

NEW FRONTIERS IN CANCER RESEARCH AND THERAPY,
NOBEL FORUM, 11-12 MARS 2010

Terapeutiska
innovationer
i kampen
mot cancer

Det var ett brett program som presenterades på konferensen "Frontiers in cancer research and therapy" på Karolinska institutet i mars. Arrangörerna ser konferensen som en årligen återkommande möjlighet att utbyta nya, spännande idéer mellan grundforskning och translationell forskning, med målet att öppna nya gränser inom cancerforskning och cancerterapi. **Bertrand Joseph, Katja W Panaretakis, Markus Dagnell** och **Theocharis Panaretakis** rapporterar här de mest spännande nyheterna från årets konferens.

Den årliga konferensen "Frontiers in cancer research and therapy" på avdelningen för onkologi/patologi vid Karolinska institutet attraherade ett stort antal deltagare, inte enbart från avdelningen, utan även från övriga Karolinska institutet. Det var ett mycket dynamiskt möte med enastående presentationer om både grundforskning och translationell forskning mot ett brett spektrum av maligniteter.

Chefen för organisationskommittén, **Arne Östman**, hälsade välkommen till konferensen och uttryckte sin förhoppning om att denna konferens ska kunna fungera som en plattform för nya, spännande idéer för att öppna nya gränser inom cancerforskning och -terapi. Han hoppades också att detta möte ska komma att utgöra en gemensam grund för forskare och kliniker att rapportera sina resultat och börja nya och givande samarbeten som kommer att leda till nya behandlingar av cancer.

TUMÖRBIOLOGI

• Det vetenskapliga programmet inleds med **Oriol Casanovas** från Catalan Institute of Oncology, Spanien, som redogjorde för tumörcellers anpassning till antiangiogena behandlingar. Angiogeneshämmare som riktar sig mot VEGF-signalvägen har visat sig vara effektiva i prekliniska cancermodeller och flera angiogeneshämmare har validerats terapeutiskt i kliniska prövningar.

Även om antitumöreffekter och bättre överlevnad hos patienten ofta är uppenbara i dessa studier brukar tumörtillväxten successivt komma tillbaka. Detta återspeglar flera bakomliggande mekanismer för anpassning till antiangiogena behandlingar. Casanovas laboratorium har observerat att angiogeneshämmare riktade mot VEGF-signalvägen uppvisar positiva antitumöreffekter, men att de samtidigt framkallar tumöranpassning och progression till stadier av ökad malignitet, ökad spridningsförmåga i omgivande vävnad och, i vissa fall, en ökning av lymf- och fjärrmetastaser till levern. Denna insikt motiverar framtida kliniska studier för att utveckla varaktiga antiangiogena behandlingar.

Invasivitet och metastaser utgör kännetecknen för cancer, för vilka mekanismerna fortfarande är under utredning. Multifotonmikroskopi (MPM) har blivit den viktigaste metoden för att undersöka cellstruktur och funktion i vävnader och organ, inklusive invasion och progression av cancerlesioner.

• **Peter Friedl** från Nijmegen centrum för molekylär biovetenskap, Holland, har genom att använda en ny metod av IR-MPM vid våglängder över 1 080 nanometer (som ger bättre djupvävnadsmikroskopi i ett ortotopiskt fibrosarkomxenograft), kunnat visa djupa kollektiva invasiva trådar som består av flera hundra sammanhängande celler.

Dessa flercelliga enheter sprids och rör sig samtidigt med hastigheter på upp till 200 mikrometer per dag längs befintliga blodkärl, men inte längs tumörinducerade neokärl, och förökar sig på det sättet; ett koncept som Friedl kallar "kollektiv invasiv tillväxt". Genom att påverka överlevnadsfrämjande integriner påverkades både primär tillväxt, överlevnad och ökat motstånd mot experimentell terapi. Följden blev att integrinmedierade signaler, som exempelvis mikromiljörelaterade bestämningsfaktorer för svaret på en behandling, försvann. Sammanfattningsvis identifierar intravital (in vivo) djuptumörsavbildning med IR-MPM tumörkärlsgränssnittet som en prefererad nisch för invasiv tillväxt, radioresistens och förbättrad preklinisk cancerbehandling.

Hypoxia, det tillstånd av låg syrespänning som finns i alla solida tumörer större än en kvadratcentimeter på grund av otillräcklig blodtillförsel, är kliniskt förknippat med metastaser och dåliga patientresultat, även om de bakomliggande processerna fortfarande är oklara.

