

Lungehindekræft (malignt mesotheliom)

Onkologisk klinik, Rigshospitalet

Hvad er mesotheliom?

Mesotheliom er en kræftsygdom i lungehinden. Tilstanden er sjælden, idet under 100 nye tilfælde diagnosticeres i Danmark årligt. Ofte er patienten i meget høj alder eller har alvorlige fysiske problemer, hvorfor væsentligt færre kan tilbydes kemoterapi. Asbestudsættelse er den vigtigste årsag til mesotheliom, og ca. 2/3 af patienterne har været udsat for asbest, ofte 20-30 år før sygdommen bryder ud.

Hvordan behandles mesotheliom?

Nogle patienter kan opereres, og denne gruppe tilbydes kemoterapi + operation + strålebehandling. Gruppen af patienter, som kan opereres, tilbydes 3-6 serier kemoterapi inden operation. Ved denne gruppe af patienter har den samlede behandling et helbredende sigte. De fleste patienter med mesotheliom kan imidlertid ikke opereres og tilbydes vanligvis kemoterapi alene. Oftest gives 4-6 serier kemoterapi, såkaldt 1. linje behandling. Derefter overgår patienten i et kontrolforløb, og hvis/når der igen kommer aktivitet i kræftsygdommen, kan der igen gives kemoterapi, såkaldt 2. linje behandling. Hos denne gruppe af patienter er sigtet med behandlingen primært symptomlindring og levetidsforlængelse af kortere varende karakter.

Hvilke enkeltstoffer af kemoterapi er aktive ved mesotheliom?

Mesotheliom er moderat følsom for kemoterapi. Aktiviteten er nogenlunde på linie med store kræftsygdomme, som f.eks. ikkesmåcellet lungekræft og tyktarmskræft. Talrige enkeltstoffer af kemoterapi er undersøgt i såkaldte fase II-undersøgelser (dvs. ikkesammenlignende undersøgelser = ikkelodtrækningsforsøg = ikke-randomiserede undersøgelser). Nøje gennemgang af sådanne enkeltstofbehandlinger er f.eks. publiceret af Bergmanhs et al., Lung Cancer 2002, Steele and Klabatsa, Annals of Oncology 2005, og Sørensen JB, Clinical Respiratory Journal 2008. Behandlingseffekten måles ofte ved responsraten (RR). Ved respons forstås et svulstsvind på mindst 50%, og responsraten er dermed den frekvens af patienter, som har opnået et sådant svulstsvind. Aktive enkeltstoffer er f.eks. Vinorelbine (24% RR), Mitomycin (21% RR), Raltitrexed (21% RR), Cisplatin (17% RR), Alimta (=pemetrexed) (13% RR) og Carboplatin (11% RR). Metotrexat er også aktivt (37% RR), men anvendes i mindre grad på grund af behandlingens bivirkninger.

Man anvender ikke enkeltstofbehandling som 1. linje i dag, men giver kombinationsbehandling, typisk med to stoffer, hvoraf det ene er et platinstof.

Hvad med kombinationskemoterapi?

Talrige kombinationer med ovenstående enkeltstoffer samt mange andre stoffer er undersøgt i såkaldte fase II-undersøgelser (dvs. ikkesammenlignende undersøgelser = ikkelodtrækningsforsøg = ikke randomiserede undersøgelser). I tabellen nedenfor ses nogle af de mest aktive kombinationsbehandlinger, inklusive to randomiserede undersøgelser (lodtrækningsforsøg) af hhv. Vogelzang og van Meerbeek.

Table 1. Udvalgte kombinationskemoterapi regimer ved mesotheliom.

