



Onkologi

i sverige •

den oberoende
tidningen för
svensk cancervård

**ALK inblandad i
många cancerformer**

PATIENTBEMÖTANDE
Hur får läkaren
cancerpatienten att
öppna sig

REFERAT
American Society of
Hematology 2011

ONKOLOGISKA KLINIKEN I GÄVLE:

Ambitiös klinik där alla känner alla

Tumörer har olika egenskaper och beteenden som behöver en specifik behandling.

Vår vision för Sverige är att:

- Alla cancerpatienter får en individanpassad, evidensbaserad behandling
- Många fler cancerformer är botbara/kroniska sjukdomar
- Sverige är världsledande i utvecklingen av cancerbehandling, ett "Center of Excellence"

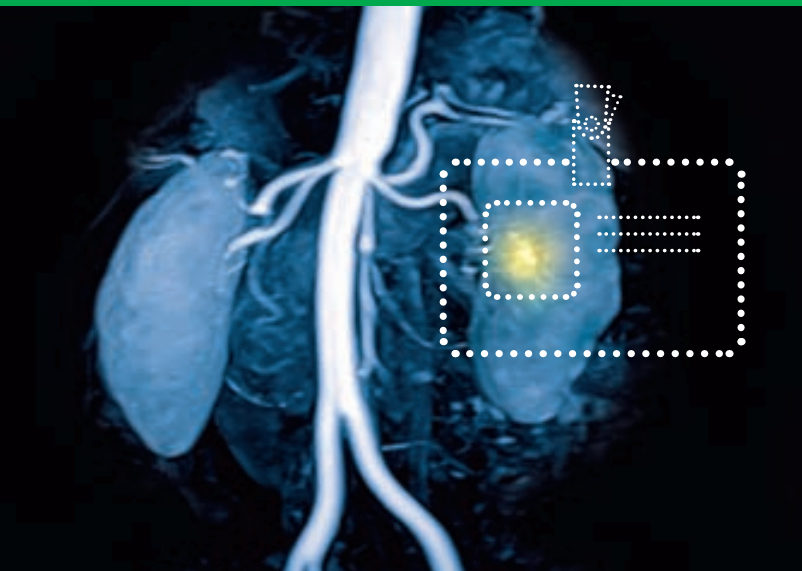


Vårt fokus är att översätta potentialen i våra läkemedel till bästa nytta för dem som behöver det.

För att nå målet; rätt läkemedel vid rätt tid för din patient, vill vi fortsätta utveckla:

- Kunskapsöverföringen från forskning till klinik
- Individualiserad vård med patienten i centrum
- Strukturerad behandlingsuppföljning

Tillsammans kan vi göra det möjligt.



AROMASIN®
exemestan tabletter

SUTENT®
sunitinibmalat

TORISEL®
(temsirolimus) injektion

CAMPTO®
irinotecan



Aromasin® (exemestan) 25 mg tablett. Indikation: Aromasin är indicerat för adjuvant behandling av postmenopausala kvinnor med tidig östrogenreceptorpositiv bröstcancer efter 2-3 års initial adjuvant tamoxifenbehandling. Aromasin är indicerat för behandling av avancerad bröstcancer hos kvinnor i naturligt eller inducerat postmenopausalt tillstånd med sjukdomsprogress efter anti-östrogen behandling. Effekt har ej visats hos patienter med negativt status beträffande östrogenreceptorer. Förpackningar: Tablett 25 mg, 30 respektive 100 tabletter; Pris: 30 styck blister, 1324,50 kr; 100 styck blister, 3994,50 kr Datum för översyn av produktresumén var 2008-12-10. För mer information se www.fass.se; <http://www.fass.se>.

Sutent® (sunitinibmalat), Rx. Ingår i läkemedelsförmånen. Metastaserad njurcellscancer (mRCC): "SUTENT är indicerat för behandling av avancerad och/eller metastaserad njurcellscancer (mRCC)". Gastrointestinal stromacellstumör (GIST): "SUTENT är indicerat för behandling av ej resektabel och/eller metastaserad malign gastrointestinal stromacellstumör (GIST) efter terapivikt med imatinibmesylat på grund av resistens eller intolerans". Neuroendokrina tumörer i pankreas (pNET) SUTENT är indicerat för behandling av inoperabla eller metastaserade, väl differentierade, progredierande, neuroendokrina tumörer i pankreas hos vuxna. Erfarenheten från SUTENT som första linjens behandling vid pNET är begränsad. Förpackningar: 12,5 mg kapslar 30 st/blister 28 st, 25 mg kapslar 30 st/blister 28 st, 50 mg kapslar 30 st/blister 28 st. För mer information se www.fass.se. Februari 2011.

Torisel® (temsirolimus) L01XE09EF, Rx-läkemedel utanför subventionssystemet, Koncentrat och spädningsvätska till infusionsvätska, lösning 25 mg/ml Indikation: Torisel är indicerat som första linjens behandling av patienter med avancerad njurcancer (RCC) som har minst tre av sex prognostiska riskfaktorer. Torisel är indicerat för behandling av vuxna patienter vid återfall och/eller refraktärt mantelcellslymfom. Varningar och försiktighet: Incidensen och svårhetsgraden av biverkningar är dosberoende. Patienter som får en startdos på 175 mg i veckan vid behandling av mantelcellslymfom (MCL) måste observeras noga för att beslut om dosminskningar/uppskjutande av dosen skall kunna tas. Dosering: Torisel måste administreras under överinseende av läkare med erfarenhet av användning av cancerläkemedel. Injektionsflaskan med Torisel koncentrat skall först spädas med 1,8 ml spädningsvätska uppdragen ur den levererade injektionsflaskan för att uppnå temsirolimus koncentrationen 10 mg/ml. Dra upp den erforderliga mängden av blandningen temsirolimus-spädningsvätska (10 mg/ml) och injicera sedan snabbt i natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvätska, lösning. För instruktioner om beredning och för att säkerställa korrekt dosering, se avsnitt Hantering, hållbarhet och förvaring. Senaste översyn av produktresumén: 2011-03-03 För senaste version av produktresumé: www.fass.se.

Campto® (irinotecan-hydroklorid-trihydrat) Rx: Campto 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Indikation: Campto är indicerat för behandling av patienter med avancerad kolorektal cancer: I kombination med 5-fluorouracil (5-FU) och folinsyra till patienter utan tidigare kemoterapi för avancerad sjukdom. Som monoterapi till patienter som har sviktat på etablerad 5-fluorouracilbaserad behandlingsregim. Campto i kombination med cetuximab är indicerat för behandling av patienter med metastaserande kolorektalcancer efter svikt av irinotecaninnehållande cytostatikabehandling om tumören uttrycker epidermal tillväxtfaktor (EGFR). Campto i kombination med 5-fluorouracil (5-FU), folinsyra och bevacizumab är indicerat som första-linjebehandling av patienter med metastaserande kolorektalcancer. Campto ingår i läkemedelsförmånen. Förpackningar: Koncentrat till infusionsvätska finns i 2ml respektive 5 ml. Pris: 2 ml; 837,50 SEK, 5 ml; 2005,50 SEK. Datum för senaste översynen av produktresumén var 2007-03-16. För mer information se www.fass.se.

OTH110401PSE04



Hur få cancerpatienten att tala om det som drabbat den?

Patientfokuserad sammanhållen vård är ett av de prioriterade områdena i den nationella cancerstrategin. Det är ett ämne som nu diskuteras på många håll och vi har i det här numret flera artiklar som tar upp ämnet ur lite olika perspektiv.

Hur får läkaren eller sjuksköterskan cancerpatienten att öppna sig och tala om det som drabbat den? En fråga som säkert många av er ställs inför flera gånger dagligen. Det är självklart inte lätt att ge ett enkelt svar, men Astrid Seeberger har funderat mer än de flesta på detta och delar här med sig av sina tankar om hur man skapar den förtroendefulla relation som behövs. I artikeln om understödjande cancervård och behandling i alla faser av sjukdomen diskuteras begreppet supportive care i vidare mening.

Missa inte berättelsen Ronden på sal 10, som handlar om att se personen bakom patienten, en fiktiv berättelse som bygger på verkligheten. Vi har även ett fylligt referat från ASH som ger en bra genomgång av det viktigaste som presenterades i San Diego före jul. Inför detta nummer har vi besökt Onkologiska kliniken i Gävle. Sverige äldsta landsortsklinik, som slog upp portarna redan 1955.
Trevlig läsning!

Patrik Gustavsson
Chefredaktör

redaktionsråd



Sören Lehmann
Överläkare, Docent
Hematologiskt Centrum
Karolinska Universitets-
sjukhuset, Huddinge



Arne Östman
Professor
Cancer Centrum Karolinska
Inst. för onkologi-patologi
Karolinska Institutet



Mikael Johansson
Överläkare, Universitetslektor
Cancercentrum, Onkologi
Norrlands Universitets-
sjukhus



Elisabet Lidbrink
Överläkare
Radiumhemmet
Karolinska Universitets-
sjukhuset

Ansvarig utgivare: Patrik Gustavsson
Vd: Niclas Ahlberg
Grafisk form: Nina Roegind
Redigering: Lars Ringberg
Tryck/Repro: Trydells Tryckeri, Laholm
Papper inlaga: Artic Silk 115 g
Papper omslag: Artic Silk 200 g.
Annonspolicy: Förutom begärda placeringar
placeras annonserna slumpvis.
Adress: Tyra Lundgrens väg 6,
134 40 Gustavsberg,
Telefon 08-570 10 520
e-mail: ois@pharma-industry.se
Hemsida: www.onkologiisverige.se

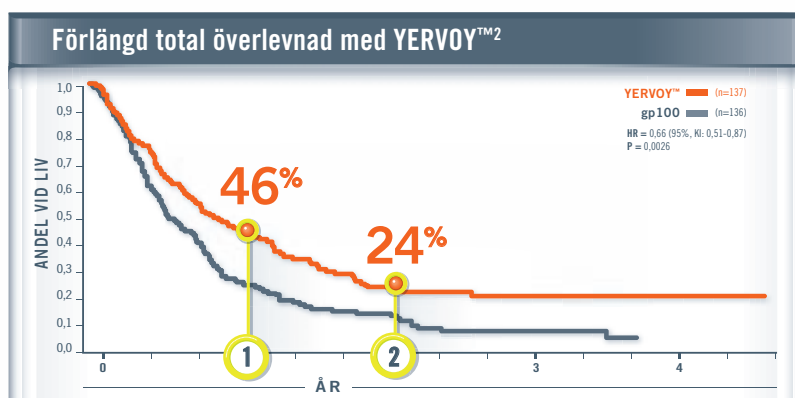
Onkologi i Sverige kommer ut med sex nummer per år och publiceras av det oberoende förlaget Pharma Industry Publishing AB. Vi har ingen koppling till något annat företag eller organisation inom vare sig privat näringsliv eller offentlig sektor. Citera oss gärna, men ange källan – Onkologi i Sverige. Innehållet i artiklarna överensstämmer inte nödvändigtvis med redaktionens åsikter.
ISSN1653-1582© Pharma Industry Publishing AB 2005



Onkologi i Sverige är TS-kontrollerad
Upplaga 9200 exemplar

YERVOY™ (ipilimumab) är indicerat för behandling av avancerat (inoperabelt eller metastaserande) melanom hos vuxna som genomgått tidigare behandling.¹

YERVOY™ är det första läkemedel som visat förlängd total överlevnad (OS) hos vuxna med avancerat melanom som genomgått tidigare behandling, i en randomiserad, kontrollerad, fas III-studie²

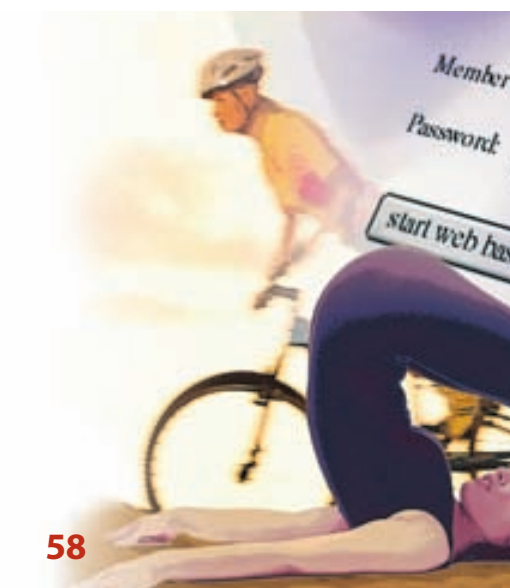


Hämtad från Hodi FS *et al.* 2010.

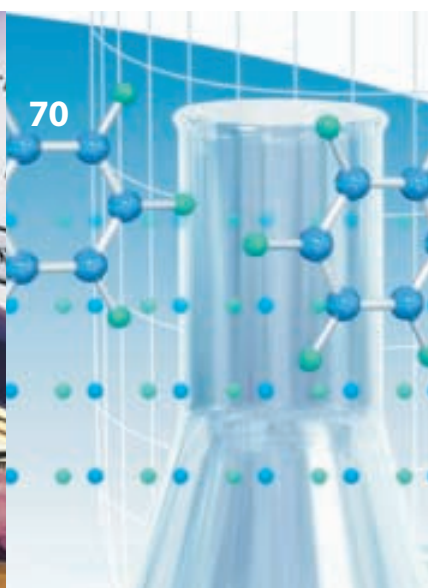
YERVOY™: en ny T-cellspotentierande terapi som aktiverar immunsystemet för att förstöra tumörer¹

- YERVOY™ verkar inte direkt mot tumören utan indirekt genom att förstärka T-cellsmedierad immunrespons. YERVOY™ blockerar specifikt den hämmande signalen från CTLA-4, en negativ regulator av T-cellsaktivering. Detta resulterar i T-cellsaktivering, proliferation och lymfocytisk infiltration av tumörer och leder därigenom till tumörcellsdöd.^{1,3}

För viktig säkerhetsinformation se produktresumén eller besök www.yervoy.se



58



70



44



14



36



26

Referat

Svensk läkare fick utmärkelse vid ASH 2011 4
Sten Erik Jensen

Supportive care - under hela sjukdomsskedet 58
Åke Berglund, Sussanne Börjesson, Nina Cavalli-Björkman, Gabriella Frisk, Curt Peterson, Christel Hedman, Anna Åleskog och Gunnar Öberg

Patientbemötande

Hur får läkaren cancerpatienten att öppna sig och tala om det hemska som drabbat dem? 26
Astrid Seeberger

Rond på sal 10 32
Åke Andrén-Sandberg

Bröstcancer

Livskvalitetsmätning kan påverka terapival 36
Helene Svensson

MDS

MDS och Talassemi: Katering minskar både järnöverskott och behov av blodtransfusioner 40
Sten Erik Jensen

Kliniken i fokus

Onkologiska kliniken i Gävle: Ambitiös klinik där alla känner alla 44
Helene Wallskär

Forskning

ALK inblandad i många cancerformer 70
Bengt Hallberg, Mikael Johansson och Ruth H Palmer

Utbildningar

Cancer och Laser, Svenska Laser – Medicinska Sällskapet 79

GI Ronden, En fallbaserad utbildning 80

Stipendier

Forskningsstipendium Hematologi 81

Forskningsstipendium BRO Bröstcancerfonden 82

Redaktörens rader 3

Redaktionsråd 4

Notiser 8

Pamorelin (triptorelin)

Vid behandling av avancerad prostatacancer



1 månad
3 månader
6 månader

3,75mg
11,25mg
22,5mg

Pamorelin (triptorelin) 3,75, 11,25 och 22,5 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension. **Farmakoterapeutisk grupp:** Gonadotropinfrisättande hormonanalog. **ATC-kod:** L02AE04. **Indikation:** Pamorelin 3,75 mg är indicerat för behandling av avancerad prostatacancer, central pubertas praecox och symptomlindring vid endometrios. Pamorelin 11,25 mg och 22,5 mg är indicerat för behandling av lokalt avancerad eller metastaserande hormonberoende prostatacancer. **Dosering:** Rekommenderade doser: För 3,75 mg triptorelin; 1 injektionsflaska en gång i månaden. För 11,25 mg triptorelin; 1 injektionsflaska var tolfte vecka. För 22,5 mg triptorelin; 1 injektionsflaska var sjätte månad (24 veckor). Samtliga beredningar ges som en enskild intramuskulär injektion **Status:** Receptbelagt. **Förpackningsstorlek:** Injektionsflaska: 3,75, 11,25 och 22,5mg. **Förmån:** Ingår i läkemedelsförmånen. **Innehavare av marknadsföringstillstånd:** Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB, Färögatan 33, 164 51 Kista. Texten är baserad på produktresumé för Pamorelin 3,75, 11,25 och 22,5 mg daterade 2011-08-17, 2011-10-21 respektive 2011-10-04. För ytterligare information och prisuppgift se www.fass.se

05030/p/201202



Ny kunskap om prostatacancer genom metabola fingeravtryck

Elin Thysell presenterar i sin avhandling vid Umeå universitet metoder för bearbetning och analys av metaboliter från cancerceller. Avhandlingen syftar till att förstå de biochemiska mekanismer som ligger bakom att vissa fall av prostatacancer utvecklas och blir aggressiva och livshotande för patienten, medan andra förblir långsamt växande och ofarliga.

När kroppens celler bryter ner näringsämnen skickas överflödiga byggstenar, metaboliter, ut ur cellerna. Halterna av dessa restprodukter påverkas bland annat av vårt hälsotillstånd. Det sker på ett högst specifikt sätt som kan liknas vid att varje sjukdom lämnar ett unikt fingeravtryck i metabolitsammansättningen. Dessa ofta komplexa fingeravtryck kan spåras i biologiska prover (blod, urin eller vävnad) med hjälp av en metod kallad metabolomik.

Elin Thysell har i sin avhandling arbetat med att utveckla metoder specifikt för bearbetning och analys av metabolomikdata. Detta med avsikten att kunna använda metabolomik inom medicinska frågeställningar med målet att öka möjligheterna att diagnostisera, förstå och i förlängningen behandla prostatacancer.

Hon hittade entydiga mönster som utmärker benmetastaser hos patienter med prostatacancer. Något överraskande upptäcktes höga halter av kolesterol i metastasvävnad från patienter med prostatacancer, i jämförelse med de andra undersökta vävnaderna och i jämförelse med metastasvävnad från andra cancertyper.

Vidare visade studien att tumörcellerna både verkar kunna bilda kolesterol på egen hand och ta upp det från omgivningen. (Källa: Umeå universitet)

3

Glivec i tre år mot GIST på väg bli standard-behandling

EU-kommissionen har godkänt Glivec för behandling av patienter med magtumören GIST i tre år i stället för i ett år. Godkännandet bygger på data från en studie som Skandinaviska sarkomgruppen har genomfört tillsammans med tyska sarkomcenter. Studien omfattar 400 GIST-patienter, däribland svenska patienter.

Studien visar en statistiskt säkerställd överlevnadsvinst för patienter som får tre års behandling med Glivec efter operation, jämfört med ett års behandling. Bland dem som fick den treåriga behandlingen lever 92 procent fortfarande efter fem år, jämfört med 82 procent av dem som bara fick Glivec i ett år. I treårsgruppen var hela 66 procent återfallsfria efter fem år, medan andelen återfallsfria i ettårsgruppen var 48 procent. (Källa: Novartis)

Elektrisk ström nytt alternativ till cancer-operation

Tumörer i eller runt levern, lungan eller bukspottskörteln är ofta svåra att operera. Som första center i norra Europa inför nu Akademiska sjukhuset ett nytt sätt att behandla cancerpatienter med elektrisk ström, så kallad IRE (irreversible electroporation), när operation eller vanlig ablation inte är ett alternativ.

Tumörablation, att cancerceller bränns bort med hjälp av elektrisk ström eller mikrovågor som leds via nålliknande elektroder, har använts som alternativ till operation under det senaste decenniet, men kan inte användas om det finns risk att skada omkringliggande strukturer.

– Fördelen med IRE är att vi kan komma åt tumörer som sitter nära eller växer in i blodkärl, gallgångar eller andra strukturer som inte får skadas vid en eventuell operation. Dessutom är tekniken träffsäker, med lägre risk att skada frisk vävnad runt tumören. I de fall där man lyckats ta bort hela tumören är resultaten uppmuntrande, säger Anders Nilsson, överläkare på bild- och funktionsmedicinskt centrum.

