUPP

Naturligtvis är vår forskningsgrupp inte ensam om att utveckla dessa tekniker^{7,8,9}

ALFAKAMERAN SYNLIIGGÖR ALFASTRÅLNINGEN I FRYSSNITTAD VÄVNAD



Figur 5. Alfakamerabilder visar lokalisering av Astat-211 i helkroppssnittad mus (överst), i musnjure (nedtill till höger) och i en subkutan tumör i mus (nedtill till vänster).

men endast mycket få grupper har förmånen att ha tillgång till den sannolikt bästa alfastrålaren, nämligen Astat-211. Vi arbetar tillsammans med kollegor i Lund, Köpenhamn, Karlsruhe, Nantes, New York, San Francisco och Seattle. Gruppen omfattar interdisciplinär kunskap i radiokemi, radiofysik, radiobiologi och klinisk onkologi där vi arbetar med såväl metodutveckling som applikationer.

En dramatiskt förbättrad konjugeringsprocess har utvecklats av vår radiokemist⁽¹⁰⁾ och en bildgivande teknik, alfakameran, som möjliggör biodistributionsstudier på mikronivå har nyligen publicerats⁽¹¹⁾(figur 5).

Från gruppen, som stöds av bland annat Vetenskapsrådet, Cancerfonden och Jubileumsklinikens Cancerfond har sex avhandlingar och ett 50-tal arbeten utgått.

Vår förhoppning är naturligtvis att denna nya på tumörcellsnivå konforma strålterapi kan komma att påtagligt förbättra prognosen för de patientgrupper som i dag behandlas adjuvant med kemoterapi med endast måttlig framgång.

LÄS MER

på www.tat.gu.se

REFERENSER

1. Andersson H, Cederkrantz E, Bäck T et al. Intraperitoneal alpha-particle radioimmunotherapy of ovarian cancer patients: pharmacokinetics and dosimetry of ²¹¹At-MX35 F(ab')₂ – a phase I study. *J Nucl Med.* 2009;50:1153-1160.
2. Verheijen RH, Massuger LF, Benigno BB et al. Phase III trial of intraperitoneal therapy with Yttrium-90-labelled HMFG1 murine monoclonal antibody in patients with epithelial ovarian cancer after a surgically defined complete remission. *J Clin Oncol.* 2006;24:571-578.
3. Andersson H. Radioimmunotherapy of experimental ovarian cancer with astatine-211 – a model for consolidation treatment in women. Thesis. Department of Oncology, University of Gothenburg 2000.
4. Elgqvist J. Alpha-radioimmunotherapy with At-211. Evaluation and imaging of normal tissues and tumors. Thesis. Institute of

Clinical Sciences, Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg 2006.

5. Nilsson S, Franzén L, Parker C et al. Bone-targeted Radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer: a randomized, multicenter, placebo-controlled phase II study. *Lancet Oncology*. 2007;8:587-594.

6. Harrison JD, Muirhead CR. Qualitative comparisons of cancer induction in humans by internally deposited radionuclides and external radiation. *Int J Radiat Biol*. 2003;79:1-13.

7. Squeros G, Roeske J, McDevitt M et al. MIRD Pamphlet no 22: Radiobiology and dosimetry of alpha-particle emitters for targeted radionuclide therapy. *J Nucl Med*. 2010;51:311-328.

8. Brechbiel MW. Targeted alpha-therapy: past, present, future? *Dalton Trans*. 2007;4918-4928.

9. Allen BJ. Can alpha-radioimmunotherapy increase efficacy for the systemic control of cancer? *Immunotherapy*. 2011;3:455-458.

10. Lindegren S, Frost S, Bäck T et al. Direct procedure for the production of ²¹¹At-labeled antibodies with an epsilon-lysine-3-(trimethylstannyl)benzamide immunoconjugate. *J Nucl Med*. 2008;49:1537-1545.

11. Bäck T, Jacobsson L. The alpha camera: a quantitative CCD-based digital autoradiography technique for high resolution bioimaging of alpha particles ex-vivo. *J Nucl Med*. 2010;51:1616-1623.

RAGNAR HULTBORN, PROFESSOR OCH ÖVERLÅKARE, AVDELNINGEN FÖR ONKOLOGI, SAHLGRENska AKADEMIN
RAGNAR.HULTBORN@ONCOLOGY.GU.SE



NYHET

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

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



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

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

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

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

AMGEN
Oncology

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

Referenser:

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

XGEVA
(denosumab)

Att hitta cancers fingeravtryck. Så kan man beskriva kärnan i verksamheten hos CREATE Health – ett strategiskt centrum för translationell cancerforskning vid Lunds universitet. CREATE Health finansieras av Stiftelsen för strategisk forskning (SSF), Vinnova och Knut och Alice Wallenbergs stiftelse. Onkologi i Sverige får ett professionellt mottagande av cancercentrets medieansvariga Ulrika Andreasson när vi besöker CREATE Health en mulen förmiddag i lärdomsstad.

Det känns naturligt att fokusera på professor Carl Borrebaeck, som är programdirektör för CREATE Health. En riktig tungviktare i branschen, även globalt sett, med bland annat över 250 publicerade vetenskapliga artiklar.

Carl Borrebaeck som utexaminerades med en doktorsexamen i Lund 1979 har sitt forskningsområde inom antikroppsutveckling, cancerimmunologi och "high throughput"-proteomik där ett av fokusen är tidig diagnostik.

Carl har även varit med och startat företagen BioInvent International, Alligator Bioscience och Immunovia.

CREATE Health, ett strategiskt centrum för translationell cancerforskning på Biomedicinskt centrum (BMC) i Lund. Kan du utveckla detta?

– Det var en utlysning från Stiftelsen för strategisk forskning för fem år sedan där konceptet var ganska nytt. Man kunde söka ganska mycket pengar till en miljö, snarare än till ett projekt, och miljön skulle finansieras under en femårsperiod.

– Hur som helst fick vi till en början 45 miljoner. Vi bildade då CREATE Health och flyttade ihop forskare både från Lunds tekniska högskola, naturvetenskapliga och medicinska fakulteterna inklusive forskande kliniker på sjukhuset.

– Huset vi till största del sitter i var färdigbyggt ett år efter att vi fick pengarna, så vi flyttade hit allihop. Det har varit en starkt bidragande orsak till att det gått så väldigt bra. CREATE Health har i dag fått en mycket framträdande roll vid Lunds universitet och används som en modell för hur man kan bygga icke-virtuella, framgångsrika forskningsmiljöer.

– Finansieringen lider nu mot sitt slut. Vi arbetar just nu med att säkra finansieringen för nästa femårsperiod, och vi är så gott som klara. Ytterligare 50 miljoner kommer gemensamt från Vinnova (som stödjer behovsmotiverad forskning) och Lunds universitet. Vilket naturligtvis är enormt uppskattat.

Vad hade hänt om ni inte fått de 50 miljonerna?

– De är otroligt viktiga för oss. Vi har genom åren fått totalt 130 miljoner till det här forskningscentret så vi har byggt upp en stark och stor verksamhet. Inom CREATE Health är vi sju forskningsledare som alla har mycket framgångsrika forskargrupper. Bland dessa är de mest citerade forskarna vid Lunds universitet. Med andra ord är det mycket tunga forskare. Det ryms verkligen kompetens inom CREATE Health.

– Vi har verkligen fått ihop ett bra team. Carsten Rose som är vice programdirektör för CREATE Health, är divisionschef för sjukhusets avdelningar för cancer och blodsjukdomar och har ett hundratal läkare under sig.

– Det har varit mycket arbete med det. Men det har lyckats. Vi är ett 70–80-tal forskare, även om vi inte finansierar alla med medel från CREATE Health. Så mycket pengar har vi inte. Utan vi finansierar ett antal doktorander och postdocs.

Du talar mycket "vi". Din personliga roll?

– Jag står som centrumansvarig och huvudansökande. Det var jag som drog ihop och initierade det hela men vi jobbar alla tillsammans som ett team.

Delar av CREATE Health teamet, från vänster Carl Borrebaeck, Mattias Ohlsson, Sara Ek och Peter James.



CREATE HEALTH, LUNDS UNIVERSITET

Skapar hälsa genom translationell cancer- forskning





Helena Persson (vänster) och Anna Säll (höger) funktionstestar sina antikroppar.

Var det ett kall? Eller ren inspiration?