• **Amato Giaccia** från Stanford University, USA, visade att ökningen av det extracellulära matrixproteinet lisyloxidas (LOX) korrelerar med metastatisk sjukdom och är nödvändig för hypoxi-inducerad metastasering. Enzymatiskt aktivt utsöndrat LOX som påverkar kollagenfibrer utanför cellen ökar integrinaktiviteten, vilket resulterar i cellrörelse.



Deltagare Pavel Pisa (tv) i diskussion med organisatör Arne Östman

I matrix efterlämnas ett spår som skapar en länk genom vilken andra celler kan röra sig, vilket ger en "motorväg till metastasering". Giaccia drog slutsatsen att en antikroppsbasead hämning av LOX är en attraktiv mekanism för att kontrollera alla stadier av metastaser.

• **Lorenz Poellinger** från Karolinska institutet diskuterade ytterligare mekanismerna bakom hypoxi-inducerad tumörcellsdifferentiering, som tillåter cancerceller att överleva i svåra förhållanden med låg syresättning och näringstillgång. Mus ES-celler utsattes för olika kombinationer av hypoxi och/eller aktiv Notch-signalering. Förändringarna i transkriptomet kunde delas in i olika kategorier, vilket återspeglade olika typer av hypoxi och Notch-signaleringsintegration. Poellinger föreslog att identifiering av gener som regleras av hypoxi och Notch-signalering kan ge en molekylär plattform för att bättre förstå skärningspunkten mellan de två signaleringskaskader i normal utveckling och cancer och därmed ge nya mål för cancerbehandling.

• Cancerframkallande cellers betydelse i glioblastomets tumörprogression och terapivar diskuterades av **Rosella Galli** från Stem Cell Research Institute, Italien. Hon visade att olika subpopulationer av glioblastoma multiformeceller

(GBM), framrenade från GBM-patienter och från cancerstamcellinjer (CSC-linjer) baserat på uttrycket av EGFR, är molekylärt distinkta och potentiellt karcinogena.

EGFR-uttryckande tumörinducerande celler (TICs) uppvisar anmärkningsvärt nog den mest malignt funktionella och molekylära fenotypen. Därmed främjas eller hämmas tumörbildning av modulering av EGFR-uttrycket genom påkopplande respektive avkopplande strategier i CSC-linjer. Detta öppnar en möjlighet för nya terapeutiskt relevanta scenarier, eftersom närvaron av funktionellt heterogena delpopulationer av TIC inom samma tumör kan påverka det kliniska svaret på behandlingen.

Rosella Galli föreslår att en kombinationsbehandling är nödvändig mot både de EGFR-uttryckande celler som svarar på tyrosinkinashämmare (TKIs) och de resterande EGFR-negativa tumörsubpopulationerna som inte svarar på TKI, genom att utveckla regimer specifikt riktade mot båda dessa kvarvarande subpopulationer.

CANCERGENETIK

• **Andrew Futreal** från Sanger Institute, Storbritannien, har arbetat med identifiering av gener som ökar mottagligheten för bröst- och äggstockscancer och karakterisering av somatiska gene-

tiska förändringar i bröstcancer och gynekologiska maligniteter. Han presenterade sitt laboratoriums syn på identifiering av somatiska mutationer i mänsklig cancer via storskaliga genomiska metoder och tillämpningen av molekylärgenetik för att kunna klarlägga terapeutiska mål i cancer. Han pratade också om den somatiska genterapins potentiella roll i patientstratifiering till konventionella cancerterapi, liksom om identifieringen av mutationer i Cancer Genome Project.

Cancer Genome Project har börjat använda sig av sekvensering av stora exoner som en metod för att identifiera cancer-gener i olika tumörtyper, som exempelvis BRAF-mutationer i melanom, kolorektal cancer och andra cancerformer; ERBB2-mutationer i icke småcellig lungcancer; varianter av KRAS-mutationer i kolorektal cancer; FBXW7- och PTEN-mutationer i akut lymfatisk T-cellsleukemi.

• **Jussi Taipale** från Karolinska institutet använder "genome-wide screens" och systembiologi för att samla information om signalvägar som styr celltillväxt och cancer. Forskargruppen studerar molekylära mekanismer bakom cancerutveckling inklusive uttrycket av gener. Ett särskilt fokus läggs på den signalväg som regleras av hedgehogprotein.