Den nya metoden är fortfarande på utvecklingsstadiet men används kliniskt, framförallt på patienter med tumörer i eller runt levern. Andra patientgrupper som kan komma i fråga är, enligt Anders Nilsson, personer med tumörer i njuren, lungan eller bukspottskörteln.

Med den nya metoden kan även relativt stora tumörer behandlas, men ju mindre förändring, desto större chans att resultatet blir bra. I framtiden hoppas man även kunna behandla personer med centralt placerade levertumörer eller bukspottskörtelcancer, där prognosen är mycket dålig och risken för återfall stor.

Anders Nilsson betonar att ett gott samarbete med anestesiloger, onkologer och kirurger är en förutsättning. I flertalet fall handlar det om en kombination av kirurgi, cytostatika och ablation. (Källa: Akademiska sjukhuset)

Nu ingår Afinitor[®] (everolimus) i det svenska nationella vård- programmet för njurcancer¹ – med högsta rekommendationsgrad (A) vid sekventiell behandling.



Everolimus kan övervägas efter svikt på behandling med tyrosinkinashämmare mot VEGF vid metastatisk njurcancer.¹

Referenser: 1. Nationellt vårdprogram 2010. Nationella arbetsgruppen för njurcancer.

R F ATC kod: L01XE10. Indikationer: Afinitor (everolimus) är indicerat för behandling av patienter med avancerad njurcancer, där sjukdomen har progredierat under eller efter behandling med VEGF-hämmare. Beredning: tablett 5 och 10 mg. Kontraindikationer: Överkänslighet mot rapamycinderivat. Graviditet. Varningar och försiktighet: Afinitor har immunsuppressiva egenskaper. Afinitor skall ej ges vid gravt nedsatt leverfunktion eller vid samtidig behandling med levande vaccin. Hos patienter med galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption bör Afinitor undvikas. Försiktighet bör iaktas före och efter kirurgiskt ingrepp pga. försämrad sårhäkning. För ytterligare information beträffande: pris, dosering, varningar, försiktighet, biverkningar och hantering se, www.fass.se. Senaste översyn av Produktresumé: 2010-05-10

Novartis Sverige AB | Box 1150 | 183 11 Täby | Tel 08-732 32 00 | www.novartis.se


AFINITOR[®]
(everolimus) Tabletter
Byt spår



Ny FoU-direktör vid Karolinska

Jan-Inge Henter, överläkare vid avdelningen för pediatrik hematologi och onkologi och professor i klinisk barnonkologi vid institutionen för kvinnors och barns hälsa vid Karolinska institutet, har utsetts till ny forsknings- och utbildningsdirektör vid Karolinska universitetssjukhuset. Han tillträder sin tjänst från och med den 1 mars 2012 och efterträder professor Sten Lindahl som går i pension. (Källa: Karolinska universitetssjukhuset)



Ny chef på Onkologiska kliniken, Karolinska

Thomas Walz har utsetts till ny verksamhetschef för Onkologiska kliniken. Thomas Walz, som är överläkare och docent kommer närmast från tjänsten som verksamhetschef vid Onkologiska kliniken, Universitetssjukhuset i Linköping. (Källa: Karolinska universitetssjukhuset)

Lättare att bota prostata- och bukspottskörtelcancer med ny metod

Laserljus i kombination med vissa läkemedel – så kallad fotodynamisk terapi – kan förstöra cancertumörer. Det används i dag mest för att bota hudcancer. Orsaken till att invärtes tumörer inte behandlas är att det saknas teknik för att kontrollera att ljusmängden blir precis lagom stor. En mjukvara, utvecklad av atomfysiker vid Lunds tekniska högskola, ser dock ut att kunna lösa problemet.

– Nu tror jag att vi står inför ett riktigt genombrott. Både för oss och för andra forskargrupper runt om i världen som forskar på laserljus mot cancer, säger Johannes Swartling, doktor i atomfysik vid LTH och teknisk chef vid företaget Spectracure som numera utvecklar mjukvaran.

Finessen är att mjukvaran förser ljusfibrerna med fler uppgifter än att skicka ut ljus. Mellan varven samlar de också in information om tumören, vilken de skickar tillbaka till laserinstrumentet. (Källa: Lunds universitet)

Zometa – nu förstahandsval i nya riktlinjer för myelom

I de nya nationella riktlinjerna för behandling av myelom, cancer i benmärgen, rekommenderas Zometa som förstahandsval. Zometa förhindrar att skelettet bryts ner, bromsar tumörutvecklingen och förlänger överlevnaden. I Sverige insjuknar omkring 600 personer per år i myelom, cancer i benmärgen. Nu prioriteras ytterligare ett behandlingsalternativ för dessa patienter av Svensk förening för hematologi, som har uppdaterat de nationella riktlinjerna. Zometa (zole-dronsyra) har varit en rekommenderad behandling redan tidigare men har nu fått en högre prioritet genom att föreslås som förstahandsval.

– Det är glädjande och ett steg i rätt riktning att Zometa nu, vid sidan om pamidronat, rekommenderas som ett förstahandsalternativ med tanke på att det inte bara stärker skelettet, utan även bromsar tumörutvecklingen, säger överläkare Hareth Nahi, hematolog vid Karolinska universitetssjukhuset i Huddinge. (Källa: Novartis)

Ny behandling mot spridd malignt melanom godkänd i EU

Zelboraf, verksam mot den aggressiva hudcancerformen malignt melanom har godkänts av EU-kommissionen. Läkemedlet visar signifikant bättre överlevnad hos patienter där sjukdomen hunnit sprida sig och som bär på genmutationen BRAF V600. Det är den första och enda skräddarsydda behandlingen mot spridd malignt melanom.

Tabletten Zelboraf har i studier visat sig förlänga överlevnaden hos patienter med spridd malignt melanom. Hos många patienter krympte tumörerna och tiden till den började växa på nytt förlängdes jämfört med traditionell cellgiftsbehandling. Zelboraf fungerar genom att den blockerar signalvägarna i cancercellerna så att den okontrollerade celledelningen hämmas. Därigenom bromsas tumörtillväxten. (Källa: Roche)

Metadon Recip

– mot svåra smärttillstånd

- Opioid-receptoragonist¹
- NMDA-receptorantagonist^{2,4}
- Hämmar återupptag av serotonin (5HT) och noradrenalin (NA)^{3,4}



Beroendeframkallande medel. Iakttag största försiktighet vid förskrivning av detta läkemedel.

Metadon Recip (metadon). ATC: N07BC02 Indikation: Svåra smärttillstånd. Ingår i förmånssystemet. Receptbelagt. För övrig information, var god se www.fass.se. Förpackningar, Metadon Recip. VNR: 129809 Injektion Metadon Recip 10 mg/ml 10 x 1 ml. VNR: 138826 Tablett Metadon Recip 10 mg 25 st. VNR: 527853 Tablett Metadon Recip 10 mg 100 st. Datum för översyn av produktresumé: 2009-11-27.

Referenser: **1)** Gutstein HB, Akil H. Opioid analgesics. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, eds. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th ed. McGraw-Hill; 2005: 547-590. **2)** Ebert B, Andersen S, Krosgaard-Larsen P. Ketobemidone, methadone and pethidine are non-competitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonists in the rat cortex and spinal cord. *Neurosci Lett* 187 (3): 165-8, 1995. **3)** Codd EE, Shank RP, Schupsky JJ, Raffa RB. Serotonin and norepinephrine uptake inhibiting activity of centrally acting analgesics: structural determinants and role in antinociception. *J Pharmacol Exp Ther* 274 (3): 1263-70, 1995. **4)** Manfredi PL, Houde RW. Prescribing methadone, a unique analgesic. *J Support Oncol*. 2003; 1:216-220.



Foster klarar cellgiftsbehandling

Barn till kvinnor som genomgått cellgiftsbehandling under de sista två tredjedelarna av graviditeten har inte tagit skada av behandlingen, enligt en studie som belgiska forskare presenterar i *The Lancet Oncology*. Barnen i studien undersöktes vid födseln, 18 månader och vid 5–6, 8–9, 11–12, 14–15 eller 18 års ålder. Resultaten visar att exponering för cellgifter i stort sett inte påverkade utvecklingen av hjärta eller kognition, jämfört med befolkningen i stort. I studien har 70 barn från tre länder följts. (Källa: SR.se/ekot)

Biverkningarna av bröstcancermedicin för svåra

Närmare en tredjedel av kvinnor som behandlas med hormonläkemedel mot återfall i bröstcancer avbryter behandlingen eller tar för få tabletter. Det visar en ny studie på 1 700 kvinnor i Mellansverige. Cancerläkaren Annika Folin säger att biverkningarna blir för svåra.

– De flesta kvinnor i den här situationen är väldigt motiverade att ta den rekommenderade behandlingen. Men en del får kraftfulla biverkningar och ser ingen annan utväg än att inte ta de här tabletterna, säger onkolog Annika Folin, utredare vid Läkemedelsverket.

Kraftiga klimakteriebesvär som vallningar och svettningar är vanliga, eftersom medicinen sänker östrogenhalten i kroppen, men också ledvärk och nedstämdhet.

Men det går att minska, säger Annika Folin:

– Man kan prova akupunktur, man kan prova vissa tabletter som dämpar vallningarna och svettningarna. Vissa patienter tycker att det här kan fungera. Andra tycker att det är helt verkningslöst. Sedan kan man också prova antidepressiva, säger hon.

Och det är viktigt att patienterna får kunskap om vad medicineringen medför, för då blir det lättare att hantera problemen. (Källa: SR.se/ekot)

Caprelsa godkänd i EU

EU-kommissionen har godkänt Caprelsa (vandetanib) för behandling av aggressiv och symtomatisk medullär sköldkörtelcancer (MTC) hos patienter där sjukdomen är inoperabel, lokalt framskriden eller har metastaserat. Caprelsa är det första godkända läkemedlet i Europa för behandling av framskriden MTC.

Godkännandet av Caprelsa baseras på data från ett kliniskt prövningsprogram i fas III, som bland annat omfattat studien ZETA, en dubbelblind studie av 331 patienter med framskriden MTC som utvecklats och spridits till andra delar av kroppen. För patienterna i studien som fick Caprelsa minskades risken för återfall i sjukdomen med 54 procent (HR 0,46; 95% CI 0,31–0,69; $p < 0,001$) jämfört med placebo. Vanliga biverkningar var diarré, utslag, huvudvärk, trötthet och förhöjt blodtryck. 14 procent av patienterna i studien fick en hjärtbiverkan i form av QTc-förlängning. (Källa: Astrazeneca)

Teysuno – ny produkt mot ventrikelcancer

Teysuno tidigare känd som S1 är en oral fluoropyrimidin, speciellt utvecklad för att möta patientens behov. Teysuno erbjuder en förbättrad säkerhetsprofil jämfört med intravenöst fluorouracil (5-FU) utan att kompromissa med den antitumorala effekten. Det är en fast doskombination bestående av tre aktiva substanser: tegafur, gimeracil och oteracil. Med sin fasta doskombination och verkningsmekanism bibehåller Teysuno exponeringen av fluorouracil och upprätthåller den antitumorala aktiviteten. Samtidigt som den toxicitet som är förknippad med fluorouracil ensamt reduceras. (Källa: Nordic Drugs)

Palliativ vård – mer komplext än vad det ser ut

Vi kommer alla att dö och alla önskar en god vård den sista tiden i livet. En ny studie från Karolinska institutet och Umeå universitet visar att icke-farmakologisk vård i livets slutskede, ”palliativ vård”, inte alls är så basal som man kan tro. Palliativ vård bygger i stället på komplexa beslut hos personalen som väver samman fysiska, psykosociala och existentiella dimensioner till en fungerande helhet. Särskilt viktigt, konstaterar forskarna, är en trygg och behaglig miljö, kroppsvård och fysisk beröring samt ritualerna kring döden.

– Vården i dödens närhet handlar förvisso om att tillgodose grundläggande mänskliga behov. Men i studien fann vi att det arbetet innebär så väldigt mycket mer än man kanske föreställer sig. För att utveckla den palliativa vården ytterligare är det nödvändigt att få mer kunskap om och tydliggöra nyanserna i den dagliga vården, säger Olav Lindqvist, forskare vid MMC, Karolinska institutet. Olav Lindqvist är huvudförfattare och har i forskningen samarbetat med bland annat professor Birgit H Rasmussen, Institutionen för omvårdnad, Umeå universitet. (Källa: Umeå universitet)

UPPTÄCK EFFEKTEN AV KAPSAICIN VID NEUROPATISK SMÄRTA.

EN TIMMES APPLICERING, TRE MÅNADERS SMÄRTLINDRING.



Med QUTENZA (capsaicin) behandlar du neuropatisk smärta lokalt – utan kända systemiska biverkningar och interaktioner. QUTENZA innehåller en hög koncentration capsaicin (8 %), samma substans som ger chilifrukten sin starka smak. Capsaicinet frigörs i huden via en kutan film och skapar en reversibel funktionsnedsättning i de hyperaktiva sensoriska nervändarna.¹⁻³ Den enkla behandlingen verkar snabbt och ger patienten lindring i upp till tre månader.^{1,4-6}

Läs mer om hur QUTENZA kan hjälpa dina patienter och beställ din startbox på www.qutenza.se.



QUTENZA KAN ORDINERAS TILL VUXNA ICKE-DIABETIKER, ANTINGEN ENBART ELLER I KOMBINATION MED ANDRA LÄKEMEDEL MOT NEUROPATISK SMÄRTA.¹



Referenser: 1. QUTENZA SPC. 2. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000909/WC500040450.pdf. 3. Nolano M et al. Pain 1999;81(1-2):135-145. 4. McCormack PL. Drugs 2010;70(14):1831-1842. 5. Backonja M et al. Lancet Neurol 2008;7(12):1106-1112. Erratum in Lancet Neurol 2009;8:31. 6. Simpson DM et al. Neurology 2008;70(24):2305-2313. **Qutenza™** (capsaicin) kutant plåster. **Indikationer:** Qutenza är indicerat för behandling av perifer neuropatisk smärta hos vuxna icke-diabetiker, antingen enbart eller i kombination med andra läkemedel mot smärta. **Kontraindikationer:** överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** vårdpersonal ska bära nitrilhandskar vid hantering av plåstren och vid rengöring av behandlingsytor. Qutenza ska endast användas på torr, intakt (hel) hud och inte i ansiktet, på skalpen ovanför hårfästet och/eller i närheten av slemhinnor. Det är viktigt att undvika oavsiktlig kontakt med plåster eller andra material som har varit i kontakt med de behandlade hudytorna. Inhalation av luftburet capsaicin kan utlösa hosta eller nysningar. Använda plåster ska kasseras omedelbart efter användning i en lämplig behållare för läkemedelsavfall. Om en brännande känsla uppstår i ögonen, på huden eller i luftvägarna ska den påverkade personen föras bort från Qutenzas omedelbara närhet. Ögon eller slemhinnor ska sköljas eller tvättas med vatten. Lämplig vård ska ges om personen får svårt att andas. Som en följd av ökad smärta i samband med behandlingen kan övergående blodtryckshöjningar (i genomsnitt <8,0 mm Hg) inträffa under och kort efter Qutenza-behandling. Blodtrycket ska övervakas under behandlingen. För patienter med instabil eller dåligt kontrollerad hypertoni eller som nyligen har drabbats av hjärt-kärlhändelser ska risken för oönskade hjärt-kärlreaktioner på grund av behandlingsprocedurens stresslösande potential beaktas före Qutenza-behandling. Patienter med ökad risk för biverkningar på grund av mindre förändringar av sensorisk funktion ska iaktta försiktighet vid användning av Qutenza. **Farmakoterapeutisk grupp:** övriga lokalanestetika. **ATC-kod:** N01BX04. **Förpackningar:** 1 kutant plåster (280 cm²) innehåller totalt 179 mg capsaicin, samt 50 g tub med rengöringsgel innehåller 0,2 mg/g butylhydroxianisol. **Recept- och förmånsstatus:** receptbelagt, ingår i läkemedelsförmånen för patienter som inte tolererar eller får tillräcklig smärtlindrande effekt av antingen amitriptylin eller gabapentin. **Innehavare av godkännande för försäljning:** Astellas Pharma Europe B.V, Nederländerna. **Svensk representant:** Astellas Pharma AB, Per Albin Hanssons väg 41, 205 12 Malmö. Texten är senast uppdaterad 2011-04-26 och baserad på produktresumé daterad 2011-02-21. För ytterligare information, förpackningar och priser se www.fass.se. Astellas Pharma AB, Medeon Science Park, 205 12 Malmö. Telefon 040-650 15 00. Fax 040-650 15 01. info@se.astellas.com. www.astellas.se. www.qutenza.se. QTZ-120087 03.2012

AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, 10–13 DEC 2011

Svensk ST-läkare fick utmärkelse vid ASH

Intresset för ASH har ökat. Drygt 22 000 deltagare deltog i det vetenskapliga mötet i San Diego i december 2011, däribland närmare 200 svenskar. Den svenska ST-läkaren **Malin Hultcrantz** från Karolinska institutet fick utmärkelsen ASH Abstract Achievement Award för en poster med nya data från en omfattande kartläggning av 9 563 svenska patienter med myeloproliferativ neoplasm.

Drygt 22 000 deltagare från 104 länder deltog i det 53:e årliga mötet arrangerat av American Society of Hematology, San Diego, Kalifornien, den 10–13 december 2011. Det vetenskapliga programmet var omfattande. Totalt presenterades mer än 4 200 abstrakter, varav drygt 1 000 muntliga presentationer och 3 200 postrar.

SÄRLÄKEMEDEL FÖR MYELOFIBROS

- Mjältstorleken minskar och flera av symtomen hos patienter med myelofibros lindras när de behandlas med ruxolitinib. Det framgår av Comfort II-studien, som bidrog till att den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA godkände ruxolitinib som det första läkemedelsbehandlingen någonsin mot myelofibros i november 2011.

Primär myelofibros kan medföra mycket dramatiska inskränkningar i det som uppfattas som självklart för de flesta människor. **Claire Harrison**, Guy's and St Thomas NHS Foundation Trust, London, Storbritannien, huvudprövare för Comfort II-studien kan berätta om



– Med minskad mjälte följer positiva effekter på hälsa och upplevd livskvalitet, säger Claire Harrison, huvudprövare för Comfort II-studien, som låg till grund för FDA:s beslut att godkänna ruxolitinib som det första läkemedlet någonsin mot myelofibros. Foto: Bengtåke Wahlberg



hur vardagen för en patient förändrades när denne behandlades med ruxolitinib.

– Mannen, som är närmare 70 år, hade så svåra hudbesvär att han inte tålde vatten och hade därför inte kunnat duscha eller bada på fem år. Efter en veckas behandling kunde han duscha, säger Claire Harrison.

Om en frisk person har en mjälte stor som en knuten hand, kan mjälten hos patienter med myelofibros vara 10–15 gånger större.

– Med minskad mjälte följer positiva effekter på hälsa och upplevd livskvalitet. Comfort II-studien visar en påtaglig effekt. Och effekten kommer snabbt efter insatt behandling, säger Claire Harrison.

Comfort II är en randomiserad öppen fas III-studie som utvärderade effekt och säkerhet hos ruxolitinib, en selektiv potent hämmare av JAK1 och JAK2. De 219 patienterna hade primär eller sekundär myelofibros. Patienter som inte fick ruxolitinib fick bästa möjliga alternativa behandling.

Ingen patient i kontrollgruppen nådde studiens primära effektmått, 35 pro-

cents minskning av mjältstorleken. Efter 24 veckor hade 32 procent i ruxolitinib-gruppen nått denna minskning. Efter 48 veckor var andelen 29 procent.

Effekt av ruxolitinib sågs i alla studerade subgrupper: kön, ålder (under eller över 65 år), startdos ruxolitinib, mjältstorlek före behandling, typ av ursprunglig sjukdom (primär myelofibros, post-polycytemia vera, post-essentiell trombocytemi), eventuell tidigare behandling med hydroxyurea, förekomst av muterad JAK2V617F och IPSS-poäng (international prognostic scoring system).