Forfatter, år	Regime	n	Resp. rate %	Median overlevelse (mdr.)	Tid til progression (mdr.)	1-års overlevelse (%)
Sørensen JB, 2008 *	CDDP + Vinorelbine	54	29.6	16.8	7.2	61
Van Meerbeek, 2005**	CDDP + Raltitrexed	126	24.0	11.4	5.3	46
Vogelzang, 2003**	CDDP + Alimta	226	41.3	12.1	5.7	51
Obasaju, 2007	CDDP + Alimta	728	20.5	10.8	NA	45
Santoro, 2007	CBDCA+Alimta	861	21.7	NA	NA	64
Ceresoli, 2006	CBDCA+Alimta	102	18.6	12.7	6.5	52
Andreopoulou, 2004	CDDP+MMC+VBL	150	15.3	7.0	NA	31
Byrne, 1999	CDDP + Gemcitabine	21	48.0	10.0	NA	NA
Van Haarst, 2002	CDDP + Gemcitabine	32	16.0	9.6	6.0	36
Favaretto, 2003	CBDCA + Gemcitabine	50	26.0	14.7	8.9	53
Berghmans, 2005	CDDP + Epirubicin	69	19.0	13.3	NA	50

Forkortelser: CDDP, cisplatin; CBDCA, carboplatin; MMC, mitomycin C; VBL, vinblastine; NA, ikke angivet

*:Data fra Rigshospitalet. **:Data fra randomiseret undersøgelse.

Det ses af ovenstående, at adskillige regimer kan give mediane (gennemsnitlige) overlevelser over 12 måneder, og responsrater over 20%, herunder både Cisplatin + Vinorelbine samt Cisplatin + Alimta. Det ses også, at den oprindeligt lovende aktivitet af Cisplatin + Alimta i Vogelzangs randomiserede undersøgelse (2003) var betydeligt lavere i en senere ikke randomiseret undersøgelse af Obasaju (2007) med mere end tre gange så mange patienter. På baggrund af

ovenstående data er det ikke muligt at udpege et enkelt 2-stofregime, som er andre 2-stofregimer klart overlegent.

Hvad med randomiserede undersøgelser?

Mesotheliom er en sjælden sygdom, og de få patienter gør det meget vanskeligt at gennemføre store randomiserede undersøgelser (lodtrækningsundersøgelser). Paradigmet i medicinsk videnskabsteori er, at det er gennem randomiserede undersøgelser at forskelle i f.eks. forskellige behandlings effektivitet kan påvises. I fravær af randomiserede undersøgelser er der mange ukendte faktorer, som kan påvirke en sammenligning, der derfor bliver upålidelig.

I nyere tid er der blot publiceret to randomiserede undersøgelser ved mesotheliom. Vogelzang et al., 2003, påviste, at Cisplatin + Alimta er bedre end Cisplatin alene. Van Meerbeck et al., 2005, påviste, at Cisplatin + Raltitrexed er bedre end Cisplatin alene. Dette tages som udtryk for at kombinationsbehandling er bedre end enkeltstofbehandling. Imidlertid anvendes Cisplatin alene ingen steder som behandling af mesotheliom udenfor protokollerede forskningsforsøg. Der findes ingen randomiserede undersøgelser, som sammenligner én kombinationsbehandling med en anden kombinationsbehandling. Man kan derfor ikke ud fra, den publicerede litteratur i dag afgør, hvad der er den bedste 1. linje behandling ved mesotheliom, men det kan konkluderes, at der findes adskillige aktive 2-stofskombinationer.

Hvad er en standardbehandling?

En standardbehandling er en behandling, som baseret på en faglig vurdering af alle tilgængelige videnskabelige data har en effekt og en toxicitet, som retfærdiggør behandling i rutinemæssigt regi, dvs. uden at behandlingen nødvendigvis indgår i en protokolleret undersøgelse (= forskningsprojekt). Ved nogle kræftsygdomme findes der én enkelt standardbehandling, mens der ved de fleste kræftsygdomme foreligger en række standardbehandlinger, hvoraf nogle kan være godkendte (indregistrerede) i den specifikke situation, og andre ikkegodkendte (indregistrerede) til denne indikation. Det, at et stof eller en kombination er godkendt (indregistreret) til en indikation, betyder ikke, at det dermed er en standard. Der er således behandlinger, som er godkendt til en specifik indikation, som på trods af dette ikke anvendes, idet der fagligt er enighed om, at det ikke er indiceret på baggrund af en for beskeden effekt eller på grund af for udtalte bivirkninger.