Viktiga frågor som ska besvaras är varför det krävs ett så stort antal gener för en cancerutveckling respektive varför olika typer av gener är muterade vid olika former av cancer. Gemensamt för de flesta cancerformer är en avvikande cell-signalering, men den skiljer sig mellan olika cancerformer. De molekylära mekanismerna bakom tjocktarmscancer är exempelvis inte desamma som vid hudcancer.

• Det blir allt tydligare att epigenomet påverkar uttrycket av genomet i tre dimensioner inom den nukleära arkitekturen. Genetiska och epigenetiska mekanismer interagerar exempelvis vid en cancerutveckling. **Rolf Ohlssons** grupp vid Karolinska institutet har utvecklat nya tekniker för att undersöka dessa förhållanden med sekvenseringsanalys med hög genomströmning.

Denna strategi tillåter bedömningen av faktorer som upprättandet av långväga interaktion mellan kromatinfibrer i samma kromosom eller mellan kromo-



Talare Peter Friedl (tv) i diskussion med Lars Holmgren, en av organisatörerna.

somer. Gruppen har upptäckt att kromosomerna bildar nätverk som styr arvs-massans funktion och som kan rubbas epigenetiskt, via en nedärvd extragenetisk information från cell till cell.

Tekniken används också för att utforska det epigenetiska cancerursprunget hos människor, för att utröna om alla humana cancerformer har epigenetiska skador i stamcellerna. Det övergripande syftet med Rolf Ohlssons forskning är att bryta ny mark i förståelsen av den tredje dimensionen av epigenomet med avseende på cancer.

- Cancerföreningen i Stockholm firar i år hundraårsjubileum. **Ulrik Ringborg** från Karolinska universitetssjukhuset representerade Cancerföreningen och gav en mycket intressant rekapitulering av händelserna som ledde till bildandet av föreningen och av dess aktiviteter under dessa 100 år.

Cancerföreningen bildades 1910 för att administrera pengar som samlats in för att grunda Radiumhemmet – då en privatklinik för strålbehandling av cancerpatienter. Jubileumsfonden bildades 1928 av medel som samlats in bland svenska folket som en gåva till konung Gustaf V:s 70-årsdag. De insamlade medlen användes dels till att bygga fyra så kallade Jubileumskliniker för cancer-

patienter i Lund, Göteborg, Umeå och det nuvarande Radiumhemmet, dels som grundplåt i en fond för cancerforskning.

Fonderna har, i enlighet med sina stadgar, samma syfte – att stödja den patientnära cancerforskningen i Sverige.

LÄKEMEDELSUTVECKLING OCH MÅLRIKTAD TERAPI

En av de viktigaste mekanismer genom vilken läkemedel fungerar mot cancer är genom att inducera dödlig skada på cancerceller. Cancerceller har utarbetat ett antal mekanismer för att undvika såväl initierandet som genomförandet av celledöd, som till exempel överuttryck av antiapoptotiska medlemmar av Bcl-2-familjen. **John Reed** från Sanford-Burnham Medical Research Institute, USA, presenterade de senaste genombrotten inom cancerbehandling som syftar till att neutralisera Bcl-2.

Efter det framgångsrika införandet av ABT737, en Bcl-2/xL-antagonist, har flera sådana molekyler genererats för att riktas mot flera av Bcl-2-familjens antiapoptotiska proteiner. Dessutom har läkemedel skapats som kan konvertera antiapoptotiska Bcl-2-medlemmar till proapoptotiska ämnen.

Reed drog slutsatsen att det finns en hel del hopp för dessa ämnen och att ett

antal kliniska studier har inletts för att utvärdera deras terapeutiska effekter.

- En alternativ strategi för att övervinna cancercellers celledödsresistens är att aktivera döds-receptorer som är närvarande men vilande i cancercellerna. **Avi Ashkenazi** från Genentech presenterade sådana terapeutiska strategier med monoklonala antikroppar riktade mot den mänskliga DR5-receptorn.

Dessa antikroppar framkallar tumörcellapoptos in vitro, visar potent antitumöreffekt i musmodeller och är just nu i klinisk prövning, men deras verkningsmekanism in vivo är inte helt klarlagd. Fc-medierad interaktion med FcγRs på leukocyter förstärkte apoptosaktiveringen genom DR5-agonisten MAb drozitumab, som inducerade celledöd i tumörcellerna. Både drozitumab och anti-CD20 MAb rituximab utövar FcγR-beroende antitumöraktivitet.