TVA DELSTUDIER – OLIKA RESULTAT

• Vid en uppföljning av de patienter som deltagit i en fas I/II-studie på JAK2-hämmaren ruxolitinib vid myelofibros genomförd vid MD Andersson Cancer Centre i Houston och Mayokliniken, Rochester, sågs en förbättrad överlevnad för de patienter som behandlades vid MD Andersson. Denna uppföljning gjordes sedan Mayokliniken hävdade att man inte sett någon överlevnadsfördel för patienterna från studien.

Den 13 oktober 2011 publicerades en skrivelse (ett "letter") i New England Journal of Medicine (2011;365:1455-7). Det var forskare från Mayokliniken som drog slutsatsen att det inte fanns någon signifikant skillnad i överlevnad mellan patienter med myelofibros som behandlades med ruxolitinib och en kontrollgrupp som bestod av historiska patienter. En slående detalj var att en stor andel av de ursprungligen 51 patienterna hade avslutat behandlingen med ruxolitinib.

På ASH presenterades data för 107 patienter som hade följts i samma studie vid MD Andersson Cancer Centre, Houston i Texas. Även här jämförde man med 310 historiska kontroller, matchade utifrån studiens inklusionskriterier och följda från 2007 och framåt. Utfallet blev helt här helt annorlunda med en tydlig skillnad i överlevnad med fördel för patienterna som fått ruxolitinib.

– I högriskgruppen, som utgjorde 63 av de 107 patienterna och 165 av de 310 kontrollpersonerna, var skillnaden ännu tydligare: 33 procents dödlighet jämfört



– Sammansättningen på patientgrupperna var i stort sett likvärdiga. Men våra patienter stod kvar på läkemedel mycket längre, våra patienter fick en högre dos utan att det ledde till biverkningar. Det påverkade överlevnaden, säger Srdan Verstovsek, huvudprövare för studien på MD Andersson Cancer Centre när han diskuterar skillnader i utfall mellan MD Andersson och Mayo Clinic i samma studie. Foto: Sten Erik Jensen



– I studier som Comfort I och Comfort II har det skett stor överkorsning så att tidigare placebokontrollerade patienter börjat få aktiv behandling. Därför blir det svårt, kanske omöjligt, att värdera verkliga överlevnadsskillnader bland dagens patienter på längre sikt, menar Jan Samuelsson, docent och överläkare vid Södersjukhuset i Stockholm. Foto: Bosse Johansson

”Primär myelofibros kan medföra mycket dramatiska inskränkningar i det som uppfattas som självklart för de flesta människor.”

med 68 procents, säger Srdan Verstovsek, huvudprövare för studien på MD Andersson Cancer Centre.

Patienterna var kvar betydligt längre i studien på MD Andersson. Efter ett år var 76 procent kvar i studien. Efter två år var andelen 64 procent och efter tre år 54 procent. I Mayostudien var motsvarande andel 49 procent, 28 procent respektive 11 procent.

I sin presentation diskuterade Srdan Verstovsek skillnaderna mellan utfall på de två klinikerna.

– Sammansättningen på patientgrupperna var i stort sett likvärdiga. Våra patienter stod kvar på läkemedel mycket längre, våra patienter fick en högre dos utan att det ledde till biverkningar och avslutad behandling. Låga doser ger sämre effekt. Fler patienter avslutade behandling i Mayostudien på grund av beslut av patienter eller läkare, säger han.

Jan Samuelsson, docent och överläkare vid Södersjukhuset, tycker det är bra att skillnaderna mellan utfallet i stu-

dien mellan de två centren analyserades. Patienter behandlade på MD Andersson fick högre doser av läkemedlet och betydligt färre avslutade behandlingen, jämfört med dem som behandlades på Mayo-kliniken.

Sedan är det vanskligt att värdera prospektiva studier med en historisk kontrollgrupp, poängterar han. Hur har andra faktorer med betydelse för prognosen förändrats, till exempel effekten av behandling av sjukdomens komplikationer? Sådant kan påverka överlevnaden till nackdel för historiska patienter. Därför måste data där man jämför patienter mellan olika tidsperioder tolkas med stor försiktighet.

– I studier som Comfort I och Comfort II har det skett stor överkorsning så att tidigare placebokontrollerade patienter börjat få aktiv behandling – därför blir det svårt, kanske omöjligt, att värdera verkliga överlevnadsskillnader bland dagens patienter på längre sikt, menar Jan Samuelsson.

CEREBLON VID MULTIPLET MYELOM

Proteinet cereblon, som har betydelse för den fosterskadande effekten av talidomid, har även en central roll i om talidomid och besläktade läkemedel som lenalidomid är effektivt i behandlingen av patienter med multipelt myelom.

För drygt tio år sedan visades att talidomid var effektivt hos en tredjedel av patienter med multipelt myelom. Sedan dess har även liknande läkemedel, som lenalidomid och pomalidomid, så kallade IMiDs (immunmodulatoriska läkemedel), visat effekt vid behandling av multipelt myelom. Den exakta mekanismen bakom behandlingseffekten har till stora delar varit okänd. Men ett protein, cereblon, som visats vara primär mediator av de fosterskadande effekterna hos talidomid, har lanserats som kandidat även för antitumöreffekten hos IMiDs.

Forskare från Mayokliniken, Scottsdale Arizona, och MD Andersson Cancer Center, Houston, Texas, kunde visa att uttrycket av cereblon var extremt lågt



– Närvaro av cereblon tycks vara nödvändigt för att IMiDs ska vara effektiva mot multipelt myelom. Men eftersom några patienter hade normala nivåer av cereblon finns det ytterligare mekanismer som påverkar resistens mot IMiDs, säger Keith Stewart, professor vid Mayokliniken, Scottsdale, Arizona. Foto: The American Society of Hematology

eller obefintligt i cellinjer som är resistent för IMiDs – vilket pekade på ett samband.

I nästa steg minskade nivån av cereblon i fem cellinjer med multipelt myelom av mänskligt ursprung. Detta ledde till att cellinjerna blev nästan fullständigt resistent mot lenalidomid jämfört med andra cellinjer som användes som kontroller och där nivån cereblon inte ändrats. Cellinjerna med nertryckt cereblon var fortfarande lika mottagliga för annan behandling som melfalan, dexametason och bortezomib.

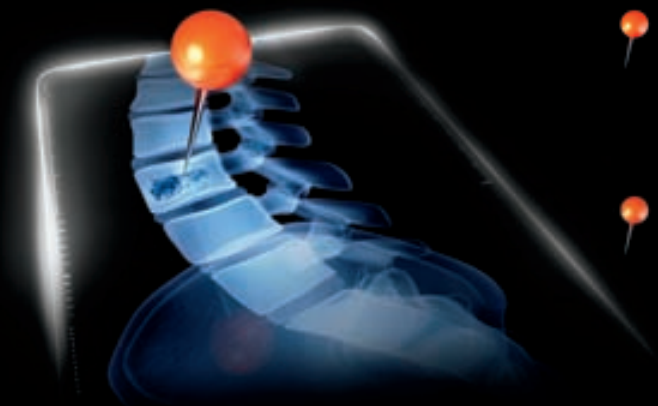
Därefter undersökte forskarna DNA hos 10 patienter med multipelt myelom och som var resistent mot IMiD-terapi. Åtta av dessa tio patienter hade låga nivåer av cereblon.

– Det tycks alltså som att närvaro av cereblon är nödvändigt för att IMiDs ska vara effektiva mot multipelt myelom. Men eftersom några patienter hade normala nivåer av cereblon finns det ytterligare mekanismer som påverkar resistens mot IMiDs, säger Keith Stewart, pro-

NYHET

Den 13: juli godkände Europakommissionen XGEVA®, en fullt human monoklonal antikropp, för vuxna patienter med skelettmetastaser från solida tumörer¹.

I studier har XGEVAs® effekt och säkerhet utvärderats i jämförelse med Zometa® (zoledronsyra):



Tiden till en första och efterföljande skelettrelaterade händelser var signifikant längre hos patienterna som behandlades med XGEVA®, jämfört med Zometa®¹⁻³

XGEVA® administreras som en subkutan injektion var 4:e vecka. Kontroller av njurfunktion anses inte behövas under behandling med XGEVA®¹

XGEVA®(denosumab) R_x EF 120 mg injektionsvätska, lösning. ATC kod: M05BX04

Indikation: Förebyggande av skelettrelaterade händelser (patologisk fraktur, strålbehandling av skelettet, ryggmärgskompression eller skelettkirurgi) hos vuxna med skelettmetastaser från solida tumörer. För fullständig information vid förskrivning och produktresumé se www.fass.se. Datum för godkännande av produktresumén; 13 juli 2011

AMGEN
Oncology

Gustav III:s Boulevard 54,
169 27 Solna, 08-695 11 00
DMO-SWE-AMG-342-2011/AUG

Referenser:

1. XGEVA® Produktresumé, Amgen juli 2011, www.fass.se
2. Stopeck AT, et al. J Clin Oncol. 2010;28:5132-5139
3. Fizazi K, et al. Lancet. 2011;377:813-822

XGEVA®
(denosumab)



Brad S Kahl, docent vid University of Wisconsin, föreläser behandling med rituximab vid behov i stället för rutinmässigt var tredje månad, trots att studien inte kan peka ut en av metoderna som den bästa för patienterna med follikulära lymfom med låg tumörbörda. Foto: The American Society of Hematology

fessor vid Mayokliniken, Scottsdale, Arizona, och en av forskarna bakom studien.

Han hoppas att resultaten kan öka förståelsen för vilka patienter som kan förväntas svara på behandling med lenalidomid och andra IMiDs.

– Fynden tillåter att vi kan försöka hitta ytterligare sätt att angripa cereblon som en biomarkör för att förbättra behandlingen och patienternas prognos vid multipelt myelom, säger Keith Stewart.

BEHOVSMEDICINERING VID LYMFOM

Äldre studier pekar på att en strategi som innebär "vänta och se" leder till att

det går tre år till patienter med follikulära lymfom med låg tumörbörda (LTB) får inleda behandling med kemoterapi. Omedelbar kemoterapi vid diagnos ger inte bättre överlevnad. Men sedan rituximab introducerades har bilden blivit mer komplex. I Resort, en randomiserad fas III-studie, jämfördes två olika metoder att hantera sjukdomen.

Inledningsvis behandlades samtliga 384 patienter med tidigare obehandlad LTB med rituximab under fyra veckor. De 274 patienter som fick fullständig eller partiell respons slumpades till antingen återkommande behandling (MR)

med rituximab var tredje månad, eller ny behandling med rituximab när sjukdomen progredierade (RR, som innebar fyra doser med en veckas mellanrum).

Patienterna utvärderades var tredje månad och följdes till dess att behandlingen inte längre hjälpte (treatment failure). Det genomsnittliga antalet doser rituximab som gavs var 15,8 för patienterna i MR-gruppen och 4,5 i RR-gruppen.

Tiden till att patienterna behövde kemoterapi var 3,9 år i MR-gruppen jämfört med 3,6 år i RR-gruppen. Båda behandlingarna gav alltså en förlängd tid fram till behandlingsmisslyckande jämfört med "vänta, se och behandla"-strategi. Men skillnaden var inte statistiskt säkerställd.

Tre år efter behandlingsstart hade 95 procent av patienterna i MR-gruppen och 86 procent i RR-gruppen sluppit gå vidare till kemoterapi. Det fanns en trend till fördel för MR, men skillnaden var inte statistiskt säkerställd. Färre än fem procent hade allvarliga biverkningar av hematologisk och icke-hematologisk art, och det finns inga betydande skillnader i livskvalitet mellan de båda grupperna ett år efter randomisering.

Brad S Kahl, docent vid University of Wisconsin, ledde studien. Han förespråkar behandling med rituximab vid behov i stället för rutinmässigt var tredje månad trots att studien inte kan peka ut en av metoderna som den bästa för patienterna.

– Vi anser att behandling vid behov är att föredra för lymfompatienter med låg tumörbörda. Visst finns en trend mot att behandling var tredje månad förlänger tid till kemoterapi, men kostnaden för rituximab var 3,5 gånger högre, säger han.

Denna studie gav inga svar på frågan om vilken metod som ger den bästa överlevnaden på sikt för dessa lymfompatienter. Framtida studier får försöka svara på om "vänta, se och behandla", enbart rituximab eller rituximab i kombination med kemoterapi ska vara förstahandsvalet för behandling, anser Brad S Kahl.

ANTIKROPP MED ANTILYMFOMEFFEKT

I en fas II-studie har en ny monoklonal antikropp, obinutuzumab, visat en effekt som trendmässigt är bättre än rituximab när det gäller behandling av patienter som återfallit i non-Hodgkins lymfom.



– Detta är den första direkta jämförelsen mellan rituximab och en ny monoklonal antikropp riktad mot CD20 hos patienter med non-Hodgkins lymfom. Vi gläds åt en trend mot ökad respons utan att säkerhetsriskerna är större, säger Laurie Sehn, docent vid University of British Columbia och British Columbia Cancer Agency, Vancouver, Kanada. Foto: The American Society of Hematology

Sedan rituximab introducerades har vården av non-Hodgkins lymfom förbättrats dramatiskt, liksom överlevnaden. Men resistens mot läkemedlet och återfall i sjukdom leder till nya utmaningar för kliniker och forskare. Det finns behov av nya alternativ och komplement till rituximab.

Obinutuzumab, tidigare också känt som GA101, är en ny substans inom lymfomvården. Det är en monoklonal antikropp som liksom rituximab riktar sig mot CD20, en ytstruktur som återfinns på B-lymfocyter.

Tidigare forskning har visat en potentiell antilymfomeffekt av obinutuzumab och nu har substansen ställts mot rituximab i en fas II-studie med patienter som fått återfall i non-Hodgkins lymfom. Totalt 175 patienter slumpades till antingen injektioner med rituximab eller obinutuzumab.

En större andel patienter svarade på obinutuzumab; 45 procent jämfört med 33 procent för rituximab. Komplet remission (eller icke konfirmerad komplett remission) sågs hos 12 procent respektive 5 procent av patienterna. Skillna-

derna var dock inte statistiskt säkerställda. Men trenden var till fördel för obinutuzumab.

Obinutuzumab tolererades av de flesta patienter även om det var vanligare med reaktioner mot infusionerna, en vanlig biverkan vid behandling med monoklonala antikroppar. Men biverkningarna var oftast milda och ledde inte till någon säkerställd skillnad i antal patienter som avbröt behandlingen. Fler patienter i rituximabarmen av studien fick svåra biverkningar och fler rituximabpatienter avslutade behandlingen under inledningsskedet.

– Detta är den första direkta jämförelsen mellan rituximab och en ny monoklonal antikropp riktad mot CD20. Sammanfattningsvis gläds vi åt en trend mot ökad respons utan att säkerhetsriskerna är större, säger Laurie Sehn, docent vid University of British Columbia och British Columbia Cancer Agency, Vancouver, Kanada.

Laurie Sehn berättar också att fas III-studier för att ytterligare utvärdera fördelarna med obinutuzumab är på väg.

AVSTÅ FRÅN STRÅLTERAPI

Lågmaligna Hodgkins lymfom behandlas ofta med en kombination av kemoterapi och strålning. Men ny forskning tyder på att patienter som enbart behandlas med kemoterapi har bättre överlevnad jämfört med de som får en strålterapi-baserad behandling.

Strålterapi förbättrar visserligen kontrollen av Hodgkins lymfom, men priset kan bli att patienten får annan cancer, hjärtkomplikationer och högre mortalitet.

Forskare från den kanadensiska studiegruppen NCIC CTG har följt upp patienter i tolv år och jämfört patienter som antingen fått enbart standard kemoterapi (ABVD = adriarubicin [doxorubicin], bleomycin, vinblastin och dakarbazin), eller en kombination av standard kemoterapi och strålning.

Totalt ingick 400 patienter med små tumörer i kliniska stadier I–IIa. Patienterna slumpades till en av de två behandlingarna. Efter tolv år var den totala överlevnaden 94 procent i gruppen som erhöll kemoterapi jämfört med 87 procent i gruppen som även fick strålterapi. Skillnaden är statistiskt säkerställd.

När forskarna analyserade en undergrupp av patienter med hög risk fann de



ett liknande utfall som för patienter med låg risk. Biverkningar som annan cancer och hjärtrelaterade händelser var lägre bland patienter som enbart fick kemoterapi. Men kontrollen av Hodgkins lymfom var bättre för dem som strålades.

– Frihet från sjukdomsprogress var 92 procent jämfört med 87 procent. Resultatet är i linje med tidigare forskning. Dock var skillnaden bara på gränsen till statistiskt signifikant, säger **Ralph M Meyer**, chef i NCIC CTG, som ledde studien. Hans slutsats är att man bör avstå från strålterapi vid lågmaligna Hodgkins lymfom med tanke på de långsiktiga biverkningarna av strålning.

TRE ÅRS UPPFÖLJNING AV KML

Skillnaderna i effekt mellan den första och andra generationens tyrosinkinashämmare mot kronisk myeloisk leukemi består och förstärks när siffror från tre års uppföljning presenteras. Nu visas



– Man bör avstå från strålbehandling vid lågmaligna Hodgkins lymfom med tanke på de långsiktiga biverkningarna. Priset kan på sikt bli annan cancer, hjärtkomplikationer och högre mortalitet, säger Ralph M Meyer, chef för kanadensiska NCIC CTG. Foto: The American Society of Hematology

VID RECIDIV eller efter första progression

Ge din patient **TID!**

HORMONAL CARE BY

AstraZeneca 

151 85 Södertälje tel: 08-553 260 00

FASLODEX™ 500_{mg}
fulvestrant

Faslodex 500 mg förlänger tid till progress.*
Mediantid till progress 6,5 månader.¹

*Förlänger tid till progress jämfört med 250 mg (HR 0,8, p-value 0,006).

Ref 1. Di Leo A et al. J Clin Oncol 2010; 28(30):4594-600.

FASLODEX™ (fulvestrant) Rx, EF. Antiöstrogen, 500 mg (2 x 250 mg)/2 x 5 ml injektionsvätska. Indikation: Behandling av postmenopausala kvinnor med östrogenreceptorpositiv lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer vid återfall under eller efter adjuvant antiöstrogenbehandling eller vid sjukdomsprogression under behandling med antiöstrogen. Senaste översyn av Produktresumén 2010-10-26. För övrig information se www.fass.se.



– Nilotinib ger en snabbare och djupare effekt på sjukdomen. Hela 32 procent av patienterna som fick nilotinib nådde komplett molekyllär respons (CMR). En annan viktig skillnad är att färre patienter progredierar till blastkris och avlider vid behandling med nilotinib. Skillnaden är höggradigt statistiskt signifikant, säger Giuseppe Saglio, professor vid Universitetet i Turin, Italien. Foto: Bengtåke Wahlberg



I studien ENESTcmr studeras effekten av att byta behandling från imatinib till nilotinib. – Det är första gången som det visas att byte till ett kraftfullare KML-läkemedel kan åstadkomma ett djupare svar hos patienter som behandlats länge med ett annat KML-läkemedel, säger Timothy Hughes, professor vid Universitetet i Adelaide, Australien, när han kommenterar till ENESTcmr-studien som granskar effekten av att byta från imatinib till nilotinib. Foto: Bengtåke Wahlberg

även en klinisk effekt hos patienter där imatinib byts ut mot nilotinib.

Att nilotinib, andra generationens tyrosinkinashämmare för behandling av kronisk myeloisk leukemi, KML, är mer effektivt än den första generationens imatinib, har förstärkts i takt med att längre uppföljningstider redovisas.

På ASH var det dags att redovisa treårsdata för studien ENESTnd. Ett uttryck för skillnaden mellan de båda läkemedlen är andelen patienter där sjukdomen trycks ner till nivåer där den knappt kan detekteras.

– Nilotinib ger en snabbare och djupare effekt på sjukdomen. Hela 32 procent av patienterna som fick nilotinib nådde komplett molekyllär respons (CMR), definierad som 4,5 logaritmers reduktion av Bcr-Abl, jämfört med 15 procent av patienterna som fick imatinib, säger **Giuseppe Saglio**, professor vid Universitetet i Turin, Italien.