– Det var egentligen en fortsättning på den forskning som vi har bedrivit under många år. Här kom en möjlighet att växla upp det rejält. Att få ihop expertis med olika forskningsbakgrund och få alla att fokusera åt ett håll. Jag tyckte att det passade väldigt, väldigt bra.

Kan man säga att det är ett handplockat klientel?

– Ja, det är många som vill vara med nu. Vi har många samarbetspartner, men vi har trots allt en begränsad budget så vi har ingen möjlighet att bidra med finansiering till alla.

– Det här centret har ju även bidragit till att Lunds universitet fått ta del av regeringens strategiska forskningssatsning inom just cancerområdet. Det var forskare från CREATE Health som var med och skrev en mycket bra ansökan om de här strategiska medlen. Så CREATE Health har som ringarna på vattnet genererat ytterligare forskningsmedel och samarbeten.

Är det med andra ord lite av ett självspelande piano?

– Verkligen inte! Man får spela aktivt på det. Nu kommer vi att flytta all vår cancerforskning ner till Ideon Medicon Village, det vill säga till Astra Zenecas gamla lokaler i Lund. Här

”CREATE Health sammanför grupper från den kliniska verksamheten på Lunds universitetssjukhus med forskare från de naturvetenskapliga och medicinska fakulteterna och Lunds tekniska högskola.”

kommer CREATE Health att vara en stor spelare. Vi får en otrolig möjlighet att ta med oss en stor del av den cancerforskning som bedrivs vid Lunds universitet. Vi finns ju i dag både i Lund och i Malmö. Det kommer att bli ett centrum som blir unikt i Europa. Jag räknar med ett innovationssystem för ett företagande där vi kommer att ta forskningen från idé till en produkt som är väldigt långt fram i kedjan.



Martin Sandgren renar upp antikroppar.

Vad är det som gör onkologin så fascinerande i förhållande till annan medicin?

– Det är väldigt individuellt, så klart. Vi pratar om 200 olika sorters cancer. Detta är en genetisk sjukdom som ökar ju äldre vi blir. Cancercellerna i sig själv har otroliga möjligheter att kunna rekrytera kroppens immunsystem för att överleva. Det är verkligen en utmaning att kunna läsa av de tecken som finns i vår kropp när vi börjar få en cancer. Något som var än mer frustrerande för tjugo år sedan, men i dag har vi verktyg så vi kan läsa det här mycket tydligare.

– Samtidigt är onkologin en jätteutmaning för samhället i dag. Alla känner någon som har cancer vilket säkert bidrar till att det är väldigt lätt att motivera studenter att forska inom området.

Hur ser onkologin ut i dag jämfört med när du började?

– Det är en stor skillnad. Framförallt med tanken på de verktyg som finns i dag. Vi kan till exempel sekvensera den mänskliga genomet på en vecka nu. Förr tog det tio år och kostade miljarder kronor. De senaste fem sex åren har öppnat helt andra vägar. Bioinformatiken har utvecklats så att vi kan analysera mycket större mängder information och kan tolka det på ett sätt som vi inte kunnat tidigare. Det har varit

mycket värdefullt inom onkologin och även inom andra sjukdomar.

Det internationella samarbetet måste vara stort?

– Ja, det är det. Vi samarbetar med många länder i världen, framförallt på biobankssidan. Vi får alltså tillgång till prover som finns ute i världen och som vi kan analysera tillsammans med våra partner. Alla våra sju forskningsledare – förutom Carl Borrebaeck och Carsten Rose professorerna Åke Borg, cancergenomik, Peter James, proteomik, Carsten Peterson, bioinformatik, Thomas Laurell, nanobioteknologi, och Sven Pålman, tumörbiologi – har sina nätverk. Vi jobbar mycket med Tyskland, Spanien, Frankrike, England, Norge och så vidare.

Var står Sverige i en global jämförelse?

– Står vi inte bland de främsta skulle vi inte få några pengar! poängterar Carl Borrebaeck.

CREATE Health sammanför alltså grupper från den kliniska verksamheten på Lunds universitetssjukhus med forskare från de naturvetenskapliga och medicinska fakulteterna och Lunds tekniska högskola. På det sättet får man en integrerad och unik högteknologisk plattform under samma tak



Ulrika Andréasson förbereder för färgningar av vävnadssnitt.

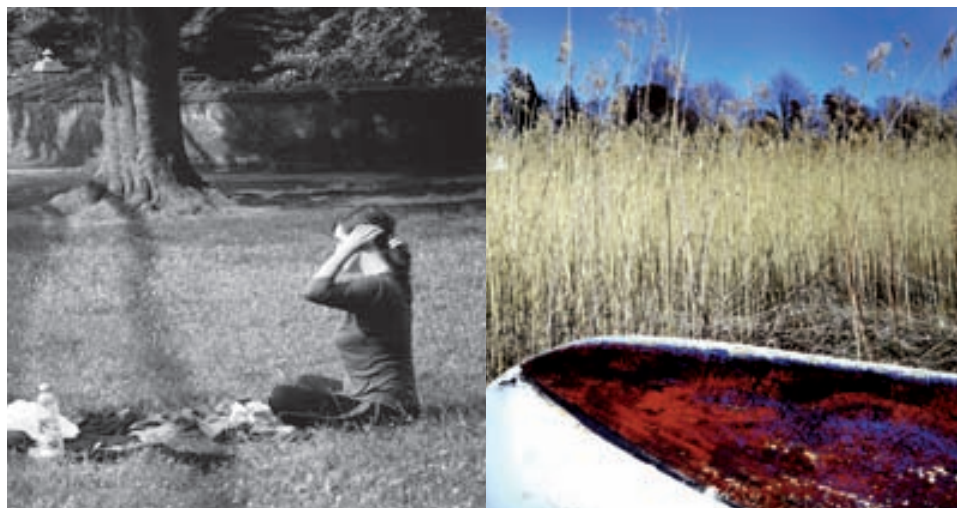
”Det är verkligen en utmaning att kunna läsa av de tecken som finns i vår kropp när vi börjar få en cancer. Något som var än mer frustrerande för tjugo år sedan.”

Professor Borrebaeck förefaller positiv när det gäller CREATE Healths framtid. Den enorma kunskapsbanken CREATE Health innehar motiverar onekligen den synen. Vilket också enkäten med medarbetarna Sara Ek, Peter James och Mattias Ohlsson här intill vidimerar.

på Biomedicinskt centrum. Teknik och klinik arbetar mot gemensamma mål.

Carl Borrebaeck:

– Tar du de stora centren MD Anderson Cancer Center, Stanford med flera, så har de funnits mycket längre än vi. Skillnaden är att när de får 100 miljoner får vi 50 miljoner. Å andra sidan ligger vi före till exempel Harvard, som precis satt upp sitt translationella cancercenter.



Många önskar att de inte sköt upp saker till morgondagen.

En del önskar att de kunde.

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

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

Avastin® (bevacizumab)

Indikationer: Som första linjens behandling av patienter med metastaserad:

Kolorektalcancer – Avastin i kombination med fluoropyrimidin-baserad kemoterapi.

Bröstcancer – Avastin i kombination med paklitaxel eller capecitabin.

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

Lungcancer – Avastin i tillägg till platinabaserad kemoterapi, undantaget histologi som domineras av skivepitelcancer.

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

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

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

Kontraindikationer: Graviditet.

För mer information: www.fass.se. Produktresumé uppdaterad 27 juli 2011. (L01XC07, Rx, EF).

AVASTIN®
bevacizumab

Leading angiogenesis inhibition

Sex frågor till tre medarbetare

Verksamheten sjuder när Onkologi i Sverige besöker CREATE Health på Biomedicinskt centrum i Lund. Vi ställde några frågor till tre av medarbetarna.

1. Hur länge har du jobbat på CREATE Health?
2. Vad har du för befattning?
3. Främsta arbetsuppgifter?
4. Hur tycker du arbetet fungerar här, ditt eget och generellt?
5. Är det något du skulle vilja förändra?
6. Beskriv CREATE Health, helt subjektivt, med tre ord!

SARA EK

1. – Jag har varit på CREATE Health sedan det startade.
2. – Jag är lektor.
3. – Jag jobbar framför allt med forskning och handledning av doktorander. Forskningen handlar mest om B-cellslymfom.
4. – Det fungerar bra. Annars hade jag inte stannat så länge. Det är inspirerande att vi är så många stora grupper med olika inriktningar inom CREATE Health och där det går så bra för väldigt många. Man kan få hjälp och inspiration när man ger sig in på nya forskningsfält.
5. – Det vi ständigt jobbar för är att öka samarbetet på olika nivåer. Samarbetet fungerar väldigt väl om man tittar på de sju olika PI:s (principal investigator, forskningsledare) och det fungerar hyfsat mellan de olika gruppledarna, men vi vill att det ska penetrera ner till doktorandnivå, att det ska finnas samarbete och utbyte av kunskap på många olika nivåer. Det tar ju tid, men det är något jag vet att det finns nya strategier för.
6. – Visionärt. Inspirerande. Överbryggande.

