

## CNS-TUMÖRER:

# Utvecklingen inom högmaligna gliom har tagit ett stort steg framåt och nu börjar det bli komplicerat

Vid årets ASCO-möte hölls den svenska flaggan högt och svenska planeringsgruppen för hjärntumörers randomiserade fas III studie om hur vi skall behandla äldre patienter med högmaligna gliom fick mycket uppmärksamhet. Detta, i kombination med uppfattningen att trenden med kvarstående satsningar på patienter med hjärntumörer fortsätter kan sammanfatta årets möte. Men innan vi går in i detalj på presenterade arbeten vid årets möte, låt oss göra en liten behandlingsodyssé.



**Michael Bergqvist**

Docent, överläkare, Akademiska sjukhuset i Uppsala. Medlem i ASCO international affairs committee.

Det är i dag möjligt att operera de flesta typer av hjärntumörer och avsikten med operationen är att säkerställa en histopatologisk diagnos, minska patientens symtom, möjliggöra postoperativ terapi samt förbättra överlevnaden. De patienter som efter operationen har ingen eller måttlig påverkan av allmäntillståndet och ringa neurologisk påverkan erbjuds extern strålbehandling, ofta i kombination med cytostatikabehandling samt efter avslutad kombinationsbehandling, sex månaders adjuvant cytostatikabehandling (för information om ytterligare onkologisk behandling av högmaligna gliom (*se faktaruta 1*) som utgör lokalt lokala riktlinjer vid Onkologikliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala.

### Ny tumörentitet

Kliniskt uppvisar patienter med högmaligna gliom ett stort spektrum både gällande progressionfri samt generell

överlevnad. I (#2019) som presenterades av Ong S et al., studerade författarna de radiologiska tumörentiteterna multifokala respektive multicentriska glioblastom (MF/MC). I denna studie jämförde man denna grupp (MF/MC) med unifokala glioblastom. Samtliga patienter som inkluderades i studien hade progredierat på initial terapi och i andra linjen, behandlats med bevacizumab. De radiologiska utvärderingarna baserades på MRT. Totalt inkluderades 171 patienter. Av dessa utgjorde 31 patienter (17,3%) MF/MC. Författarna visade att dessa patienter hade en försämrad överlevnad vid jämförelse med de patienter som hade unifokala lesioner. Den progressionsfria överlevnaden var 19 veckor (median) mot 24,4 veckor ( $p=0,0124$ ,  $HR=1.84$ ). Den generella överlevnaden var 31 veckor mot 45,9 veckor ( $p=0,0011$ ,  $HR=2,42$ ). Ingen skillnad i överlevnad eller progressionsfri

överlevnad förelåg mellan tumörentiteterna MF eller MC glioblastom. Författarna sammanfattar att de radiologiska tumörentiteterna MC/MF skall utgöra en separat grupp av patienter med sämre prognos och att de därför skall analyseras separat vid kliniska studier.

### Äldre

Vid årets möte presenterade den svenska planeringsgruppen en randomiserad fas III studie i vilken äldre patienter ( $\geq 60$ år), histologisk verifierat glioblastom och ett performance status 0–2, randomiserades till 2–60 Gy (cirka sex veckors behandling), hypofraktionering (3,4–34 Gy, cirka två veckors behandling) alternativt temozolomid (200 mg/m<sup>2</sup> dag 1–5, 28 dagars cykel). Studien som planerades och genomfördes av svenska planeringsgruppen för hjärntumörer hade även internationell medverkan och inkluderade totalt 342

## FÖRSTA LINJENS BEHANDLING

**Högmaligna gliom:****Grad III**

Strålbehandlingen bör initieras inom 2–3 veckor efter genomförd kirurgi.

**Anaplastiska astrocytom**, gott performance status samt god kognitiv förmåga rekommenderas extern strålbehandling, 2–60 Gy med daglig konkomitant Temodal 75 mg/m<sup>2</sup> (sju dagar i veckan, det vill säga cirka 42 behandlingsdagar).

Patienten skall erhålla behandling med Eusaprim forte, dosering 1 x 2 varje måndag samt torsdag för att motverka utvecklingen av pneumocystis carinii.

Ansvarig läkare på strålbehandlingsavdelningen skall skriva utvärderings-CT som skall genomföras inom två veckor efter avslutad konkomitant behandling och patienten skall inbokas inom fyra veckor (efter avslutad konkomitant behandling) till ett mottagningsåterbesök (CNS-teamet).