Dock kräver rituximabs effekt aktiverande FcγRs, medan drozitumab var lika effektivt både tillsammans med aktiverande och hämmande FcγRs. Detta indikerar att den proapoptotiska DR5-signalering är beroende av FcγRs i stället för ADCC (antibody-dependent cellular cytotoxicity). Dessa fynd ger ny insikt om verkningsmekanismen för DR5-agonist monoklonala antikroppar och



Talarna Lorenz Poellinger (tv) och Amato Giaccia (th)

tyder på att starkare FcgR-bindning kan öka deras effektivitet.

- Hedgehog-signaler, som är en viktig reglerare av embryonal utveckling, kontrollerar celldelning och/eller bestämningen av cellens öde. Med identifieringen av hedgehog-receptorn PTCH1 som en tumörsuppressorgen som ligger bakom den humana basalcellscancern NBCCS (nevroid basal cell carcinoma syndrome), var hedgehog-signalvägen fast förknippad med cancer. **Rune Toftgård** från Karolinska institutet presenterade deras senaste upptäckter om Hedgehog-signaleringskaskader, och de paralleller som kan dras från hedgehog-signaler i hudens stamceller under hårsäcksbildning och som kan bidra till utveckling av cancer.

- Tumörsuppressorproteinet p53 är en transkriptionsfaktor som har en viktig roll i bevakningen av cellen som svar på olika stress-signaler, genom induktion av cellcykelstopp, apoptos eller senescens. Inaktivering av p53-funktionen har en avgörande roll i tumörutvecklingen. Tp53-inaktivering av tumörer sker via två generella mekanismer: i) inaktivering av p53-funktion med punktmutationer i p53 självt eller ii) genom det partiella upphävandet av signalvägar eller effektormolekyler som reglerar p53-aktivitet.

En serie genetiska modeller har dock visat att återställandet av p53-aktivitet i etablerade tumörceller är ett ovanligt effektivt ingripande. **David Lane** från ASTAR och Karolinska institutet, presenterade sina ansträngningar för att återaktivera vildtyp p53 i cancerformer där MDM2 är överuttryckt genom att introducera nutlin som skulle kunna tränga undan p53 från MDM2.

- **Sonia Lain** från Karolinska institutet gav ytterligare insikter om möjliga strategier för att reaktivera p53. Hennes grupp har försökt hitta och optimera små molekyler som verktyg för grundforskning och för potentiell användning i klinik. Hittills har de screenat över 34 000 molekyler och identifierat och optimerat två av dem, som visat antitumöraktivitet i djurmodeller.

Verkningsmekanismen för dessa molekyler har också klarlagts, vilket nu gör det möjligt att genomföra strukturella biologiska studier för vidare optimering. En av dessa substanser är tenovin 6, en hämmare av proteindeacetylillasaktivitet hos klass III-histondeacetylaser (eller sirtuins) och är därför en modulator av epigenetiska händelser.

Denna hämmare kan användas för att förbättra säkerheten vid behandling av patienter med tumörer som har kvar en vildtyp p53 eller alternativt skydda nor-

mal vävnad hos patienter med tumör som redovisar defekt i p53.

- **Keith T Flaherty** från Massachusetts General Hospital Cancer Center, USA, presenterade sina senaste framsteg för behandling av melanom. Han angav att behandling vid avancerat melanom har gått långsamt framåt under de senaste tre decennierna.

Kartläggningen av KIT-mutationer i en liten andel melanompatienter år 2005, gav en omedelbar möjlighet att utvärdera betydelsen av KIT som ett terapeutiskt mål i melanom utifrån validerade KIT-hämmare. Identifieringen av BRAF-mutationer år 2002 var den händelse som vände uppmärksamheten mot melanomfältet inom det här fältet. Sju år gick mellan identifiering av BRAF-mutationer och validering av detta mål i melanompatienter med en potent och specifik BRAF-hämmare, PLX4032.

I en tidig fas av den kliniska prövningen med melanompatienter med BRAF-mutationer, observerades positivt svar i de allra flesta patienter och PET-skanning visade metabola förändringar så tidigt som två veckor in i behandlingen. Keith Flaherty drog slutsatsen att KIT- och BRAF-riktade behandlingar ger ett nytt paradig för anpassning av behandling till somatiska genetiska förändringar som identifierats innan behandlingen inleddes.