Hvad siger guidelines?

I **Danmark** var 1. linje behandlingen indtil juni 2007 på Rigshospitalet Vinorelbine + enten Cisplatin eller Carboplatin. Det samme var tilfældet i Århus og Aalborg, mens man i Odense anvendte

Carboplatin + Gemcitabin. Alimta blev brugt som 2. linje behandling ved senere genopblussen i kræftsygdommen. Rigshospitalet var den afdeling i Danmark, der først indførte Alimta som 2. linje behandling ved lungehindekræft. På daværende tidspunkt blev patienter fra de øvrige afdelinger i Danmark henvist til behandling med Alimta på Rigshospitalet, når sygdommen blussede op igen.

Der er flere videnskabelige selskaber, der udgiver kliniske anbefalinger til behandling. Anbefalingerne omkring kemoterapi til lungehindekræft er ikke entydige. Men den overordnede konklusion er, at der som 1. linje behandling bør anvendes en kombination af to forskellige stoffer.

I **Europa** er det førende videnskabelige selskab, hvad angår medicinsk onkologi, European Society for Medical Oncology (ESMO). I ESMO's kliniske anbefaling af behandling ved lungehindekræft publiceret i 2007 og 2008 er der ingen indikation af, at Cisplatin + Alimta er en standardbehandling, der er andre behandlinger overlegen (Annals of Oncology 2008). Bag konklusionerne står dr. Rolf Stahel, leder af lungeonkologisk klinik på University Hospital i Zürich i Schweiz. Han har den 25. juni 2008 over for Rigshospitalet bekræftet, at der ikke er noget videnskabeligt bevis for, at én specifik 2-stofs kombination er bedre end andre 2-stofs kombinationer.

I **England** udgives guidelines af NICE-institute (National Institute for Health and Clinical Excellence). I en rapport fra juli 2007 fremgår det, at der ikke findes en internationalt accepteret standard for kemoterapi ved lungehindekræft. Det fremføres endda specifikt frem til juli 2007, at Alimta ikke anbefales som standardbehandling udenfor rammerne af et forskningsprojekt. I den efterfølgende NICE-guideline udgivet i januar 2008 er den sidstnævnte bemærkning fjernet, og Alimta er angivet som en mulighed. Men det fremgår fortsat at: "There is no standard chemotherapy treatment for MPM" (paragraf 2.7).

I **Tyskland** er Dr. Ulrich Gatzemeier leder af lungeonkologisk afdeling på Grosshansdorf Hospital. Han har over for Rigshospitalet den 26. juni 2008 konkluderet, at der ingen basis er for at mene, at en behandling med Cisplatin og Alimta er bedre end andre af de anvendte 2-stofs kombinationer. Det er blot en mulighed for behandling blandt flere andre.

I **USA** driver sundhedsministeriet National Institute of Health, herunder National Cancer Institute (NCI). NCI har klinisk anbefalede behandlinger for lungehindekræft opdateret i juni 2007. Her er det ikke angivet, at Cisplatin + Alimta er bedre end andre kendte kombinationsbehandlinger. Det er

anført, at kombinationskemoterapi bør anvendes, uden at der er angivet én specifik kombination. Samtidig er det anført, at det er et område under klinisk evaluering.

Der er ingen publiceret viden om, at et behandlingskoncept med Cisplatin + Alimta som 1. linje behandling efterfulgt af et andet stof som 2. linje behandling skulle indebære nogle fordele i forhold til et behandlingskoncept med Cisplatin + f.eks. Vinorelbine eller et andet aktiv stof efterfulgt af Alimta som 2. linje behandling. Rigshospitalet har - sammen med norske kolleger - publiceret de første resultater (ikke-tilfældige) i litteraturen på sidstnævnte koncept med Alimta som 2. linje behandling med påvisning af positive resultater (Sørensen et al., Journal of Thoracic Oncology 2007).

Hvilke stoffer er godkendt til lungehindekræft?