– Precis innan du ringde satt jag och en av mina doktorander i ett möte med den ansvarige patologen för lymfomdiagnostiken som tog sig tid att tillsammans med oss titta på patientprover och de senaste analyserna vi har gjort och diskutera hur vi ska gå vidare. Det är bara att ringa till dem och komma över, säger Sara Ek.

PETER JAMES

1. – Från allra första början.
2. – Jag är professor i proteinteknologi.
3. – Breast Cell Index. Ett uppslagsverk av alla proteiner i normal och bröstcancervävnad. Och Breast Cell Atlas, också ett uppslagsverk men över var i cellen alla proteinerna befinner sig, i normal- och cancervävnad.
4. – Jättebra. CREATE Health är en idealisk omgivning att arbeta i.
5. – Det skulle väl vara flera interaktioner med bröstpatologi och kirurgi i ett centrum.
6. – Fokuserat. Innovativt. Produktivt.

MATTIAS OHLSSON

1. – Bra fråga, jag har jobbat länge på universitetet, men jag har blivit associerad med CREATE Health de senaste två åren.
2. – Jag är anställd som forskare, min titel är docent.
3. – Modellering och simulering. Jag sitter mycket framför datorn och bearbetar olika typer av data som kommer fram ur experiment. Det innebär att man försöker koppla genexperiment till sjukdomar och bygger klassificeringsmodeller. Det är ett led i analysarbetet för att förstå experimentella data.
4. – Jättebra! Det känns att arbetet leder någonstans.
5. – Det är det väl alltid. Den stora utmaningen för min del är att jag är fysiker och teoretiker i grund och botten. När man börjar jobba med CREATE Health är det mycket man måste hämta upp, biologi och medicin. Men det är bara positivt.
6. – Interdisciplinärt. Spets. Utmaning.

– Bredden och kopplingen till flera olika institutioner. Det ligger i framkant och har mycket bra folk anställda. Det är mycket utmaningar, säger Mattias Ohlsson.

TEXT: MICHAEL LJUNGBERG, TEXTBYRÅN MLT
FOTO: LENNART TIDMAN, TEXTBYRÅN MLT





EISAI INTRODUCERAR
HALAVEN®

EN NY VÄG TILL
FÖRLÄNGD
TOTAL ÖVERLEVNAD

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

Överlevnad är det viktigaste för kvinnor med metastaserad bröstcancer³



Halaven®
eribulin
EXTEND LIFE

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

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

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

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

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

Text baserad på produktresumén daterad: 2011-03-17

Referenser

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

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

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

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

ERIBULIN-EJ20501

Human Protein Atlas-projektet syftar till att kartlägga samtliga proteiner i människan. Hittills bygger informationen på data från vävnad. Just nu pågår ett arbete på SciLifeLab i Stockholm med att utvidga till analys av serum och plasma. För att utöka HPA-initiativet till kroppsvätskor behövs en lämplig metod där de producerade affinitetsreagensen kan möta kraven på genomflöde vad gäller både antal analyser och antal prover. En sådan metod – ett mikroarray-baserat arbetsflöde som gör det möjligt att analysera upp till 384 antikroppar på 384 prover på en dag – har en forskargrupp på SciLifeLab utvecklat. Denna affinitetsmetod erbjuder ett växande alternativ till masspektrometri, skriver forskaren **Jochen Schwenk**.

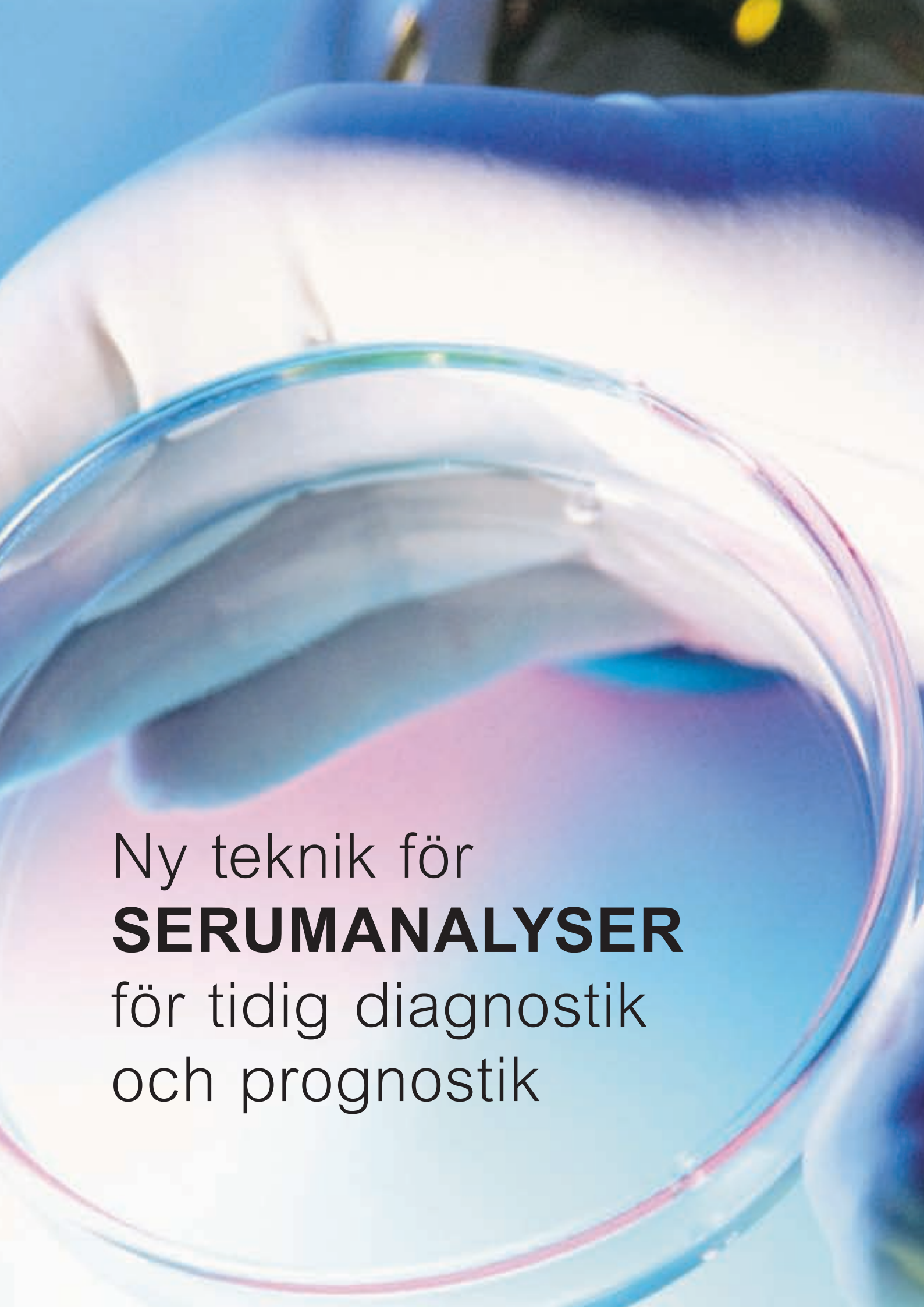
Human Protein Atlas-projektet (HPA) utforskar det humana proteomet genom att framställa antikroppar som lokaliserar proteiner i mänskliga organ, vävnader och celler¹. I dag är projektet världsledande inom affinitetsproteomik och det erbjuder en kunskapsbas uppbyggd runt expressionsprofiler tillgängliga för forskare runt om i världen via hemsidan www.proteinatlas.org. Hittills bygger informationen på data från vävnadssnitt eller odlade cellinjer. En utvidgning till de mest relevanta kliniska provtyperna – serum och plasma – pågår just nu på SciLifeLab (www.scilifelab.se) inom ramen för Biobank Profiling-plattformen i Stockholm.

