

# *”Först är du doktor, sedan onkolog.”*



Godkännandet av bevacizum för behandling av avancerad livmodercancer tidigare i år, var det största klivet framåt i behandlingen av denna patientgrupp på 30 år. I början av oktober var huvudprövaren bakom studien GOG 0240, professor Krishnansu S. Tewari, läkare och Associate Professor på Division of Gynecologic Oncology, Department of Obstetrics & Gynecology vid University of California, Irvine på Sverigebesök. **Fredrik Hultgren** var med på hans föreläsning.



**F**ör att framgångsrikt behandla patienter med avancerad cervixcancer måste du börja i rätt ände för chans till god respons. Fokusera först på patientens status, sedan på tumören. Det menar amerikanska professorn Krishnansu S. Tewari.

Inför onkologer och annan sjukvårdspersonal på Radiumhemmet i Solna berättade han om resan fram till de uppmärksammade studieresultaten.

#### **TIDIGARE STUDIER HAR FRÄMST JÄMFÖRT OLIKA KEMOTERAPIER**

Tewari inledde sin föreläsning med att visa att trots ett stort kliniskt behov av behandlingsalternativ hos patienter med avancerad cervixcancer har mycket lite hänt på området de senaste 30 åren. De studier som presenterats har främst jämfört behandlingsresultat av olika kombinationer av platinum-innehållande och icke platinuminnehållande kemoterapi. De åtta större studier som de senaste åren genomförts med olika kombinationer av dessa har alla misslyckats med att visa någon förbättrad effekt.

Initialt var även professor Tewaris studie, GOG 0240, tänkt som en jämförande studie mellan olika armar av kemoterapi (paklitaxel och cisplatin eller paklitaxel och topotekan). Men under studiens planeringsfas ändrades studien. Indikationer från patologiska data, terapeutiska resultat och kliniska observationer visade att angiogenesen borde spela en viktig roll även vid tillväxt av cancer i cervix.

Slutligen utformades GOG 0240 i stället som en randomiserad, fyrramad, öppen, multicenter fas III-studie med tillägg av bevacizumab till hälften av patienterna i respektive kemoterapiarm.

Patienterna som inkluderades i studien, sammanlagt 452 kvinnor, hade kvarvarande, recidiverande eller primärt metastaserad skivepitelcancer, adenoskvamöst carcinom eller adenocarcinom i cervix. De hade inte tidigare fått behandling med bevacizumab eller andra VEGF-hämmare eller läkemedel riktade mot VEGF-receptorn.

***”Många av de symtom som drabbar en patient med svår cervixcancer är inte relaterade till själva tumörsjukdomen. De går att påverka och ska åtgärdas innan själva cancerbehandlingen påbörjas.”***

ÖVERLEVNAD MED OCH UTAN BEVACIZUMAB

	Kemoterapi (n = 225)	Kemoterapi + Avastin (n=227)
<b>Primärt effektmått överlevnad</b>		
Median (månader) <sup>1</sup>	12,9	16,8
Hazard ratio [95% KI]	0,74 [0,58, 0,94] (p-värde = 0,0132)	
<b>Sekundära effektmått Progressionsfri överlevnad (PFS)</b>		
Median PFS (månader) <sup>1</sup>	6,0	8,3
Hazard ratio [95% KI]	0,66 [0,54, 0,81] (p-värde < 0,0001)	
<b>Respons</b>		
Svarsfrekvens <sup>2</sup>	76 (33,8%)	103 (45,4%)
95% KI för svarsfrekvenser <sup>3</sup>	[27,6, 40,4]	[38,8, 52,1]
Skillnad i svarsfrekvenser	11,60	
95% KI för skillnad i svarsfrekvenser <sup>4</sup>	[2,4, 20,8]	
p-värde (Chi-två-test)	0,0117	

1 Kaplan-Meier beräkningar

2 Patienter med bästa svar av bekräftad komplett remission eller partiell remission

3 95% KI för ett stickprov, binomial, med Pearson-Clopper-metoden.

4 Ungefärlig 95% KI för skillnad av två frekvenser med hjälp av Hauck-Anderson-metoden

***”Vi botar inte patienterna med sjukdomen i de här stadierna. Men nu har patienterna en chans att leva längre utan signifikanta försämringar i livskvalitet Och det är det största framsteget som skett för den här patientgruppen på väldigt länge.”***

**STUDIENS TVÅ FRÅGESTÄLLNINGAR**

GOG-0240 designades för att svara på två frågeställningar; om topotekan är bättre än cisplatin och om bevacizumab kan förlänga överlevnaden. En interimsanalys som presenterades vid 2013 års SGO-möte kunde inte visa att topotekan ger en ökad överlevnad jämfört med cisplatin. Studien analyserades sedermera med avseende på bevacizumab, det vill säga kemoterapi jämfört med kemoterapi i kombination med bevacizumab följt av behandling med bevacizumab i monoterapi.

I februari 2014 presenterades resultaten kring överlevnad från studien i New England Journal of Medicine (370;8). De visade på en ökad överlevnad på 3,9 månader för patientgrup-

pen som behandlats med kemoterapi plus bevacizumab jämfört med gruppen som behandlats med enbart kemoterapi.

**PATIENTENS STATUS VID START AV BEHANDLING VIKTIG**

En mycket viktig aspekt som professor Tewari påpekar är att endast patienter med performance status 0-1 fick delta i studien. Av den anledningen arbetade inblandade centra hårt för att förbättra patienternas status innan de inkluderades i studierna. Många av de symtom som drabbar en patient med svår cervixcancer är inte relaterade till själva tumörsjukdomen. De går att påverka och ska åtgärdas innan själva cancerbehandlingen påbörjas, menar Tewari.

Eller som professorn själv uttrycker det:

”Först är du doktor – sen kan du vara onkolog. Om terapierna ska fungera måste vi ha funktionella patienter. Alltför ofta ger vi upp redan i inledningsskedet med den här typen av svårt sjuka patienter. Istället bör vi göra allt för att tidigt förbättra deras status.”

Professor Tewari var också noga med att understryka att patientgruppen är en mycket svårt sjuk grupp och att bot i dagsläget inte är en realistisk förväntan. Han berättade under föreläsningen att det i dagsläget finns 22 långtidsöverlevare bland de som ursprungligen inkluderades i studien, men tillade:

”Vi botar inte patienterna med sjukdomen i de här stadierna. Men nu har patienterna en chans att leva längre utan signifikanta försämringar i livskvalitet Och det är det största framsteget som skett för den här patientgruppen på väldigt länge.”

FREDRIK HULTGREN, MEDICINSK SKRIBENT