Alimta blev godkendt i EU den 20. september 2004 til behandling af patienter med lungehindekræft, som ikke kan behandles kirurgisk, i kombination med Cisplatin. Alimta er det eneste lægemiddel, som specifikt er godkendt til denne indikation. Baseret på denne godkendelse har overlæge Jens Ersbøll fra Lægemiddelstyrelsen over for Rigshospitalet den 10. juli 2008 besvaret spørgsmålet om, hvorvidt en sådan myndighedsgodkendelse (en markedsføringstilladelse) forpligter danske og europæiske læger til samtidigt at indføre den godkendte behandling:

"En markedsføringstilladelse betyder i princippet kun, at et lægemiddel lever op til nogle nærmere definerede krav til kvalitet, sikkerhed og virkning, samt, at det såkaldte benefit/risk forhold er positivt. Hvorvidt lægemidlet herefter skal tages i brug, beror først og fremmest på, om de kliniske eksperter på området finder, at det pågældende lægemiddel frembyder en terapeutisk fordel i forhold til hidtil anerkendt behandling, men også om sygehusejere og centrale sundhedsmyndigheder vil anbefale den. I og med at læger i Danmark har fri ordinationsret, er der heller ingen forpligtelse til at tage et nyt markedsført lægemiddel i brug, hvis den pågældende læge ud fra sin ekspertviden anser, at en anden etableret behandling kan have ligeværdig terapeutisk effekt. *Det er derfor min opfattelse, at lægerne på onkologisk afdeling på Rigshospitalet kunne fortsætte med den kombinationskemoterapi, man allerede anvendte, idet der ikke var belæg for at antage at behandling med cisplatin + alimta ville være markant bedre. Den beslutning kan heller ikke kritiseres, når man læser de publicerede resultater af den anvendte behandling med cisplatin + vinorelbine (British Journal of Cancer 2008;99:44-50)*"

Brug af Alimta ved mesotheliom på Rigshospitalet

Alimta-behandling som 1. linje behandling, dvs. til tidligere ubehandlede mesotheliom-patienter, blev inddraget som **en del** af afdelingens standardbehandlingstilbud på Rigshospitalet pr. 14. juni 2007 baseret på en fornyet lægefaglig diskussion forårsaget af et specifikt patientønske. Det skal understreges, at denne beslutning blev taget **inden** sagen blev fremført i pressen.

Behandlingen gives på basis af den af Vogelzang publicerede fase III-undersøgelse som kombinationsbehandling i form af **Cisplatin + Alimta**. Behandlingen tilbydes til de patienter, som findes egnet til Cisplatin-baseret behandling, dvs. primært til patienter, hvor behandlingen har et helbredende sigte dvs. til operable patienter. Dog med den modifikation, at andre patienter med specifikt ønske om **Cisplatin + Alimta** også kan tilbydes denne behandling, hvis det i øvrigt findes fagligt indiceret.

Ved patienter, hvor behandlingen har et overvejende symptomlindrende og levetidsforlængende sigte, foretrækker vi at tilbyde patienterne en mindre bivirkningsfuld behandling, hvorfor behandlingen baseres på Carboplatin, fordi dette stof er mindre toksisk. Afdelingens Carboplatin-baserede behandling består af **Carboplatin + Vinorelbine** i eller udenfor protokol. Der er dog som anført også givet mulighed for at tilbyde disse patienter **Cisplatin + Alimta**, ifald patienten har ønske herom, og ifald det er fagligt indiceret.

Baggrunden for at vi til denne patientgruppe har anvendt **Carboplatin + Vinorelbine** og ikke **Carboplatin + Alimta** er, at vi i denne sammenhæng kun kan sammenligne fase II-data, og her er responsraten for Vinorelbine 24% og for Alimta 13%. Alimta kan således meget vel være mindre aktivt end Vinorelbine, og der er ingen foreliggende data, som tyder på, at det skulle være mere aktivt.

Ovenstående strategi er nøje efterlevet. Siden Alimta blev en del af standardbehandlingen 14. juni 2007, har alle syv patienter, hvor man stillede mod efterfølgende operation, fået Cisplatin og Alimta. Mens fire patienter, der ikke kunne opereres, har fået Carboplatin plus Alimta efter eget ønske.