Ingen adjuvant cytostatikabehandling.

**Anaplastiska astrocytom** samt **glioblastom**, patient med förväntad kort överlevnad rekommenderas enbart extern strålbehandling, 3,4–34 Gy alt 4–24 Gy. Ingen adjuvant cytostatikabehandling.

**Anaplastiska oligodendrogliom**, gott performance status samt god kognitiv förmåga rekommenderas extern strålbehandling, 2–60 Gy. Ansvarig läkare på strålbehandlingsavdelningen skall skriva utvärderings-CT som skall genomföras inom två veckor efter avslutad strålbehandling och patienten skall inbokas inom fyra veckor (efter avslutad strålbehandling) till ett mottagningsåterbesök (CNS-teamet), för att initiera fyra cytostatikabehandlingscykler med PCV.

**Anaplastiska oligodendrogliom**, patient med förväntad kort överlevnad rekommenderas enbart extern strålbehandling, 3,4–34 Gy alt 4–24 Gy.

**Blandade astro-oligodendrogliom grad III**, gott performance status samt god kognitiv förmåga rekommenderas extern strålbehandling, 2–60 Gy. Ansvarig läkare på strålbehandlingsavdelningen skall skriva utvärderings-CT som skall genomföras inom två veckor efter avslutad strålbehandling och patienten skall inbokas inom fyra veckor (efter avslutad strålbehandling) till ett mottagningsåterbesök (CNS-teamet), för att initiera fyra cytostatikabehandlingscykler med PCV.

**Blandade astro-oligodendrogliom grad III**, patient med förväntad kort överlevnad rekommenderas enbart extern strålbehandling, 3,4–34 Gy alt 4–24 Gy. Ingen adjuvant cytostatikabehandling.

**Grad IV (glioblastom)**

**Glioblastom**, gott performance status samt god kognitiv förmåga rekommenderas extern strålbehandling, 2–60 Gy med daglig konkomitant Temodal 75 mg/m<sup>2</sup>. Patienten skall erhålla behandling med Eusaprim forte, dosering 1 x 2 varje måndag samt torsdag för att motverka utvecklingen av pneumocystis carinii.

Ansvarig läkare på strålbehandlingsavdelningen skall skriva utvärderings-CT som skall genomföras inom två veckor efter avslutad konkomitant behandling och patienten skall inbokas inom fyra veckor (efter avslutad konkomitant behandling) till ett mottagningsåterbesök (CNS-teamet) för att initiera sex kurer Temodal, 200 mg/m<sup>2</sup> med 28 dagars intervall.

**Glioblastom**, patient med förväntad kort överlevnad rekommenderas enbart extern strålbehandling, 3,4–34 Gy alt 4–24 Gy. Ingen adjuvant cytostatikabehandling.

## ANDRA LINJENS BEHANDLING

(Första linjens recidivbehandling)

**Generellt gäller för både lågmaligna samt högmaligna gliom**

- Överväg diskussion med neurokirurgisk specialist om möjlighet föreligger för reoperation.
- Om ej, överväg protonstrålbehandling alt gammaknivsbestrålning om tumörrecidivet har en total volym <10 cm<sup>3</sup>.

**Högmaligna gliom:**

Om patienten ej är kandidat för ovanstående behandlingar rekommenderas följande:

**Anaplastiska astrocytom/oligoastrocytom/progredierande oligodendrogliom samt glioblastom med gott AT samt god kognitiv förmåga****Patienter som behandlats med Temodal i första linjen och för vilka återfallet kommer > sex månader efter avslutad behandling:**

- Återinsätt Temodal (75 mg/m<sup>2</sup>) enligt dose dense förfarande, det vill säga behandling dag 1–21, 28 dagars cykel. Tillägg Eusaprim forte (1 tabl morgon samt kväll, två gånger per vecka).

**Patienter som behandlats med PCV i första linjen och för vilka återfallet kommer mer än 6 månader efter avslutad behandling:**

- Återinsätt PCV.

**Övriga recidiv (högmaligna gliom) enligt följande:**

- Överväg insättning av Avastin samt irinotekan kombination.