Ytterligare genetiska upptäckter kan utgöra en grund för kombinationer av riktade behandlingar.

TIDIG UPPTÄCKT, MOTTAGLIGHET OCH PREVENTION

- Under den andra mötesdagen byttes fokus från behandling till förebyggande åtgärder. Möjliga strategier för att cancer antingen kan förhindras eller upptäckas tidigt diskuterades. **Anthony Howell** från University of Manchester, Storbritannien, gav en lysande presentation om faktorer som kan associeras med bröstcancer, faktorer som kost, motion, rökning och miljö. Han presenterade sina senaste fakta som korrelerade fettreduktion med en minskad risk att utveckla bröstcancer.

- **Henrik Grönbergs** forskargrupp vid Karolinska institutet fokuserar på de genetiska faktorerna bakom prostatacancer. Med hjälp av stora, populationsbaserade studier finns i Sverige en unik

möjlighet att dels hitta ärftliga faktorer, dels identifiera män med en hög risk att drabbas av prostatacancer och hos dessa försöka förebygga sjukdomen. Särskilt rapporterade han försök att använda SNPs (single nucleotide polymorphisms) som markörer för en tidig prognos för om den enskilde riskerar att utveckla prostatacancer.

- **Per Hall** från Karolinska institutet presenterade data från deras nystartade KaroMam-studie. Syftet med denna studie är att förstå vilka faktorer som påverkar risken att insjukna i bröstcancer. I framtiden kan vi förhoppningsvis bedöma den individuella risken att insjukna i bröstcancer. Detta leder i sin tur till att man kan anpassa mammografiscreeningen för varje kvinna.

- Kolorektal cancer är en vanlig sjukdom där den övergripande prognosen fortfarande är dålig. Cancer i tarmen utvecklas alltid över premaligna lesioner, polyper, som är möjliga att upptäcka och ta bort och därmed minska risken för cancer. Även om kolorektal cancer är vanligt sker insjuknandet ofta vid hög ålder, varvid det har varit svårt att bevisa nyttan av allmän screening. I Sverige inleddes först nyligen en klinisk prövning som erbjuder FOBT (fekalt ockult blodtest) för alla individer över 60. **Annika Lindblom** från Karolinska institutet presenterade sina nya studier för att förebygga kolorektal cancer. Under de senaste åren har "genome wide association studies" (GWAS) utförts för att studera cancer och andra komplexa sjukdomar. För kolorektal cancer har tio vanliga SNPs definierats som påverkar risken för kolorektal cancer med ett OR mindre än två.

Dessa SNPs förklarar väldigt lite av den överhängande släktrisen och kan ännu inte användas för individualiserad riskprofilering. Data från föreningens studier av dessa SNPs tyder på att det fortfarande finns mer måttliga riskgener för att förklara släktskapets bidrag till kolorektal cancer.

Den önskade slutpunkten för många medicineringar är tumörcelldöd och **Caroline Dives** forskargrupp vid University of Manchester, Storbritannien, har inriktat sin forskning på serologiska biomarkörer för apoptos och nekros. Ett stort antal kliniska studier på konventionella och nya cancerbehandling pågår. En

analys med de monoklonala antikropparna M65 och M30 apoptosense upptäcker intakt och caspase-kluvet cytoke- ratin 18 (CK18) och har föreslagits som serologiska biomarkörer för celldöd.

Studier med plasmaprover tagna från friska kontrollpersoner och patienter med småcellig lungcancer (SCLC) under den första omgången av kemoterapi med platina analyserades med hjälp av M65 och M30 apoptosense.

Oberoende av alla kända kliniska och biokemiska prognostiska drag var förhöjt M65 kopplat till en dålig överlevnadsprognos. M30- och M65-signaler ökade under de första åtta dagarna av behandlingen och minskade sedan till värden som närmar sig dem som sågs hos friska kontrollpersoner. Serologiska biomarkörer för celldöd integreras nu i både akademiska och läkemedelsindustriella prövningar som farmakodynamiska biomarkörer för att påskynda ny läkemedelsutveckling.