En mängd olika metoder för att upptäcka nya biomarkörer har utvecklats och etablerats för att studera celler i blod och cellfria subproteom². Eftersom dessa kroppsvätskor ständigt exponeras från omgivningen utanför cirkulationssystemet på grund av sekretion eller sjukdomsrelaterat läckage är det troligt att alla proteiner vid någon tidpunkt eller under särskilda (sjukdoms-) förhållanden återfinns i blodet³.

Detta försvårar ansträngningarna att klart och tydligt definiera plasmaproteomet då det även finns skillnader i proteinnivåer mellan friska individer av olika kön och ålder. Även om processen att samla in blodprov är enklare och mer standardiserad och därmed att föredra framför vävnadsprover kommer de olika procedurerna för att samla in serum och plasma att kunna ha en inverkan på resultaten av studien⁽⁴⁾. Proteinkompositionen och det breda proteinkoncentrationsspannet inom dessa blodrelaterade prov utgör en utmaning för alla proteomikmetoder.



”För att matcha behoven av att analysera många antikroppar mot många prover har vi utvecklat ett mikroarraybaserat arbetsflöde.”



Ny teknik för
SERUMANALYSER
för tidig diagnostik
och prognostik

TEKNISKA ASPEKTER

För att utöka HPA-initiativet till kroppsvätskor behövs en lämplig metod där de producerade affinitetsreagensen kan möta kraven på genomflöde vad gäller både antal analyser och antal prover. Här uppfyller proteinmikroarrayer det mesta av de erforderade egenskaperna⁷. Dessa arrayer baseras på att antikroppar eller liknande proteinbindare sätts fast på en yta, vilket möjliggör analys av många proteiner i ett givet prov eller att hela prov immobiliseras på ytan för att då kunna göra en analys av ett protein i alla prover parallellt.

Det finns två huvudtyper av mikroarrayformat som används för immobilisering av antikroppar eller andra affinitetsreagens; plana glasytor i centimeterstorlek och sådana som är baserade på mikrosfärer, det vill säga små kulor i mikrometerstorlek.

”För att utöka HPA-initiativet till kroppsvätskor behövs en lämplig metod där de producerade affinitetsreagensen kan möta kraven på genomflöde.”

Plana system använder en robot för att deponera små droppar på kemiskt aktiverade mikroskopglas för att skapa en ordnad layout. Glasen processas sedan i olika steg, som inkluderar blockning av den yta som inte används, provinkubering, detektion och tvätt. Därefter läses de fluorescerande signalerna med hjälp av en laserskanner.

Det kulbaserade systemet bygger på färgkodade partiklar, som också har en aktiverad yta för koppling av till exempel antikroppar och proteiner. De blandas och används i proceduren där de analyseras med hjälp av ett flödescytometriskt system för att knyta de uppmätta interaktionerna till en färgkod. De båda metoderna kompletterar varandra⁶.

Det plana systemet erbjuder möjlighet att inkludera flera tusen analyser i en analys men är sämre när det gäller provgenomströmning och totaltid för analysen, vilken tar längre tid på grund av skanning och flera analyssteg. I dag finns 500 färgkoder tillgängliga för det kulbaserade systemet. Detta tillvägagångssätt erbjuder större provgenomströmning på grund av användningen av mikrotiterplattor, magnetiska kulor och ett omedelbart resultat. Analyser utförda på dessa system erbjuder flexibilitet att analysera många olika parametrar/antikroppar på samma gång; känslighet för att mäta proteiner med låg koncentration; enkelhet som möjliggör kostnadseffektiv och rationell provhantering frihet att lägga till, ta bort och ändra ingående parametrar utan större experimentella justeringar.

I immunologiska assayer i dag har möjligheten att mångfaldiga analysen visat sig konsumera små mängder reagens och prov. Vanligtvis används sandwich-immunoassayer för att få kvantitativ information om proteinnivåer⁷, men dessa sandwichassayer lider av låg flexibilitet och mångsidighet eftersom det antikroppspar som används för detektion av en målprotein måste anpassas efter de andra sandwich-antikroppsparen som inkluderas i testet, så att de inte korsreagerar med varandra⁸.

Andra experimentella uppställningar använder sig av direktinmärkning av proteinerna i ett prov för att införa en ”tag”, som gör det möjligt att fånga mål kan upptäckas utan att använda sig av en sekundär antikropp. Även om känsligheten som uppnås i noggrant optimerade sandwichassayer är överlägsen är denna direktinmärkningsmetod mer flexibel, mångsidig och kan användas för att upptäcka och bestämma semikvantitativa proteinprofiler.

För att matcha behoven av att analysera många antikroppar mot många prover har vi utvecklat ett mikroarraybaserat arbetsflöde som kan utnyttja både kulbaserade och plana system⁶ som kringgår behovet av att rena bort oreagerad inmärkningsreagens⁹ och kan moduleras med hjälp av värme för att öka analysens prestanda¹⁰.

Analysen fungerar med serum men bäst med plasma⁴ och de senaste tekniska uppdateringar för det kulbaserade system gör det möjligt att analysera 384 antikroppar på 384 prover på en dag. Analyserna förbrukar endast cirka 2 mikrogram antikropp för upp till 1 000 prover och i den slutliga inkubationsblandningen räcker det med 0,1 mikroliter provvätska för att få profiler från 384 antikroppar.

VAL AV MÅLPROTEIN

Steg 1 Flerstegsarbetsflödet börjar med valet av antikroppar för att definiera inriktning för sökningen. Hittills har endast metoder baserade på masspektrometri ansetts vara lämpliga som screeningsmetod för att leta efter nya intressanta biomarkörer utan att först bestämma vilka proteiner man ska analysera. Affinitetsproteomik kräver tillgång till stora mängder affinitetsreagens, vilket tidigare har varit en stor brist. En brist som nu övervunnits med tillgången till mer än 10 000 HPA-antikroppar och än mer med ett heltäckande proteom till 2015. Vår affinitetsmetod erbjuder därigenom ett växande alternativ till masspektrometri och kan användas till både riktad, hypotesdriven, eller oriktad, hypotesfri, analys.

I oriktade screeningmetoder kan reagens väljas enbart utifrån dess kvalitet i specificitetsvalideringen och koncentration. I riktade strategier väljs antikroppar dessutom utifrån dess målprotein eller genprodukt.

Steg 2 Nästa steg i arbetsflödet är att producera och testa arrayerna. Alla påföljande moment utförs i mikrotiterplattor och vi använder automatiserad vätskehanteringssystem för att stödja genomströmningen, exempelvis genom att förbereda koncentrationsnormaliserade antikroppslösningar för kulkopplingen.

När vi använder magnetiska partiklar är tvätt- och uppsamlingsrutiner okomplicerade. Blandningar av kulor, benämnda ”suspension bead arrays” (SBA), kombineras sedan för

att skapa en array i suspension. Dessa SBA:er testas för relativ antikroppskopplingseffektivitet, antal kulor per färgkodat id och en första analys i ett prov visar den första proteinprofilen.

Parallellt med förberedelsen av en SBA används robotteknik för att överföra proverna, och en randomiserad placering av alla prover skapas för att kombinera olika studier eller provkohorter. Proven späds ut, märks in med biotin och lagras.

Vid användning tinas det inmärkt materialet, görs i ordning i buffert, värmebehandlas, kyls och kombineras sedan med en SBA för inkubering. Den experimentella delen avslutas med tvätt och den fluorescensinmärktareportermolekylen (streptavidin) tillsätts och därefter mäts SBA:n i flödescytometern för att visa intensitetsvärden för varje antikropp och prov.

Värdena är medianer från räkning av minst 50 kulor per kulfärgkod. På så sätt kan upp till 150 000 immunoanalyser utföras per dag.

Steg 3 Det tredje steget är den faktiska studieutformningen och de nödvändiga verifierings- och kvalifikationsstegen. Här definieras den kliniska frågan och urvalet av prototypiska prover och matchade kontroller. Att använda sig av mikrotiterplattor gör att många olika studier kan inkluderas för att möjliggöra profilering inom och mellan flera sjukdomskategorier på samma gång.

Detta möjliggör inte bara identifiering av proteinmål som är unika för en viss sjukdom (till exempel prostatacancer), utan det kan också avslöja kandidatmarkörer för sjukdomskategorier (till exempel cancer) eller markörer som kan påverkas av systemiska effekter (till exempel inflammation).

Från varje provgrupp jämförs de insamlade proteinprofilerna med olika statistiska metoder mot de respektive kontrollgrupperna. Det är därför viktigt att jämförelserna bygger på prover som samlats in under samma protokoll för att utesluta att proteinprofilerna ändrats på grund av förfaranden vid provsamling.