Observera att flera (små) studier antyder att patienter som behandlas med enzyminducerade antiepileptika har ökad clearance av irinotekan och dess aktiva metabolit SN-38 (Loghin ME et al Clin Cancer Res 2007, 13:7133-8 samt Gilbert MR et al Clin Cancer Res 2003;9:2940-9). I avsaknad av toxicitet kan därför doshöjning 50–100% övervägas till dessa patienter.

## FAKTARUTA 2 PUBLICERADE STUDIER GÄLLANDE BEVACIZUMAB SAMT HÖGMALIGNA GLIOM

Författare	Studiedesign	Antal patienter	Kategori 1	Kategori 2
Vredenburg J et al. J Clin Oncol 25:4722-4729, 2007	Progredierande högmaligna gliom	Arm A; 23 patienter Arm B; 12	Arm A; bevacizumab 10 mg/kg samt irinotekan varannan vecka Arm B; bevacizumab 15 mg/kg var 3:e vecka samt irinotekan dag 1, 8, 22, samt 29	Median PFS = 24 veckor Median överlevnad = 42 veckor
Friedman H. et al. J Clin Oncol 27:4733-4740, 2009	Progredierande högmaligna gliom	Arm A; 84 Arm B; 79	Arm A; bevacizumab 10 mg/kg Arm B; bevacizumab 10 mg/kg samt irinotekan 340 mg/m <sup>2</sup> eller 125 mg/m <sup>2</sup> varannan vecka	Arm A; PFS = 4,2 mån OS = 9,2 mån Arm B PFS = 5,6 mån OS = 8,7 mån
Kreisl T. et al J Clin Oncol 27:740-745.	Progredierande högmaligna gliom som initialt startade behandling med Bev men vid progress, startade tilläggs- behandling med irinotekan	48 patienter	Samtliga startade med bevacizu- mab 10 mg/kg varannan vecka Vid tumörprogress initierades kombinationsbehandling med irinotekan 340 mg/m <sup>2</sup> eller 125 mg/m <sup>2</sup> varannan vecka	Median PFS = 16 veckor Median överlevnad = 31 veckor Patienter som progredierade på bevacizumab, utvecklade inga objektiva radiologiska responser med tillägget irinotekan

1) Simpson JR, Horton J, Scott C, Curran WJ, Rubin P, Fischbach J, Isaacson S, Rotman M, Asbell SO, Nelson JS, et al.: Influence of location and extent of surgical resection on survival of patients with glioblastoma multiforme: Results of three consecutive radiation therapy oncology group (rtog) clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26:239-244.

### FIGUR 1 BACKGROUND

- Keime-Guibert et al, 2007<sup>1</sup>
- GBM 70 years or older
- 81 pts
- 50 Gy in 5,6 wks vs best supportive care
- OS: RT 7 months vs 4 months for best supportive care

<sup>1</sup>Keime-Guibert F, et al. *N Engl J Med*. 2007;356(15):1527-35

patienter. Medianåldern i samtliga tre behandlingsarmar var 70 år (för övrig beskrivning av demografiska data (se figur 1) (som utgörs av bild nr 6, föreläsning oral abstract session sat 3.00pm–6.00pm, #2002). Av de patienter som randomiserades till den långa strålbehandlingen genomförde 69% av patienterna behandlingen. Motsvarande siffra för den korta strålbehandlingen var 92%. Vid sjukdomsätterfall var 44% av inkluderade patienter ej möjliga att erbjuda ytterligare behandling på grund av försämrat allmäntillstånd. Överlevnadsdata påvisade en medianöverlevnad på åtta månader för de

patienter som randomiserades till behandling med temozolomid. Motsvarande siffra för de patienter som randomiserades till hypofraktioneringsarmen var 7,5 månader och för de som randomiserades till den långa strålbehandlingen (2–60 Gy) förelåg en medianöverlevnad på sex månader. I en statistisk analys av dessa subpopulationer (ej initialt planerad när studien designades) noterades en signifikant förbättrad överlevnad för temozolomidgruppen jämfört med 60 Gy-armens patienter (p=0,02). Vid analys av patienter äldre än 70 år visades att dessa patienter hade en medianöverlevnad av nio månader om de behandlades primärt med temozolomid medan motsvarande siffra för den korta strålbehandlingsarmen (3,4–34 Gy) var 7,1 månader och för den långa strålbehandlingen var överlevnaden 5,2 månader (se figur 2).