Alimta-behandling som 2. linje behandling, dvs. i forlængelse af behandling med platinpræparat (Cisplatin eller Carboplatin) og Vinorelbine er foretaget på Rigshospitalet siden februar 2004. Rigshospitalet var således som anført den første afdeling i Danmark, som indførte Alimta i behandlingen af patienter med mesotheliom.

Information af patienter om kemoterapi for mesotheliom

Information af patienter med alvorlige kræftsygdomme er en kompliceret proces, som skal individualiseres i relation til patientens baggrund og ønsker. Informationernes detaljeringsgrad er derfor meget afhængig af patientens ønsker, og den endelige information udvikles baseret på informationsamtalens forløb.

Patienterne informeres generelt om, at der findes en række forskellige behandlingsmuligheder og herunder, hvad vi påtænker at tilbyde af behandling i den aktuelle situation. Ifald patienten ønsker yderligere information og yderligere detaljer gennemgås øvrige muligheder, hvilket afhængigt af patienten informationsbehov i yderste fald kan inddrage gennemgang af specifikke data fra forskellige undersøgelser. Hvis patienten ikke har et sådant behov, lægges der primært vægt på at gennemgå den behandlingsplan, vi umiddelbart lægger op til, med information om såvel behandlingens mulige effekt på kræftsygdommen som mulige bivirkninger og komplikationer.

Dette betyder, at vi - ved denne, som ved andre kræftsygdomme - ikke informerer alle patienter om alle de muligheder, der eksisterer. Det ville for mange patienter repræsentere en helt urimelig og - for mange patienter - en svært håndterbar overinformation.

Rigshospitalets indsats for udviklingen af behandling for mesotheliom

Overlæge, dr. med., Jens Benn Sørensen har siden 1992 været ansvarlig for behandlingen af mesotheliom på Onkologisk klinik på Rigshospitalet. Han er formand for den danske mesotheliom gruppe, repræsenterer Danmark i den skandinaviske mesotheliom gruppe og er også medlem af den globale mesotheliom gruppe – International Mesothelioma Interest group (IMIG). Overlæge Jens Benn Sørensen har således gennem en årrække været primus motor for udviklingen af behandlingen for mesotheliom i Danmark, og internationalt har Rigshospitalet et stort videnskabeligt netværk på dette område.

Onkologisk klinik har siden 2003 deltaget i udviklingen af en såkaldt trimodal behandling omfattende kemoterapi, operation og strålebehandling af gruppen af operable patienter. Indenfor gruppen af ikkeoperable patienter har Onkologisk Klinik i 2006 afsluttet opgørelsen af behandlingsresultaterne med Cisplatin + Vinorelbine. Data fra denne undersøgelse med Jens Benn Sørensen som 1. forfatter er optaget til publikation i British Journal of Cancer. Aktuelt er afdelingen ved at afslutte en fase II-undersøgelse af Carboplatin + Vinorelbine, og der vil i den nærmeste fremtid blive iværksat en randomiseret fase II-protokol med Carboplatin + Alimta med eller uden Caelyx samt protokol for Vinorelbine som 2. linje behandling.

Hvad angår fondsbevillinger til dette udviklingsområde, har overlæge Jens Benn Sørensen modtaget "forskningsgrants" på samlet kr. 90.000 fra et af de firmaer, som producerer Vinorelbine (Pierre Fabre). Disse økonomiske midler går til aflønning af projektsygeplejerske fra klinisk forskningsenhed, studentermedhjælp, afholdelse af projektmøder, oprettelse og vedligeholdelse samt indtastning i database, statistiske analyser, præsentation af data ved internationale møder, analyse af tumormarkører og andre associerede projekter. Der er ingen økonomisk gevinst for de involverede læger, og midlerne administreres af Rigshospitalets regnskabsafdeling, som sikrer behørig bilagskontrol.

23. september 2008

Hans von der Maase

Klinikchef, professor

Onkologisk Klinik, Rigshospitalet