Även vid 4 logaritmers reduktion av Bcr-Abl (MMR 4,0) finns en skillnad. Hälften av patienterna som behandlades med nilotinib och en fjärdedel av dem

som fick imatinib nådde denna låga nivå.

En annan viktig skillnad är att färre patienter progredierar till blastkris och avlider vid behandling med nilotinib.

– Vi har sett totalt 19 fall av progression med imatinib, jämfört med nio respektive sex fall i de båda nilotinibarmarna. Nilotinib minskar risken för att patienten ska avlida i sjukdomen med två tredjedelar och den skillnaden är höggradigt statistiskt signifikant, säger Giuseppe Saglio.

Under tredje året sågs inga nya fall av progression hos patienter som kvarstod i studien. Ett viktigt skäl för Giuseppe Saglio att förespråka nilotinib som förstahandsval för nya patienter är att färre patienter riskerar en livshotande blastkris.

– Vi har sett att 6–7 procent av patienterna som får imatinib progredierar tidigt, men bara en procent av dem som får nilotinib. En snabb och djup respons öppnar också en möjlighet att avsluta behandlingen. Flera så kallade stoppstudier är på väg, men ännu får vi vänta på

data om hur effektiva de tre första tyrosinkinashämmarna imatinib, dasatinib och nilotinib är när det kommer till att bota patienter, säger Giuseppe Saglio.

Biverkningsmönstret är oförändrat sedan tidigare. De flesta biverkningar uppträder tidigt i behandlingen. Imatinib har använts i elva år, men ännu har inga alarmerande risker med långtidsbehandling upptäckts.

DJUPARE OCH MER BESTÅENDE SVAR

Timothy Hughes, professor vid Universitetet i Adelaide, Australien, leder ENEST. En central fråga är om och hur man så småningom ska komma fram till ett säkert sätt att avsluta behandling utan risk för patienterna.

– Vi ser att hos en del patienter med djupt svar (=PCR-negativa) på läkemedel förblir i komplett molekyllär respons (CMR) lång tid även utan läkemedel. En del av mina patienter är fortfarande PCR-negativa efter fyra, fem år. Men Bcr-Abl stiger snabbt hos andra patienter utan läkemedel – de klarar sig inte utan behandling. Frågan är om vi kan åstadkomma att patienter får ett än djupare och bestående svar så att vi kan börja resonera om att avsluta behandlingen, säger han.

För imatinib handlar det om att 40–45 procent av patienterna får ett långvarigt stabilt svar utan fortsatt läkemedelsbehandling. Frågan är om andelen kan öka med ett mer potent läkemedel.

I studien ENESTcmr studeras effekten av att byta behandling från imatinib till nilotinib. 207 patienter som uppnått CCyR (komplett cytogenetisk respons) men som fortfarande hade detekterbara halter av Bcr-Abl efter minst två års behandling med imatinib ingår. Det är en öppen studie där patienterna slumpades till antingen fortsatt behandling med imatinib eller byte till nilotinib.

– Efter ett år hade 23 procent av patienterna i nilotinibgruppen och 11 procent av imatinibgruppen nått ej detekterbara halter av Bcr-Abl. 13 procent respektive 6 procent uppfyllde kravet i det primära effektmått som användes: ej detekterbara nivåer Bcr-Abl vid två undersökningar i följd, säger Timothy Hughes.

Av de patienter som inte uppnått MMR (major molecular response) när ENESTcmr inleddes gjorde 75 procent av dem som bytte till nilotinib det efter

Rekommenderad lindring vid långvarig smärta såsom smärta vid cancer*

- Stor prisskillnad – kostnaden för Dolcontin® (morfinsulfat) är lägre än för Oxycontin®.²
- Vid måttligt nedsatt njurfunktion kan Dolcontin användas i reducerad dos och patienten bör utvärderas noggrant avseende biverkningar. För patienter med manifest njursvikt avråds användning av Dolcontin.¹
- Dolcontin har ett brett sortiment med olika beredningsformer och styrkor, som även inkluderar burk för dosdispensering.²

DOLCONTIN®

morfinsulfat

Dolcontin/Dolcontin Unotard (morfinsulfat) Rx. Ingår i läkemedelsförmånen, se www.fass.se Indikation: Långvarig svår opioidekänslig smärta såsom smärta vid cancer. Dolcontin depottabletter 5, 10, 30, 60, 100 mg. Dolcontin depotgranulat till oral suspension dospåse 20, 30, 60, 100 mg. Dolcontin Unotard 30, 60, 90, 200 mg. Senaste översynen av informationen 2011-06-29. För ytterligare information, se www.fass.se. Pfizer AB, 191 90 Sollentuna, Tel 08-550 520 00, www.pfizermedica.se. Beroendeframkallande medel. Iakttag största försiktighet vid förskrivning av detta läkemedel. Narkotiskt analgetikum. N02A A01

Beroendeframkallande medel.

✧ Iakttag största försiktighet vid förskrivning av detta läkemedel.
Narkotiskt analgetikum

✧ R

N02A A01

* Dolcontin finns med på 17 av 21 rekommendationslistor. 2012-02-17

Referenser 1. Dean, M, Opioids in Renal Failure and Dialysis Patients, Journal of Pain and Symptom Management. 2. www.fass.se, www.tlv.se dec 2011.

Priserna baseras på ekvipotensförhållandet 1 : 1,5 Oxycontin : Dolcontin enligt LVs och WHO's rekommendation. 60 mg (30 mg x 2) Dolcontin 4,16 SEK/dag och 40 mg (20 mg x 2) Oxycontin 9,56 SEK/dag. (1 mars 2012)

Pfizer



– Effekten av ponatinib är bestående och ökar ju längre behandlingen pågår. Det är en lovande substans, som har visat effekt hos KML-patienter med en T315I-mutation, och kommer att studeras ytterligare i fas II-studier, säger Jorge Cortes, verksam vid MD Anderson Cancer Centre, Houston, Texas. Foto: The American Society of Hematology

ett år, jämfört med 33 procent av dem som stod kvar på imatinib.

– Det är första gången som det visas att byte till ett kraftfullare KML-läkemedel kan åstadkomma ett djupare svar hos patienter som behandlats länge med ett annat KML-läkemedel, säger Timothy Hughes.

Nästa stora utmaning är att visa om det går omvandla detta till att avsluta behandlingar.

– Det är nästan omöjligt att bevisa att en patient är botad. Han eller hon kan ha kvar slumrande KML-stamceller som kan vakna efter många år – det vet vi inte. Men jag tror det är möjligt att

på ett säkert sätt avsluta behandling, säger Timothy Hughes.

KML MED T315I-MUTATIONER

Så kallade T315I-mutationer hos patienter med kronisk myeloisk leukemi innebär ofta att de i dag godkända läkemedlen – imatinib, dasatinib och nilotinib – har otillräcklig effekt. Kanske kan ponatinib bli ett framtida alternativ för dessa patienter.

Ponatinib är en tyrosinkinashämmare (TKI) som har visat effekt hos KML-patienter med en T315I-mutation. Dessa patienter är visserligen en minoritet av alla KML-patienter, men svarar oftast

dåligt på imatinib, nilotinib och dasatinib.

I en öppen fas I-studie med ponatinib vid olika hematologiska maligna sjukdomar ingick 81 patienter som samtliga provat minst en tidigare TKI. Av dessa var 43 patienter i kronisk fas av KML. Övriga 38 patienter hade andra hematologiska maligna sjukdomar. Försättningsvis presenteras här endast data för patienter med KML i kronisk fas.

Forskarna registrerade cytogenetisk respons (MCyR) hos 72 procent av patienterna och 63 procent nådde CCyR (komplett cytogenetisk respons). Mediantid till MCyR var 12 veckor.

Av dessa patienter hade alla tidigare behandlats med imatinib, 19 hade behandlats med antingen dasatinib eller nilotinib efter imatinib och 21 patienter hade behandlats med alla tre TKI:erna. Effekten på cytogenetisk respons avtog med antalet tidigare provade TKI:er. Tiden till effekt blev också längre ju fler TKI:er patienten hade fått tidigare.

11 av de 12 patienter (92 procent) i aktiv fas som hade en T315I-mutation visade en cytogenetisk respons. Av 15 patienter med andra mutationer i Bcr-Abl-kinasdomänen svarade 10 patienter (67 procent). Av 12 patienter utan mutationer svarade 7 (58 procent). Även mediantiden till MCyR påverkades av mutationsstatus – för patienter med T315I-mutation 12 veckor jämfört med 32 veckor för patienter utan mutationer.

40 procent av 43 patienter nådde MMR (major molecular response). Även här var utfallet sämre ju fler tidigare TKI:er patienterna provat. Mediantid till MMR var 24 veckor för de som tidigare behandlats med två TKI:er och 97 veckor för hela patientgruppen. För patienter med T315I-mutationer eller andra mutationer var mediantiden 63 veckor.

Effekten av ponatinib var också bättre ju kortare tid patienterna haft sin KML-diagnos.

– Effekten av ponatinib är bestående och ökar ju längre behandlingen pågår. Det är en lovande substans och kommer att studeras ytterligare i fas II-studier, säger Jorge Cortes, verksam vid MD Anderson Cancer Centre, Houston, Texas.

SVENSK ST-LÄKARE TOG HEM PRIS

• Malin Hultcrantz, ST-läkare i internmedicin och hematologi vid Karolinska



53rd ASH® Annual Meeting and Exposition

NEW THIS YEAR!



ASH GOES MOBILE

Get all the information you need from ASH through your smartphone or tablet computer.

Annual Meeting

- ASH's annual meeting mobile app includes:
 - Program information
 - Full-text abstracts
 - Full-text Education Program Book articles
 - Exhibitor profiles
 - Maps
 - Exhibitor information
 - Managing Logistics
 - And more!

HOW TO GET IT Registered attendees can download the app free of

ASH News Daily

- Read ASH News Daily on your computer or mobile device to learn about:
 - Abstracts of interest
 - San Diego attractions
 - ASH programs and services
 - Award winners
 - And more!

HOW TO GET IT Link the daily email from ASH or visit www.ashtoday.org for a link to the publication.

Clinical Guidelines

- ASH is launching mobile versions of its popular "Quick Reference" clinical guidelines to provide physicians with easy access to evidence and management information as well as the latest treatment options for a number of hematologic diseases. The first mobile reference available, *Disseminated Germinal Center Lymphoma (DLGCL)*, will be launched in December.

HOW TO GET IT Visit www.ashtoday.org or visit the app store in the center of the exhibit hall to learn more. Also link the app to your mobile device.



Malin Hultcrantz presenterade en poster med data från en omfattande kartläggning av svenska patienter med myeloproliferativ neoplasm, MPN.

– Det behövs nya läkemedel som kan påverka sjukdomen i benmärgen för att påverka överlevnaden ytterligare, säger Malin Hultcrantz, ST-läkare i internmedicin och hematologi vid Karolinska universitetssjukhuset och doktorand vid Karolinska institutet. Foto: Sten Erik Jensen

universitetssjukhuset och doktorand vid Karolinska institutet kom hem till Sverige efter ASH 2011 med många intryck och en utmärkelse rikare. Hon belönades med "ASH Abstract Achievement Award".

Malin Hultcrantz svarade för en poster med nya data från en omfattande kartläggning av 9 563 svenska patienter med diagnosen myeloproliferativ neoplasm, MPN, under perioden 1973–2005. Hon och hennes forskarkollegor har jämfört risker och dödsorsaker hos dessa patienter med en matchad kontrollgrupp från normalbefolkningen.

De fann bland annat att skillnaden i dödlighet mellan MPN-patienter och normalbefolkningen som krympte fram till 1990-talet stagnerat under det första decenniet av 2000-talet. En tänkbar förklaring är att det inte finns någon bo-

tande behandling som skulle kunna minska gapet ytterligare.

– Tidigare gav en bättre omvårdnad och behandling av riskfaktorer, bland annat av kardio- och cerebrovaskulära riskfaktorer en bättre överlevnad, men nu behövs nya läkemedel som kan påverka sjukdomen i benmärgen för att påverka överlevnaden ytterligare, säger Malin Hultcrantz.

Att postern är välgjord och har ett angeläget innehåll framgår av att Malin Hultcrantz belönades med "ASH Abstract Achievement Award". Vilket utöver den stora äran även innebar en check på 500 dollar.

– Det är förstås roligt med uppmärksamhet och många kollegor har gratulerat mig. Det är en uppmuntran och en bonus som kom helt överraskande för mig.

STEN ERIK JENSEN, MEDICINJOURNALIST





*Plötsligen reser
sig en mur emot
verkligheten*

Hur får läkaren cancerpatienten att öppna sig och tala om det hemska som drabbat dem?

Det är svårt nog att få beskedet att man har en cancersjukdom. Även om det finns stora chanser att överleva vet man att man kan dö. Då blir man rädd och bygger en mur omkring sig. Då är det vår uppgift inom sjukvården att hjälpa patienterna att leva med sin sjukdom utan att lamslås av ångest, förtvivlan och bitterhet, skriver överläkare **Astrid Seeberger**, författare till boken "Den skamlösa nyfikenheten". För att hjälpa patienten att öppna sig och få en möjlighet att berätta om sina upplevelser behövs en god förtroendefull relation mellan läkaren och patienten. Här skriver Astrid Seeberger om några grundläggande förutsättningar för att skapa en sådan relation.

En av sina sista dikter skrev den polska poeten och nobelpristagaren Czeslaw Milosz om DET som "finns där ständigt, natt och dag":

"DET är som när konungens son beger sig till staden och ser den verkliga världen: nöden, sjukdomen, åldrandet och döden.

DET kan också jämföras med det orörliga ansiktet på den som har fattat att han har övergetts för alltid.

Eller med läkarens ord om domen som inte kan återkallas.

Ty DET betyder att stöta mot en stenmur och att förstå att muren inte viker för vår enträgnaste vädjan."

"Precis så känns det," sade en av mina vänner när han oväntat hade fått beskedet att han hade en koloncancer som redan hade hunnit sprida sig. "Plötsligen finns en mur som skiljer en från det som har varit ens liv."

SVÅRT MED ETT CANCERBESKED

Det är svårt att få beskedet att man har en cancersjukdom. Även om cancerbehandlingen har förbättrats avsevärt – i början av 1970-talet var femårsöverlevnaden för cancersjuka män 35 procent och för kvinnor 48 procent, medan motsvarande siffror i dag är nästan 70 procent för båda könen – är det inte

säkert att man kommer att klara sig. Man är rädd för att dö. Och den rädslan finns kvar även när cancerbehandlingen har varit framgångsrik eftersom det kan komma recidiv. Och ibland, som i min väns fall, finns ingen botande terapi, endast bromsbehandling. I ett sådant läge är det lätt att förtvivla.

Man tvingas handskas med följande:

1. Den medicinska delen av sjukdomen (symtomen, behandlingen, kampen om att överleva eller döendet).
2. De psykologiska aspekterna av sjukdomen (rädsla, dödsångest, depression, skuldkänsla).
3. Sjukdomens påverkan på olika livsroller, både yrkesmässiga och privata.

"Studier har visat att empati kan minska cancerpatienters psykiska besvär."

Några patienter lyckas väl. De förstår inte bara förståndsmässigt vad som har drabbat dem utan kan nå fram till en emotionell acceptans även om det är svårt. Som min vän. När han fick veta att han hade en metastaserande koloncancer stängde

han in sig i sitt sovrum och vägrade att träffa någon annan än sin fru. Han var djupt deprimerad och ångestfylld.

Men när två veckor hade gått sade han plötsligt en morgon: "Man kan inte vara så rädd för döden att man slutar leva." Sedan levde han intensivt de få månader han hade kvar. Han köpte till och med en röd sportbil som hade varit hans dröm hela livet. Och han dog lugnt.

Vad är det som gör att vissa människor kan handskas bra med det svåra som har drabbat dem? Och kan vi inom sjukvården hjälpa patienterna att leva med cancersjukdomen, att övervinna den eller att dö av den utan att vara lamslagen av ångest, förtvivlan och bitterhet?

Många studier har visat att en god förtroendefull patient-läkarrelation spelar en viktig roll¹. Samtidigt har man också funnit att patient-läkarsamtalen till stor del fokuserar på medicinska aspekter av cancersjukdomen. Men som de amerikanska radiologerna Richard B. Gundersen och Theodore T. Brown påpekar² är cancer:

"...inte bara är en lesion på en diagnostisk bild eller en onormal proliferation av muterande celler... Det är hela människan, inte bara patientens kropp som sjukvårdspersonal behöver ta hand om, och ett av de bästa sätten är att försöka få en djupare förståelse av vad det innebär att leva med cancer."

Men hur begriper man ordentligt vad cancerdiagnosen innebär för en patient?

I kurser i samtalsmetodik får man lära sig att man ska fråga efter patientens föreställningar, förväntningar och farhågor. Det kan väl vara bra, sade en av mina patienter, men jag är ingen jukebox där man trycker på en knapp och sedan sjunger jag.

Visst kan man berätta att man har varit rädd för att ha en cancer. Men inte att man har låtit bli att söka för sina buksmärter för att man har varit livrädd för att få en stomi. För en stomi kan innebära att ens älskade vänder sig ifrån en med avsmak: Att ha en påse med avföring på magen när han klär av en inför famnandet. Sådant berättar man inte för någon som man inte har en förtroendefull relation till.

EMPATI EN FÖRUTSÄTTNING

En god förtroendefull relation är således grundläggande för att en patient ska öppna sig och berätta om sina upplevelser. Och öppenheten behövs för att man ska kunna öka patientens förmåga att handskas med sjukdomen, det som man kallar för empowerment. Men hur skapar man en god relation till en patient?

En viktig förutsättning är empati. Empati kommer från det grekiska *empathia* som betyder medkänsla, inlevelse; att man kan sätta sig in i en annan människas tankar, känslor, handlingar även om man själv aldrig skulle tänka, känna och handla så. Studier har visat att empati bland annat kan minska cancerpatienters psykiska besvär³.

Empati är en komplex psykologisk process som består av följande komponenter:

1. att kunna uppleva känslan som patienten känner (affektiv komponent),

2. att kunna förstå patientens tankar och känslor (kognitiv komponent),
3. att kunna skilja mellan sig själv och patienten (empatisk precision),
4. att kunna besvara patienten på ett adekvat och omtänksamt sätt som är anpassat till den unika situationen (empatisk omtanke).

Den affektiva komponenten är den enklaste och kan urskiljas redan hos små barn. Neurovetenskaplig forskning har visat att vi har spegelneuroner i olika hjärnområden, också i dem som styr våra känslor. Om vi möter någon som är glad aktiveras den delen av vår hjärna som får oss att känna glädje. Om vi möter någon som har ont aktiveras vårt smärtcentrum. Samtidigt vet vår hjärna att det inte rör sig om en kroppsegen smärta eftersom den inte registrerar sådana smärtsignaler. Det är spegelneuroner som skapar förutsättningar för empatin.

Den kognitiva delen av empatin innebär att man kan se situationen ur patientens perspektiv, att man kan förstå patientens känslor, tankar och handlingar. Denna komponent av empatin är beroende av frontala områden i hjärnan och utvecklas under hela livet, med växande erfarenhet.

"En god förtroendefull relation är grundläggande för att en patient ska öppna sig och berätta om sina upplevelser."

En välutvecklad empati förutsätter också en välfungerande empatisk precision; att man kan urskilja om känslan härrör från patienten eller från det egna jaget. Om man befinner sig i ett visst känslotillstånd är det lätt att tolka patienten eller anhöriga utifrån sina egna känslor. Sådana projektioner är vanliga i mänskligt umgänge. Kunskaper i medicinsk psykologi är därför viktiga, både kunskaper om patienternas reaktioner och de egna.

Slutligen måste empatin leda till att patientens behov tillgodoses på ett bra och omtänksamt sätt. Min morfar sade – för att komma med ett föga vetenskapligt men inte desto mindre slående citat:

"Empati är skrutt om det inte leder till empatiska handlingar."

Att vara empatisk på ett professionellt sätt innebär också en balansgång mellan närhet och distans. Å ena sidan får man inte komma för nära och identifiera sig med patienten. Om man gör det är det lätt att drabbas av "compassion fatigue", en emotionell utbrändhet som har sin grund i en gränslös empati.

