

Samsvarer dagens kunnskaps- og erfaringsgrunnlag med verdigrunnlaget for den helsepolitiske debatten kring kostbare kreftmedikament?

Individualisert behandling av metastatisk kreft

I vårt land har vi eit politisk verdigrunnlag for verke i helsetenesta som i seg sjølv er lite kontroversielt. Dette består mellom anna i at sjukdommens grad av alvor skal vege tungt ved prioritering av helsetenester, og at helsetiltak som blir sette inn skal ha dokumentert effekt og i rimeleg mon vere kostnadseffektive. På eit fagmøte om kreft og prioritering våren 2012 uttalte helsedirektøren at nye og kostbare kreftlegemiddel har beskjeden dokumentasjon av effekt og kostnader på representative pasientpopulasjonar (1).

Gjennom dei siste tiåra har systematiske forbetringar som omfattar multimodale behandlingsformer, i første rekke kirurgi og strålebehandling, ført til at vi som regel oppnår langtidskontroll ved lokalisert kreftsjukdom. Eitt døme er lokalavansert endetarmskreft. I internasjonale fagmiljø er det semje om at innføring av multidisiplinært basert behandling tilpassa den individuelle pasienten har gjeve betydeleg gevinst (2).

Ved disseminert kreftsjukdom er medikamentell tumorretta behandling viktigast. Molekylær karakterisering har vist at metastatiske svulstar er svært ulik sin primærtumor (som er biologisk heterogen), og at sjukdomsdisseminering oppstår frå spesifikke subklonar i primærtumor (3). Behandling av metastatisk kreft burde såleis retast mot molekylære mekanismar i dei metastatiske sjukdomsmanifestasjonane. Slik er ikkje klinisk praksis i dag idet behandlingsavgjerd nesten utan unntak bygger på karakteristika i primærtumor.

Eit nyoppretta nasjonalt initiativ, Norwegian Cancer Genomics Consortium, skildrar eit scenario for medikamentell kreftbehandling som er basert på den individuelle pasientens tumorbiologi definert ved svulstens genetiske konstitusjon. Utvikling av nye legemiddel retta mot sentrale molekylære signalvegar, og påvising av genmutasjonar for desse signalmolekyla med moderne DNA-sekvenseringsteknologi, legg grunnlag for slik behandling. Konsortiet omtaler dette som persontilpassa kreftmedisin, og skal no utføre kreftgenomsekvensering hos tusenvis av pasientar og relatere denne informasjonen til kliniske data om enkeltpasientanes sjukdomsutfall (4). Konsortiet har kompetanse innan teknologi og tolking av store datamengder. Det er ønskeleg at dei, utover å oppfylle ambisjonen om å karakterisere kreftgenomforandringar generelt, bidrar med denne kompetansen inn mot prospektive behandlingsstudiar med biologisk målretta medikament mot metastatisk kreftsjukdom. Slike studiar er allereie under oppstart ved fleire kreftsentra.

I kreftbehandling etterspør vi alltid evidens. Dei følgjande personlege synspunkta er empiriske, men baserte på ti års erfaring frå behandling av pasientar med lokalavansert eller metastatisk kolorektalkreft ved to av landets største kreftklinikkar.

Persontilpassa kreftbehandling har lang klinisk tradisjon. Alle pasientar skal kjenne seg trygge på at behandlinga er avstemt sjukdomsutbreiing, alder, komorbiditet og ikkje mindre viktig, egne preferansar. Og vi som arbeider i disiplinen, klinisk så vel som vitenskapleg, må vere bevisste korleis vi bruker omgrepet individualisert behandling når vi kommuniserer til helsepolitiske aktørar, slik at dei skal kunne gjere riktige overordna prioriteringar.