- I den andra delen av sin presentation redogjorde **Caroline Dive** för studier på cirkulerande tumörceller. Genom att använda Veridex cell search system är det möjligt att räkna och utvärdera cirkulerande tumörceller och man kan förutsäga sjukdomsåterfall. Dessutom kan tillräckligt rena cellpopulationers biologi ge information om optimala strategier för läkemedelsbehandling om de kan isoleras.

IMMUNTERAPI

- **Olivera Finn** från University of Pittsburgh, USA, redogjorde för sin grupps arbete, vilket definierar skillnaden mellan kroppsegna molekyler som tolereras av immunsystemet och onormala former av de kroppsegna molekylerna som är tumörassocierade antigener och som uppfattas som främmande av immunsystemet och därmed inte omfattas av tolerans eller autoimmunitet.

Dessa onormala kroppsegna molekyler är kandidater till att fungera som antigener i säkra och effektiva cancer vacciner.

Olivera Finns grupp har tidigare rapporterat om två tumörantigen, MUC1 och cyclin B1 (CB1), och specifika skillnader mellan deras uttryck i normala celler och tumörceller. De har visat att dessa skillnader är avgörande för deras immunogenicitet och att i transgena

djurmodeller, där de uttrycks som kroppsegna antigener, induceras immunsvaret mot deras tumörformer som skyddar mot tumörutveckling.

MUC1 har också testats i flera fas I/II-studier runt om i världen, och ger liknande resultat som de som uppnås med terapeutiska vacciner baserade på andra tumörantigen. Från en stor fall-kontrollstudie av äggstockscancer, kunde de visa att immunsvaret mot MUC1 som utvecklats tidigt i livet kan minska livslång cancer risk utan tecken på autoimmunitet.

Angående CB1, presenterade hon ytterligare bevis för dess avvikande uttryck i tidiga premaligna lesioner hos mänskliga och i spontana djurmodeller.

- **Patrick A Baeuerle** från Micromet Inc, Tyskland, presenterade nya läkemedel mot cancer baserat på T cell-engagerande antikroppar. Bispecifika antikroppar kan länka tumörceller med annars inaktiva polyklonala T-celler för induktion av en omdirigerad lysering av tumörceller som är beroende av målantigen på cellytan.

Ett exempel är blinatumomab, en CD19/CD3-bispecifik BiTE-antikropp (Bi-specific T-cell engagers) för behandling av humana B-cellmaligniteter. MT110 är en ny BiTE-antikropp som känner igen EpCAM (CD326), som uttrycks på en mängd humana adenokarcinom, cancerinitierande celler eller stamceller. MT110 är i en fas I-studie med patienter med gastrointestinal cancer och lungcancer. En mus EpCAM/CD3-specifik version av denna BiTE-antikropp, som kallas muS110, har visat ett robust terapeutiskt fönster hos möss utan att orsaka skador på EpCAM-uttryckande normalt epitel.

- Naturliga mördarceller (NK-celler) är medfödda lymfocyter som inte kan döda MHC klass I-positiva tumörer. **Andreas Lundqvist** från Karolinska institutet, visade att autologa tumörer, trots höga MHC klass I-uttryck, blir känsliga för NK-cellmedierad lysering genom förbehandling med proteasomhämmaren bortezomib.

Andreas Lundqvist har visat att möss med tumören har en ökad överlevnad vid behandling med bortezomib och NK-cellsinfusion. Baserat på dessa data, inleddes en klinisk fas I-studie i

oktober 2008. För närvarande har inga allvarliga biverkningar relaterade

till adoptiv överföring av ett stort antal NK-celler observerats.

Preliminära prövningsresultat har gett tidiga kliniska belägg för antitumöraktivitet när bortezomib kombineras med adoptivt överförda autologa NK-celler.

TUMÖRVIROLOGI

• Nyligen i USA, Storbritannien, Nederländerna, Finland, och Sverige har förekomsten av orofaryngeal cancer ökat och ackumulerade rapporter visar att humant papillomavirus (HPV) är vanlig i orofaryngeal cancer, där tonsill- och tungbascancer dominerar.

Tina Dalianis från Karolinska institutet och andra har nu visat att patienter med HPV-positiva svalgumörer har bättre prognos än de med HPV-negativa tumörer och att dessa tumörer har olika biologiska egenskaper. Dessutom har hennes grupp nyligen visat att hos både tonsill- och tungbascancer har en parallell ökning av andelen HPV-positiva tumörer och incidensen av orofaryngeal cancer.