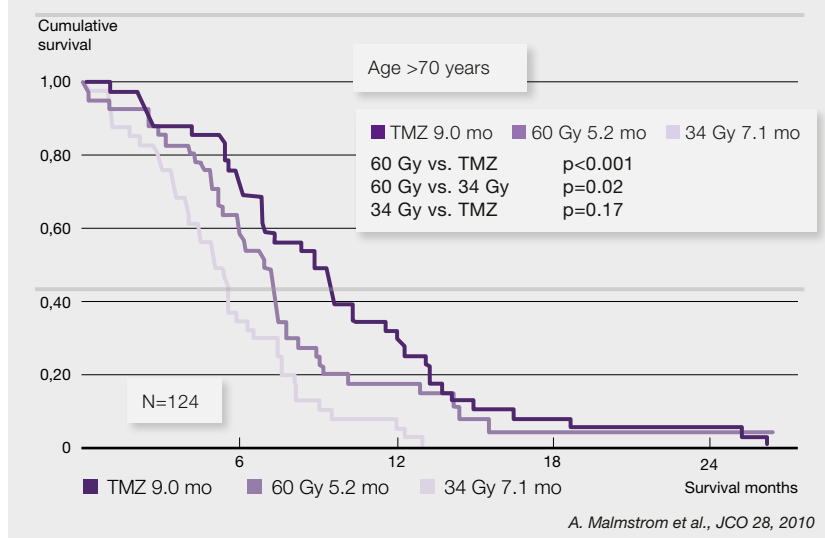
Wick och kolleger presenterade i (#2001) en randomiserad fas III studie i vilken patienter äldre än 65 år med både anaplastiska som grad 4 gliom randomiserades mellan en veckas behandling med temozolomid 100 mg/m<sup>2</sup> därefter en veckas behandlingsuppehåll alternativt extern strålbehandling, slutdos 54–60 Gy. Totalt inkluderades 377 patienter.

Medianålder i strålbehandlingsarmen var 71 år. Motsvarande siffra för för temozolomid-behandlingsarmen var 72 år. Medianöverlevnad i strålbehandlingsarmen var 293 dagar medan motsvarande siffra för temozolomid-behandlingsarm var 245 dagar. Författarna rapporterade dock att det förelåg en statistisk signifikant ökad risk för död hos de patienter som var inkluderade i temozolomid behandlingsarmen (HR=1,24 (95% CI:0,94–1,63)). Inga data gällande progressionsfri överlevnad presenterades och tyvärr så besvarade inte studien den ställda frågeställningen utan antalet frågor om behandlingsupplägg för denna patientkategori ökade snarare än minskade efter studiens presentation.

### Bevacizumab

Ett område som har varit under debatt senaste året är om tilläggsbehandling med bevacizumab skall erbjudas patienter med högmaligna gliom. Då Food and Drug Administration (FDA) i USA i maj 2009 godkände indikationen för denna patientgrupp så antogs det att även den europeiska motsvarigheten EMA (European Medicines Agency) skulle följa i samma fotspår. Beslutet den 19 nov 2009 blev dock att EMA

FIGUR 2 SURVIVAL 3 ARMS: PATIENTS 70+



avslag ansökan, baserat på att deras bedömning var att det behövs fler studier, främst randomiserade fas III studier. Dock påpekade EMA, att bevacizumab förefaller lovande för denna patientkategori, och detta i kombination med att bevacizumab redan har använts under ett antal år med kliniskt god effekt, har renderat i att det föreligger en viss konfusion inom Svensk neurokologi hur medicinen skall användas. Vid årets ASCO-möte presenterades ett antal uppdateringar av de initiala pilotstudierna (*se faktaruta 2*) och sammantaget styrker dessa, enligt under-tecknads personliga åsikt, att behandlingen med bevacizumab är till fördel för patienter med främst reciderande högmaligna gliom men som sagt, ni får själva avgöra efter nedanstående genomläsning om bevisbördan är tillräcklig. Vi börjar med en uppdatering av studierna:

Abstrakt #2045 utgjordes av en uppdatering av Vredenburgs studie (*se faktaruta 2*). I denna uppdatering så visade utvärderingen efter fyra år att 11% fortfarande var i livet samt att en patient fortfarande är tumörfri. Abstrakt #2008 som presenterades av Cloughesy T et al. utgjordes av uppdatering av en fas II studie publicerad 2009 (*se faktaruta 2*). Överlevnaden vid 30 månader för de patienter som randomiserades till bevacizumabarmen var 11% medan motsvarande siffror för kombinationsarmen var 16%. Toxiciteten skilde sig marginellt mellan grupperna. Hypertension utgjorde den dominerande toxicitet med

33% i bevacizumabarmen medan i kombinationsarmen (bevacizumab + irinotecan) utgjordes av 23%. En farhåga vid administration av bevacizumab är risken för gastrointestinal perforation. Detta förelåg i 2% hos kombinationsarmen medan motsvarande siffra var 0% för singeldrog behandlingsarmen. Långtidsuppföljningen påvisade ingen ny och oväntad toxicitet.