ANALYS AV BIOMARKÖRKANDIDATER

Proteinprofilerna som genererats under sökfaser måste nu analyseras med hjälp av olika statistiska verktyg, som inkluderar univariat- och multivariatmodeller. Det första målet är att identifiera de proteinprofiler som separerar sjuka från friska. Ett problem att övervinna är dock att separationen inte alltid är helt uppenbar beroende på heterogenitet inom en patientgrupp och inom en population.

För att kunna uppfylla önskan att hitta väldigt specifika och känsliga markörer som gör det möjligt att separera två grupper, måste kanske en panel bestående av flera olika biomarkörkandidater, som var och en för sig inte är tillräckliga, användas. Det bör också tilläggas att den genererade datan är en första screening och många fler prover från olika håll måste analyseras (se nedan) för att kunna kalla proteinprofiler biomarkörer.

Teknisk verifiering För upptäckta proteinmarkörkandidater krävs först teknisk verifikation. Inledningsvis ger replikerade mätningar möjlighet att bestämma variationer i erhållna profiler och med förnyad analys av proverna med samma upp-



ställning kan resultatens reproducerbarhet bedömas. Andra alternativa strategier innefattar jämförelser av profiler från mer än en antikropp som genererats mot samma målprotein, vilket också kan inkludera olika antikropsformat, andra leverantörer eller generationsstrategier.

Dessutom kan närstående experimentella (proteomik-) plattformar, som till exempel plana och kulbaserade arrayer, fungera som teknisk verifikation för varandra genom att utesluta påverkan av den använda plattformen(6).

I motsats till arraymetoder kan western blotting användas för att bestämma molekylvikten av målprotein som upptäckts i ett visst prov och för att påvisa skillnader i proteinkoncentration när man jämför olika prover.

Biologisk verifiering För att reproducera tekniskt verifierade resultat är det nödvändigt att bedöma kandidaternas potential i oberoende provkohorter. Detta för att utesluta att resultaten är associerade till specifika kohorter, förfaranden för provtagning, beredning, lagring eller hantering.

Därför bör större uppsättningar prover från en eller flera kohorter i detta skede ses som ett första steg i biologisk verifiering, eftersom kohortens storlek, bestämd utifrån en "po-

wer-analys", skulle påvisa tekniska fel förknippade med upptäcktsfasen. Senare faser av biologisk verifikation kan inkludera den initialt använda provkohorten/provkohorterna. Detta medför överlappning av kohorterna vilket möjliggör ytterligare teknisk tolkning.

Förutom att öka storleken behövs en bredare diversitet och definition av verifieringskohorten för att påskynda den biologiska bekräftelsen för att så småningom uppnå ytterligare sjukdomsspecifika subklassificeringar eller för att kunna ta hänsyn till andra icke-närstående godartade sjukdomar.

Allt eftersom biomarkörens väg genom verifikationsfasen fortskrider finns det ett växande behov av att öka antalet prover från orelaterade kohorter.

Kvalificering När det gäller att kvalificera och översätta verifierade biomarkörskandidater som upptäckts i olika studier i kliniskt sammanhang är sandwichformatet av störst intresse eftersom den sekundära affinitetsmolekylen lägger till specificitet till provanalysen(7). En sandwichassay kombinerar specificitet med känslighet och möjliggör en kvantitativ analys av proteiner och den nödvändiga utrustningen och den allmänna kunskapen är mer tillgänglig än för mikroarrayer.

Detta format är främst av intresse för detta sena skede, eftersom det är svårt att hitta bra par av antikroppar och rekombinanta proteiner som liknar antigen i prover och att kombinera dessa i en viss sammansättning eftersom korsreaktivitet mellan detektionsantikropparna stör målanalysen. Trots detta används sandwichassayer i stort sett varje dag på kliniska laboratorier och därför kan studien utökas till platser, där patienter skulle ha nytta av en förbättrad diagnos.

KOMPLETTERANDE ÖVERVÅGANDEN

Det finns viktiga initiativ för en mer standardiserad provtagning och förvaring i biobanker(11), som till exempel "Svensk nationell forskningsinfrastruktur för biobankning och analys av biologiska prover" (www.bbmri.se). Målet är att förse forskningslaboratorier med högkvalitativa prov i ett format som möjliggör en snabb processning. Parallellt med detta standardiseringsarbete måste alla proteomikplattformar inte bara möta höga genomströmningskrav utan också beakta betydelsen av värdefulla prover som redan finns förvarade eller samlade i biobanker.

För att studera kliniskt material som lagras i biobanker för upptäckt, validering och kvalificering av potentiella biomarkörmål är den aktuella trenden att proven sparas i mikrotiterplattor, att streckkodspårning av prov införs och ett gemensamt provavkodningspråk.

TACK TILL

Kimi Drobin och Mårten Sundberg för hjälp med översättning. Tack även till ProNova VINN Excellence Centre for Protein Technology samt Knut & Alice Wallenbergs stiftelse för finansiering.

REFERENSER

1. Uhlen, M., et al., Towards a knowledge-based Human Protein Atlas. *Nat Biotechnol*, 2010. 28(12): p. 1248-50.
2. Liunbruno, G., et al., Blood-related proteomics. *J Proteomics*, 2010. 73(3): p. 483-507.
3. Anderson, N.L. and N.G. Anderson, The human plasma proteome - History, character, and diagnostic prospects. *Molecular & Cellular Proteomics*, 2002. 1(11): p. 845-867.
4. Schwenk, J.M., et al., Comparative protein profiling of serum and plasma using an antibody suspension bead array approach. *Proteomics*, 2010. 10(3): p. 532-40.
5. Templin, M.F., et al., Protein microarrays: promising tools for proteomic research. *Proteomics*, 2003. 3(11): p. 2155-66.
6. Rimini, R., et al., Validation of serum protein profiles by a dual antibody array approach. *J Proteomics*, 2009. 73(2): p. 252-66.
7. Kingsmore, S.F., Multiplexed protein measurement: technologies and applications of protein and antibody arrays. *Nat Rev Drug Discov*, 2006. 5(4): p. 310-20.
8. Poetz, O., et al., Sequential multiplex analyte capturing for phosphoprotein profiling. *Molecular & cellular proteomics : MCP*, 2010. 9(11): p. 2474-81.
9. Schwenk, J.M., et al., Antibody suspension bead arrays within serum proteomics. *J Proteome Res*, 2008. 7(8): p. 3168-79.
10. Schwenk, J.M., et al., Toward next generation plasma profiling via heat-induced epitope retrieval and array-based assays. *Mol Cell Proteomics*, 2010. 9(11): p. 2497-507.
11. Yuille, M., et al., Biobanking for Europe. *Briefings in bioinformatics*, 2008. 9(1): p. 14-24.

JOCHEN SCHWENK, FORSKARE, SCILIFELAB STOCKHOLM, KTH, JOCHEN.SCHWENK@SCILIFELAB.SE



VID RECIDIV eller efter första progression

Ge din patient **TID!**

HORMONAL CARE BY

AstraZeneca

151 85 Södertälje tel: 08-553 260 00

FASLODEX™ 500_{mg}
fulvestrant

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

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

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

FASLODEX™ (fulvestrant) Rx, EF. Antiöstrogen, 500 mg (2 x 250 mg)/2 x 5 ml injektionsvätska. Indikation: Behandling av postmenopausala kvinnor med östrogenreceptorpositiv lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer vid återfall under eller efter adjuvant antiöstrogenbehandling eller vid sjukdomsprogression under behandling med antiöstrogen. Senaste översyn av Produktresumén 2010-10-26. För övrig information se www.fass.se.

Den stora nyheten på den elfte internationella lymfomkonferensen ICML (International conference on malignant lymphoma) i Lugano var de sensationellt bra resultaten för brentuximab vedotin vid behandling av CD30-positiva lymfom som Hodgkins lymfom och anaplastiska storcelliga T-cellslymfom (ALCL). Detta innebär ett paradigmskifte inom lymfombehandling eftersom konceptet målriktad cytostatika nu fungerar i praktiken, skriver överläkare **Hans Hagberg**, Onkologikliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala, som här refererar ett urval presentationer på ICML med fokus på kliniska nyheter.

Lymfomkonferensen i Lugano höll som vanligt hög kvalitet med en blandning av översikter, falldiskussioner och nyheter. Konferensen har sedan 1981 genomförts var tredje år, men från nästa konferens ändras intervallet till två år och nästa konferens blir redan 2013.