Tina Dalianis postulerade att den rapporterade ökningen i förekomst av orofaryngeal cancer i Sverige och i USA och vissa nordeuropeiska länder beror på en ny HPV-epidemi och att individualiserad behandling och förebyggande vaccination för denna sjukdom bör diskuteras.

• Den senaste uppdateringen om övervakning av HPV-vaccinationsprogram lades fram av **Joakim Dillner** från Karolinska institutet. Att skapa en

bra infrastruktur för biobanker och se till att denna resurs i högre utsträckning utnyttjas för forskning har länge varit ett av Joakim Dillners huvudmål.

• Livmoderhalscancer är den näst vanligaste cancerformen bland kvinnor i hela världen. Den orsakas av ihållande infektion av onkogen humant papillomavirus (HPV). De flesta kvinnor kommer att ha blivit smittade under sin livstid men endast en minoritet utvecklar livmoderhalsmaligniteter. Det finns en genetisk predisposition för sjukdomen och den relativa risken för förstagsläktingar (föräldrar, syskon, barn) att drabbas är tvåfaldig, vilket är att jämföra med bröst-, prostata- och tjocktarmscancer.

Emma Ivansson från Uppsala universitet presenterade sina slutsatser om påverkan av genetisk polymorfism i gener hos immunförsvaret. Resultaten bekräftar att genetisk variation i HLA klass II DQB1, liksom i flera andra gener, påverkar risken för livmoderhalscancer hos svenska kvinnor. Fynden ger information om vägar för cervikal tumörutveckling och kan kasta ljus över viralt inducerad cancer.

Emma Ivansson drog slutsatsen att genetisk predisposition modifierar immunsvaret mot naturlig HPV-infektion, men det är osannolikt att den påverkar den immunitet som uppnås genom vaccination eftersom de inblandade mekanismerna är helt olika.

• **Xavier Bosch** från Catalan Institute of Oncology, Spanien, presenterade den senaste utvecklingen av globala förebyggande insatser mot livmoderhals-

cancer och de förväntade effekterna av HPV-vacciner. De nuvarande vaccinerna mot HPV 16 och HPV 18 erbjuder tidigare obehandlade kvinnor fullt skydd mot de HPV-typer som orsakar uppskattningsvis 70 procent av fallen av livmoderhalscancer och en något lägre andel skydd mot dess prekursor.

När korsskydds inverkan väl har beskrivits ingående och geografiska variationer av HPV-typer i livmoderhalscancer är mer kända, kommer dessa beräkningar troligtvis öka fallen i vissa områden till kanske 75–80 procent. HPV 16 och 18 står för en större andel av livmoderhalscancer adenokarcinom, i intervallet 80–85 procent. Bosch sammanfattade att i de situationer där screening redan är utvecklad och rimligt effektiv kommer nuvarande screeningsprotokoll att fortsätta en tid på grund av begränsningarna hos de befintliga HPV-vaccinerna, både i deras brist på terapeutisk effekt och i begränsat antal HPV-typer (vilket innebär att cirka 25–30 procent av fallen av livmoderhalscancer orsakas av andra HPV-typer än 16 eller 18).

Men i populationer utan lämplig screening verkar HPV-vaccin till rimliga priser vara det enda realistiska alternativet. Om polyvalent vaccin (inklusive några för 5 till 8 HPV-typer) skulle leda till utvidgat skydd mot mer än 90 procent positiva av de onkogena HPV-typerna, så borde enbart vaccination vara svaret för både utvecklingsländer och industriländer.

BERTRAND JOSEPH, PH D, DOCENT, CELL OCH MOLEKYLÄRBIOLOGI, CANCER CENTER KAROLINSKA, KAROLINSKA INSTITUTET, BERTRAND.JOSEPH@KI.SE

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga

KATJA W. PANARETAKIS, CANCER CENTER KAROLINSKA, KAROLINSKA INSTITUTET

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga

MARKUS DAGNELL, PH D STUDENT, CANCER CENTER KAROLINSKA, KAROLINSKA INSTITUTET, MARKUS.DAGNELL@KI.SE

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga

THEOCHARIS PANARETAKIS, PH D, DOCENT, EXPERIMENTELL ONKOLOGI, CANCER CENTER KAROLINSKA, KAROLINSKA INSTITUTET, THEOCHARIS.PANARETAKIS@KI.SE

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga