

Farmakologisk behandling av maligna tumörer

Johan Hansson, Radiumhemmet,
Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Inledning

Ett stort antal patienter får farmakologisk behandling mot maligna tumörsjukdomar. Med ökat antal behandlingsalternativ söker patienter ofta för problem i samband med behandlingen. Symtomen kan härröra från den tumörspecifika behandlingen men också bero på sjukdomen eller den psykiska påfrestningen av att vara sjuk och behöva genomgå behandling. Medicinsk tumörbehandling ges med olika typer av läkemedel:

- cytostatika
- endokrina läkemedel
- cytokiner
- monoklonala antikroppar
- kinasinhibitorer och övriga läkemedel.

I kapitlet berörs allmänna aspekter samt biverkningar och andra vanliga problem vid behandling med sådana läkemedel.

Cytostatikabehandling

Cytostatikabehandling syftar till att döda tumörceller. Det är oundvikligt att en behandling med god effekt på tumörer också leder till påtagliga skadliga effekter på normala vävnader. Cytostatikabehandling är därför ofta förknippad med besvärande biverkningar. Normala vävnader med snabb celledelning är ofta de som är mest känsliga för cytostatika, således är biverkningar från t ex benmärg och slemhinnor vanliga.

#1;Effekter av läkemedel vid olika tumörsjukdomar

Kurativ behandling vid

- akut leukemi, framför allt hos barn
- koriocarcinom
- högmaligna lymfom
- testiscancer
- Wilms tumör.

Palliativ behandling och/eller förlängd överlevnad vid

- bröstcancer
- kolorektal cancer
- kronisk leukemi och lågmaligna lymfom
- malignt melanom
- myelom
- ovarialcancer
- njurcancer
- sarkom
- småcellig och icke-småcellig lungcancer
- urinblåsecancer
- uteruscancer.

Cytostatika har mindre effekt vid

- GI-cancer, förutom kolorektal cancer
- malignt gliom
- prostatacancer.

Cytostatikabehandling ges till patienter med cancerdiagnos i följande tre syften:

- bot (kurativ behandling)
- förlängd överlevnad
- symtomlindring (palliativ behandling).

Se också Faktaruta 1.

De vanligaste cancerformerna är mindre känsliga för kemoterapi än några av de mer ovanliga.

Cytostatika ges som enda behandling vid vissa sjukdomar, som adjuvant behandling efter kirurgi eller som neoadjuvant behandling före kirurgi eller strålbehandling.

Högdosbehandling med cytostatika används framför allt vid hematologiska tumörsjukdomar och ger ofta mycket kraftig benmärgsdepression, varför denna behandling måste kombineras med någon form av hematopoetiskt understöd. Detta sker ofta i form av transplantation av benmärg eller perifera hematopoetiska stamceller och användande av kolonistimulerande faktorer. Se vidare om stamcellstransplantation i kapitlet Hematologiska maligniteter, s 570.

Vid vissa tumörformer kan höga doser av cytostatika ges lokoregionalt, t ex genom instillation i urinblåsa, bukhåla eller lung-säck. Man kan också ge intraarteriella injektioner vid tumörer i levern eller CNS samt regional perfusionsbehandling vid melanom och sarkom på extremiteterna.

Det är vanligast att patienterna får en kombination av olika cytostatika som intravenös injektion eller infusion i en eller flera dagar, med vissa intervall. Patienterna är olika känsliga för dessa preparat. Vissa tolererar behandlingen mycket väl, medan man i andra fall måste minska doserna eller avbryta behandlingen pga svåra besvär. Mest känsliga är vanligtvis äldre patienter och patienter med nedsatt nutritionsstatus. Det går inte att säkert förutsäga vilka patienter som får besvärliga biverkningar.

Allvarliga biverkningar kan lättare accepteras vid kurativ än vid palliativ behandling. Adjuvant terapi är ett specialfall av kurativt syftande behandling, där uttalade, övergående biverkningar kan accepteras, men avvägningen är svår eftersom en positiv behandlingseffekt på sjukdomen oftast inte kan noteras av patienten. Ofta har bara en liten andel av patienterna nytta av behandlingen.

Patienter som ges palliativ cytostatika-behandling kommer att få denna under en stor del av sin återstående livstid i syfte att ge symtomlindring, förbättrad livskvalitet och i bästa fall förlängd överlevnad. Patienterna ska normalt inte uppleva behandling-

en som värre än sjukdomen. Samarbete mellan primärvårdsläkare och patientansvarig läkare på sjukhus är här extra viktigt.

Cytostatika kan indelas efter verkningsmekanism i följande grupper: alkyliserande medel och platinaföreningar, topoisomeras-hämmare, antimetaboliter, mitoshämmare och övriga (se Tabell 1, s 545). De olika cytostatikagrupperna har delvis olika biverkningsspektra, se Tabell 2, s 552.

Endokrin behandling

Vissa tumörsjukdomar, i första hand bröst- och prostatacancer, är ofta hormonkänsliga och kan behandlas med läkemedel med endokrina effekter. I båda fallen används läkemedel för att påverka effekterna av hormoner på hormonberoende tumörceller – östrogen vid bröstcancer och androgener vid prostatacancer.

Endokrin terapi vid bröstcancer

För en mer utförlig beskrivning av den medicinska behandlingen av bröstcancer hänvisas till kapitlet Sjukdomar i bröstkörteln, avsnittet Behandling under Maligna bröst-tumörer, s 574.

Följande grupper av läkemedel används:

- gonadotropinfrisättande hormonanaloger
- aromatasinhibitorer
- antiöstrogener
- gestagener.

Gonadotropinfrisättande hormonanaloger

Gonadotropinfrisättande hormon produceras i hypotalamus och stimulerar frisättningen av gonadotropinerna luteiniserande hormon (LH) respektive follikelstimulerande hormon (FSH). LH och FSH stimulerar i sin tur bildningen av östrogen och progesteron från ovarierna respektive testosteron från testiklarna (se nedan angående dessa läkemedel vid prostatacancer).

Analoger till gonadotropinfrisättande hormon leder till en kronisk stimulering av hypofysen med initialt övergående stegring (flare) av LH- och FSH-nivåerna, vilket inom 4 veckor följs av sänkta nivåer. Detta innebär således en reversibel kemisk kastration.

Tabell 1. Indelning av klassiska cancerläkemedel efter verkningsmekanism

Grupp	Substans och inom parentes exempel på preparatnamn
Alkylerande medel och platinaföreningar	
Kväsesenapsgasanaloger	Cyklofosamid (Sendoxan) Klorambucil (Leukeran) Melfalan (Alkeran) Ifosfamid (Holoxan)
Alkylsulfonater	Busulfan (Busilvex, Myleran)
Platinaföreningar	Cisplatin (Cisplatin) Karboplatin (Carboplatin) Oxaliplatin (Eloxatin, Oxaliplatin)
Nitrosureaföreningar	Lomustin (= CCNU) (Lomustine Medac)
Monofunktionella alkylerande medel	Dakarbazin (Dacarbazine) Temozolomid (Temodal, Temomedac, Temozolomid)
Topoisomerashämmare	
Topoisomeras I-hämmare	Topotekan (Hycamtin) Irinotekan (Irinotecan)
Topoisomeras II-hämmare	
– Antracykliner och närbesläktade medel	Doxorubicin (Caelyx, Doxorubicin, Myocet) Daunorubicin (Cerubidin) Epirubicin (Epirubicin, Farmorubicin) Idarubicin (Zavedos) Mitoxantron (Mitoxantron, Novantrone)
– Epipodofyllotoxiner	Etoposid (Eposin, Etopofos, Etoposid, Vepesid)
Antimetaboliter	
Folsyraanaloger	Metotrexat (Methotrexate) Pemetrexed (Alimta)
Purinanaloger	Merkaptopurin (Puri-nethol) Tioguanin (Lanvis) Kladribin (Leustatin, Litak) Nelarabin (Atriance) Fludarabin (Fludara) Klofarabin (Evoltra)
Pyrimidinanaloger	Azacitidin (Vidaza) Cytarabin (Arabine, Cytarabine, DepoCyte) Fluorouracil (Fluorouracil, Flurablastin) Tegafur (Teysono) Gemcitabin (Gemzar, Gemcitabin) Capecitabin (Xeloda)
Mitoshämmare	
Vincaalkaloider	Vinblastin (Velbe) Vinkristin (Oncovin, Vincristine) Vindesin (Eldisine) Vinflunin (Javlor) Vinorelbin (Navelbine, Navirel, Vinorelbin)
Taxaner	Paklitaxel (Paclitaxel) Docetaxel (Docetaxel, Taxotere)
Övriga cytostatika/cytotoxiska medel	
Antibiotika	Bleomycin (Bleomycin) Mitomycin (Mitomycin)
Alkaloider	Trabectedin (Yondelis)

Vid behandling av bröstcancer hos pre- eller perimenopausala kvinnor används ibland goserelin som administreras genom injek-

tion av ett depåimplantat subkutant var 4:e vecka.

De vanligaste biverkningarna uppkommer till följd av en kemiskt inducerad menopaus: blodvallningar, svettningar, minskad libido, torra slemhinnor i vagina samt förändringar i stämningsläge, inklusive depression. Dessa förändringar är reversibla vid avslutande av behandlingen.

Aromatasinhibitorer

Aromatasinhibitorer används för att hämma kvarvarande östrogensyntes hos postmenopausala kvinnor med bröstcancer. Aromatas är det hastighetsbegränsande enzymet i omvandlingen av androgener, som bildas i binjurar och ovarier, till östrogen. Genom aromatashämning kan således denna kvarstående östrogenproduktion hos postmenopausala kvinnor stoppas.

Två typer av aromatashämmare finns – reversibla, respektive irreversibla, av vilka de senare permanent inaktiverar aromatasenzymet. Anastrozol och letrozol är reversibla hämmare, medan det nyare preparatet exemestan är en irreversibel aromatashämmare. Se även kapitlet Sjukdomar i bröstkörteln, avsnittet Endokrin terapi, s 575.

De vanligaste biverkningarna kan kopplas till minskningen av östrogennivåer och utgörs av blodvallningar, svettningar, glesare hårväxt och vaginal torrhet. Dessutom förekommer ofta trötthet och huvudvärk.

Antiöstrogener

Antiöstrogener är de mest använda endokrint verkande läkemedlen vid bröstcancer. De har en betydande plats både vid adjuvant och palliativ behandling av metastaserande sjukdom och dessutom vid prevention hos högriskgrupper för bröstcancer. Det dominerande preparatet i denna grupp är tamoxifen som liksom toremifen är en antiöstrogen med delvis östrogena effekter. Det nyare preparatet fulvestrant, som ges i form av depåinjektioner, är däremot en ren östrogenreceptorantagonist utan östrogenliknande effekter. Antiöstrogener med östrogen effekt, men inte de rena antagonister, leder till endometriehyperplasi och en viss ökad risk för endometriecancer hos postmenopausala kvinnor. Det finns däremot inga belägg för ökad risk för endometriecancer hos premenopausala kvinnor.

Övriga biverkningar utgörs av symtom på blockering av östrogeneffekter, såsom blodvallningar och svettningar vilka dock minskar efter hand vid fortsatt terapi. En ökad frekvens av venösa tromboser och lungembolier har rapporterats. Huvudvärk, yrsel och illamående är andra relativt vanliga biverkningar.

Gestagener

Gestagener, progesteronpreparat, kan ha effekt mot bröstcancer, även om verkningsmekanismen ännu är osäker. Det är möjligt att effekten sammanhänger med en nedreglering av östrogensyntesen till följd av hämning av gonadotropinfrisättning, via effekter på hypotalamus-hypofys. De preparat som är aktuella är megestrol och medroxi-progesteron.

Den viktigaste biverkningen är viktuppgång, kopplad till vätskeretention. Illamående och kräkningar förekommer, liksom en ökad risk för tromboembolism.

Endokrin terapi vid prostatacancer

För en mer utförlig beskrivning av den medicinska behandlingen av prostatacancer se kapitlet Sjukdomar i manliga genitalia, avsnittet Prostatacancer, s 479.

Följande grupper av läkemedel används:

- östrogener
- gonadotropinfrisättande hormonanaloger
- gonadotropinfrisättande hormonantagonister
- antiandrogener.

Behandling med östrogener vid avancerad prostatacancer var tidigare vanlig, men används nu allt mindre pga allvarliga biverkningar. Blockad av androgener med gonadotropinfrisättande hormonanaloger har blivit vanligt. Ett alternativ till detta är behandling med antiandrogener.

Östrogener

Polyestradiolfosfat är ett långtidsverkande östrogenpreparat i polymerform som injiceras var 4:e vecka.

En vanlig och besvärande biverkning är gynekomasti som kan förebyggas genom strålbehandling mot bröstkörtlarna. Impotens, minskad libido och testikelatrofi är

vanligt. En ökad risk för tromboembolism föreligger.

Gonadotropinfrisättande hormonanaloger

Gonadotropinfrisättande hormonanaloger minskar frisättningen av androgener från testiklarna enligt den verkningsmekanism som beskrivits ovan. Vid behandling av prostatacancer används läkemedlen buserelin, leuprorelin och triptorelin.

Behandling med dessa medel leder inledningsvis till en övergående ökning av testosteronnivåerna i blodet (flare), vilket kan leda till en tillfällig aktivering av tumörsjukdomen med risk för förvärrade smärtor från skelettmetastaser och tillkomst av neurologiska kompressionssymtom. Dessa reaktioner kan till stor del undvikas om behandlingen kombineras med ett antiandrogent preparat (se nedan) i den initiala fasen av terapin. Andra vanliga biverkningar kan härledas till nedsatta testosteronnivåer, såsom värmevallningar, nedsatt libido, impotens och testikelatrofi.

Gonadotropinfrisättande hormonantagonister

Ett läkemedel av denna typ, degarelix (FIRMAGON), används för behandling av avancerad hormonberoende prostatacancer. Degarelix verkar genom en hämning av testosteronnivåerna, som inträder snabbt efter insättandet av läkemedlet.

Degarelix ges som subkutana injektioner med en initial dos och därefter lägre månatliga underhållsdoser. Biverkningarna kan hänföras huvudsakligen till nedsatta testosteronnivåer: värmevallningar, trötthet, gynekomasti, erektil dysfunktion och nedsatt libido.

Antiandrogener

Antiandrogener verkar genom att blockera androgenreceptorer i tumörcellerna och på så sätt förhindra androgen stimulering. Denna grupp inkluderar preparaten flutamid och bicalutamid.

De vanligaste biverkningarna är gynekomasti samt allmänna effekter av androgen hämning som impotens och nedsatt libido. Levertoxicitet med stegrade aminotransferasnivåer och, i sällsynta fall, kolestatisk

hepatit kan förekomma framför allt vid behandling med flutamid.

Abirateron är ett nytt peroralt läkemedel vid metastaserande prostatacancer som är kastrationsresistent, dvs inte svarar på andra antiandrogena behandlingar. Behandling med abirateron har lett till förbättrad överlevnad hos denna grupp patienter. Läkemedlet verkar genom att blockera ett nyckelenzym (CYP17A1) i syntesen av androgener och minskar därigenom testosteronnivåerna i blodet.

Abirateron kan leda till bl a hypertoni och vätskeretention pga ökade nivåer av mineralokortikoider och bör därför ges tillsammans med en låg dos prednisolon för att minska ACTH-frisättningen.

Cytokinbehandling

Cytokiner är proteiner som interagerar med specifika receptorer i cellmembranen och därigenom orsakar intracellulära signaler, som bl a reglerar uttrycket av gener som styr celltillväxt och cellöverlevnad. Vid tumörbehandling är sannolikt en av cytokinernas huvudeffekter att aktivera immunförsvarets celler mot tumören.

Samtliga cytokiner som idag är godkända för generell behandling av tumörsjukdomar tillhör gruppen alfa-interferoner. Interferonerna finns både i naturlig form för dagliga injektioner och som pegylerade preparat med förlängd halveringstid, som därför bara behöver injiceras 1 gång/vecka. Dessa preparat inkluderar rekombinant interferon alfa-2a (Roferon-A, pegylerat: Pegasys), rekombinant interferon alfa-2b (IntronA, pegylerat: PegIntron) samt naturligt interferon alfa (Multiferon). Dessa preparat används vid behandling av leukemier (hårcellsleukemi, kronisk myeloid leukemi), underhållsbehandling av myelom och behandling av carcinoïdtumörer och njurcancer. Preparaten är även godkända för adjuvant behandling av melanom, trots att resultaten avseende total överlevnad varit svårtolkade.