Metastatisk kreft er årsak til betydeleg morbiditet. Til dømes kan pasientar med metastatisk kolorektalkreft ha sjukdom disseminert til lever, lunger, peritoneum, og multiple lymfeknutestasjonar og skjelettlokalisasjonar. Med optimalisert (les individualisert) kombinasjon av palliativ medikamentell behandling og stråleterapi kan «gjennom-

snittspasienten» likevel leve i fleire år. Som kreftspesialist i møte med hundrevis av menneske med denne diagnosen har det ofte slått meg at pasientane kan vere relativt funksjonsfriske så lenge sjukdomsmanifestasjonane blir haldne i sjakk. Men når den metastatiske sjukdommen til sist blir terapieresistent, progredierer den raskt både symptomatisk og klinisk, og pasienten dør etter kort tid. Med bakgrunn i slik erfaring vil eg påstå at viktigaste effektparameter ved behandling av metastatisk kreft er symptomkontroll. Men dette er vanskeleg å målsette objektivt i mangel på robust og validert verkty. Progredieringsfri overleving er ofte primært endepunkt i behandlingsstudiar ved metastatisk sjukdom. For at ny terapi skal bli godkjend i bruk, er dokumentert effekt målt ved objektive responsparametrar, inkludert totaloverleving, i regelen etterspurt. Kunne symptomkontroll utviklast som eit betre eigna grunnlag for slike avgjerd?

For utprøving av biologisk målretta legemiddel ved metastatisk kreft må vi etablere nye typar studiedesign. Behandlingsstudiar med randomiserte pasientgrupper og totaloverleving som hardt endepunkt er ueigna til å skaffe forskingsbasert kunnskapsgrunnlag for relevant effekt og kostnader. I ein slik tradisjonell studiedesign vil behandlingsrespons hos enkeltpasientar med samanfall mellom ein bestemt biomarkør og tilhørende biologisk målretta medikament «drukne» blant manglande effektutfall hos pasientar kor slik korrelasjon ikkje finst. Ein alternativ strategi er den såkalla n-of-1 studiedesignen (5), kor eit objektivt kriterium (i dette tilfellet den metastatiske svulstens molekylære profil) først blir bestemt hos kvar enkelt studiepasient og som dernest er sin eigen kontroll for behandlingsprinsippet (det biologisk målretta medikamentet) som skal testast.

Slik strategi vil kunne møte både verdigrunnlaget og helsebyråkratiets krav om dokumentasjon av behandlingseffekt og -kostnader i representative pasientpopulasjonar (som slett ikkje vil omfatte alle pasientar med metastatisk sjukdom). Dersom kunnskap generert gjennom innovativ studiedesign og alternative endepunkt blir akseptert, kan kostnadseffektiv, biologisk målretta behandling ved metastatisk kreft finne sin likeverdige plass blant andre behandlingsformer.

Anne Hansen Ree
a.h.ree@medisin.uio.no

Anne Hansen Ree (f. 1964) er professor i onkologi ved Universitetet i Oslo og overlege ved Kreftavdelingen, Akershus universitetssykehus. Ho har gjennom ei rekke år drive eit multidisiplinært forskingsprogram innan funksjonelle biomarkørar og studiedesign for biologisk målretta kreftbehandling, og har med bakgrunn i dette fleire verv innan europeiske fagfora. Forfattar har fyllt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgjande interessekonflikar: Ho har motteke honorar for kongressdeltaking frå Novartis Norge og Amgen Norge.

Litteratur

1. Institutt for medisinsk informatikk, Oslo universitetssykehus. Mediasite Catalog. webtv.oncolex.no/Mediasite/Catalog/catalogs/default [30.9.2012].
2. Weber GF, Rosenberg R, Murphy JE et al. Multimodal treatment strategies for locally advanced rectal cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2012; 12: 481–94.
3. Marusyk A, Almendro V, Polyak K. Intra-tumour heterogeneity: a looking glass for cancer? *Nat Rev Cancer* 2012; 12: 323–34.
4. Norwegian Cancer Genomics Consortium. <http://cancer-genomics.no/> [30.9.2012].
5. Lillie EO, Patay B, Diamant J et al. The n-of-1 clinical trial: the ultimate strategy for individualizing medicine? *Per Med* 2011; 8: 161–73.

 Engelsk oversettelse på www.tidsskriftet.no