Å andra sidan får man inte finnas på avstånd. En läkarstudent berättade om en handledare som tog hand om lungcancerpatienter. Han var mycket korrekt mot patienterna, men höll distans. Annars orkar man inte, hade han sagt. Studenten hade blivit uppskakad av "ensamheten som fanns kring patienterna".

Men hur ska man orka ta hand om cancersjuka patienter år efter år med välbevarad empati?

BEVARA FÖRUNDRAN INFÖR LIVET

Psykiatern Johan Cullberg brukade tala om att man inte kan vistas i någon annans mörker utan att ha vistats i sitt eget mörker. För att kunna hårbärgera de cancersjukas smärta och rädsla måste man ha mött sin egen smärta och sina egna rädslor. Och den största smärtan är förenad med våra livsvillkor: Att vi alla ska dö, även de vi älskar.

Vi måste våga tala om de existentiella frågorna och möta vår egen dödsångest. Det är lätt att intellektualisera när man har en medicinsk utbildning. Men även om vi kan förklara medicinskt vad som sker när en patient dör är det på ett sätt fullkomligt ofattbart att en människa som nyligen var varm och levande plötsligen är död, lika ofattbart som när en liten människa plötsligen glider ut ur en kvinnas sköte och finns.

Om man kan bevara den förundran mitt i sin intellektualitet är det kanske lättare att tala om det existentiella med patienterna.

Studier har funnit att patienter många gånger inte informeras ordentligt om en dålig prognos, i alla fall inte på ett sätt som underlättar en emotionell acceptans, kanske för att det är så svårt att tala om döden⁴. Man vill skona patienten eller kanske sig själv. Det kan vara psykiskt påfrestande att möta patienters förtvivlan och dödsångest.

En av nutidens stora sociologer, Aaron Antonovsky, publicerade 1970 en studie som blev livsomvälvande för honom⁵. Han hade undersökt hur kvinnor som tillhörde olika etniska grupper i Israel anpassade sig till klimakteriet, bland annat en grupp centraleuropeiska kvinnor som hade varit unga under andra världskriget. Antonovsky ställde en tillägsfråga till de centraleuropeiska kvinnorna. Hade de vistats i koncentrationsläger? Och han fann att 51 procent av kvinnorna som svarade nej, hade en god psykisk hälsa medan bara 29 procent av kvinnorna som hade överlevt förintelselägren hade det bra.

Det var väl som väntat, sade man: att kvinnorna som hade varit med om det *Hemska* mådde sämre än de som hade sluppit det. Nej, det var det märkligaste, sade Antonovsky. Han begrep inte. Hur kunde 29 procent av de kvinnor som hade sett sina kära dö, också barn, små söta barn, som natt efter natt hade sett eldskenet som färgade himlen rött över krematorierna, hur kunde de som hade sett sådant njuta av livet sedan? Tjugonio procent, nästan en tredjedel? Vad är det som förmår skydda människor, också i ett tillstånd av yttersta skyddslöshet? Den frågan blev sedan huvudtemat för hans forskning.

Och han fann att människor som kunde handskas bra med sina svårigheter hade något gemensamt. De hade alla en stark "känsla av sammanhang", en koherens känsla, en tillit till livet som var varaktig och som färgade allt. Och denna tillit var byggd på tre övertygelser:

1. att det som sker inom oss och runt omkring oss är begripligt, även om det är något så förfärligt som en cancersjukdom,
2. att vi har förmågan att handskas med det inträffade även om det är något väldigt svårt,
3. att det vi gör är meningsfullt, att livet är värt mödan.

"Att vara empatisk på ett professionellt sätt innebär en balansgång mellan närhet och distans."

Han visade också att känslan av sammanhang skapas under uppväxten. Men de som saknar den? Kan vi inom sjukvården göra något för att skapa denna känsla?

Mycket av informationen som vi ger, både den skriftliga och muntliga, försöker förklara cancersjukdomen och cancerbehandlingen, att göra allt begripligt. Informationssamtal har fördelen att de kan vara individanpassade – inte alla patienter vill veta allt – och ger utrymme för frågor och korrigeringar av missförstånd. Dessutom kan man ta reda på vad informationen innebär för den enskilda patienten. I en studie med bröstcancerpatienter såg man att god information minskade patienternas depression⁶.

Studier har visat att en god patient-läkarrelation där patienten känner sig sedd och förstådd underlättar det ömsesidiga informationsutbytet⁷. Det är nämligen inte bara vi inom sjukvården som ger information utan patienten informerar oss om sina upplevelser och symtom. Många gånger ger patienten inte denna information spontant, i synnerhet inte när det gäller vissa områden. Det gäller att fråga.

Men i en studie med patienter med äggstockscancer var det endast en fjärdedel av läkarna som tog upp psykos sexuella problem⁸. Man måste fråga och ge patienten känslan som uttrycks i ett citat av den romerska författaren Terentius:

"Som människa är inget mänskligt mig främmande."

LÅT PATIENTEN VARA DELAKTIG

Hur skapar vi då förmågan att handskas med sjukdomen hos våra patienter? Man har funnit att förmågan ökar när man involverar patienter i beslutsfattandet (shared decision-making) och försöker få patienten att bli medarbetare vid behandlingen av sjukdomen⁹. Även här spelar en nära och god relation mellan patienten och sjukvårdspersonalen en viktig roll. Lyckas man, ökar förutsättningarna att patienten accepterar sin sjukdom och får en bättre livskvalitet. Patienter som har accepterat sin cancersjukdom har för övrigt visats vara mindre rädda och kräva heroiska sjukvårdsinsatser i mindre omfattning än de som vägrar finna sig i sin sjukdom¹⁰.

Slutligen: Hur ger vi patienterna känslan att deras kamp mot sjukdomen är meningsfull, att livet är värt mödan? Kanske genom att visa att vi bryr oss om hur det går för dem. Att



vi ser dem som människor inte som patient nummer tre och sedan väntar sju till, människor med en egen livsberättelse, med egna tankar, egna känslor, egna drömmar, egna rädslor.

Hur sade den polska poeten Wislawa Szymborska:

"... det finns ingenting som är vanligt och normalt. Ingen sten och inget moln därovanför. Ingen dag och ingen natt därpå. Och i synnerhet ingen, ingens tillvaro i världen."

Vi visar patienterna att vi följer dem på deras väg genom sjukdom, oberoende vart den går. Även om **Muren**, som Czeslaw Milosz skrev om, inte viker till slut, inte ens för vår enträgnaste vädjan, skall ingen behöva möta **Muren** ensam.

MER OM ARTIKELFÖRFATTAREN

Astrid Seeberger har givit ut den uppmärksammade boken "Den skamlösa nyfikenheten".

REFERENSER

1. Fogarty LA, Curbow BA, Wingard JR et al. J Clin Onc 1999, 17: 371–379
2. Gunderman RB, Brown TB. Am J Roentgenol 2010, 195: 1339–1341
3. Mack JW, Block SD, Nilsson M et al. Cancer 2009, 115:3302-3311
4. Stiefel F, Razavi D, Recent Results Cancer Res 2006, 168: 37-46

"Vi måste våga tala om de existentiella frågorna och möta vår egen dödsångest."

5. Antonovsky A. Health, stress, and coping. Jossey-Bass Inc Pub 1979
6. Vogel BA, Leonhart R, Helmes AW. Patient Educ Couns 2009, 77: 391-397
7. Ong LML, Visser MRM, Lammes FB et al. Psycho-Oncol 1999, 8: 155-166
8. Stead ML, Fallowfield L, Brown JM et al. Br Med J 2001, 323: 836-837
9. Cameron C. J Adv Nurs 1996, 24: 244-250
10. Ray A, Block SD, Friedlander R et al. J Palliat Med 2006, 9: 1359-1368

ASTRID SEEGERGER, DOCENT, ÖVERLÄKARE, NJURMEDICINSKA KLINIKEN, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, HUDDINGE, ASTRID.SEEBERGER@KI.SE



Hjälp till att förebygga cytostatikainducerat illamående och kräkningar innan de uppstår

Lägg till EMEND® eller IVEMEND®!

EMEND och IVEMEND ges som en del av kombinationsterapi med följande indikationer:

- Profylax mot tidigt och sent illamående och kräkningar vid högemetogen cisplatinbaserad cytostatikabehandling vid cancer hos vuxna.
- Profylax mot illamående och kräkningar i samband med måttligt emetogen cytostatikabehandling vid cancer hos vuxna.

EMEND (aprepitant) Antiemetikum efter kemoterapi – substans P-antagonist (Rx; F; SPC Oktober 2011) hård kapsel 80 mg, 125 mg, 80 mg + 125 mg. **Dosering EMEND:** Dag 1: Emend 125 mg oralt en gång dagligen en timme före påbörjande av cytostatikabehandling. Dag 2 och 3: Emend 80 mg oralt dagligen.

IVEMEND (fosaprepitant) Antiemetikum efter kemoterapi – substans P-antagonist (Rx; EF; SPC Juni 2011) Pulver till infusionsvätska 150 mg. **Dosering IVEMEND:** Dag 1 (endast): IVEMEND 150 mg administreras som infusion under 20-30 minuter och inleds cirka 30 minuter innan cytostatikabehandling.

Kontraindikationer: Överkänslighet mot fosaprepitant, aprepitant, polysorbat 80 eller något annat hjälpämne. EMEND/IVEMEND skall ej administreras samtidigt med pimoizid, terfenadin, astemizol eller cisaprid. Aprepitants respektive fosaprepitants hämning av cytokrom P450 isoenzym 3A4 (CYP 3A4) kan resultera i förhöjda plasmakoncentrationer av dessa läkemedel, vilket eventuellt kan orsaka livshotande reaktioner.

Graviditet och Amning: (B:2 och IVa) EMEND/IVEMEND ska inte användas under graviditet annat än då det är absolut nödvändigt.

Vid förskrivning och för aktuell information om villkor i förmånssystemet, förpackningar och priser se www.fass.se.



Box 7125, 192 07 Sollentuna, 08-578 135 00

EMEND® (aprepitant, MSD) **IVEMEND®** (fosaprepitant dimeglumin, MSD)

Förebygger från start

... patientbemötande

Enkelt och tydligt

Rond på sal 10

På det mindre sjukhus där jag vikarierat två veckor har jag nu gått rond på en av avdelningarna varje dag åtta dagar i sträck. Precis som på mitt hemmasjukhus är det en stor omsättning på patienter, oftast skrivs lika många ut på en vecka som det finns vårdplatser. Lite för snabbt kan jag tycka ibland, men å andra sidan står många i kö för att få komma in så jag får väl anpassa mig till vårdtempot.

Nåväl, omsättningen på sal 10 är inte hög. När jag nu går rond där ligger exakt samma fyra gubbar som det gjorde när jag kom dit första gången för åtta dagar sedan. Det är en stilla sal, lite dyster och mörk och det luktar inte så bra här inne. Det finns en lukt av gammal urin och urinvägsinfektion, och kanske luktar det också lite unket som av gammelmän som inte är så noga med hygien. De sjuka ligger alltid i sängarna när jag kommer in, men sjuksköterskorna försäkrar att alla är uppe varje dag. Kanske de inte orkar vara uppe så länge, men en stund har de varit uppe varje förmiddag.

I den första sängen ligger en man som är amputerad på låret på ena sidan och som nu har begynnande kallbrand i det andra benet. Kärllkirurgerna har gjort ett försök, men det misslyckades. Nu har patienten för ont för att vara hemma, men inte tillräckligt för amputation eftersom han fortfarande har nytta av sitt kvarvarande ben när han ska i och ur rullstolen.

I nästa säng ligger den gamle skogshuggaren som har levern full av metastaser. Han har också mycket ont, äter nästan inget och klarar sig inte själv. Han väntar tålmodigt och stumt på en plats på något annat boende.

Den tredje mannen har prostatacancer som spridit sig till skelettet, vilket gör att han får ont så snart han försöker röra på sig. Han behöver urinkateter, men verkar helt klar i huvudet och löser korsord så svåra att jag aldrig ens skulle överväga att ge mig på dem. Men han säger inget, utom då han ber om mer smärtstillande.

I den sista sängen ligger den yngste patienten. Han väger 164 kilo och insjuknade för tre månader sedan med sprucken tjocktarm och blev opererad akut. Operationen gick i och för sig bra, men stomin enligt Hartmann gick i nekros och efter många operationer ligger han med vakuumsug på det öppna buksåret. Han tycker att det är hopplöst och ter sig deprimerad trots sin antidepressiva medicinering, och verkar alltid äta. Han kan inte ta sig ur sängen själv och verkar knappast vilja det heller.

Varje rond är nästan som en pina – det händer inget och redan efter två dagar har jag sagt allt medicinskt jag har att säga. Trots det går jag runt varje dag och hälsar på mina patienter och frågar hur de mår; det gör jag eftersom min mamma under sina sista levnadsår låg mycket på sjukhus och då alltid kände sig förbi-gången när ortopederna inte ens gick in till henne. När jag, underläkaren, och sjuksköterskan går från säng till säng har vi redan haft vår medicinska genomgång – "sittrond" – så det återstår inget annat än "Hur står det till i dag då?", vilket knappast tarvar något svar och om jag får ett, så är det mest någon klagan på smärta, trötthet eller dålig aptit. Mina medicinska kunskaper är inte till mycket hjälp.

I dag försöker jag en annan taktik. Jag frågar den snart dubbelamputerade om hans dialekt kanske har en finsk anstrykning. Det visar sig vara mitt i prick. Efter en kort stund visar det sig att han är född i Karelen, och över en natt blev ryss efter första världskriget. Hans familj flydde tillbaka till Finland och i andra världskriget kämpade han mot Sovjet. Han var med vid belägringen av Leningrad där de belägrande hade det nästan lika hemskt som de belägrade. När han blev sårad togs han till fånga och betraktades då som en desertör eftersom han flytt från Sovjet vid 9 års ålder och hamnade därför i straffläger i Sibirien i 13 år. Sedan fick han arbeta i en nickelgruva på Kolahalvön i lika många år innan han lyckades ta sig över till Finland igen och fick se sin fru och sina barn – efter 26 år! Han lyser upp då han får berätta om detta hemska och kunde nog ha hållit på hur länge som helst med att berätta. Smärtan i det kvarvarande benet är ett intet mot det han varit med om.

Lite omskakad frågar jag halvt på skämt levercancerpatienten om han också har något spännande att berätta. Med antydning av ett leende säger han att det skulle väl vara om hur det var att vara med i olympiaden i Berlin 1936. Mitt idrottsintresse kan här paras med det historiska och snart har han både berättat om sin egen insats, där det visserligen inte blev medalj, men ändå, och om allt det andra. Han kan berätta om publiken, de nazistiska övertornerna överallt, men också om friidrottslegender som Jesse Owens och om fotbollsmatchen mot japanerna som han sett (Sven Jerrings radioreferat blev ju klassiskt: "Japaner, japaner, från sig vilt slående japaner ..."). Tänka sig, han var med.

Prostatafarbrorn med korsordet har lyssnat och när jag kommer till honom säger han kort "Jag har inget att berätta!" redan innan jag har frågat. Sedan tillägger han: "När man suttit i högsta domstolen som domare får man inte berätta vad man vet, förstår du." Det hindrar honom emellertid inte att ge några antydningar om vad han har varit med om och att han vet några saker som skulle kunna ge ljus över saker som vi andra bara läst om i tidningen. Jag kan inte låta bli att fråga: "Men det är väl alltid rättvisan som segrar i högsta domstolen?" Då skrattar han till och ser på mig som man gör på en femåring som ställer någon tokig fråga: "Fortsätt du att tro det!" Sedan återgår han till sina korsord igen. Leende, om än med rakare rygg.

Redan innan jag hunnit fram till den överviktige mannen som vakuumbehandlas ler han också och frågar mig: "Vad tror du om mig då?" Jag förstår att han också vill säga något om sig själv och ställer motfrågan: "Du kanske har vunnit något Vasalopp, då?" Han ser mycket förvånad på mig och säger "Hur visste du det där med Vasaloppet?" Han har visserligen aldrig haft någon tätkänning, men han har åkt loppet 23 gånger. 23! Och han har gjort en Svensk Klassiker (Vansbrosimning, Vättern runt, med mera) 17 gånger. Jag fylls av respekt. "Hade jag inte brutit benet när jag bergsklättrade i Norge hade jag nog fortsatt och då hade jag inte blivit så här tjock ..."

Ronden på sal 10 har nu ändrat karaktär. Fullständigt. Det är inte bara några hopplösa gamla sjuka gubbar, utan det är människor som varit med om fantastiska saker och haft liv som kunde överträffa de flesta människors. De är inte bara skruviga patienter utan de är fullblodsmänniskor. Kanske det fortfarande inte luktar så bra i salen, men den har definitivt blivit ljusare – det beror nog på våra tindrande ögon och blossande kinder: från de fyra i sängarna och från de tre som går runt mellan dem. Det kan inte göra de sjuka friska, men det kunde göra dem bättre, och det gjorde oss vårdare bättre och mer förstående. Jag tror till och med att de behövde mindre smärtstillande och sömnmedel efter rondan.

På sal 10 ligger det fyra människor.

ÅKE ANDRÉN-SANDBERG, KIRURGÖVERLÄKARE



VETENSKAPEN GÖR SITT

GÖR DU?

TESTA ALL ICKE SMÅCELLIG LUNCANCER FÖR EGFR-MUTATIONER.
IRESSA GER MER ÄN 70% OBJECTIVE RESPONSE RATE FÖR EGFR^m+ PATIENTER.^{1,2}

1. Mok TS et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. New Engl J Med 2009; 361: 947-957.

2. Maemondo M et al Gefitinib or Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer with Mutated EGFR. New Engl J Med 2010; 362: 2380-2388.

IRESSA (gefitinib). Rx, F. Tabletter 250 mg. Farmakoterapeutisk grupp: L01XE02. Indikation: Iressa är indicerat för vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke småcellig lungcancer (NSCLC) med aktiverande mutationer av EGFR-TK. Vid utvärdering av EGFR-mutationsstatus hos patienten är det av vikt att välja en validerad och robust metod för att undvika falskt negativa eller falskt positiva resultat. Samtidig administrering av CYP3A4-inducerare kan minska effekten av behandlingen och ska undvikas. Patienter ska uppmanas att omedelbart uppsöka läkare om de upplever någon form av ögonsymtom, kraftig eller ihållande diarré, illamående, kräkningar eller anorexi, eftersom det indirekt kan leda till dehydrering. Regelbundna tester av leverfunktion rekommenderas. Förpackning: 30 tabletter. Datum för senaste översyn av produktresumén: 2010-11-26. För mer information och aktuella priser se www.fass.se. AstraZeneca AB, 151 85 Södertälje, tel: 08-553 260 00.


IRESSA[™]
gefitinib

••• bröstcancer



Livskvalitetsmätning

"Det finns studier som visar att livskvalitet kan vara en oberoende prognostisk faktor vid avancerad bröstcancer."

HRQoL över tid ger information som kan användas vid val av behandling, i synnerhet om ingen skillnad i behandlingseffekten mellan valda behandlingsalternativ kan påvisas. Det visar avhandlingen "Quality of life and psychological reactions in women on first line chemotherapy for metastatic breast cancer." av forskningssjuksköterskan och medicine dr **Helene Svensson**, institutionen för kliniska vetenskaper, avdelningen för onkologi vid Göteborgs universitet. Bland annat fann hon ett samband mellan specifika SNP:er, toxicitet och påverkan på livskvalitet, något som kan vägleda vid valet av kemoterapi.

KAN PÅVERKA TERAPIVAL

Avhandlingen bygger på TEX-studien, en nationell randomiserad klinisk fas III-studie, där kvinnor med metastaserande bröstcancer som stod i begrepp att få kemoterapibehandling inkluderades. Kvinnorna randomiserades mellan olika behandlingsalternativ och det primära syftet med TEX-studien var att jämföra tid till progress mellan de olika behandlingsalternativen.

Det övergripande syftet med avhandlingen var att studera hälsorelaterad livskvalitet (HRQoL) och psykologiska reaktioner hos kvinnor med metastaserande bröstcancer som genomgår cytostatikabehandling. HRQoL som prognostisk faktor för tumörrespons, progressionsfri överlevnad och total överlevnad och sambandet mellan HRQoL, biverkningar och utvalda biologiska variationer (SNPs) har också undersökts.

Både kvantitativ (paper I-III) och kvalitativ (paper IV) metod har använts. HRQoL mättes med frågeformuläret EORTC QLQ C-30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer), som mäter generell livskvalitet hos cancerpatienter. Patienterna besvarade frågeformulären vid fem tidpunkter (före randomisering och vid 2, 4, 6 och 9 månader efter randomisering).

MÅNGA BOTAS, NÅGRA FÅR ÅTERFALL

Bröstcancer är den vanligaste cancerformen bland kvinnor i Sverige. Varje år insjuknar cirka 7 000 kvinnor. I dag botas cirka tre av fyra kvinnor från sin bröstcancer genom bättre diagnostik och behandling. Trots detta får en del kvinnor återfall och avlider av sin sjukdom. Risken för återfall i bröstcancer är störst inom de fem första åren efter primär kirurgi.

De vanligaste lokaliseringarna för fjärrmetastaser är skelett, lunga, lever och hjärna där skelettmetastaser är vanligast. Medianöverlevnaden efter påvisad fjärrmetastas är cirka fyra år. Lokaliseringen av fjärrmetastaser påverkar överlevnaden

och patienter med enbart skelettmetastaser har en längre överlevnad än patienter med levermetastaser.

Målet med behandling vid metastaserande bröstcancer är att minska tumörrelaterade symtom, förlänga överlevnaden och förbättra livskvaliteten. Behandlingseffekt och toxicitet är viktiga faktorer för livskvalitet. Därför är det betydelsefullt att studera effekterna av den onkologiska behandlingen med avseende på hälsorelaterad livskvalitet (HRQoL). Särskilt viktigt är HRQoL vid palliativt syftande behandlingar.

Prognostiska och prediktiva faktorer vid primär diagnos, som exempelvis TNM-klassificering, malignitetsgrad, HER-2-status och hormonreceptorstatus, ger oss viktig information om patientens prognos liksom för val av behandling. Vid metastatisk sjukdom används bland annat ålder, performance-status, metastaslokalisering och sjukdomsfritt intervall som prognostiska faktorer. Det finns studier som visar att livskvalitet kan vara en oberoende prognostisk faktor vid avancerad bröstcancer.

Även genetiska variationer påverkar cellgifternas metabolism, vilket i sin tur påverkar behandlingens effekt och bieffekt. Single nucleotide polymorfism (SNP) är den vanligaste typen av genetisk variation i det mänskliga genomet och studier har visat att funktionella genotyper kan vara en bakomliggande orsak till svåra biverkningar av cellgifter, som exempelvis neuropatier och slemhinnepåverkan. Kunskap inom detta område kan påverka val av behandling, exempelvis gör mutation i DPD-genen att man avstår ifrån 5-FU-behandling.

Patienter med metastaserande sjukdom kommer förr eller senare att få besked om progress. Hur patienterna reagerar psykologiskt i denna situation finns det begränsad kunskap om. Det är viktigt att studera detta för att vi ska kunna erbjuda rätt stödinsatser.

LIVSKVALITETSPÖÄNG ENLIGT EORTC QLQ-C30

		Medelvärde (SD)		Skillnad i medelvärde från studiestart (SD)		
HRQoL-skala	månader	TEX	ET	TEX	ET	P-värde
<u>EORTC QLQ-C30</u>						
Total livskvalitet	2	45,9 (21,3)	47,8 (24,4)	-11,4 (25,2)	-1,9 (28,8)	0,14
	9	60,2 (21,4)	50,0 (22,8)	2,4 (25,8)	-0,5 (27,9)	0,009
Fysisk funktion	2	66,6 (21,5)	67,1 (23,3)	-8,9 (23,2)	-4,2 (23,0)	0,34
	9	77,8 (16,1)	68,9 (22,1)	1,4 (22,8)	-3,3 (24,4)	0,004

Tabell 1. Medelvärden av total livskvalitet och fysisk funktion, mätt vid två tillfällen av speciellt intresse (2 mån och 9 mån efter randomisering). Ju högre siffra på funktionsskalorna desto högre funktionsnivå. Ju högre siffra på total livskvalitet desto högre livskvalitet. TEX = epirubicin + paklitaxel + capecitabin; ET = epirubicin + paklitaxel.

PATIENTER OCH BEHANDLING

Patientmaterialet i avhandlingen utgörs av kvinnor som ingick i TEX-studien, en randomiserad nationell klinisk fas III-multicenterstudie där två olika behandlingsalternativ jämfördes som förstalinjesbehandling vid metastaserad bröstcancer. Tio svenska onkologiska kliniker deltog i studien och kvinnorna inkluderades under perioden januari 2003 – juni 2007.

287 patienter randomiserades till två olika behandlingsalternativ: 143 patienter till ET (epirubicin 75 mg/kvadratmeter och paklitaxel 175 mg/kvadratmeter) och 144 patienter till TEX (epirubicin 75 mg/kvadratmeter, paklitaxel 155 mg/kvadratmeter och capecitabin 825 mg/kvadratmeter) med möjlighet till dosjustering.

De patienter som inkluderades var kvinnor 18 år och äldre, med dokumenterad lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer, mätbara eller utvärderbara metastaser, ECOG 0–2, adekvata blodprovsvär för hematologi, njur- och leverfunktion och förväntad livslängd på minst tre månader.

Exklusionskriterier var mindre än ett års sjukdomsfritt intervall efter adjuvant behandling med antracykliner, taxaner eller fluorouracil, tidigare kemoterapi för metastaserande bröstcancer, HER2-överuttryck, annan malignitet inom fem år eller kända hjärnmetastaser.

Behandlingen gavs var tredje vecka och tumörutvärdering utfördes efter var tredje behandling. Behandlingen fortsatte tills patienterna fick progress, oacceptabla biverkningar eller på grund av andra medicinska skäl. De patienter i ET-armen som fick progress erbjöds capecitabin som andra linjens behandling. Analysen av TEX-studien visade ingen statistiskt signifikant skillnad mellan behandlingsgrupperna beträffande tid till progress (TTP) och överlevnad (OS).

Patienterna fick muntlig och skriftlig information om deltagande i TEX-studien och livskvalitetsundersökningen vid ett och samma tillfälle av ansvarig läkare. Ett separat informerat samtycke skrevs under av de patienter som deltog i den farmakogenetiska delen av studien samt i den kvalitativa intervjustudien.

FLERA OLIKA SAMBAND

Vid tvåmånadersmätningen, då biverkningarna förväntades vara som värst fann vi ingen statistisk signifikant skillnad mellan grupperna men vid nio månadersmätningen fanns en statistisk signifikant skillnad för total livskvalitet och fysisk funktion till fördel för patienterna som behandlades med tre-drogskombinationen TEX (tabell 1).

Fatigue visade ett samband med överlevnad och respons. Det fanns även associationer mellan flera andra HRQoL-variabler (total livskvalitet, fysisk funktion, social funktion, rollfunktion, smärta och nedsatt aptit) och överlevnad samt respons. Analyserna visade inga samband mellan HRQoL och progressionsfri överlevnad.

Vid jämförelse mellan toxicitet och HRQoL fann vi statistiskt signifikanta samband mellan ett flertal av HRQoL-variablerna och patienternas toxicitet. De patienter som har rapporterat värk, trötthet och gastrointestinala biverkningar hade en sämre total livskvalitet. Dessa biverkningar påverkar även patienterna i deras dagliga liv, både fysiskt och socialt. Även biverkningar som slemhinnebesvär, hudbesvär och kardiovaskulära besvär visade sig påverka patienternas välmående och livskvalitet till det sämre.

SNP, TOXICITET OCH HRQOL

I analysen mellan SNP och toxicitet framkom det associationer mellan vissa SNP:er och toxicitet. Vi fann bland annat ett samband mellan specifika SNP:er för paklitaxelmetabolism (ABCB1 2677G>T/A, ABCB1 1236C>T, CYP3A4*1B och CYP1B1*3) och neuropatier, fatigue och hudbesvär samt mellan specifika SNP:er som påverkar capecitabinmetabolismen (RRM1 2454A>G, CES2 823C>G) och toxicitet, som slemhinnepåverkan och gastrointestinala besvär (tabell 2).

Vi fann inga statistiskt signifikanta samband mellan någon av de analyserade SNP:erna och HRQoL-variablerna. När vi tittade på sambanden mellan SNP, toxicitet och HRQoL fann vi några intressanta samband. Den specifika SNP:n (ABCB1 2677G>T/A) för paklitaxelmetabolism visade sig ha ett samband med fatigue som i sin tur hade ett samband med flertal

TOXICITET PER SNP – P-VÄRDEN

SNP:er	Ma all*	Mi all**	MAF***	drog	kardio- vaskulär	and- fäddhet	fatigue	gastro- intestinal	hand-fot- syndrom	neuro- pati	muko- sit
CYP1B1*3	G	C	0,42	paklitaxel	0,009	0,399	0,400	0,314	0,608	0,716	0,510
ABCB1 1236C>T	G	A	0,46	paklitaxel	0,776	0,506	0,087	0,639	0,602	0,005	0,719
ABCB1 2677G>T/A	C	A/T	0,42	paklitaxel	0,807	0,665	0,012	0,054	0,690	0,019	0,630
CYP3A4*1B	T	C	0,03	paklitaxel	0,327	0,993	0,586	0,414	0,029	0,989	0,920
RRMI 2455A>G	C	T	0,41	capecitabin	0,611	0,050	0,567	0,002	0,577	0,822	0,428
CES2 823C>G	C	G	0,08	capecitabin	0,820	0,213	0,186	0,077	0,359	0,123	0,049
n patienter					16	9	63	71	22	20	48

Tabell 2. Logistisk regressionsanalys av utvalda SNP:er och patienternas rapporterade toxicitet.

Summering av p-värden. Antal patienter i studien var 185. Ma all* = mest frekventa allelen; Mi all** = minst frekventa allelen; MAF*** = frekvensen av den minst frekventa allelen.

av HRQoL-variablerna, exempelvis patienternas totala livskvalitet, fysiska och sociala funktion.

Vi hittade även ett samband mellan den specifika SNP:n (RRMI 2454A>G) som är kopplad till capecitabinmetabolismen och patienternas rapporterade gastrointestinala biverkningar, vilket i sin tur visades sig påverka deras totala livskvalitet, fatigue, fysiska och sociala funktion.

Resultatet från den kvalitativa intervjustudien där psykologiska reaktioner studerades visade att många av kvinnorna hade känt på sig att de hade progress. Oro var den mest förekommande reaktionen och kvinnorna hade många olika strategier för att hantera situationen, men de flesta förstod och accepterade sin situation. Interesse för professionella stödsamtal var litet och många uppgav att de tyckte att deras första recidiv var mer traumatiskt.

SLUTSATSER

Cytostatikabehandling påverkar patienternas HRQoL över tid. Som förväntat försämrades patienternas livskvalitet efter start av behandling, men förbättrades successivt över tid.

HRQoL över tid ger information som kan användas vid val av behandling, i synnerhet om ingen skillnad i behandlingseffekten mellan valda behandlingsalternativ kan påvisas. Genom täta livskvalitetsmätningar vid olika tidpunkter har ökad kunskap om patienternas behov av olika stödsatser och vårdbehov under sjukdomsförloppet inhämtats. Analyserna visade samband mellan symtomet fatigue och respons på behandling och överlevnad.

Mot bakgrund av dessa data bör patienter med fatigue övervägas att fördelas jämnt över behandlingsarmarna i framtida kliniska studier i denna population av patienter med metastaserad bröstcancer. Resultaten visar också att patienter som progredierar under behandlingen utvecklar resurser att hantera svåra besked utan uttalade behov av professionellt psykosocialt stöd.

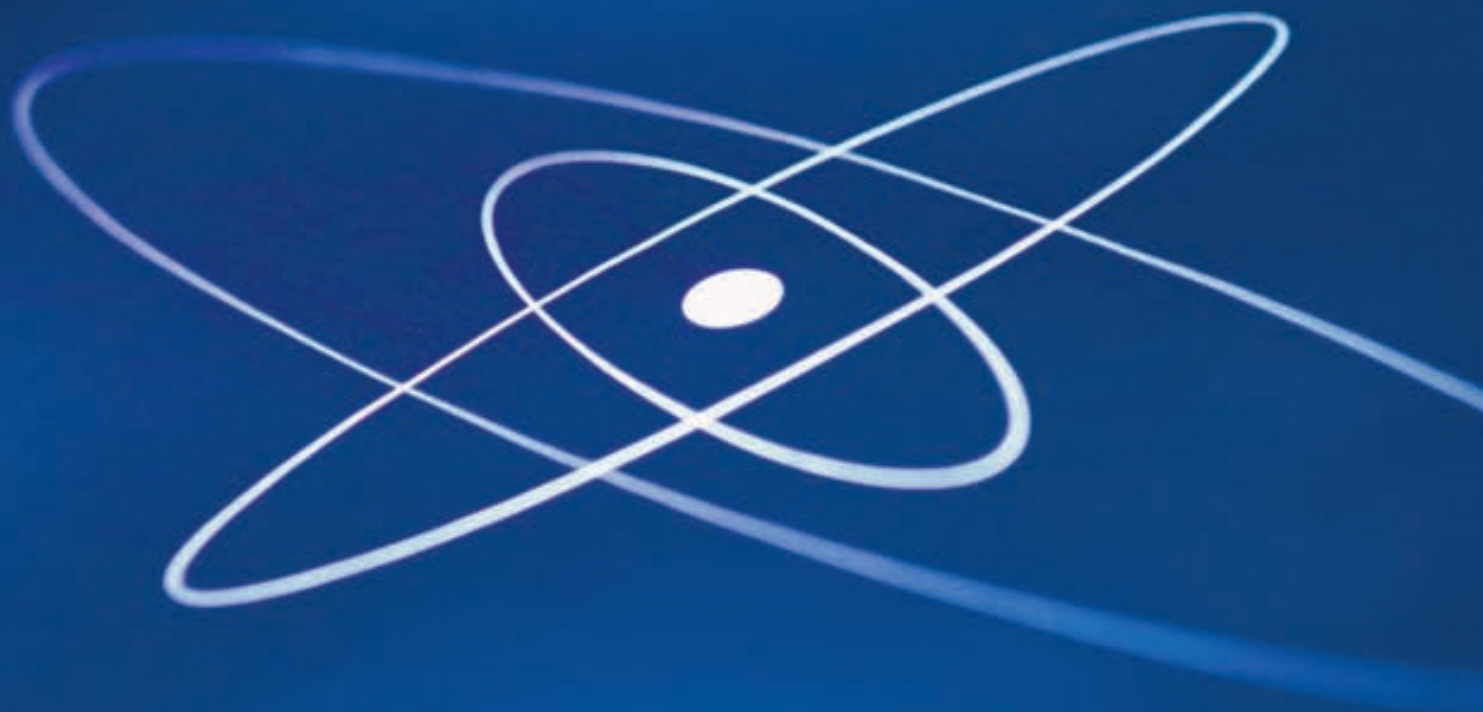
SNP-analyserna visade dels ett samband mellan HRQoL och toxicitet, men även ett samband mellan specifika SNP:er och toxicitet. Vidare i analysen hittade vi ett samband mellan SNP, toxicitet och dess påverkan på livskvalitet. Dessa kunskaper kan påverka valet av kemoterapi, beroende på behandlingsarmens toxicitetsprofil och dess påverkan på patienternas livskvalitet.

REFERENSER

1. Socialstyrelsen. Cancer incidens in Sweden 2009. (2010) Stockholm. The National Board of Health and Welfare. <http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2010/>.
2. Elder, E.E., Kennedy, C.W., Gluch, L., Carmalt, H.L., Janu, N.C., Joseph, M.G., Donellan, M.J., Molland, J.G. (2006). Patterns of breast cancer relapse. *European Journal of Surgical Oncology*, 32 (9), 922-927.
3. SWeBCG. Nationella Riktlinjer (vårdprogram). 2011.
4. Quinten, C., Coens, C., Mauer, M., Comte, S., Sprangers, M.A., Cleeland, C., Osoba, D., Bjordal, K., Bottomley, A.; EORTC Clinical Groups. (2009). Baseline quality of life as a prognostic indicator of survival: a meta-analysis of individual patient data from EORTC clinical trials. *Lancet Oncology*, 10(9), 865-871.
5. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al (1993) The European organization for research and treatment of cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 85(5):365-376.
6. Sprangers MAD, Groenvold M, Arraras JL, et al (1996) The EORTC breast cancer-specific quality-of-life questionnaire module: first results from a three-country field study. *J Clin Oncol* 14: 2756-2768.
7. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, et al (2001) On behalf of the EORTC quality of life group EORTC QLQ-C30 scoring manual, 3rd edn. EORTC, Brussels

HELENE SVENSSON, FORSKNINGSSJUKSKÖTERSKA, MEDICINE DR, INSTITUTIONEN FÖR KLINISKA VETENSKAPER, AVD FÖR ONKOLOGI, GÖTEBORGS UNIVERSITET, GÖTEBORG, HELENE.SVENSSON@GU.SE





MYELODYSPLASTISKT SYNDROM OCH TALASSEMI

Kelering minskar både järnöverskott och behov av blodtransfusioner

På ASH diskuterades kelering mot järnöverskott vid MDS och talassemi. Daniela Cilloni, Italien, presenterade en analys av egna patienter där en högre andel MDS-patienter svarade på keleringsterapi jämfört med Epic-studien. En svensk-norsk-dansk studie som presenterades visar måttlig effekt av azacitidin vid MDS. Professor Ali Taher beskriver situationen för barn med talassemi. Redan vid tio- till tjugofemårsåldern leder järnöverskottet till ökad risk för sjukdom och död. Nu visar en studie att kelering kan minska järnöverskott i levern även hos patienter som inte kräver blodtransfusioner.

Ar 2010 publicerades data från Epic-studien där drygt 20 procent av patienter med myelodysplastiskt syndrom, MDS, svarade på kelering mot järnöverskott. De fick bättre Hb-värde och behovet av transfusioner minskade. Kriterier på svar var antingen en minskning med fyra enheter erythrocyter under åtta veckor eller en ökning av Hb med minst 1,5 g/dl.

2010 publicerades data från Epic-studien där en subanalys visade att drygt 20 procent av patienterna även svarade med förbättrade Hb-värden eller minskat transfusionsbehov. Kriterier på svar var antingen en minskning med fyra enheter erythrocyter under åtta veckor eller en ökning av Hb med minst 1,5 g/dl.

– Jag tyckte att Epic undervärderade effekten av keleringsterapi på blodvärdet, eftersom jag sett många patienter med kraftig effekt och många som helt slapp transfusioner. I Epic ingick många lågriskpatienter, men jag ville undersöka hur det ser ut i det verkliga livet. Patienter i verkligheten ser ofta annorlunda ut än de i kliniska prövningar med strikta kriterier, säger **Daniela Cilloni**, Turins universitet, San Luigi-sjukhuset, Turin, Italien.

HÖG ANDEL SVAR

Hon och hennes forskarkollegor samlade in data för samtliga 105 patienter som behandlades med järnkelering på sex sjukhus i Piemonte-regionen under perioden 2003–2011. Några hade behandlats under mindre än tre månader och de togs inte med i analysen, så 92 patienter ingick i studien. 60 procent behandlades med deferasirox och resten med deferoxamin.

– Jag tycker att resultatet var imponerande. 43 procent svarade på kelering, det vill säga dubbelt så hög andel som i Epic-studien. En signifikant större andel svarade på deferasirox jämfört med deferoxamin. En femtedel av patienterna blev helt fria från behov av blodtransfusioner, säger Daniela Cilloni.

Hur snabbt effekten kunde ses skiljde sig mellan de båda läkemedlen. Mediantid till fullständig frihet från transfu-

– Resultatet var imponerande. 43 procent av MDS-patienterna svarade på kelering, det vill säga dubbelt så hög andel som i Epic-studien. En signifikant större andel svarade på deferasirox jämfört med deferoxamin. Och hela 20 procent av patienterna behövde inte längre blodtransfusioner, säger Daniela Cilloni, M.D, PhD, University of Turin, San Luigi Hospital, i Turin, Italien.