Biverkningar

Då interferoner är proteiner som utsöndras i blodet vid virusinfektioner är det inte förvånande att influensaliknande symtom med feber, trötthet, muskelvärk och sjukdoms-

känsla är vanliga, akuta biverkningar vid interferonbehandling. Dessa kan lindras med hjälp av paracetamol och brukar delvis avklinga vid fortsatt behandling. Andra allvarliga biverkningar är psykiska störningar, framför allt i form av depression, som kan leda till suicidförsök. Vid höga doser är levertoxicitet med stegrade leverenzymmer vanligt. Autoimmuna reaktioner, inklusive hypotyreo, är andra vanliga biverkningar.

Monoklonala antikroppar

Antikroppar är stora proteiner som bildas av B-lymfocyter och de är viktiga komponenter i kroppens immunförsvar. Antikroppar har förmåga att identifiera och binda specifikt till främmande ämnen, så kallade antigener, och därmed initiera olika typer av immunreaktioner som kan eliminera organismer som är bärare av dessa antigener, till exempel bakterier och virus. Man försöker utnyttja samma typ av immunreaktioner genom att använda antikroppar som känner igen antigen på tumörceller. Man har sedan länge haft tekniker att isolera så kallade monoklonala antikroppar, som igenkänner humana antigen, genom att isolera individuella B-lymfocytkloner från möss immuniserade med ett specifikt antigen. En stor nackdel med att använda monoklonala musantikroppar är att dessa snabbt elimineras av patienternas immunförsvar och därför har en kort halveringstid och bristfällig effekt.

På senare tid har man med genteknik kunnat framställa antikroppar där minst hälften av molekylerna består av humana proteinsekvenser och endast en mindre del innehåller de strukturer som känns igen som ett antigen av musursprung. Exempel på detta är så kallade chimära antikroppar där ca 60% av proteinsekvensen är human. Det finns även humaniserade antikroppar där 90–95% är human sekvens. En ytterligare utveckling har lett till att man nu även kan framställa helt humana antikroppar. Typen av antikropp framgår av senare delen av läkemedlets generiska namn – monoklonala musantikroppar har suffixet ”*monomab*”, chimära antikroppar ”*ximab*”, humaniserade antikroppar ”*zumab*” och helt humana ”*umab*”.

Idag används vid cancerbehandling såväl antikroppar som är riktade mot antigen på tumörcellerna, som antikroppar som har effekt mot andra processer, såsom immunförsvar och angiogenes, kärlnybildning, i tumörer.

Biverkningar

Vissa biverkningar är gemensamma för de olika antikroppar som används vid tumörbehandling. Dessa sammanhänger med att infusion av främmande protein leder till frisättning av cytokiner, som orsakar ett akut syndrom med feber, frossa, hypotension och bronkospasm med andnöd. Illamående, kräkningar, angioödem, huvudvärk, klåda, urtikaria och flush förekommer också. Symtomen kan vanligtvis kontrolleras genom att man avbryter infusionen eller minskar infusionstakten, liksom genom symptomatisk behandling med antihistaminer och bronkdilaterande medel.

Specifika läkemedel

Rituximab och ofatumumab

Rituximab och ofatumumab är monoklonala antikroppar som riktar sig mot membranantigenet CD20, som uttrycks på majoriteten av normala och maligna B-lymfocyter och används vid behandling av B-cells non-Hodgkin-lymfom respektive kronisk lymfatisk leukemi.

Biverkningar att notera är, förutom cytokinfrisättningssyndrom, anafylaktiska reaktioner, hjärtarytmier och leukopeni.

Alemtuzumab

Alemtuzumab är en humaniserad antikropp riktad mot glykoproteinet CD52, som är lokaliserat på cellytan hos normala och maligna B- och T-lymfocyter, NK-celler, monocytter och makrofager. Medlet används vid behandling av kronisk lymfatisk leukemi.

Förutom cytokinfrisättningssyndrom är hematologisk toxicitet mycket vanlig. Den är associerad till lymfopeni med immunsuppression och ökad risk för opportunistiska infektioner, inkluderande herpes simplex och pneumocystis carinii-infektioner. Profylax med antibiotika (till exempel sulfametoxazol/trimetoprim (400 mg/80 mg) 1 tablett 2 gånger/dag, 3 dagar/vecka), liksom antivirala medel (till exempel famciklovir 250 mg

2 gånger/dag), rekommenderas därför vid behandling med alemtuzumab. MabCam-path är sedan 2012 avregistrerat av affärs-mässiga skäl, men tillhandahålls på licens.

Trastuzumab

Trastuzumab är en humaniserad antikropp som riktar sig mot HER2, en medlem av gruppen receptorer för epidermala tillväxt-faktorer. Överuttryck av HER2 ses hos 20–30% av patienter med bröstcancer och detta ska analyseras för att identifiera pa-tienter lämpade för behandling med trastu-zumab. Vid metastaserande bröstcancer med överuttryck av HER2 används trastu-zumab, antingen som enda läkemedel eller i kombination med taxaner. Trastuzumab är även godkänt för adjuvant behandling efter konventionell adjuvant cytostatikaterapi vid HER2-överuttryckande bröstcancer.

Förutom cytokinfrisättningssyndrom har trastuzumab visat sig kunna orsaka kardio-myopati, speciellt hos patienter som tidiga-re behandlats med hjärttoxiska cytostatika som antracykliner. Noggrann kontroll av hjärtfunktion med mätning av vänsterkam-marfunktion rekommenderas därför före och under behandling med trastuzumab.

Cetuximab och panitumumab

Cetuximab är en chimär antikropp riktad mot den epidermala tillväxtfaktorreceptorn (EGFR), som används i kombination med iri-notekan vid behandling av metastaserande kolorektal cancer där tumörcellerna uttrycker EGFR och saknar KRAS-mutation.

Liksom vid behandling med övriga anti-kroppar förekommer cytokinfrisättningssyn-drom och dessutom är hudbiverkningar, i form av akneliknande utslag, vanliga. Nagel-förändringar av paronykityp är mindre van-liga, liksom dyspné, framför allt hos äldre patienter.

Panitumumab är en nyare helt human antikropp som binder till EGFR och används vid behandling av patienter med metastase-rande kolorektal cancer som saknar aktive-rande KRAS-mutation, antingen i kombina-tion med cytostatika eller som singelterapi.

Bevacizumab

Bevacizumab är en humaniserad antikropp som binder till vascular endothelial growth

factor (VEGF) och hämmar bindningen av VEGF till dess receptorer på endotelceller-nas yta. Därigenom minskar angiogenesen i tumören, vilket leder till hämmad tumör-tillväxt. Bevacizumab används i kombina-tion med fluorouracil/folinsyra och ibland även med irinotekan vid behandling av me-tastaserande kolorektal cancer.

Cytokinfrisättningssyndrom förekommer samt sårläkningskomplikationer och rektal blödning. De allvarligaste komplikationerna är gastrointestinal perforation och trombo-embolism.

Ipilimumab

Ipilimumab är en human monoklonal anti-kropp riktad mot cytotoxiskt T-lymfocytan-tigen-4 (CTLA-4) på T-celler. CTLA-4 är en negativ regulator av T-cellernas aktivering och genom att blockera denna receptor för-stärks det cytotoxiska T-cells svaret kraf-tigt, vilket kan leda både till antitumorala effekter och autoimmuna biverkningar. Ipilimumab är godkänt för behandling av patienter med metastaserande eller lokalt avancerat hudmelanom vilka fått minst en tidigare medicinsk behandling. Ipilimumab är det första läkemedlet som visat förlängd överlevnad hos denna grupp patienter. Ipili-mumab ges som 4 intravenösa infusioner med 3 veckors intervall.

De vanligaste biverkningarna är autoim-muna reaktioner, av vilka några av de all-varligaste utgörs av autoimmun kolit, hypo-fysit och hepatit. Ipilimumabbehandling ska därför ges endast vid onkologiska klini-ker med stor erfarenhet av denna behand-ling och patienterna måste vara väl infor-merade om symtom på biverkningar.