GENOMBROTT VID CD30+-LYMFOM

Den stora nyheten var de sensationellt bra resultaten för brentuximab vedotin vid behandling av CD30-positiva lymfom såsom Hodgkins lymfom och anaplastiska storcelliga T-cellslymfom (ALCL). Brentuximab är en monoklonal CD30-antikropp som dessutom innehåller ett cytostatika (vedotin). Vedotin frigörs i cytoplasman efter att antikroppen internaliserats. Vedotin är en mycket stark mikrotubulihämmare som inte går att ge ensamt på grund av neurotoxicitet.

• **Anas Younes**, MD Anderson Cancer Center, Houston, USA, rapporterade erfarenheterna av 102 patienter med Hodgkins lymfom med svårbehandlad sjukdom (abstrakt 160). Alla patienter hade sviktat på autolog högdosbehandling. Med brentuximab vedotin 1,8 mg/kg intravenöst var tredje vecka erhöles remission hos 76 av 102 patienter (75 procent), vilket är bättre än något tidigare prövat preparat i denna situation. Biverkningarna var få med lindrig perifer neuropati som vanligaste biverkan.





Genombrott för brentuximab inom lymfombehandling

• **Andrej R Shustov**, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, USA, rapporterade en multicenterstudie där 58 patienter med anaplastiska storcelliga T-cellslymfom (72 procent Alk-proteinnegativ, 28 procent Alk-proteinpositiv) som sviktat på konventionell behandling (abstrakt 126) ingick. Behandlingssvaret, komplett respons och partiell respons (CR+PR), uppnåddes hos imponerande 86 procent, avsevärt bättre än någon tidigare behandling i denna situation.

Brentuximab vedotin har med sin markanta antitumorala effekt och sina milda biverkningar stora möjligheter att bli ett värdefullt tillskott även i primärbehandlingen av CD30-positiva lymfom och då ersätta vinblastin i ABVD-kuren eller vinkristin i CHOP-kuren.

Den naturliga första studien avseende primärbehandling borde vara äldre med avancerad Hodgkins lymfom, där majoriteten av patienter som behandlas med ABVD alternativt CHOP progredierar.

Brentuximab vedotin är ett paradigmskifte inom lymfombehandling eftersom konceptet målriktad cytostatika nu fungerar i praktiken.

”Brentuximab vedotin är ett paradigmskifte inom lymfombehandling eftersom konceptet målriktad cytostatika nu fungerar i praktiken.”

RITUXIMAB OCH BENDAMUSTIN

Rituximab har blivit det enskilt viktigaste läkemedlet för behandling av follikulära lymfom. I Norden och Schweiz har många behandlingskrävande patienter primärt behandlats med rituximab utan att blanda in cytostatika. I Sverige har patienter randomiserats till rituximab ensamt eller rituximab plus interferon-alfa i den så kallade ”Skandinaviska studien”. Rituximab gavs en gång i veckan i fyra veckor, vilket upprepades efter tre månader vid behandlingssvar. Interferon-alfa gavs dagligen från två veckor före och under hela rituximabbehandlingens.

• **Eva Kimby**, Institutionen för medicin, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge, presenterade i abstrakt 136 de första resultaten av denna studie. Kombinationen rituximab och interferon-alfa gav en större andel kompletta remissioner, men den totala remissionsfrekvensen (CR+PR) var likvärd. Med en uppföljning på i genomsnitt fem år var överlevnaden bättre än förväntad i båda grupperna och det fanns ännu ingen skillnad.

Trots denna långa uppföljning krävs ytterligare ett antal år innan studien är helt mogen att bedömas. Strategin att ge behandling med rituximab utan cytostatika förefaller således ge långsiktigt bra resultat och troligen kan man förbättra behandlingssvaret med andra biologiska läkemedel som aktiverar immunsystemet.

I nästa studie av primärbehandling av follikulära lymfom kommer rituximab att kombineras med lenalidomid. Studien som görs tillsammans med en annan europeisk studiegrupp (SAKK) har redan börjat rekrytera patienter.

• Flera fas II-studier med bendamustin hos patienter med olika lymfomundergrupper, framförallt patienter med recidiv, presenterades. Man blir imponerad av den breda aktivitet bendamustin har över hela lymfomfältet. Som exempel sågs 40 procent remissioner hos recidiverande T-cellslymfom (abstrakt 126) och 96 procent kompletta remissioner bland 44 patienter med MALT-lymfom, många tidigare inte cytostatikabehandlade (abstrakt 299). Remissionssiffran för T-cellslymfom på 40 procent är högre än till exempel pralatrexat (Folotyn) som nyligen godkänts i USA. Bendamustin har godkänts i Sverige med namnet Ribovact.

STRÅLBEHANDLING OCH PET

• **Peter Hoskin**, Mount Vernon Hospital, Middlesex, Storbritannien, har i en randomiserad BNLI-studie (British National Lymphoma Investigation) med 361 patienter med lågmalignt lymfom undersökt vilken stråldos som behövs för att få lokal kontroll (abstrakt 25). Majoriteten av patienterna fick strålbehandling som primärbehandling. Dosen 2 Gy/fraktion till 24 jämfördes med 2 Gy/fraktion 30 Gy. Studien visade att doserna är likvärdiga. I Sverige har traditionen varit att ge 30 Gy men denna studie visar övertygande att det går att sänka dosen.

• **A B Khan**, St Thomas Hospital, London, Storbritannien, har undersökt om benmärgsbiopsi behövs när PET används vid stadieindelning av Hodgkins lymfom (abstrakt 43). Hans slutsats var att PET hittade 100 procent medan benmärgsbiopsi kunde påvisa engagemang hos 32 procent. I Sverige avråds redan benmärgsbiopsi för låga stadier men med denna kunskap skulle man även kunna avstå benmärgsbiopsi vid avancerade stadier.

I den pågående RATHL-studien som stora delar av Sverige deltar i krävs dock benmärgsbiopsi. Även vid diffust storcelligt B-cellslymfom visade Khan att PET var överlägset benmärgsbiopsi i stadieindelning men vid denna diagnos är det mer tveksamt om man kan låta bli benmärgsbiopsi eftersom det kan vara av kliniskt värde att få kunskap om det finns en lågmalign komponent i benmärgen som PET inte kan fånga.

KLADRIBIN OCH R-CHOP

• En randomiserad multicenterstudie som omfattar 148 patienter med hårcellsleukemi (HCL) jämförde en förkortad behandling, fem dagars kladrabin 0,1 mg/kg subkutant, mot den mest beprövade strategin att ge samma dagliga dos i sju dagar (abstrakt 124). Studien, som presenterades av **Francesco Forconi**, Universitetet i Siena, Italien, visade att progressionsfri överlevnad (PFS) och överlevnad var densamma även om

det var en trend mot bättre PFS för den längre behandlingen. Biverkningarna var mer uttalade i sjukdagarsarmen med fler dagars inläggande vård för framförallt infektioner.

En stor HCL-nyhet, som inte presenterades på Luganomötet men som det pratades om, var fyndet av BRAF-mutation hos nästan alla patienter med HCL. Eftersom det nu finns perorala BRAF-hämmare tillgängliga kan de bli ett värdefullt tillskott i terapiarsenalen för de få patienter som inte svarar optimalt på kladribin eller rituximab.

- En fransk multicenterstudie presenterad av **R Delarue** randomiserade åtta kurer R-CHOP-21 mot åtta kurer R-CHOP-14 (abstrakt 106). Studien inkluderade 600 patienter över 60 år med diffust storcelligt B-cellslymfom oavsett riskgrupp. Ingen skillnad kunde ses mellan behandlingsarmarna.

Denna studie har tidigare kritiserats eftersom alla patienter i R-CHOP-14-armen inte fick profylaktisk G-CSF. Vid presentationen i Lugano visade man att det bara var en minoritet som inte fick G-CSF och att det likvärda resultatet stod sig om denna grupp exkluderades.

Avsaknaden av positiv effekt i den mer intensiva armen stöds av en liknande brittisk studie som presenterades på ASCO-mötet i Chicago någon vecka tidigare (ASCO, abstrakt 8000). Den 1 080 patienter stora brittiska studien randomiserade åtta kurer R-CHOP-21 mot sex kurer R-CHOP-14 och ingen skillnad i överlevnad eller sjukdomsfri överlevnad sågs.