Ett inte ovanligt kliniskt problem gällande behandling av patienter med högmaligna gliom är att de från operation till start av extern strålbehandling alternativt under den konkomitanta externa strålbehandlingen hinner utveckla steroidrefraktära ödem. Detta kan resultera i att den initiala planerade behandlingen kan komma att avslutas på grund av svårigheter för patienten att medverka. Green och kolleger (#2059) utvärderade retrospektivt 12 patienter med Karnofsky <60 samt nedsatt neurologisk funktionsförmåga. De fann att tillägget med bevacizumab resulterade i att patienterna kunde fullfölja den planerade behandlingen. Studien var retrospektiv och antalet patienter begränsat men författarna konkluderade att initial behandling med bevacizumab inför start av kombinationsbehandling kan vara av intresse att studera hos denna patientgrupp med dålig prognos.

Patienter med högmaligna gliom har generellt ansetts vara högriskpatienter för att utveckla trombos. I den nya era med bevacizumabbehandling så har en del diskussioner förelagat om behandling med antikoagulantia samt samtidig

behandling med bevacizumab kan orsaka en ökad blödningsbenägenhet. Bartolomeo et al. presenterade i (#2043) en sammanställning av behandling med antikoagulantia samt samtidig behandling med bevacizumab. Det aktuella abstraktet utgjordes av en retrospektiv journalgenomgång av 282 patienter. Dessa patienterna hade samtliga behandlats med bevacizumab vid Dana-Farber Cancer Institute, Boston. Författarna identifierade 64 patienter som behandlades med antikoagulantia på grund av lungemboli eller ventrombos. I studien inkluderades både patienter som stod på Waran respektive annan antikoagulantia. Totalt drabbades 13 patienter (20,3%) av blödningar av vilka 7 (10,9%) var intrakraniella. Motsvarande siffra för de obehandlade patienterna (antikoagulantia) var i denna grupp 2 intrakraniella blödningar ( $p=0,025$ ). Författarna sammanfattar att antikoagulantia under pågående behandling med bevacizumab kan öka risken för blödningar men att kombinationsbehandlingen trots allt är relativt väl tolererad.

### Radiologi

Som titeln på reserapporten antyder så har behandlingen av patienter med högmaligna gliom blivit mer diversifierad samt behandlingsmöjligheterna har ökat enormt vid jämförelse med för fem år sedan. Nya mediciner resulterar i ny kunskap och utvärderingen av behandlingen med bevacizumab har radiologiskt orsakat en del huvudbry. Under 1990-talet ändrades MRT-kriterierna för utvärdering av hjärntumörer efter introduktionen av kortikosteroider och röster höjs nu för förnyade riktlinjer efter introduktionen av bevacizumab. Den radiologiska utvärderingen bygger på att tumören lyser upp när patienten får kontrast administrerat intravenöst. Anti-angiogenesbehandling resulterar i en direkt påverkan på kärlpermeabiliteten, vilket resulterar i minskad kontrastupptag i tumören. Detta i kombination med att det har biologiskt visats att angiogenesbehandling kan resultera i att tumören kan ändra progressionsbeteende från expansiv till invasiv progression skulle innebära att vi behöver uppdatera våra radiologiska kriterier för utvärdering. I poster 2024 presenterade Wu och kolleger en studie engagerandes 262 patienter i vilken författarna hade studerat diffusionssekvensen

DWI (diffusion weighted imaging) samt diffusionskoefficient ADC. Dessa parametrar korrelerades sedan till de kliniska effekt-måtten. Studien visade att patienter med en låg diffusionskoefficient ADC hade en statistiskt förbättrad överlevnad både gällande progressionsfri överlevnad (median 249 dagar vs 130 dagar,  $p=0,0024$ ) samt även gällande generell överlevnad (median 425 dagar vs 232 dagar,  $p<0,0001$ ). Författarna sammanfattade att bevacizumabinducerad ischemisk MRT-profil hade en bättre överlevnad än de som ej utvecklade denna MRT-profil.

Vid årets ASCO-möte presenterades Heidemans-Hazelaar och kolleger en utvärdering av vilken nytta som perfusions-MRT kan utgöra för att utvärdera om det föreligger progress eller pseudoprogres. Genom en definition av regionen av intresse (ROI) samt att fokusera på den region med det högsta relativa cerebrala blodflödet byggdes en kvot. Om denna kvot uppvisar ett värde av 2,12's ökning, kunde denna kvot prediktera sensitiviteten patienter med progressiv sjukdom i 88% av fallen och specificiteten utgjordes av 83%. Författarna sammanfattade att perfusions-MRT utgör en praktiskt samt säker metodik för att kunna identifiera patienter som progredierar respektive utvecklar pseudoprogres.

### Fokus på små tumörentiteter

Årets ASCO-möte presenterade två arbeten om två små tumörentiteter; subependymala jättesastrocytom hos patienter med tuberös skleros samt

primära medulloblastom hos vuxna. Dessa tumörentiteter är mycket ovanliga men för de enskilda patienterna, mycket svåra sjukdomar.

Tuberös skleros utgör ett autosomalt dominant nedärvt tillstånd. Ungefär en av 10 000 nyfödda beräknas ha svår tuberös skleros och två gener (TSC1 som kodar för ett äggviteämne kallat hamartin samt TSC2 kodar för ett äggviteämne kallat tuberin) anses ha del i sjukdomsutvecklingen. Kliniskt karakteriseras tuberös skleros av depigmenterade områden, hudförtjockning samt adenoma sebaceum (källa <http://www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser/tuberosskleros>).

Franz och kolleger (#2004) presenterade studien om subependymala jättesastrocytom. I den aktuella studien hade de inkluderat 28 patienter. Dessa patienter erbjöds behandling med everolimus. Dosen everolimus anpassades individuellt till varje patient med målet att få en terapeutisk koncentration av 5–15 ng/mL. Glädjande påvisades en kliniskt meningsfull reduktion av tumörerna och författarna rapporterade att 78% av inkluderade patienter uppnådde den prespecificerade  $\geq 30\%$  tumörreduktionen inom sex månader.

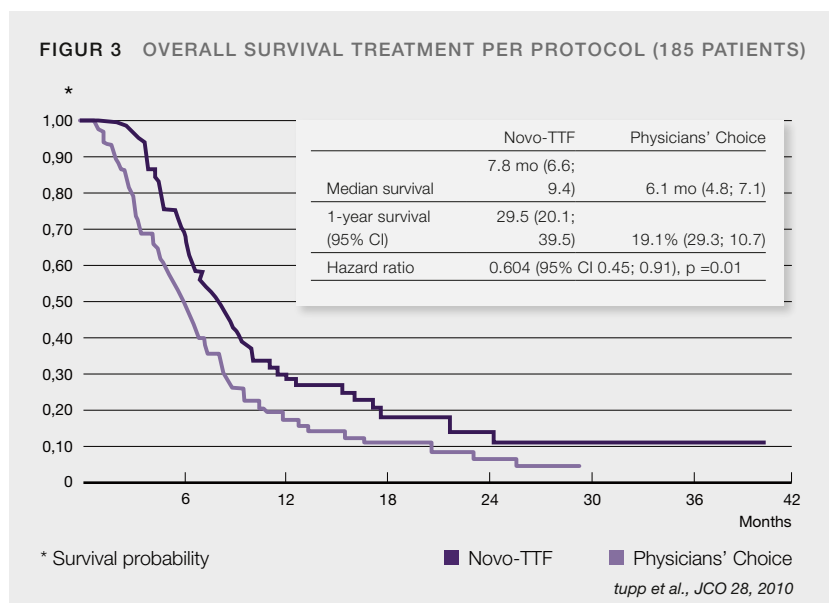
Brandes och kolleger (#2003) presenterade en prospektiv fas II studie i vilken 95 vuxna patienter ( $>18$  år) med medulloblastom inkluderades. Denna studie startade 1989 och stängdes 2009 vilket förklarar delvis hur pass ovanlig denna sjukdom är hos vuxna. Studien delade upp patienterna i två grupper; låg risk (=T1–T3a, M0 utan

postoperativ kvarvarande tumörmassa) samt hög risk (=T3b–T4 eller ej radikal opererade patienter). Patienterna med låg risk (30 st) behandlades med extern strålbehandling, 36 Gy mot spinalkanalen samt hjärnan följt av en boost, 18,8 Gy, mot tumörområdet. Patienterna som klassificerades som hög risk (65 patienter), behandlades med 2 cykler med cisplatin 25 mg/m<sup>2</sup> dag 1–4, etoposid 40 mg/m<sup>2</sup> dag 1–4 samt cyklofosfamid 1000 mg/m<sup>2</sup> dag 4, behandlingscykel 4 veckor följt av ovanstående externa strålbehandling och i de fall där det förelåg kvarvarande tumörmassa vid utvärdering, fortsatt cytostatikabehandling. Den progressionsfria överlevnaden vid fem respektive tio år för lågriskgruppen rapporterades vara 78% respektive 46%. Motsvarande siffror för högriskgruppen rapporterades till 50% respektive 36%. Överlevnad för lågriskgruppen var vid fem år 92% samt vid tio år, 65% medan överlevnaden för högriskgruppen vid fem år var 58% samt vid tio år, 45%. Toxiciteten beskrevs som modest med främst hematologisk toxicitet och denna var med dosjusteringar av cytostatikabehandlingen, lätt åtgärdad.

### Nya tekniker

Ett av de mer kontroversiella föredragen vid årets möte presenterades av professor Stupp (#2007). Denna studie utgjordes av en noninvasiv behandling, NovoTTF, vilket innebär att patienternas hår rakas av från huvudet och skalpelektroder fästes varefter alternerande elektriska fält appliceras (100 to 300 kHz). Patienterna bär denna "elektrod-mössa" på sitt huvud under 20 timmar per dag, sju dagar i veckan. Teorin bakom behandlingen är att den skall kunna interferera med och störa celledelningen.

Studien som utgjorde en randomiserad fas III studie baserades på denna behandling alternativt cytostatikabehandling enligt provares eget val. Antalet patienter som inkluderades var 237 patienter och de bägge studiearmarna var välbalanserade gällande demografiska data. Dr Stupp visade att objektiva responser förelåg hos 12% i NovoTTF-behandlingsarmen medan motsvarande siffra var 6% i cytostatikabehandlingsarmen. Studien visade även att tid till progression var i NovoTTF-armen 4,4 månader mot 2,3 månader för cyto-





statikabehandlingsarmen. Generell överlevnad var 7,8 månader mot 6,1 månader (HR 0,64,  $p = 0,01$ ) (se figur 3) och dr Stupp sammanfattade att enligt hans åsikt så utgör denna behandling en ny och intressant approach för patienter med högmaligna gliom.

### Framtida fas III studier?

När man besöker ASCO-mötet slås man av den enorma vilja som finns för att finna botemedel mot cancer samt den helhjärtade satsning som både enskilda prövare samt läkemedelsbolag genomför. Alla "stora" läkemedel har påbörjat sin "karriär" genom fas I-II studier och det stora antal med presentationer som föreligger gällande fas I samt fas II för patienter med CNS-tumörer indikerar att framtiden ser ljus ut. Att däremot försöka att sja om vilka läkemedel som kommer att ta sig till fas III studier och ut i klinisk praxis är dock svårt men vid årets möte så urskilde sig tre abstrakt som något mer framstående.

Dr Wen och kolleger (#2006) presenterade en fas II studie i vilken patienter med progredierande glioblastom kunde inkluderas. I studien testades XL 184 (en oral inhibitor av MET, VEGFR2 samt RET) och patienterna uppdelades i två grupper; de som tidigare behandlats med angiogeneshämmare respektive de som ej tidigare behandlats med angiogeneshämmare. Två doser av XL 184 undersöktes, 125 mg dagligen respektive 175 mg dagligen. Den vanligaste grad 3/4 toxiciteten var fatigue (23%) men man såg även att en del patienter utvecklade hypertension, proteinuri, hand-fot syndrom samt blödningar.