Katumaxomab

Katumaxomab är en trifunktionell rått-mus-hybrid monoklonal antikropp som är specifikt riktad mot epitelcellens adhe-sionsmolekyl (EpCAM) och CD3-antigenen. Genom bindning både till cancerceller (EpCAM) och T-celler (CD3) stimuleras en immunreaktion mot tumörcellerna. Ka-tumaxomab används endast för intraperito-neal infusion vid malign ascites med-EpCAM-positiva tumörer.

Kinasinhibitorer

Tumörbiologiska kunskaper om betydelsen av aktivering av intracellulära signalsystem för tumörcellers överlevnad och tillväxt har lett fram till nya läkemedel som specifikt riktar mot dessa signalvägar. Membranreceptorer för tillväxtfaktorer, liksom andra viktiga komponenter i intracellulär signaltransduktion, fungerar genom att de vid aktivering har enzymatisk tyrosinkinasaktivitet och därmed kan fosforilera substratproteiner. En aktuell strategi är att utveckla små molekyler som fungerar som tyrosinkinashämmare och genom att inhibera denna enzymaktivitet specifikt hämma cellulär signalering. Även serin-/treoninkinaser är viktiga komponenter i intracellulär signaltransduktion och specifika inhibitorer av denna klass av kinaser har också nyligen tillförts den terapeutiska arsenalen.

Specifika läkemedel

Imatinib, dasatinib och nilotinib

Imatinib och dasatinib är hämmare av flera tyrosinkinaser, bl a bcr-abl-tyrosinkinaset som är aktiverat pga translokation vid Philadelphia-kromosom-positiv (Ph⁺) kronisk myeloid leukemi (KML). Imatinib hämmar även c-kit-tyrosinkinas som uttrycks vid gastrointestinala stromatumörer (GIST). Läkemedlen används således vid Ph⁺-KML och imatinib dessutom vid c-kit-uttryckande icke reseccerbar eller metastaserande GIST.

Vanliga biverkningar är illamående, kräkningar, periorbitala ödem och ibland även generell vätskeretention med ödem, hjärtsvikt, huvudvärk, muskelkramp och benmärgsdepression. Patienter med ödem kan ha glädje av behandling med diuretika.

Nilotinib är ett nyare och mer specifikt läkemedel som är registrerat för användning vid Ph⁺-KML.

Erlotinib och gefitinib

Erlotinib och gefitinib är båda EGFR-tyrosinkinashämmare som används vid behandling av lokalt avancerad eller metastaserande icke-småcellig lungcancer. Bästa effekten av erlotinib ses vid tumörer som uttrycker EGFR. Gefitinib är verksamt vid tumörer med aktiverande EGFR-mutationer. En prediktiv analys av EGFR-protein-

uttryck, respektive genmutationer bör alltså föregå behandlingen. De vanligaste biverkningarna är hudutslag och diarré.

Multikinashämmare

Sorafenib, sunitinib och pazopanib är multikinashämmare som hämmar både serin-/treoninkinaser och tyrosinkinaser. Därigenom fås en hämning av flera målenzym i tumörceller och -kärl. Således kan både en direkt effekt på tumör och en antiangiogenetisk effekt erhållas. Sorafenib är indicerat för behandling av patienter med levercancer och avancerad njurcancer vilka sviktat på tidigare interferon-alfa- eller interleukin-2-baserad behandling eller som inte anses lämpliga för sådan behandling. Se även kapitlet Sten- och tumörsjukdomar i urinvägarna, avsnittet Njurtumörer, s 436.

De vanligaste biverkningarna är bl a illamående, nedsatt aptit, diarré, hudutslag inklusive hand-fotsyndrom, alopeci, hypertoni och ödem.

Sunitinib hämmar flera receptortyrosinkinaser och kan därmed påverka både tumörtillväxt och angiogenes. Sunitinib används för behandling av icke-resektabel eller metastaserad GIST efter terapivikt med imatinib samt för behandling av avancerad eller metastaserad njurcancer.

De vanligaste biverkningarna inkluderar trötthet, diarré, illamående, stomatit, dysgeusi (bitter eller ovanlig smak i munnen), buksmärta, missfärgad hud, förändrad hårfärg, hand-fotsyndrom, hudutslag, smärtor i extremiteterna och anemi.

Pazopanib är ett nyare liknande preparat som används för behandling av avancerad njurcancer.

Lapatinib

Lapatinib är en HER2-kinashämmare som används i kombinationsbehandling av HER2-överuttryckande metastaserande bröstcancer. Den viktigaste biverkningen är risk för nedsatt vänsterkammarfunktion med hjärtsvikt som följd.

mTOR-hämmare

Temsirolimus och everolimus är specifika hämmare av serin-/treoninkinaset mTOR, som är involverat i signalering som resulterar i stimulering av cellproliferation och ang-

igenes. mTOR-hämmare används som förstahandspreparat vid behandling av avancerad njurcancer med dåliga prognostiska markörer och har visat leda till signifikant förlängd medelöverlevnad för denna patientgrupp jämfört med behandling med alfa-interferon.

De vanligaste biverkningarna är anemi, trötthet, överkänslighetsreaktioner (premedicinering med antihistaminpreparat ska ges vid behandling med temsirolimus, vilket ges intravenöst), hyperglykemi, hyperlipidemi, hudutslag, ödem och dyspné. Det senare, ibland förorsakad av interstitiell lungsjukdom som kan kräva behandling med antibiotika och steroider. På grund av läkemedlets immunsuppressiva egenskaper ökar risken för infektioner.

BRAF-hämmare

Hos ca hälften av alla hudmelanom föreligger specifika aktiverande mutationer i tumörge-
nen BRAF (BRAF V600-mutationer), ett serin-treonin-kinas som bidrar till att driva tumörutvecklingen. Nyligen har specifika hämmare av muterat BRAF visat goda effekter hos patienter med metastaserande melanom med denna typ av mutation. Vemurafenib är den första godkända BRAF-hämmaren, som har visat ge bra och snabba tumörremissioner samt förlängd överlevnad hos dessa patienter. Inför ställningstagande till behandling med vemurafenib måste ett genetiskt test av förekomst av BRAF V600-mutation utföras.

Behandling med vemurafenib leder till kraftigt ökad solkänslighet eftersom läkemedlet är fotosensibiliserande. Patienten måste därför instrueras om solskyddsåtgärder och förses med solskyddskräm. Andra vanliga biverkningar är hudutslag, handfotsyndrom (ömheter, svullnad och förtjockning av huden i handflator/fotsulor) samt utveckling av skivepiteltumörer i huden (papillom, keratoakantom och högt differentierad skivepitelcancer).

Nyligen har ytterligare en BRAF-hämmare blivit godkänd, dabrafenib, som saknar solkänslighet som biverkning.

Vismodegib

Vismodegib är en hämmare mot hedgehog-signalvägen som bl a är aktiverad vid basal-

cellscancer. Vismodegib är godkänt för behandling av avancerad eller metastaserande basalcellscancer där andra behandlingsmöjligheter inte är tillämpliga.

Vismodegib ger biverkningar i form av förändrad smak eller smakbortfall, håravfall och muskelspasmer i benen.

Övriga läkemedel

Bortezomib

Bortezomib är en proteasomhämmare. Proteasom är ett stort proteinkomplex som bryter ner proteiner i cellerna på ett kontrollerat sätt. Genom proteasomhämmning påverkas faktorer som bl a reglerar tumörcellers tillväxt, vilket leder till blockering av cellcykeln och celledöd genom apoptos. Bortezomib används vid behandling av myelom.

De vanligaste biverkningarna är trötthet, feber, benmärgspåverkan, illamående, diarré, hudutslag, muskelsmärter och perifer neuropati.

Talidomid

Talidomid är ett läkemedel som blev känt till följd av dess teratogena egenskaper (den s k Neurosedynkatastrofen). Många mekanismer är involverade i läkemedlets farmakologiska effekt, men talidomid anses huvudsakligen verka genom anti-angiogenetisk och immunmodulerande/antiinflammatorisk aktivitet. Talidomid i kombination med melfalan och prednison används vid behandling av patienter, med myelom, som är > 65 år eller ej lämpade för högdoskemoterapi. Till följd av läkemedlets välkända teratogena effekter har ett speciellt program för graviditetsprevention utarbetats, som måste följas.

Övriga vanliga biverkningar är neutropeni, dåsighet, ökad risk för djup ventrombos och lungemboli samt perifer neuropati.

Lenalidomid

Lenalidomid (Revlimid) är en analog till talidomid som används vid myelom i kombination med dexametason hos patienter som fått annan tidigare behandling. Eftersom lenalidomid är strukturellt likt talidomid är en potentiell teratogen effekt den främsta säkerhetsrisken, varför graviditetsprevention är nödvändig.

Tabell 2. Biverkningar som är typiska för olika cytostatikaklasser

	Illamående/kräkningar	Alopeci	Benmärkgstoxicitet	Mukosit	Diarré	Förstoppning	Levertoxicitet	Njur-/urinvägsgstoxicitet	Hjärttoxicitet	Lungtoxicitet	Neurologisk toxicitet	Allergi	Influensaliknande symptom	Hudutslag	Depression	Autoimmuna reaktioner	Ödem	Infertilitet	Sekundära maligniteter
Alkylerande medel	++	++	++	-	+	-	+	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	++
Platinaföreningar	++	+	+	+	+	+	+	++	-	-	++	+	+	+	+	+	+	+	+
Topoisomerasinhibitorer																			
Topoisomeras I-inhibitorer	+	+	+	+	++	+	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+
Topoisomeras II-inhibitorer																			
- Antracykliner	+	++	+	+	+	-	-	-	++	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
- Epipodofyllotoxiner	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	++
Antimetaboliter	+	+	+	+	+	-	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-
Mitoshämmare																			
Vincaalkaloider	-	+	+	-	+	+	-	-	-	-	++	+	+	+	+	+	+	+	-
Taxaner	+	++	+	+	+	+	+	-	+	-	++	++	++	++	++	++	++	*	*
Övriga cytostatika och andra läkemedel																			
Bleomycin	+	-	-	-	-	-	-	-	-	++	-	+	+	+	+	+	+	+	*
Interferoner	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	++	+	+	+	+	-	-
Monoklonala antikroppar	+	-	+	-	+	-	-	-	+	-	-	+	++	+	-	++	-	-	-
Tyrosinkinasinhibitorer	+	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	+	-	-

++ Biverkning är vanlig, + Biverkning är mindre vanlig, - Biverkning är ovanlig eller förekommer inte
* Information saknas avseende denna toxicitet

Biverkningsprofilen i övrigt liknar den för talidomid.

Cytostatikabiverkningar och deras behandling

Ovan nämnda läkemedel som används vid farmakologisk behandling av maligna sjukdomar kan ge upphov till en stor mängd biverkningar. Dessa indelas i:

- allmänna
- organtoxiska
- senreaktioner.

Se Tabell 2.

Allmänna biverkningar Alopeci

Många cancerpatienter oroar sig för att tappa håret. Det är framför allt alkylerande medel, antracykliner, vincaalkaloider, taxaner och etoposid som är associerade med hårförlust. Håret faller i regel av inom någon vecka efter insatt behandling. Alopecin kan bli total eller partiell.

Det finns inget effektivt skydd mot cytostatikaorsakad alopeci. Nedkylning av skalpen med skismössa kan prövas. Denna behandling är dock sällan särskilt effektiv, speciellt inte vid behandling med cytostatika med lång halveringstid i blodet. Metoden är dessutom förenad med påtagliga obehag, framför allt i form av huvudvärk, och är kontraindicerad vid kurativ behandling av generaliserade maligniteter.

Alla patienter som förväntas drabbas av håravfall av cytostatika erbjuds peruk. Det kan dock kännas varmt och besvärligt med peruk. Till vardags och varma sommardagar kan en sjal eller keps vara ett bättre alternativ. Håret växer ut igen efter avslutad behandling, ibland även under pågående cytostatikakur, men kan då vara förändrat till färg och hårkvalitet.

Naglar

Nagelmissfärgning förekommer vid behandling med fluorouracil och taxaner och nagelavlossning vid behandling med fluorouracil, taxaner, doxorubicin, bleomycin samt trastuzumab. Även naglarnas tillväxt störs hos en del patienter med tvärgående förändringar som följd.

Hud

Hudutslag orsakade av läkemedlens farmakologiska effekt är vanligt vid behandling med monoklonala antikroppar samt tyrosinkinashämmare. Dessutom är huderytem och parestesier i handflator och fotsulor, s k akral erytrodysestesi, vanligt förekommande vid behandling med taxaner och liposomalt doxorubicin.

Allergi

Urtikaria, andra allergiska hudutslag samt astma kan förekomma efter behandling med ett flertal cytostatika och monoklonala antikroppar. Vanligaste orsaken till urtikaria är dock reaktion på allopurinol, som ges för att förebygga utfällning av urinsyra. Mer allvarliga akuta allergiska reaktioner ses ibland.

Behandling med taxaner kan utlösa akuta anafylaktiska reaktioner, varför premedicinering med kortikosteroider och antihistaminpreparat krävs för att minska allergiriskerna. Sannolikt beror allergin inte på taxanerna i sig utan de lösningsmedel som används i beredningarna.

Behandling med monoklonala antikroppar kan orsaka allergiska reaktioner, framför allt i samband med infusionen – reaktionerna behandlas genom minskning av infusionstakten.

Diarré

Vissa cytostatika såsom fluorouracil, metotrexat, cytarabin och kamptotecinderivat kan ge upphov till besvärande diarré liksom erlotinib. Vid behandling med kamptotecinderivat uppkommer regelmässigt svår diarré, som patienterna måste informeras om så att de snabbt kan behandla med loperamid och vätska. Då diarrén sammanfaller med neutropeni bör bakteriell infektion förebyggas med bredspektrumantibiotika. Anal sårlighet ska lokalbehandlas. Invalidiserande diarré kan behöva behandlas med opiumtinktur. Om det inte hjälper finns det nu ett hjälpmedel i form av kateter med blåsa som pumpas upp och läggs i rektum. Katetern kopplas till en påse som töms vid behov.

Förstoppning

Vincaalkaloider kan orsaka förstoppning och till och med paralytisk ileus till följd av autonom neuropati. En vanlig orsak till förstoppning hos cytostatikabehandlade patienter är behandling med 5-HT₃-receptorblockerare, se avsnittet Illamående och kräkningar, s 553. Många patienter med maligna sjukdomar använder även andra medel som bidrar till förstoppning, såsom opioider. Fiberhaltig föda, laktulos eller makrogol, natriumpikosulfat samt lavemang kan behöva användas. Bulkmedel bör undvikas.

Hormonella biverkningar

Vid hormonell behandling av bröstcancer ses blodvallningar, svettningar, minskad libido, torra slemhinnor samt förändrad stämningsläge pga kemiskt inducerad menopaus. Dessa symtom är reversibla när behandlingen avslutas. Vid besvärande svettningar kan lindrande behandling prövas såsom antikolinergika, antidepressiva medel som venlafaxin (återupptagshämmare av serotonin och noradrenalin) och akupunktur (1).

Illamående och kräkningar

Illamående och kräkningar är ett av de största problemen vid klassisk cytostatikabehandling, även om man idag kan hantera symtomen betydligt bättre än förr. Det finns tre typer av illamående:

- akut illamående (uppträder inom 24 timmar)

- fördröjt illamående (uppträder 3–20 dagar efter behandling)
- betingat illamående.

Orsaken till det akuta illamåendet är att det frisätts serotonin från enterokromaffina celler i tarmslemhinnan, vilket leder till stimulering av 5-HT₃-receptorer i vagusnerven. Detta orsakar i sin tur stimulering av kräkcentrum i hjärnstammen.

Orsaken till fördröjt illamående är mindre väl klarlagd men påverkan på magtarmslemhinnan spelar sannolikt även här en roll.

Betingat eller anticipatoriskt illamående är en psykologisk reaktion på cytostatikautlöst illamående. Detta orsakar en betingad reflex som gör att blotta tanken på cytostatikabehandling kan utlösa ett illamående. För att minimera risken för betingat illamående är det således viktigt att förebygga illamåendet snarare än att vänta med antiemetika tills det uppkommit.

Så kallade högemetogena substanser, som ofta orsakar uttalat illamående och kräkningar, är cisplatin och alkylterande medel. 5-HT₃-receptorblockerare, såsom ondansetron, granisetron och tropisetron, är de mest effektiva medlen mot akut illamående och bör alltid användas när antiemetikabehandling är indicerad. Effekten av 5-HT₃-receptorblockerare förstärks av samtidig behandling med kortikosteroider, såsom betametason. Kortikosteroider, t ex betametason, ges under 5–7 dygn, medan 5-HT₃-blockerare endast ges samma dag(ar) som patienten får cytostatika. En viktig biverkning av 5-HT₃-receptorblockerare är obstipation, varför behandlingen alltid bör kombineras med tarmmotorikstimulerande medel såsom natriumpikosulfat och eventuellt laktulos.

Dessvärre har konventionella 5-HT₃-receptorblockerare bristfällig effekt mot fördröjt illamående. Palonosetron är en 5-HT₃-receptorblockerare med förlängd biologisk halveringstid vilken därför har effekt även mot fördröjt illamående. Aprepitant, en hämmare av substans P-receptorer, kan användas profylaktiskt mot fördröjt illamående.

Man ska också tänka på att förebygga illamåendet genom att patienten äter små

måltider, helst inte mat med stark smak eller lukt. Favoritmat bör undvikas i samband med behandling, framför allt om betingat illamående skulle uppstå. Det är också viktigt att se över patientens övriga läkemedel, eftersom t ex opioider, acetylsalicylsyra och NSAID-preparat kan förvärra illamåendet.

Illamående ses också vid hormonell behandling av bröst- och prostatacancer, vid behandling med monoklonala antikroppar samt vid behandling med tyrosinkinasinhibitorer.

Behandling av illamående som inte härrör från högemetogena substanser beskrivs i kapitlet Palliativ vård, avsnittet Behandling för Lindring av övriga symtom, s 919.

Influensaliknande symtom

Eftersom interferoner är proteiner som utsöndras i blodet vid virusinfektioner är det inte förvånande att influensaliknande symtom med feber, trötthet, muskelsmärk och sjukdomskänsla är vanliga biverkningar vid interferonbehandling. Behandling med monoklonala antikroppar kan ge ett akut syndrom med frisättning av cytokiner, genom att främmande protein ges som infusion. Symtomen kan lindras med hjälp av paracetamol och brukar delvis avklinga vid fortsatt behandling.

Lokala vävnadsreaktioner

Många cytostatika ger upphov till lokala vävnadsinflammationer. Vid injektion eller infusion av cytostatika i perifer vena är flebit ett vanligt problem och ses t ex vid behandling med antracykliner, vincaalkaloider och taxaner. Dessa problem kan förhindras genom att utnyttja inopererade subkutana venportar (Pass-port, Port-A-Cath). Ett alternativ kan vara att lägga en s k Picc-line, som ger en central infart men är en förlängd perifer venkateter (PVK).

Vid extravasering av cytostatika, pga venöst läckage vid injektionsstället, uppstår lokal inflammation i vävnaden av olika svårighetsgrad, som behöver akut omhändertagande på sjukhus. Svåra nekroser kan uppkomma, framför allt vid läckage av antracykliner, vilket kan kräva akut plastikkirurgisk behandling för att minimera skadorna.

Mukosit

Hos en stor andel patienter ger cytostatika en påverkan på slemhinnor i mun och svalg, framför allt genom en direkt effekt på slemhinnans celler, men också indirekt via muntorrhet pga påverkan på salivkörtlar. Mukositen yttrar sig ofta som en rodnad med sveda och en känslighet för irriterande födoämnen och drycker. De första tecknen på besvär kommer 3–6 dagar efter påbörjad behandling, maximal påverkan ses efter ca 10 dagar.

Mukosit lindras med god munvård, genom att fukta munslemhinnan ofta samt undvika födoämnen och dryck som retar. Sukralfat kan användas profylaktiskt (2). Vid svåra besvär används lokalanestetika – benzydamin föredras oftast framför lidokain.

Det är vanligt med samtidiga behandlingsbara infektioner. Svampinfektioner behandlas med flukonazol och bakteriella infektioner efter odlingssvar med resistensbestämning. Vid svår muntorrhet kan artificiell saliv användas, men oftast fungerar vatten, gärna med tillsats av citron, lika bra. Kontakt med tandhygienist förebygger många problem.

Psykiska biverkningar

Förstämningssymtom är vanligt vid svår sjukdom och är oftast en reaktion på situationen. Depressioner förekommer också vid hormonell behandling samt vid behandling med interferon. Depressioner behandlas i första hand med SSRI-preparat, se kapitlet Förstämningssyndrom, s 1038. Observera att ökad risk för suicid kan förekomma vid interferonbehandling.

Svaghet och trötthet

Svaghet och trötthet kan ha flera orsaker. Viktigast är att utesluta anemi, som är en vanlig biverkning vid cytostatikabehandling. Trötthet ses vid bröstcancerbehandling med aromatasinhibitorer samt vid myelombehandling med bortezomib. Beträffande behandling av anemi, se nästa avsnitt. Trötthet kan också bero på infektion som följd av sjukdom eller behandling. En annan orsak kan vara påverkan på nerver och muskler.

Organtoxiska biverkningar *Benmärgshämning*

De flesta cytostatika påverkar benmärgen negativt och ger upphov till anemi, leukopeni samt trombocytopeni. Det är av största vikt att benmärgsfunktionen kontrolleras på ett tillfredsställande sätt med adekvat kontroll av LPK, eventuellt granulocyter, TPK samt Hb.

Lägsta granulocytnivå ses i regel dag 8–12 och lägsta trombocyttnivå dag 12–14. Dessa blodkroppar återhämtar sig i regel inom 3–4 veckor. På grund av erytrocyternas längre halveringstid uppkommer anemi senare och utvecklas ofta gradvis under flera månader.

Om granulocytantalet understiger $1,0 \times 10^9/L$ bör patienten isoleras (gärna i hemmet där färre smittkällor finns) och vid minsta symtom på infektion ska patienten "rundodlas", dvs svalg-, nasofarynx-, urin- och blododlas, och antibiotika sätts in.

Hos patienter, som erhåller kurativt syftande behandling med uttalat benmärgstoxiska doser av cytostatika, kan granulocytopeni förebyggas med hjälp av kolonistimulerande faktorer såsom G-CSF (filgrastim, pegfilgrastim, lenograstim) eller GM-CSF (molgramostim, sargramostim), speciellt om patienten redan haft en episod av febril neutropeni efter tidigare kur. Behandling med kolonistimulerande faktorer bör avslutas så fort granulocytvärdet börjar stiga. Vid behandlingar som förväntas ge påtaglig granulocytopeni används ofta även profylaktisk antibiotikabehandling. Vid feber kan man använda ceftriaxon eller ertapenem, vilket är en fördel för hemsjukvården eftersom dessa preparat ges endast 1 gång/dygn.

Vissa typer av cytostatika och alemtuzumab ger regelmässigt upphov till långvarig lymfocytopeni och monocytopeni. Patienter som behandlas med framför allt purinanaloger löper därför stor risk att drabbas av opportunistiska infektioner, trots avsaknad av granulocytopeni. Vanligast ses herpes zoster, pneumocystis carinii och svampinfektioner. Profylax mot dessa infektioner bör därför sättas in.

Det finns en betydande risk för blödningar från mag-tarmslemhinna och i centrala nervsystemet vid uttalad trombocytopeni

med TPK < 20 x 10⁹/L. Risken för blödningar kan ökas av andra läkemedel såsom acetylsalicylsyra, andra NSAID-preparat, warfarin och heparin. Vid stor blödningsrisk (TPK < 10 x 10⁹/L) eller manifest blödning bör transfusioner med trombocytkoncentrat ges. Vid kronisk trombocytopeni ska transfusion ges endast vid akut blödning oavsett TPK. De kommersiellt tillgängliga trombocytopoesstimulerande faktorerna (romiplostim och eltrombopag) har enbart ITP (idiopatisk trombocytopen purpura) som indikation (se kapitlet Blödningstillstånd, avsnittet Behandling i syfte att öka trombocytproduktionen, s 293).

Eftersom anemi ofta utvecklas långsamt uppkommer symtom i form av trötthet, andfäddhet vid ansträngning och takykardi/palpitationer ofta smygande och gradvis. Vid symptomgivande anemi bör blodtransfusioner ges.

Anemi kan även förebyggas och behandlas med hjälp av erytropoietin (3). Erytropoietin är dyrt, men blodtransfusioner binder upp personal längre tid hos patienten som dessutom blir mer hindrad i sitt dagliga liv. Att undvika anemi ger patienten bättre livskvalitet. Flera randomiserade studier har visat försämrade tumörkontroll och överlevnad hos patienter som behandlats med erytropoietin i samband med strålbehandling för huvud-halstumörer respektive cytostatikabehandling för bröstcancer. Enligt Läkemedelsverket talar sammanlagda tillgängliga studiedata för att erytropoietin inte bör användas vid behandling av tumörer med förväntad god prognos (3).

Skelettpåverkan

Fall av osteonekros i känen har rapporterats vid behandling med bevacizumab respektive sunitinib. Käkosteonekros kan också, framför allt hos patienter med maligna sjukdomar, orsakas av (intravenöst administrerade) bisfosfonater. Se vidare kapitlet Munhållans sjukdomar, avsnittet om bisfosfonatrelaterade osteonekroser, s 791.

Hjärt-kärlpåverkan

Kardiomyopati är en allvarlig och ofta dosbegränsande biverkning av antracykliner som doxorubicin, epirubicin och av trastuzumab. Risken för kardiomyopati ökar med den

kumulativa dosen och vid strålbehandling som inkluderat en del av hjärtmuskeln (vilket är vanligt vid vänstersidig bröstcancer).

Även cyklofosamid i höga doser, vinkristin och fluorouracil kan ge hjärtmuskelpåverkan. Taxaner kan orsaka arytmier och EKG-förändringar som är övergående. Perikardit kan ses efter antracyklinbehandling, speciellt efter strålbehandling mot hjärtat.

En del cytostatika kan öka risken för trombos genom att öka trombocytaggregationen, tex vinblastin, fluorouracil och den kända kombinationsbehandlingen med cyklofosamid, metotrexat och fluorouracil som fortfarande används vid bröstcancer. Denna risk ökar vid samtidig användning av andra läkemedel som ökar risken för tromboembolism såsom tamoxifen, östrogener, estramustin och medroxiprogesteron. Dessutom ökar den maligna sjukdomen i sig risken för trombos.

Cytostatika kan ibland orsaka symptomgivande vätskeretention med utveckling av ödem, som är övergående. Detta är vanligast vid behandling med docetaxel och kan förhindras genom profylaktisk behandling med kortikosteroider. Även imatinib orsakar vätskeretention med ödem, som ofta är lokaliserat till ansiktet.

Leverpåverkan

Leverpåverkan kan ses vid behandling med ett flertal olika cytostatika, allt från lättare ökningar av aminotransferaser till fulminant leversvikt. Lomustin (= CCNU), dakarbazin, metotrexat, cytosinarabinosid (cytarabin) och interferon kan ge leverskador, framför allt i högdos. Alkoholmissbruk ökar risken för leverskador av cytostatikabehandling.

Lungpåverkan

Interstitiell pneumonit kan ibland ses i anslutning till cytostatikabehandling, framför allt med bleomycin. Pneumoniten utvecklas ofta till en bestående lungfibros med irreversibel lungfunktionsnedsättning. Äldre patienter, patienter med tidigare lungsjukdom eller med nedsatt njurfunktion löper större risk, liksom patienter som fått strålbehandling mot torax.

Symtomen utgörs av torrhosta och andfäddhet. Lungröntgen eller datortomografi

Tabell 3. Neurologiska biverkningar

Läkemedel	Typ av neurologisk toxicitet
Cisplatin	Ototoxicitet, perifer neuropati, encefalopati
Vincaalkaloider	Perifer neuropati, autonom neuropati
Taxaner	Perifer neuropati, övergående muskelsvår
Metotrexat	Encefalopati
Etoposid	Encefalopati
Fluorouracil	Cerebellär ataxi
Cytosinarabinosid	Cerebellär ataxi
Bortezomib	Perifer neuropati

visar ofta interstitiella infiltrat. Ibland uppstår svårigheter att skilja pneumonitförändringarna från infektion eller metastaser. Bronkoskopi med transbronkiell biopsi kan ibland vara av värde för diagnos framför allt när patienten behandlats med cytostatika som kan orsaka infektiös pneumonit (pneumocystis carinii eller cytomegalovirus) exempelvis purinanaloger eller vid högdosbehandling. Behandling bör ges med kortikosteroider och eventuellt med antibiotika eftersom det kan föreligga en sekundär infektion. Cetuximab kan ge dyspné hos äldre patienter.

Neurologisk påverkan

Många cytostatika samt bortezomib och talidomid ger neurologiska biverkningar, se Tabell 3. Neuropatin är ofta irreversibel. Hos vissa patienter med lättare symtom, kan neuropatin gå tillbaka efter några månader, förutsatt att cytostatikabehandlingen avslutas.

Cisplatin kan framkalla perifer neuropati, som oftast först yttrar sig som parestesier och sensibilitetsnedsättning i extremiteterna, även motoriska symtom med muskelsvaghet kan utvecklas.

Ototoxicitet är en vanlig och ibland dosbegränsande biverkning vid cisplatinbehandling. Personer som redan har nedsatt hörsel är mer känsliga för denna typ av biverkning. Samtidig eller tidigare strålbehandling mot CNS ökar risken, liksom behandling med andra potentiellt ototoxiska

läkemedel som diuretika och aminoglykosidantibiotika. Ototoxiciteten yttrar sig som tinnitus, hörselförlust vid höga frekvenser och ibland yrsel.

Vincaalkaloider och taxaner kan ge symtom som debuterar med parestesier och nedsättning av sensibilitets- och vibrationsinne i extremiteterna och kan utvecklas till motorisk neuropati med muskelsvaghet vid fortsatt behandling.

Metotrexat kan orsaka svår neuropati med pareser och demensutveckling, speciellt då medlet ges intratekalt och i samband med strålbehandling mot CNS. Etoposid kan ge encefalopati. Fluorouracil och cytosinarabinosid i högdos kan orsaka cerebellär ataxi.

Någon behandling mot neurologiska biverkningar finns inte.

Njur- och urinvägspåverkan

Cisplatin är det cytostatikum som har störst benägenhet att orsaka njurskador. Även behandling med metotrexat, speciellt högdosbehandling, kan orsaka njurinsufficiens.

Ifosfamid och cyklofosfamid i hög dos ger ofta upphov till hemorragisk cystit. Denna förebyggs med antidoten merkaptopetansulfonat (mesna).

Senreaktioner

Infertilitet

Spermatogenesisen påverkas ofta vid cytostatikabehandling och sterilitet är en vanlig biverkning medan libido kan vara opåverkad, då leydigcellerna som bildar testosteron är mindre känsliga. Vid behandling av testiscancer, som oftast drabbar unga män och dessutom ofta botas, bör patienten upplysas om möjligheten att lämna sperma för nedfrysning så att senare artificiell insemination kan utföras.

Ovarierna är inte lika känsliga, men påverkan på menstruationscykeln ses ofta. Vissa cytostatika kan dock ge bestående amenorré. Detta är vanligare hos kvinnor över 30 år. Risken för bestående infertilitet ökar om cytostatikabehandling ges till patienter som även får radioterapi mot bäckenorganen. Nu utvecklas metoder att spara fryst ovarieävnad i form av ägg eller folliklar hos kvinnor med framtida barnönskan.

Tabell 4. Interaktioner mellan cytostatika och andra läkemedel

Cytostatikum	Interagerande läkemedel	Mekanism och åtgärd
Azatioprin	Allopurinol	Hämning av metabolism. Får inte kombineras.
Merkaptopurin	Allopurinol	Hämning av metabolism. Undvik kombinationen.
Klorambucil	Fenylbutazon	Minskad proteinbindning. Undvik kombinationen.
Cyklofosfamid	Allopurinol	Minskad plasmaclearance av cyklofosfamid. Kombinationen bör undvikas.
Metotrexat	NSAID	Minskad renal sekretion. Undvik kombinationen.
Estramustin	Antacida	Minskad absorption. Undvik kombinationen.
Cisplatin	Aminoglykosider	Oto-nefrotoxicitet. Undvik kombinationen.
Metotrexat	Kortikosteroider	Minskat cellupptag av metotrexat. Undvik kombinationen.

De allra flesta cytostatika är mutagena och är därmed även med stor sannolikhet teratogena, dvs missbildningsframkallande. Cytostatikabehandling ska därför inte ges under graviditet. Hos kvinnor som är gravida bör således graviditeten avbrytas om cytostatikabehandling behöver ges. Ingen ökad missbildningsfrekvens har setts hos barn till mödrar som tidigare behandlats med cytostatika för cancer och blivit gravida efter avslutad behandling.