– Redan vid tio- till tjugofemårsåldern leder järnöverskott till ökad risk för sjukdom och död för personer med talassemi, säger professor Ali Taher, verksam vid American University of Beirut, Libanon och ledare för Thalassa-studien. Studien visar att katering kan vara en effektiv metod för att minska järnöverskott i kroppen även hos patienter som inte får blodtransfusion.

sioner var tre månader för deferasirox och 18 månader för deroxamin. Det fanns inte något samband mellan sänkning av serumferritin och behovet av transfusioner. Hos patienter som behandlades med deferasirox och som slapp transfusioner kunde serumferritin vara stabilt. En del patienter svarade på deferasirox redan efter en månad.

– Mekanismen för de olika läkemedlen är olika. Jag tror att effekten av deferasirox är något mer än enbart effekten av att järn tas bort. Kanske apoptos är inblandat och/eller molekylära mekanismer. Framöver bör vi kartlägga vad som sker, säger Daniela Cilloni.

Keleringsbehandling påverkade även trombocytnivån positivt så att fler patienter slapp transfusioner med trombocyter. Här fanns en skillnad på så sätt att deferasirox, men inte deferoxamin, höjde trombocytnivån.

Detta är viktigt för att i framtiden kunna skilja ut de patienter som svarar på kateringsterapi, menar Daniela Cilloni. Riktlinjerna riktar in sig mot lå-

griskpatienter, men eftersom hennes studie visade god effekt även för MDS-patienter med hög risk, och patienter med AML (akut myeloisk leukemi), vill hon se en framtida klinisk prövning där sådana patienter ingår.

”Patienter med myelodysplastiskt syndrom som är beroende av blodtransfusioner har ökad risk för sjuklighet och mortalitet.”

MÄTLIG EFFEKT AV AZACITIDIN

Patienter med myelodysplastiskt syndrom, MDS, och låg eller intermediär risk, som är beroende av blodtransfusioner har ökad risk för sjuklighet och mortalitet. Azacitidin har visat sig minska behovet av transfusioner, men effekten vid resistens mot epo (erytropoietin) och G-CSF (granulocytkolonistimulerande faktor) är oklar.

I en svensk-dansk-norsk öppen icke-randomiserad fas II-studie ingick 30 patienter som var resistent för fulldos epo plus G-CSF i minst åtta veckor. Patienterna fick azacitidin. De som efter sex behandlingscykler fortfarande var beroende av transfusioner fick ytterligare tre azacitidincykler med tillägg av epo.

Forskargruppen bestod av Magnus Tobiasson, Michael Grövdal, Anna Porwit, Leonie Saft, Lars Möllgård, Eva Hellström-Lindberg (alla från Stockholm), Lena Brandefors (Luleå), Hege Garelius (Göteborg), Lars Nilsson (Lund), Ingunn Dybedal (Oslo), Astrid Olsnes Kittang (Bergen), Inge Høgh

Dufva (Herlev), Lars Kjeldsen (Köpenhamn) och Mette Skov Holm (Århus).

Två av 15 patienter blev efter sex behandlingscykler med azacitidin inte längre beroende av transfusioner. Ingen ytterligare effekt uppnåddes med tillägg av epo. 23 allvarliga biverkningar inträffade hos tolv patienter, neutropen feber (åtta fall), infektioner (fyra fall) och diarréer (två fall) var vanligast.

Studien presenterades i en poster vars slutsats är att azacitidin kan leda till att patienter inte längre blir beroende av transfusioner. Men andelen patienter som svarar är lägre hos patienter med resistens mot epo och G-CSF än i tidigare studier.

Eftersom biverkningarna är betydande måste urvalet av patienter göras noggrant. Kombinationen av azacitidin och epo behöver utvärderas ytterligare, anser forskarna bakom studien.

"Keleringsterapi kan vara en effektiv och säker metod för att minska järnöverskott hos patienter med anemi som inte kräver regelbundna transfusioner."

SKADLIGT ÖVERSKOTT AV JÄRN

Keleringsterapi kan vara en effektiv och säker metod för att minska järnöverskott hos patienter med anemi som inte kräver regelbundna transfusioner. Det framgår av den första placebokontrollerade studien på 166 patienter med olika former av blodbristsjukdomen talassemi.

Patienter med talassemi som får blodtransfusioner riskerar att få ett skadligt överskott av järn. Men även patienter som sällan behöver transfusioner kan lagra skadligt stora mängder järn i kroppen. I det senare fallet uppkommer tillståndet genom ett ökat upptag av järn i tarmen, när kroppen försöker kompensera för anemin.

Eftersom patienterna lider av anemi är inte flebotomi (blodtappning) något alternativ som behandling. Keleringsterapi är den enda behandlingen.

Thalassastudien är en randomiserad dubbelblind placebokontrollerad studie för att utvärdera effekt och säkerhet hos deferasirox, ett järnkelerande läkemedel som ges som tablett. I studien deltog 166 patienter, tio år och äldre, med icke transfusionsberoende talassemi. 95 hade diagnosen beta-talassemi, 22 alfa-talassemi och 49 HbE/beta-talassemi. Beta-talassemi är särskilt vanligt hos människor med ursprung i Mellanöstern, medan alfa-talassemi är mest vanligt i Asien.

– Man kan se ökade mängder järn redan när patienterna är fem år gamla. Redan vid tio- till tjugofemårsåldern leder järnöverskottet till ökad risk för sjukdom och potentiell död, säger professor

i placebogruppen. Den lägre startdosen deferasirox minskade järninnehållet i levern med två milligram per gram torr-vikt.

Efter ett år sågs en minskning av järninnehållet i levern med fyra mg/g torr-vikt hos patienter som fick den högre startdosen av deferasirox jämfört med en ökning med 0,4 mg i placebogruppen. Den lägre startdosen deferasirox minskade järninnehållet i levern med två mg/g torr-vikt.

– Efter ett år hade järninnehållet minskat med tre mg eller mer hos 56 procent av patienterna med den högre startdosen, jämfört med 33 procent i den lägre och 11 procent i placebogruppen. 49 respektive 26 procent fick en minskning av järninnehållet i levern med minst 30 procent, vilket kan jämföras med två procent i placebogruppen, säger Ali Taher.

Serumferritin sjönk med i genomsnitt 121 respektive 222 mg/l hos patienter som fick den lägre respektive högre startdosen deferasirox, medan halten ökade med 115 mg/l i placebogruppen.

Sänkningen av järninnehållet i levern skedde utan att patienternas säkerhet riskerades. Illamående, kräkningar och magsmärta var de vanligaste biverkningarna. Andelen som fick biverkningar skilde sig inte mellan de två aktivt behandlade grupperna och placebogruppen. Omkring 10 procent i de tre grupperna avslutade behandlingen.

– I de flesta fall innebär inte biverkningarna sådana besvär att behandlingen behövde avslutas, säger Ali Taher.

I mars 2012 väntas resultat komma från två års uppföljning. Ali Taher anser att det är angeläget att hitta dessa patienter tidigare för att inleda behandling som kan förebygga senare komplikationer.

– Ett problem är att de ofta inte har en svår anemi, vilket kan leda till att de inte hittas i sjukvården. Eftersom folk migrerar mer och mer kommer tillstånd som dessa att bli vanligare över hela världen, säger Ali Taher.

Ali Taher, verksam vid American University of Beirut, Libanon, som ledde studien.

När studien inleddes hade deltagarna en järnkonzentration i levern som var minst fem mg/g torr-vikt och ett serumferritin på minst 300 mg/l. Två olika doser av deferasirox användes som startdos – fem respektive tio mg/kg och dag. Frågan som ställdes i studien var om kelering kan minska järnöverskottet hos denna grupp patienter.

Efter ett år sågs en minskning av järninnehållet i levern med fyra milligram per gram torr-vikt hos patienter som fick den högre startdosen av deferasirox jämfört med en ökning med 0,4 milligram

STEN ERIK JENSEN, MEDICINJOURNALIST
FOTO: BENGTÅKE WAHLBERG



... kliniken i fokus

Ambitiös klinik där alla

Olga del Val Munoz

– Det är ett mycket öppet klimat här. Man känner sig välkommen, säger överläkare Olga del Val Munoz på Onkologiska kliniken vid Gävle sjukhus om sin arbetsplats. Hon flyttade hit från hemstaden Madrid för sju år sedan och mötte ett arbetsklimat som fått henne att trivas och bli kvar. Liksom många av sina arbetskamrater vid kliniken beskriver hon en arbetsplats där det är nära mellan människor och där det finns en gemensam strävan att hela tiden utveckla verksamheten.

Olga del Val Munoz är långt ifrån den enda av läkarna här som kommer från ett annat land.

Som många landsortssjukhus kan Gävle sjukhus ha problem att bemanna sina specialisttjänster och rekrytering utanför Sveriges – och ibland även EU:s – gränser är en av lösningarna. Bland de sammanlagt 20 läkarna vid Onkologiska kliniken finns för närvarande läkare från Spanien, Ungern, Tjeckien och Grekland samt en ung läkare från Sudan på provtjänstgöring.

– Rent medicinskt är det inte så stor skillnad mellan att arbeta här och att arbeta inom onkologin i Spanien. De skillnader som finns gäller mer arbetsmiljön och relationerna mellan kollegor. Det är mindre hierarkiskt här än i Spanien, säger Olga del Val Munoz, som hade lätt att ställa om till den svenska samarbetsstilen.

En större utmaning har varit att lära sig svenska. Hon tycker fortfarande att språket är svårt, men ändå inte så svårt att det lägger några allvarliga hinder i vägen i arbetet.

– Svenska patienter verkar vara vana vid utländska läkare och många uppskattar faktiskt att träffa någon från ett annat land. Jag försöker använda den svenska jag kan på bästa sätt. Om man vill förstå varandra så går det. Och per-

”De många nationaliteterna i läkargruppen sätter numera en lätt internationell prägel på landets äldsta landsortsklinik inom onkologin.”

sonalen här är väldigt hjälpsam. Det finns alltid någon att fråga om man behöver hjälp med något ord.

ÄLDSTA LANDSORTSKLINIKEN

De många nationaliteterna i läkargruppen sätter numera en lätt internationell prägel på landets äldsta landsortsklinik inom onkologin. År 1955 inrättades i Gävle den första självständiga radioterapikliniken utanför universitetssjukhusen och Olle Hallberg från Radiumhemmet tillträdde som chef. Han fortsatte snart till Örebro för att starta en radioterapiklinik även där.

I flera decennier var Gävlekliniken en liten verksamhet med några få läkare och erbjöd så gott som uteslutande strålbehandling. I dag har kliniken ett drygt hundratal anställda. Verksamheten består av en vårdavdelning, en onkologisk mottagning, en strålbehandlingsenhet,

en dagsjukvårdsavdelning och fyra palliativa team som är verksamma i olika delar av länet.

Det är en gråmulen vinterdag när Onkologi i Sverige besöker kliniken. Svenska sjukhus är ofta ett lappverk av byggnader från olika tidsepoker och Gävle sjukhus är inget undantag. Det första Gävle lasarett byggdes redan 1767. På sin nuvarande plats i stadens utkant nära den livligt trafikerade länsvägen mot Sandviken och Falun har sjukhuset funnits sedan 1880-talet och byggts ut i etapper. Huvudbyggnaden, som tronar på en höjd på sjukhusområdet, är ett lådliknande höghuskomplex invigt 1974.

Onkologiska kliniken håller till i lokaler av äldre datum. ”Ingång 14” står det på skyltarna som pekar mot entrén till en fyra våningar byggd från 1929 med röd tegelfasad.

Johan Ahlgren, överläkare och verksamhetschef, tar emot i ett tjänsterum med väl tilltagen takhöjd och en djup fönstersmyg där några taniga krukväxter hukar på den breda fönsterbrädan i marmor.

Ovanpå den pärm- och skriftfyllda bokhyllan i bokfänér står en rejäl bordsfläkt som brukar gå för högttryck under varmare årstider. Den tjocka södervägen i det gedigna stenhuset lagrar solvärmen och ventilationen i byggnaden blir det aldrig någon riktig ordning på. Det blir för hett inomhus på sommaren och för kallt på vintern.

känner alla



Stefan Bergström

”Ändå påverkar det som hände 1986 fortfarande livskvaliteten i Gävleborg. Under lång tid var människor rädda för att vara ute i skogen och att plocka bär och svamp.”

Lokalerna är trivsamma, men opraktiska med moderna mått mätt. Johan Ahlgren visar med tillfredsställelse arkitektritningar på ett av förslagen till den nya klinikbyggnad som nu är under pro-

jektering. Man kommer att börja bygga inom ett par år. Det ser de fram emot, berättar han.

Johan Ahlgren har arbetat här sedan 1996 och har sett verksamheten växa

snabbt i omfattning under den tiden. I dag har kliniken huvudansvaret för den onkologiska vården i hela Gävleborgs län, med cirka 280 000 invånare. Mellan de två landskapen i detta län, Gästrikland med Gävle som centralort och Hälsingland med Hudiksvall, har det genom åren blossat upp återkommande politiska och administrativa strider om hälso- och sjukvårdens struktur. De har handlat och handlar fortfarande om vilken vård som ska skötas var och vilken organisering som är mest effektiv och ger bäst resultat.



Lena Persson och Johan Ahlgren

– Inom onkologin har vi dock lyckligtvis i stort sett klarat oss undan sådant samarbetsgnissel. Onkologin har alltid legat här i Gävle, säger Johan Ahlgren.

VIKTIGT LANDSTINGSSAMARBETE

Hans klinik tar inte bara hand om gävleborgare med cancersjukdomar. Dessutom får patienter från Dalarna som ska ha strålbehandling sin behandling här. Landstingen i Dalarna och Gävleborg har ett långvarigt samarbetsavtal som också innebär att en överläkare från Onkologiska kliniken i Gävle en gång i

veckan är konsultläkare på en mottagning i Falun. Av gammal hävd och genom en överenskommelse mellan landstingen tar Gävlekliniken även hand om cancerpatienter från Älvkarleby kommun, med tätorterna Älvkarleby och Skutskär. Invånarna där bor i Uppsala län, men har närmare tio mil till Akademiska sjukhuset i Uppsala och bara ett par mil till Gävle.

– För den som exempelvis ska genomgå en tuff strålbehandling i fem-sex veckor kan skillnaden i avstånd ha stor betydelse. Samtidigt skickar vi patienter

härifrån till Uppsala om det är ett starkt önskemål från patienten eller om det finns behov av specialkompetens som finns där. Även med Regionsjukhuset i Örebro samverkar vi genom att remittera vissa kategorier av patienter dit. Samarbete mellan landstingen är viktigt för patienternas bästa, säger Johan Ahlgren.

Han tycker också det är självklart att ha en generös inställning när patienter vill ha en second opinion, ett specialistutlåtande i någon betydelsefull behandlingsfråga från något annat håll.

••• kliniken i fokus



Per Hållström



EISAI INTRODUCERAR
HALAVEN®

EN NY VÄG TILL
FÖRLÄNGD
TOTAL ÖVERLEVNAD

Det första och enda cytostatikum som i monoterapi visat förlängd total överlevnad hos patienter med metastaserad bröstcancer, som erhållit flera tidigare behandlingar, jämfört med nuvarande behandlingsalternativ^{1,2}

Överlevnad är det viktigaste för kvinnor med metastaserad bröstcancer³



Halaven®
eribulin
EXTEND LIFE

Halaven® (eribulin), 0,44 mg/ml, injektionsvätska, lösning. L01XX41. Rx, EF.

Indikation: Halaven som monoterapi är indicerat för behandling av patienter med lokalt framskriden eller metastaserande bröstcancer som har progredierat efter åtminstone två kemoterapiregimer för avancerad sjukdom. Tidigare behandling ska ha inkluderat ett antracyklin- och ett taxanpreparat, utom i de fall då patienten inte var lämplig för dessa behandlingar.

Förpackningar: 2 ml x 1 injektionsflaska och 2 ml x 6 injektionsflaskor. Varje injektionsflaska à 2 ml innehåller 0,88 mg eribulin (som mesylat).

Dosering: Den rekommenderade dosen av eribulin som lösning färdig för användning är 1,23 mg/m² (motsvarande 1,4 mg/m² eribulinmesylat), som ska administreras intravenöst under 2 till 5 minuter dag 1 och 8 i varje 21-dagarscykel.

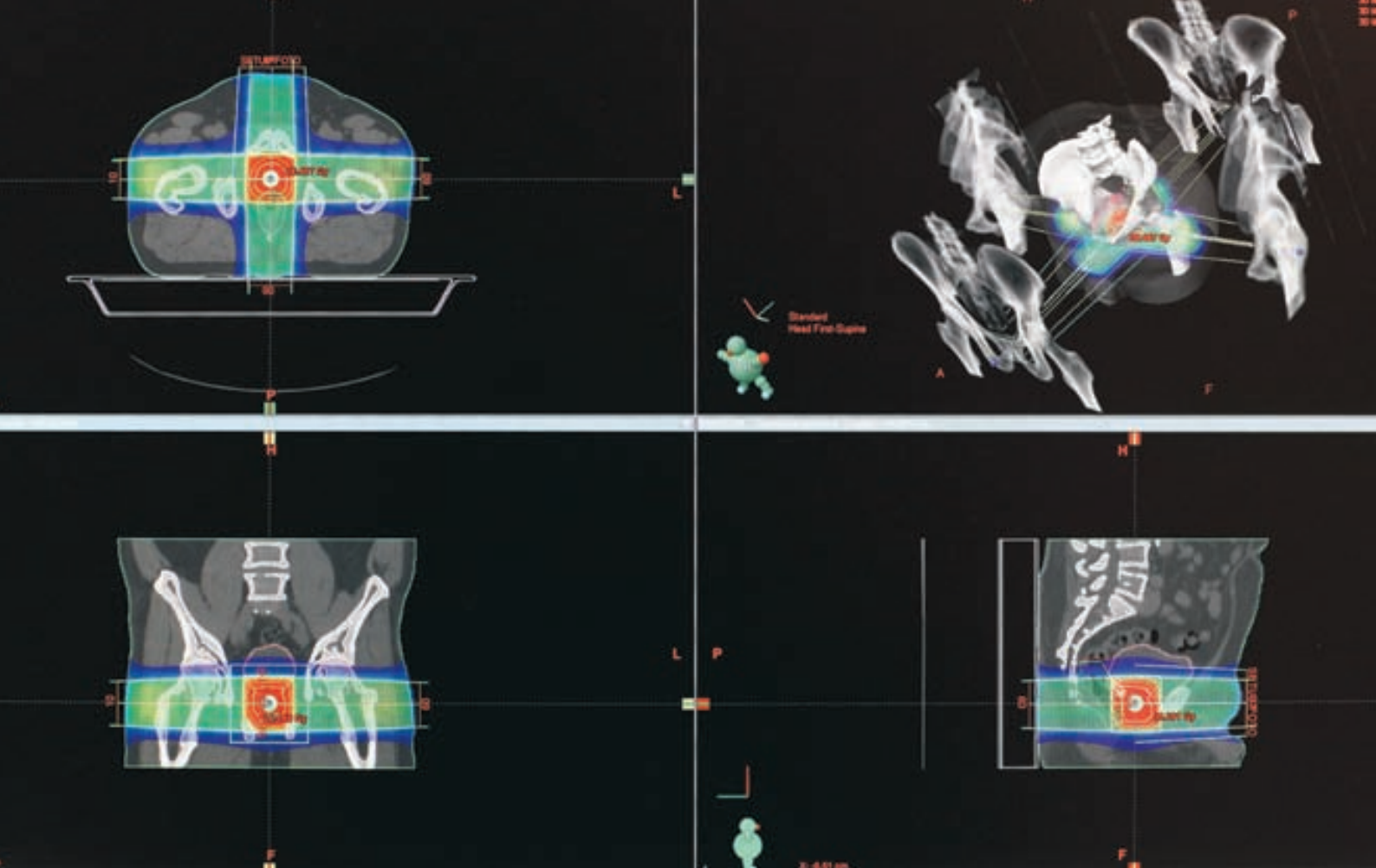
För fullständig information om dosering, kontraindikationer, varningar, försiktighet och biverkningar se www.fass.se.

