Tyrosinkinasehemmer har effekt ved lungekreft

Måltrettet hemming av anaplastisk lymfomkinase har effekt hos over halvparten av lungekreftpasientene med mutasjon i dette enzymet.

Et fusjonsgen av anaplastisk lymfomkinase (*ALK*) og *ML4* påvises hos enkelte pasienter med ikke-småcellet lungekreft, hvorav mange ikke-røykere. Fusjonsgenet omgår normale reguleringsmekanismer og aktiverer en rekke signalveier knyttet til kreftutvikling. Crizotinib, en peroral småmolekylær *ALK*-hemmer, har vist interessante effekter i en ny fase 2-studie (1). Man valgte ut 82 pasienter med avansert *ALK*-positiv lungekreft. Etter en median behandlingsperiode på seks måneder var det hos én pasient komplett respons, hos 46 partiell respons og hos 27 stabil sykdom.

– Dette er en spennende fase 2-studie som har fått mye omtale, sier overlege Paal Fr. Brunsvig ved Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet. – Det er tidligere vist at 10–15 % av pasienter med ikke-småcellet lungekreft har *EGFR*-mutasjon og dermed

kan ha nytte av behandling med erlotinib og gefitinib.

Denne nye studien viser at ca. 5 % av dem med ikke-småcellet lungekreft har *ALK*-mutasjonen og kan ha nytte av crizotinib. Det synes ikke å være noen overlapping mellom *ALK*- og *EGFR*-mutasjonene. Til sammen har vi nå altså et tilbud om måltrettet behandling til ca. 20 % av pasientene med ikke-småcellet lungekreft. Dette viser at forskningen på lungekreft går fremover, selv om det er med forholdsvis små skritt, sier han.

– Det er viktig at pasienter som ikke har disse mutasjonene, ikke behandles med dette medikamentet. I tiden fremover vil det komme flere medikamenter hvor genotyping av svulstene styrer behandlingsvalget. Det pågår også en fase 3-studie med crizotinib for å se om de lovende resultatene kan bekreftes, sier Brunsvig.

Jon Amund Kyte

jon.amund.kyte@rr-research.no
Tidsskriftet

Litteratur

1. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 1693–703.

Immunstimulerende antistoff ved melanom

Antistoff mot CTLA-4 forsterker pasientens egen immunrespons mot malignt melanom og gir forlenget overlevelse.

Molekylet CTLA4 oppreguleres på overflaten av aktiverte T-celler og formidler signaler som fører til at disse blir inaktivert. Dette er en sentral beskyttelsesmekanisme mot autoimmunitet. Antistoffet ipilimumab blokker CTLA4 og forsterker dermed pågående immunresponser.

I en ny randomisert fase 3-studie med 676 pasienter med metastatisk malignt melanom ble ipilimumab og det immunstimulerende tumorpeptidet gp100 evaluert (1). De som fikk ipilimumab, hadde signifikant forlenget overlevelse sammenliknet med gp100-gruppen (median ti måneder versus 6,4 måneder). Kombinering av begge medikamenter ga ingen påvisbar tilleggsggevinst. Alvorlige autoimmune bivirkninger ble observert hos 10–15 % av dem som fikk ipilimumab, mot 3 % i gp100-gruppen.

– Ipilimumab er første behandling mot metastaserende malignt melanom som har vist overlevelsesgevinst, etter at det i over 30 år er utført utallige studier med en rekke medikamenter, sier overlege Marta Nyakas ved Utprøvningsenheten, Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet. – Medikamentet kan gi alvorlige autoimmune bivirkninger, blant annet kolitt, hypofysitt, hepatitt og dermatitt. Bivirkningene kan behandles med steroider, men kan være potensielt dødelige, og behandling bør startes raskt, sier hun.

– Ipilimumab er tilgjengelig etter individuell søknad ved enkelte sykehus i Norge. Midlet forventes godkjent i USA og Europa i løpet av 2011. Resultatene fra en randomisert fase 3-studie, der kombineringen dacarbazine og ipilimumab sammenliknes med dacarbazine som førstelinjebehandling for metastaserende melanom, forventes å foreligge om kort tid, sier Nyakas.

Jon Amund Kyte

jon.amund.kyte@rr-research.no
Tidsskriftet

Litteratur

1. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 711–23. Rettelse: *N Engl J Med* 2010; 363: 1290.

VERDENS HELSE

Flere malariadødsfall i India enn antatt

I en ny studie anslås det at antall malariadødsfall i India er over ti ganger høyere enn Verdens helseorganisasjons estimater. Forskerne bak undersøkelsen mener at WHO bør revurdere sine tall.

I en retrospektiv studie intervjuet feltarbeidere familiemedlemmer eller andre om 122 000 dødsfall i perioden 2001–03 i 6 671 randomiserte områder i India. Feltarbeiderne skrev ned opplysninger om dødsfallet og krysset av på spesifikke spørsmål angående feber. To leger gjennomgikk rapportene, uavhengig av hverandre, og evaluerte sannsynlig dødsårsak etter oppgitte retninglinjer.

Av 75 342 dødsfall der avdøde var i alderen 1 md.–70 år, ble 2 681 (3,6 %) vurdert å være forårsaket av malaria. Av alle oppgitte malariadødsfall skjedde 2 419 (90 %) på landsbygda og 2 311 (86 %) utenfor helseinstitusjon.

India er det mest folkerike landet i verden hvor malaria er endemisk, og ut ifra disse tal-

lene ble det estimert at det der forekommer rundt 205 000 malariadødsfall hvert år blant personer under 70 år (95 % KI: 125 000–277 000) – 55 000 småbarn, 30 000 i aldersgruppen 5–14 år og 120 000 i aldersgruppen 15–69 år. Dette gir en kumulativ risiko for død av malaria før fylte 70 år på 1,8 %.

Til tross for at det er heftet betydelig usikkerhet ved metoden med retrospektiv diagnostisering av uobserverte dødsfall, er selv den laveste konfidensintervallgrensen nesten ti ganger så høy som WHO's estimater på 15 000 dødsfall (5 000 i tidlig barnealder, 10 000 senere) på grunn av malaria i India årlig.

Forskerne bak undersøkelsen mener at organisasjonen bør revurdere sine estimater over malariadødsfall i India og estimatene for malariadødsfall hos voksne verden over.

Øyunn Holen

oeyhole@online.no
Medisinsk avdeling
Oslo universitetssykehus, Ullevål

Litteratur

1. Dhingra N, Jha P, Sharma VP et al. Adult and child malaria mortality in India: a nationally representative mortality survey. *Lancet* 2010; 376: 1768–74.