I Sverige har rekommendationen varit sex kurer R-CHOP-14 för patienter med en eller fler riskfaktorer. Tyvärr finns ingen studie som jämfört sex kurer R-CHOP-21 mot sex kurer R-CHOP-14. Om R-CHOP-21 skall användas innebär de rekommenderade åtta kureorna ökad risk för hjärttoxicitet jämfört med sex kurer R-CHOP-14 på grund av den högre ackumulerade dosen doxorubicin.

Denna hjärttoxicitet kan påverka överlevnaden i åttakurors R-CHOP-21-armen negativt med längre uppföljning. Av den-

na anledning tycker jag man skall fortsätta med den R-CHOP-14-tradition vi har i Sverige speciellt nu när priset på G-CSF minskat dramatiskt med biosimilars.

BCR-TYROSINKINASHÄMMARE

B-cellsreceptorn (bcr) är starten på en viktig signalväg för tillväxt av B-celler. Flera tyrosinkinashämmare som hämmar denna signalväg är under tidig prövning och den första fas II-studien presenterades.

- **Susan O'Brien**, MD Anderson Cancer Center, Houston, USA, har behandlat en grupp svårt sjuka patienter med kronisk lymfatisk leukemi (CLL) med en hämmare av Brutons tyrosinkinase (PCI-32765) (abstrakt 122). Av 39 patienter som fick slutdosen på 420 mg peroral dagligen fick 89 procent remission.

Dynamiken i behandlingssvaret skiljde sig från det vanliga. Först minskade lymfkörtlarna medan antalet lymfocyter steg i perifert blod och först därefter sjönk lymfocyterna långsamt. Det behövdes flera månaders behandling för att få full effekt av behandlingen. Av de nio patienterna som hade den svårbehandlade 17p-deletionen svarade fyra (45 procent). Tyrosinkinashämning av bcr kan bli ett viktigt mål för behandling av alla B-cellslymfom, speciellt lovande är CLL och andra indolenta lymfom, och man kan spekulera om KML-historien upprepar sig, det vill säga att cytostatika/allogen benmärgstransplantation byts ut mot peroral bromsmedicinering.

Nästa lymfomkonferens i Lugano genomförs alltså redan 2013. Olyckligtvis har man denna gång valt midsommarveckan med program både på midsommarafton och midsommardagen vilket gör att svenskt deltagande troligtvis blir begränsat.

HANS HAGBERG, ÖVERLÄKARE, ONKOLOGKLINIKEN, AKADEMISKA SJUKHUSET, UPPSALA, HANS.HAGBERG@AKADEMISKA.SE



Swedpos andra nationella konferens, Uppsala 5–6 maj

VÅRDEN BEHÖVER MÖTA REHABILITERINGSBEHOVEN

Svensk förening för psykosocial onkologi och rehabilitering, Swedpos, hade cancerrehabilitering som tema för sin andra nationella konferens. Det stora intresset gjorde att konferensen fick flytta till större lokaler och 120 deltagare från alla landets hörn samlades i universitetshuset i Uppsala för två dagars inspiration och nätverkande. **Maria Hellbom** och **Patrik Göransson**, vice ordförande respektive sekreterare i Swedpos, refererar konferensen som hade cancerrehabilitering som tema.

Konferensen handlade mycket om cancervårdens dilemma: Är vården beredd på att fler patienter lever längre med och efter cancersjukdom?

För att kunna möta patienternas behov behöver vi ge rätt vård på rätt nivå och i rätt tid. Där har cancerrehabiliteringen en viktig funktion att fylla. Vården behöver möta de fysiska, psykiska, sociala och existentiella rehabiliteringsbehoven på den nivå där de finns och de cancerberörda rehabilitering är en angelägenhet för hela samhället – inte bara cancervården.

PATIENTENS BEHOV GÅR FÖRE

Cancerrehabilitering och psykosocialt stöd har en viktig roll i de sex regionala cancercenter (RCC) som nu bildas i Sverige. Det var ett av huvudbudskapen då **Kjell Asplund**, professor och samordnare för den nationella cancerstrategin, höll sitt inledningsanförande på konferensen. Regionala cancercenter måste kunna visa en plan för hur rehabilitering och psykosocialt stöd ska organiseras och följas upp. Den vision han lyfte fram var att cancervården måste organiseras utifrån patienternas behov och inte tvärtom.

Roger Henriksson, onkolog och professor, presenterade det Rehabiliteringsråd som regeringen tillsatte år 2010. Rehabilitering vid tumörsjukdomar är en del i det slutbetänkande som kom i början av 2011. I betänkandet konstateras att evidensen är svag inom rehabiliteringsområdet överhuvudtaget, inte bara för tumörsjukdomar. Ett förslag var att inrätta kunskapscenter ska. För tumörsjukdomar föreslås detta organiseras inom ramen för regionala cancercenter.

Patrik Göransson, psykolog från Halmstad, presenterade det cancerrehabiliteringsprojekt som han och hans team driver med stöd av medel från Sveriges kommuner och landsting. Syftet med projektet är att genom en försöksverksamhet skapa en modell för att erbjuda jämlik och patientfokuserad rehabilitering för cancersjuka patienter över hela vårdkedjan oberoende av cancerform och klinikstillhörighet.

Forskaren **Jeanette Winterling** presenterade erfarenheter från ett vårdutvecklingsprojekt där rehabilitering erbjöds till patienter efter allogenttransplantation. Ett mål var att varje patient skulle ha en individuell rehabiliteringsplan. Varje patient i projektet fick en sjuksköterska som primär kontakt och man byggde upp ett rehabiliteringsteam bestående av läkare, sjuksköterska, kurator, sjukgymnast och dietist.

ALLA VILLE ÅTERGÅ I ARBETE

Återgång i arbete var en annan programpunkt. **Lena-Marie Petersson**, forskare vid Karolinska institutet, presenterade en stor svensk studie som hon genomfört i samarbete med flera kliniker vid sjukhus i Storstockholm. Nästan 800 kvinnor har under två år fått svara på frågor om återgång i arbete och resultaten visar att motivationen är hög att återgå i arbete. Alla som hade ett arbete vid sin diagnos var inställda på att återgå till det efter färdig behandling. Kvinnor vill alltså återgå i arbete efter bröstcancerbehandling, men kan behöva praktisk hjälp och stöd för att det ska fungera så bra som möjligt.

Kuratorn och forskaren **Aina Johnsson** har blivit rikskänd för sin forskning om sjukskrivning och återgång i arbete och hon gav personliga reflexioner utifrån den. Stöd från omgiv-





ningen, att alla har inställningen att man ska tillbaka till sitt arbete, och att man får komma tillbaka till de arbetsuppgifter och karriärmöjligheter som man hade innan sjukskrivningen är några av de saker som spelar stor roll för processen med återgång i arbete.

Kliniska perspektiv belystes också. Sjukgymnasten **Ylva Dahlin** beskrev sjukgymnastens uppgift som att genom råd och stöd till bland annat fysisk aktivitet minska biverkningar och minska symtom. I dag finns också vetenskaplig evidens för att sjukgymnasten genom att ge råd och uppmuntra till fysisk aktivitet kan minska risken för återfall i sjukdomen.

Ylva Dahlin beskrev med patientfall hur en patient i efterförloppet av en cancerbehandling påverkades fysiskt, psykiskt, socialt och existentiellt på ett sätt att hon till slut började ställa sig frågan om detta var ett meningsfullt liv. Genom försiktig träning som hela tiden anpassades efter patientens förmåga fick patienten hjälp att bygga upp sin ork och självbild igen.

Dietisten **Katarina Wikman** talade om nutritionsaspekter vid cancer, som i dag inte enbart handlar om ofrivillig vikt-nedgång. Här finns många olika dimensioner som har stor betydelse för cancerberördas livskvalitet. Katarina Wikman talade om övervikt efter en cancerbehandling som ett problem

som uppmärksammas mer och mer, och där man enligt ny forskning ser ökad risk för recidiv i vissa diagnosgrupper.

Konferensen avslutades med att Swedpos ordförande Pia Dellson, onkolog och psykiater, presenterade det första regionala vårdprogrammet i psykosocial onkologi och rehabilitering och initierade en öppen diskussion kring hur arbetet nu går vidare med det första nationella vårdprogrammet som ska ligga färdigt till sommaren år 2012.

Hon sammanfattade rehabiliteringsbegreppet inom cancer-vården och vad som nu driver på utvecklingen. Intresset för cancerrehabilitering är stort både nationellt och internationellt.