Vid interimanalys (samtliga 124 patienter) uppvisade patienterna i 175 mg behandlingsarmen en progressionsfri sjukdomsöverlevnad vid sex månader på 21%. De patienter som tidigare behandlats med angiogeneshämmande mediciner hade en något sämre radiologisk respons (= 8%) vid jämförelse med angiogenesnaiva patienter (= 21%). Motsvarande siffror för 125 mg behandlingsgruppen var för angiogenesnaiva patienter (= 32%). Författarna sammanfattade att det föreligger klinisk aktivitet både för gruppen som behandlades med 175 mg respektive gruppen som behandlades med 125 mg samt att patienter som tidigare behandlats med angiogeneshämmande medicinering, ej skall exkluderas från denna kombinationsbehandling

inkluderande inhibition av MET, VEGFR2 samt RET.

Sathornsumetee och kolleger presenterade i (#2055) en fas II studie i vilken patienter med progredierande högmaligna gliom behandlades med erlotinib 200 mg per dag (patienter som ej samtidigt stod på enzyminducerande anti-epileptika) medan de patienter som behandlades med enzyminducerande anti-epileptika erhöll en dos av erlotinib på 500 mg per dag. Samtliga patienter erhöll även bevacizumab 10 mg dag varannan vecka. Totalt inkluderades 56 patienter och progressionsfri överlevnad vid sex månader var för gruppen anaplastiska gliom 44% medan motsvarande siffra för glioblastomgruppen var 29%. 12 patienter (50%) i glioblastomgruppen erhöll minst partiell radiologisk respons medan motsvarande siffror för de anaplastiska gliomen var 31%. Toxiciteten inkluderade grad III hudutslag som 39% av patienterna uppvisade, övrig toxicitet inkluderade främst grad 1-2 mukositis, diarré samt fatigue. Enstaka fall av trombotiseringar, intestinal perforation samt nasal septum perforation rapporterades även men generellt ansåg författarna att kombinationsbehandlingen var väl tolererad. Däremot rekommenderade inte författarna ytterligare studier med denna kombination då tillägget med erlotinib ej resulterade i förbättrad överlevnad vid jämförelse med historiska kontroller.

Dr Omuro och kolleger presenterade en fas II studie i vilken patienter med nydiagnostiserade glioblastom samt en tumörvolym <60 cc inkluderades (#2036). I denna studie testades hypofraktionering, 6 Gy x 6 behandlingar mot kontrastupptagande tumör samt 6 Gy x 4 mot områden med upptag på FLAIR sekvenser. Dessutom gavs bevacizumab 10 mg/kg dag 1, 15 och daglig temozolomid 75 mg/m<sup>2</sup>. Under den adjuvanta behandlingsfasen gavs patienterna bevacizumab 10 mg/m<sup>2</sup> dag 1, 15 samt temozolomide 200 mg/m<sup>2</sup> dag 1-5, 28 dagars cykel, totalt sex cykler. Studien har hitintills inkluderat 30 patienter och toxicitetsdata som presenterades antyder att studieupplägget är vältolererat med dominerande grad 3/4 toxicitet i form av hematologiska parametrar. Sex månaders progressionsfri överlevnad var så pass hög som 87% och median progressionsfri sjukdomsöverlevnad 37 veckor. Författarna

rapporterar även att ingen av de hitintills inkluderade patienterna har uppvisat pseudoprogredion.

### Sammanfattning

Behandlingen av högmaligna gliom har de senaste åren tagit ett stort steg framåt. Från att ha varit en tumörentitet som har betraktats utan hopp har nu medvetenheten om effekterna av behandling ökat. Detta i kombination med bildandet av patientföreningar som för patienternas talan i massmedia samt att antalet kliniska studier förefaller öka från år till år gör att framtiden ser ljus ut. Det sammantagna intrycket från årets ASCO-möte är mycket positivt. Svenska planeringsgruppens studie fick mycket uppmärksamhet samt trenden kvarstår att satsningen på patienter med hjärntumörer fortsätter. Däremot är även årets ASCO-möte en väckarklocka för professionen i och med att behandlingarna (inkluderande de molekylärbiologiska behandlingsprinciperna) nu på allvar har gjort intåg i den vardagliga kliniska lunken, vilket renderar i att behandlingarna blir mer komplicerade och komplexa, interaktionerna mellan molekylärbiologiska preparat samt strålbehandling kommer att innebära en framtida utmaning. Behovet föreligger nu för profession att utbilda sig och göra sig redo för de kommande framtida behoven som våra patienter samt deras familjer kommer att ställa på oss.