Kvinnor som avslutat kurativt syftande cytostatikabehandling brukar tillrådas att undvika graviditet under minst 2 år. Detta syftar till att ge möjlighet för reparation av kromosomskador och elimination av skadade könsceller. Det ger också bättre möjlighet att bedöma sjukdomens långsiktiga prognos, vilken ju är av stor betydelse för avgörandet att bli förälder.

Sekundära maligniteter

Eftersom de allra flesta cytostatika och speciellt alkylerare och topoisomerashämmare är mutagena kan cytostatikabehandling leda till utveckling av sekundära tumörer. Idag, när många patienter lever lång tid efter kurativt syftande, ofta adjuvant, cytostatikabehandling har detta blivit ett allt större problem.

Vanligast är sekundära myelodysplastiska syndrom och myeloiska leukemier, vilka kan uppkomma upp till ett decennium efter cytostatikabehandling och är ofta behandlingsresistenta. Det finns således anledning att vara observant och inleda utredning vid

symtom som kan ge misstanke om uppseglade leukemi, som trötthet, anemi, svårbehandlade och recidiverande infektioner, hos patienter som tidigare erhållit behandling med dessa typer av medel.

Läkemedelsinteraktioner

Det är viktigt att vara medveten om att samtidig behandling med andra läkemedel kan förändra effekt och/eller biverkningar av cytostatika till följd av läkemedelsinteraktioner. Man bör därför om möjligt undvika alternativt anpassa behandling med läkemedel som interagerar med cytostatika. I Tabell 4 ges exempel på betydelsefulla läkemedelsinteraktioner.

Evidensbaserad farmakologisk behandling av viktiga tumörformer

För beskrivning av behandling av olika tumörformer hänvisas till respektive terapi-kapitel, se inledningen till detta block, s 541. I detta avsnitt sammanfattas evidensbaserad farmakologisk behandling vid kolorektal cancer, för övrig behandling se kapitlet Kolorektala sjukdomar, avsnitten Anala och rektala tumörer, s 157, och Koloncancer, s 157. Därtill beskrivs den evidensbaserade behandlingen av maligna hjärntumörer som inte närmare beskrivs i något terapi-kapitel.

Kolorektal cancer

Adjuvant behandling med fluorouracil under ca 6 månader minskar risken för återfall och ökar överlevnaden vid koloncancer som är lokalt avancerad (stadium II) eller har påvisade lymfkörtelmetastaser (stadium III). Sammantaget visar studierna att risken för recidiv och död minskar med 3–4% i stadium II och med 10–15% i stadium III (4–6). Evidensen för dessa effekter är mycket hög. Peroral fluorouracilbehandling är likvärdig med intravenös behandling. Tillägg av oxaliplatin till fluorouracil/leukovorin ger en ytterligare minskning av risken för recidiv. Tillägg av irinotekan verkar också kunna minska risken för återfall, men effekten är sannolikt mindre än med oxaliplatin.

Cytostatikabehandling vid metastaserande kolorektal cancer kan åstadkomma objektiva tumörremissioner, förlänga tiden till tumörprogress och öka överlevnaden. Under de senaste 15 åren har medianöverlevnaden successivt förlängts från knappt 6 månader utan behandling till närmare 2 år hos patienter som fått en kombinationsbehandling med fluorouracil och oxaliplatin eller irinotekan. Med kombinationskemoterapi kan en stor andel av patienter få antingen en minskning av tumörvolymen eller en stabilisering av sjukdomen. Tumörsymtom minskar eller försvinner i regel, och hos symptomfria patienter förlängs tiden till symtomuppkomst. Flera olika kombinationer av cytostatika har effekt, både när de ges till tidigare obehandlade patienter eller till patienter som fått en eller två tidigare behandlingar. Antikroppar (se avsnittet Cetuximab och panitumumab, s 549, respektive Bevacizumab, s 549) ger i tillägg till cytostatika ytterligare positiva effekter, men de är ännu inte visade med samma höga bevisgrad.

Behandlingarna kan ge olika biverkningar som kan nedsätta patienternas välbefinnande, men de har inte negativt påverkat livskvaliteten hos patienter med tumörremission eller stabilisering av sjukdomen.

För ytterligare information om riktlinjer se Socialstyrelsens riktlinjer för bröst-, prostata-, tjocktarms- och ändtarmscancervård (7).

Maligna hjärntumörer

Kurativ behandling av maligna hjärntumörer är kirurgisk med eller utan strålbehandling. Farmakologisk behandling av recidiverande eller inoperabla maligna hjärntumörer är alltid palliativ.

Primär behandling med radiokemoterapi

Strålbehandling ges ofta tillsammans med cytostatikabehandling efter primär operation alternativt diagnostisk biopsi vid inoperabla tumörer. Vid glioblastom är standardbehandling radioterapi (60 Gy på 6 veckor) och konkomitant behandling med temozolomid 75 mg/m² kroppsytan dagligen (8). Adjuvant postoperativ behandling med temozolomid i 4 veckors intervaller under 6 cykler kan övervägas i individuella fall (9).

Farmakologisk behandling vid recidiv

Vid recidiv av tidigare behandlad malign hjärntumör ges temozolomid i 4 veckors intervaller. Temozolomid fördras oftast väl: lätt illamående och benmärgstoxicitet kan förekomma. Effekten ska utvärderas. Om tumörprogress ses ska temozolomid sättas ut.

Ett alternativ till temozolomidbehandling är i vissa fall kombinationskemoterapi med prokarbazin (Natulan, licenspreparat), lomustin (= CCNU) och vinkristin. Biverkningarna är illamående/kräkningar, hematologisk toxicitet och allergiska reaktioner mot prokarbazin. Patienter som behandlas med prokarbazin ska undvika alkohol, mögelost och banan pga risk för hypertension (antabusliknande effekt). Till patienter som inte tolererar denna kombinationsterapi kan behandling med lomustin (= CCNU) enbart övervägas.

Temozolomid används ibland även mot hjärnmetastaser som inte kan behandlas kirurgiskt eller med strålkniv/strålbehandling.

Symtomlindrande behandling

Hjärntumörer samt strålreaktion vid behandling av dessa ger ofta hjärnödem, som behandlas med betametason 8 mg 2 gånger/dag initialt. Dosen ska sedan trappas ner till lägsta möjliga nivå utan att patienten får besvärande symtom. Hos patienter som haft epileptiska anfall ska antiepileptisk medicineringsättning sättas in.

Referenser

1. Walker EM, Rodriguez AI, Kohn B, Ball RM, Pegg J, Pocock JR, et al. Acupuncture versus venlafaxine for the management of vasomotor symptoms in patients with hormone receptor-positive breast cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2010;28:634–40.
2. Solomon MA. Oral sucralfate suspension for mucositis. *N Engl J Med.* 1986;315:459–60.
3. Erythropoietin och cancerrelaterad anemi – behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket 3:2007. www.lakemedelsverket.se
4. Baddi L, Benson A 3rd. Adjuvant therapy in stage II colon cancer: current approaches. *Oncologist.* 2005;10:325–31.
5. Midgley R, Kerr DJ. Adjuvant chemotherapy for stage II colorectal cancer: the time is right! *Nat Clin Pract Oncol.* 2005;2:364–9.
6. André T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol.* 2009;27:3109–16.
7. Nationella riktlinjer för bröst-, prostata-, tjocktarms- och ändtarmscancervård 2014. Stöd för styrning och ledning. Socialstyrelsen. 2014. ISBN 978-91-7555-162-3. www.socialstyrelsen.se
8. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352:987–96.
9. Mason WP, Mirimanoff RO, Stupp R. Radiotherapy with concurrent and adjuvant temozolomide: A new standard of care for glioblastoma multiforme. *Progress in Neurotherapeutics and Neuropsychopharmacology.* 2006;1:37–52.

För vidare läsning

10. DePinho RA, Weinberg RA, DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2008. ISBN 0781772079.
11. Textbook of Medical Oncology. Cavalli F, Kaye SB, Hansen HH, Armitage JO, Piccart M, red. 4:uppl. Storbritannien: Taylor & Francis; 2009. ISBN 9780415477482.
12. Se det inledande förordet till avsnittet om onkologi och under rubriken Allmän onkologi, s 542.