FÖRDJUPANDE WORKSHOPAR

Som en del av den nationella konferensen samlade Swedpos aktiva kliniker inom fältet cancerrehabilitering och erbjöd före konferensen fördjupande workshopar inom områdets olika dimensioner. Klinisk fördjupning var något som deltagarna i 2009 års nationella konferens frågade efter och därför kändes det extra bra att under en heldag kunna erbjuda ett brett program.

Det innefattade workshoparna *Fysisk aktivitet och träning vid cancersjukdom – en central del av behandling och reha-*



bilitering med sjukgymnasterna Anna Johnsson, Lotta Jönsson och alternativterapeuten Fia Hobbs, *Psykologernas verkstad – psykologiska metoder för hantering av stress, ångest, sömnstörning, nedstämdhet och andra problem* med psykologerna Patrik Göransson och Maria Hellbom, *Psykiatri för icke-psykiatrer inom cancervården – bedömning och farmakologisk behandling* med psykiater Eleonor Uddbom och psykiater och onkolog Pia Dellson och *Att möta barnfamiljen i cancervården – strukturerat familjestöd för föräldrar och barn* med psykosociala sjuksköterskorna Margaretha Hedström och Kerstin Åkerlund.

Swedpos har för avsikt att anordna nationella konferenser vartannat år. Vid årsmötet som hölls i anslutning till konferensen beslöts bland annat att styrelsen ska verka för att 2013 års konferens ska äga rum i norra Sverige.

LÄS MER

Referat av presentationer på konferensen finns på SWEDPOS blogg www.swedpos.com

Informationsfilmer om cancerrehabilitering finns på RCC syds webbplats www.rccsyd.se

Debattartikel från den 23/5 i Svd om det växande behovet av cancerrehabilitering www.svd.se/opinion/brannpunkt

På <http://blogg.regionhalland.se/cancerrehabilitering> går det att följa en försöksverksamhet för att ta fram och integrera en sjukhusövergripande process för cancerrehabilitering.

MARIA HELLBOM, PSYKOLOG, SEKTIONEN FÖR CANCERREHABILITERING, SKÅNES ONKOLOGISKA KLINIK, LUND



PATRIK GÖRANSSON, PSYKOLOG, REHABILITERINGSKLINIKEN, HALLANDS SJUKHUS, HALMSTAD



Gratis Cancernyheter veckovis!

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

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

NU TILLGÄNGLIGT: Endos IVEMEND® 150 mg

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

Hjälp till att förebygga cytostatikainducerat
illamående och kräkningar innan de uppstår

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

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

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

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

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

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

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

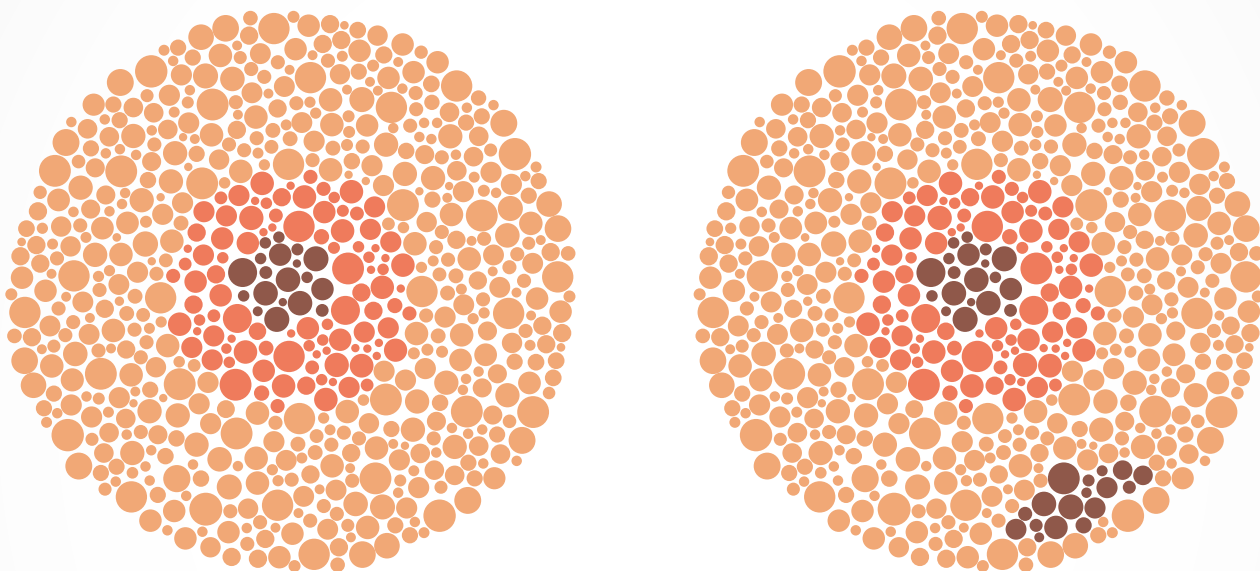


Box 7125, 192 07 Sollentuna, 08-578 135 00

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

Prevention från start

Rätt test för rätt diagnos



Och rätt diagnos ger rätt behandling. Missa inte en HER2-positiv bröstcancer.

HER2-positiv bröstcancer innebär en sämre prognos jämfört med HER2-negativ bröstcancer avseende såväl återfall som överlevnad.^{1,2} Herceptin® (trastuzumab) kan förändra detta. Ett års adjuvant behandling med Herceptin® ger signifikant lägre risk för återfall samt förlängd överlevnad vid tidig HER2-positiv bröstcancer.^{3-8*} Även vid metastaserad sjukdom förlänger Herceptin® signifikant överlevnaden.^{9*}

Omkring 15% av alla fall med primär bröstcancer är HER2-positiva.¹⁰ När HER2-positiv bröstcancer upptäcks tidigt ger ett års behandling med Herceptin® en ökad möjlighet till bot.^{3-8*}

Herceptin® (trastuzumab). (L01XC03, R, F). Indikationer: För behandling av patienter med HER2-positiv metastaserad bröstcancer: • Som monoterapi för behandling av de patienter som har fått åtminstone två kemoterapiregimer mot metastaserad sjukdom. Tidigare kemoterapi måste ha inkluderat åtminstone ett antracyklin- och ett taxanpreparat såvida inte sådana behandlingar är olämpliga för dessa patienter. Hormonreceptorpositiva patienter måste också ha sviktat på hormonterapi, såvida inte sådan behandling är olämplig för dessa patienter. • I kombination med paklitaxel för behandling av de patienter som inte fått kemoterapi mot metastaserad sjukdom och för vilka ett antracyklinpreparat ej är lämpligt. • I kombination med docetaxel för behandling av de patienter som inte fått kemoterapi mot metastaserad sjukdom. • I kombination med en aromatashämmare för behandling av postmenopausala patienter med hormonreceptorpositiv metastaserad bröstcancer som inte tidigare behandlats med trastuzumab. För behandling av patienter med HER2-positiv tidig bröstcancer: • Efter kirurgi, kemoterapi (neoadjuvant eller adjuvant) och strålbehandling (om tillämpligt). • Efter adjuvant kemoterapi med doxorubicin och cyklofosfamid, i kombination med paklitaxel eller docetaxel. • I kombination med adjuvant kemoterapi som utgörs av docetaxel och karboplatin. HER2-testning är obligatoriskt innan behandling påbörjas. Herceptinbehandling bör bara initieras av läkare med erfarenhet av administration av cytostatika. Förpackningar: Pulver till koncentrat infusionsvätska, lösning 150 mg, 1 st injektionsflaska. SPC uppdaterad 2011-04-20. För mer info se www.fass.se.

Referenser: 1. Slamon D et al. Science 1987; 235:177-82. 2. Gonzalez-Angulo AM et al. J Clin Oncol 2009; 27:5700-6. 3. Gianni L et al. Lancet Oncology 2011; 12(3):236-44. 4. Piccart-Gebhart MJ et al. N Eng J Med 2005; 353:1659-72. 5. Perez EA et al. Cancer Res 2009; 69(24 Suppl):Abstract nr 80. 6. Romond EH et al. N Eng J Med 2005; 353:1673-84. 7. Slamon D et al. Cancer Res 2009; 69(24 Suppl):Abstract nr 62. 8. Smith IE et al. Lancet 2007; 369:29-36. 9. Marty M et al. J Clin Oncol 2005; 23(19):4265-74. 10. Rydén L et al. Acta Oncol 2009; 48:860-6.

* Jämfört med kontrollgrupper som inte erhållit Herceptin® men i övrigt motsvarande behandlingsregimer.



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



Herceptin®
trastuzumab
Precision • Power • Promise