Text baserad på produktresumén daterad: 2011-03-17

Referenser

1. Cortes J et al. *Lancet* 2011; 377: 914–23
2. Jassem J et al. *Eur J Cancer* 2009;45:2749–58
3. Sheik-Yousouf A et al. Poster 63. *Eur J Cancer Suppl* 2010;8(3):77

Eisai AB | Svärdvägen 3A | 182 33 Danderyd
Tel. 08-501 01 600
nordic_medinfo@eisai.net
www.eisai.se



– Oftast kan vi skicka de patienter som vill ha en second opinion till Uppsala eller Stockholm. På så vis har vi ett bra geografiskt läge i Sverige, med närhet till två stora universitetssjukhus.

När han nämner det geografiska läget växlar tankarna och samtalet för en stund in på ett intressant sidospår. För 26 år sedan låg Gävletrakten och delar av Hälsingland rakt i kurs för det regnväder som spred radioaktiva ämnen från kärnkraftolyckan i Tjernobyl. Området var bland de som drabbades kraftigast av radioaktivt nedfall och sedan dess har många invånare levt med en oro för följderna.

Enligt Strålsäkerhetsmyndighetens uppskattningar kan den ryska kärnkraftolyckan tänkas orsaka sammanlagt omkring 300 extra cancerfall under så lång tid som 50 år i Sverige. Som jämförelse kan nämnas att cirka 1 600 personer drabbades av cancer i Gävleborg 2010. Johan Ahlgren framhåller att ingen cancerökning som kan kopplas till nedfallet från Tjernobyl har uppmärksamats i statistiken.

– Ändå påverkar det som hände 1986 fortfarande livskvaliteten i Gävleborg. Under lång tid var människor rädda för

”Till de saker som prioriteras i klinikens verksamhet bör att ha en modern och effektiv maskinpark vid strålbehandlingsenheten.”

att vara ute i skogen och att plocka bär och svamp. Och vi har fortfarande patienter som har känslan att den cancer de råkat ut för beror på det radioaktiva nedfallet. Vi lever fortfarande med följderna av Tjernobyl, säger han.

ÖPPNA JÄMFÖRELSE

I fjol publicerade Socialstyrelsen den första öppna jämförelsen av cancervården i de 23 landstingen och regionerna. För Gävleborgs del gav jämförelsen ett blandat resultat. I fråga om många av de vanligaste cancerdiagnoserna ligger betygen för vården här på en nivå kring riksgenomsnittet och i vissa fall över. Den relativa femårsöverlevnaden i cancersjukdomar är dock lägst i Sverige, 63,4 procent.

– Det är oklart varför. Sannolikt finns flera bidragande orsaker, säger Johan Ahlgren.

Han menar bland annat att relativ femårsöverlevnad är ett mått som riskerar att ge en något missvisande bild av vårdkvaliteten. Detta på grund av att den diagnostiska aktiviteten har stor betydelse för utfallet. Stor sådan aktivitet leder till att fler fall av cancersjukdom i tidigt stadium med god prognos upptäcks och behandlas vilket förstås höjer siffran för femårsöverlevnaden.

– En annan förklaring kan vara socioekonomisk. Det finns en rad studier som visar att det generellt går sämre för cancerpatienter med lägre utbildning. Gävleborg är ett av de län som har lägst utbildningsnivå. Här finns också en jämförelsevis hög andel personer med ohälsosamma levnadsvanor.

– Självklart måste vi ändå noggrant analysera om det finns bidragande orsaker som innebär att vi inte har en optimalt organiserad cancervård. Det är



Styrkan sitter inte bara i den enkla administrationen.



Med Procren Depot har vi länge kunnat erbjuda en effektiv och väldokumenterad behandling för de prostatacancerpatienter som kräver androgensuppression¹⁻³. I syfte att förenkla administrationen har vi utvecklat en förfylld spruta, en tunn injektionsnål och en 6-månadersdepot som minskar patientens behov av sjukhusbesök och sparar tid och resurser för vården^{3,4}.

PROCREN[®]
DEPOT
LEUPRORELIN

Nu kan vi även erbjuda ett mer personligt stöd

Nu tar vi ytterligare ett steg. Med vår nya webbsida livetmedprostatacancer.se kan vi även erbjuda patienter och anhöriga ett mer personligt stöd. Utöver kunskap och råd om sjukdomen och dess behandling, är syftet med sidan att erbjuda individuella svar på medicinska frågor och underlätta kontakten med andra i samma situation. En satsning som vi tror inte bara kommer att innebära minskad oro och ökade möjligheter för dina patienter, utan även underlätta arbetet för dig.

Vill du veta mer om styrkorna med Procren Depot och vår nya webbsatsning för patienter och anhöriga, kontakta oss eller gå in på:

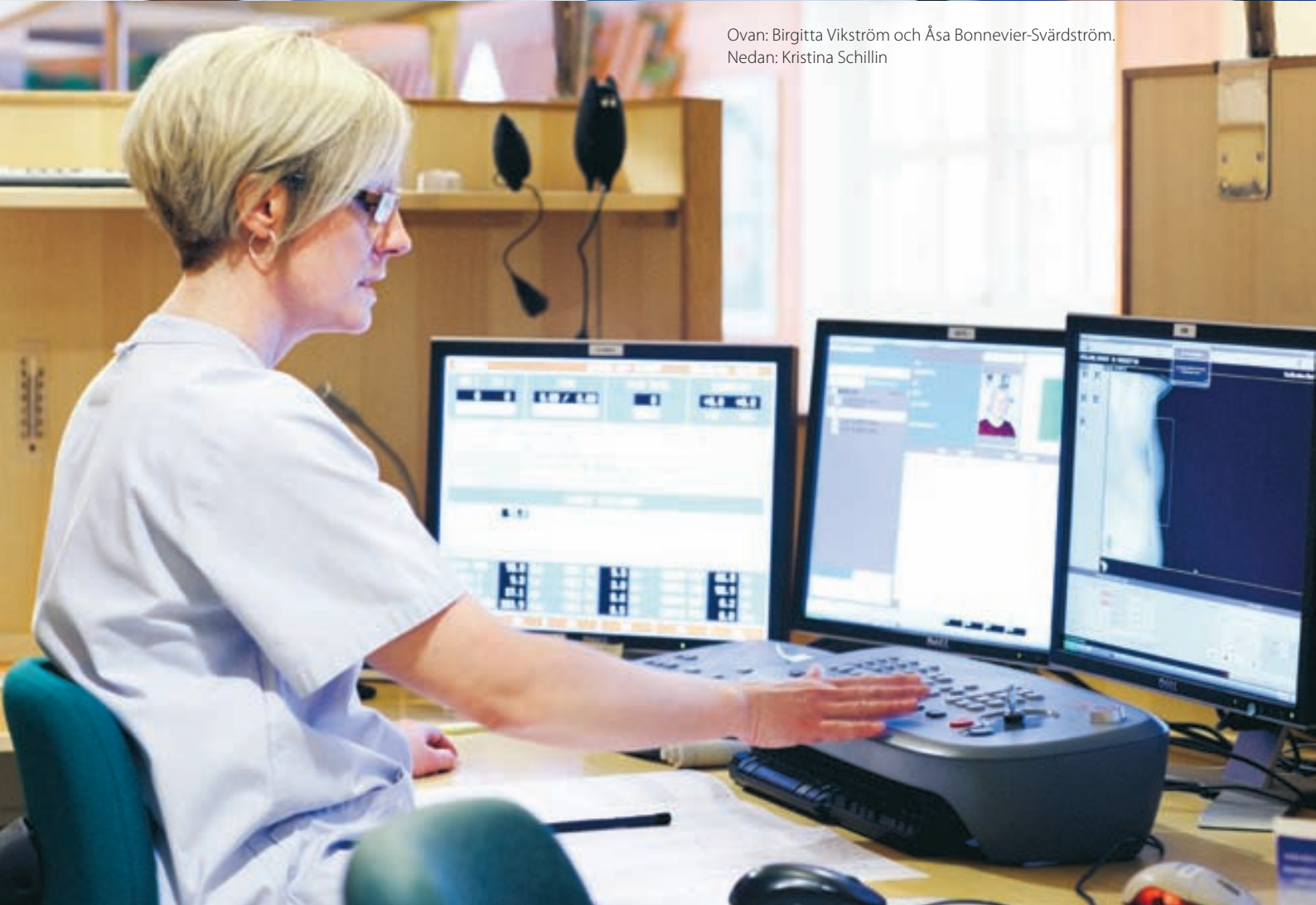
www.livetmedprostatacancer.se

Procren[®] Depot (leuprorelin), Rx, F, L02AE02, SPC 2010-11-12. Indikationer: Lokalt avancerad samt metastaserande prostatacancer som alternativ till kirurgisk kastration. Neoadjuvant eller adjuvant behandling vid strålterapi till patienter med lokalt avancerad prostatacancer eller lokaliserad prostatacancer av intermediär- eller högrisktyp. Adjuvant behandling efter radikal prostatektomi till patienter med hög risk för recidiv, exempelvis som lymfkörtel-engagemang. Dosering: Den rekommenderade dosen för subkutan injektion är 3,75 mg en gång i månaden, 11,25 mg en gång var 3:e månad eller 30 mg var 6:e månad. Behandlingen bör ej avbrytas vid remission eller förbättring. Förpackning: Procren Depot 3,75 mg, 11,25 mg samt 30,0 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, suspension. Procren Depot 3,75 mg, 11,25 mg samt 30,0 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, suspension i förfylld spruta med 23 G nål. Kontraindikationer: Överkänslighet mot leuprorelin, liknande nonapeptider, eller något hjälpämne. För fullständig produktinformation och prisuppgift, se www.fass.se.

Referenser: 1. Kienle E, et al. Urol Int 1996;56(suppl 1):23-30. 2. Data on file. 3. Fass.se. 4. Tunn UW, et al. Prostate Cancer and Prostatic Diseases; e-pub 25 nov 2008.



Ovan: Birgitta Vikström och Åsa Bonnevier-Svårdström.
Nedan: Kristina Schillin



många länkar i kedjan – bland andra invånarnas levnadsvanor, primärvården, specialistmottagningarna, patologin och den onkologiska behandlingen – som påverkar hur resultatet blir.

Gävleborg ingår tillsammans med sex andra landsting i Uppsala-Örebro sjukvårdsregion. Där har nu ett av sex regionala cancercenter, RCC, etablerats med Uppsala som bas. Uppbyggnaden av regionala cancercenter ingår i den nationella cancerstrategin och ska bidra till en mer effektiv och enhetlig cancervård i vårt land.

– Än så länge har RCC ägnat sig mycket åt kartläggning. Men jag hoppas att RCC verkligen kommer att kunna bidra till en större enhetlighet i cancervården. Det finns ett påtagligt behov av det inte minst i vår region med sju olika landsting där praxis i dag kan variera rätt rejält i vissa frågor, säger Johan Ahlgren.

ATT HITTA BRA MÅTT

Hans och hans medarbetares strävan att ständigt utveckla och förbättra vården dyker gång på gång upp i vårt samtal.

– Vi är en ambitiös klinik. Som chef upplever jag att personalen är väldigt lojal och att det finns en genuin vilja att vi ska bli bättre och bättre, att omhändertagandet ska ligga i toppklass, säger han.

Att hitta produktionsmått som bidrar till en sådan utveckling engagerar honom. Under 2011 började kliniken räkna antalet patientfall som diskuterades på multidisciplinära terapikonferenser. Detta mot bakgrund av Socialstyrelsens rekommendationer om att fler fall i cancervården bör tas upp multidisciplinärt och multiprofessionellt.

– Under året hade vi nära 2 000 sådana terapidiskussioner, som är en viktig uppgift för våra läkare och tar allt mer av deras tid. På sikt vill vi även titta på i vilken utsträckning dessa rondkonserter är så pass effektiva att man kan ta beslut om behandlingen efter ett rondtillfälle.

En kommande förändring som han betraktar med viss skepsis är införandet av DRG-ersättning.

– Jag är orolig att det mest blir fokus på lätträknade pinnar, som exempelvis

antalet patientbesök. Att öka besöksantalet är ingen målsättning i sig för oss, vi vill satsa på att jobba mer ändamålsenligt i olika delar av vården. Att höja kvaliteten och effektiviteten genom att göra rätt saker, säger han.

TRE MASKINER PÅ "STRÁLIS"

Till de saker som prioriteras i kliniken verksamhet hör att ha en modern och effektiv maskinpark vid strålbehandlingsenheten – "Strålis" som den heter internt. En av de tre acceleratorerna byttes ut för två år sedan och kliniken valde då att satsa på en accelerator för rotationsbehandling med den då helt nylanserade VMAT-teknik (volume modulated arc therapy) som av tillverkaren döpts till RapidArc.

När vi är på besök pågår som bäst utbytet av ännu en accelerator till en RapidArc-accelerator, som nyligen anlät med långträdare till Gävle i ett stort antal trälårar. Medföljande tekniker har monterat den och inkörning pågår.

– Det här är det modernaste som finns i acceleratorteknik, säger överlä-



Vectibix®
(panitumumab)

**I KOMBINATION MED KEMOTERAPI
I FÖRSTA OCH ANDRA LINJEN***

**Vectibix® har fått ny
utökad indikation!**

* Vectibix® (panitumumab) R

Indikation: Vectibix är indicerat som behandling av patienter med metastaserande kolorektalcancer (mCRC) med vildtyp KRAS:

- i första linjens behandling i kombination med FOLFOX.
- i andra linjens behandling i kombination med FOLFIRI för patienter som har fått fluoropyrimidinbaserad kemoterapi (exklusive irinotekan) som första linjens behandling.
- som monoterapi efter behandlingssvikt med kemoterapiregimer innehållande fluoropyrimidin, oxaliplatin och irinotekan.

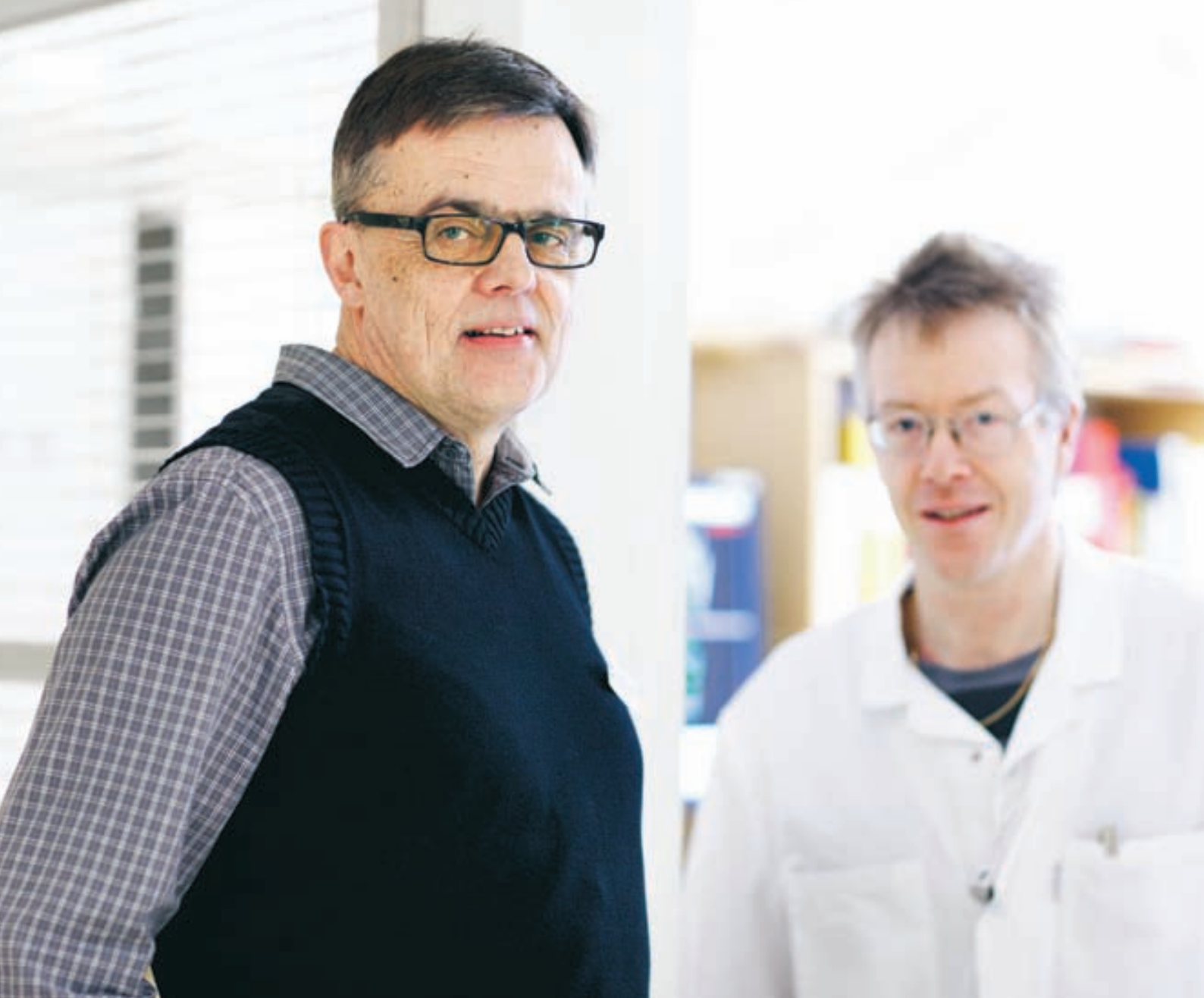
Koncentrat till infusionsvätska, lösning 20mg/ml. Injektionsflaska. Datum för översyn av produktresumén: 11/2011.

För fullständig information vid förskrivning, produktresumé och aktuella priser, se www.fass.se, ATC-kod L01XC08 PMO-SWE-AMG-414-2011/nov

AMGEN®

Oncology

Gustav III:s Boulevard 54, 169 27 Solna, 08-695 11 00
www.amgen.se



Christer Melander och Per Hållström

kare Stefan Bergström vid strålbehandlingsenheten när han visar den nya, stål-blänkande acceleratoren i ett uppfräschat behandlingsrum där patienterna kommer att få titta upp i en vackert blå, upplyst vårhimmel medan maskinen arbetar.

Docent Stefan Bergström hör till klinikens veteraner och har jobbat här sedan 1984. Han har stannat bland annat därför att han getts goda möjligheter att kombinera forskning och kliniskt arbete.

Sjukhusfysiker Per Hållström vid strålbehandlingsenheten är en av de drivande krafterna bakom utvecklingen av maskinparken. Han berättar att en stor fördel med rotationsbehandling är att den går snabbare än behandling med annan teknik.

– Det är oerhört bra inte minst vid smärtlindrande strålbehandling. Patienten

som har ont slipper ligga stilla så länge, förklarar han.

Snabbheten i behandlingen ökar också precisionen eftersom både patienten och organet där tumören växer hinner röra sig mindre. Dock passar rotationsbehandling inte för alla typer av tumörer så man behöver ha en accelerator av annan typ också.

Enheten har även en ny datortomograf för dosplanering som nu används till alla patienter som ska strålbehandlas.

– Den har gjort det mycket lättare att hålla hög kvalitet än tidigare när vi räknade många palliativa doser för hand, säger Per Hållström.

MOTTAGNING OCH DAGSJUKVÅRD

På dagsjukvården är en nyhet att patienterna numera ofta slipper remitteras till anestesikliniken för att få en subkutan

venport inför cytostatikabehandlingen. Tre av dagvårdens sjuksköterskor har utbildats i att sätta in den perifera centrala katetern PICC-line. De använder ultraljudsteknik och kliniken har som första klinik i landet satsat på en röntgenapparat (C-båge) där man med genomlysning kontrollerar kateterns läge.

Detta hoppas de i framtiden ska innebära att det går att skicka bilderna digitalt till röntgenavdelningen för lägeskontroll (uppkoppling till röntgen finns inte i dag). Detta skulle göra det ännu smidigare för patienten, som inte skulle behöva gå till röntgenavdelningen för att kontrollera kateterläget.

PICC-line-katetern är inte lämplig för alla patienter, men den används i så stor utsträckning som möjligt. Första året, 2011, lades 340 katetrar in.



Carin Lundgren

– När vi kan göra hela kedjan själva går det fortare att komma igång med behandlingen. Det är också tryggare för patienten eftersom den personal man träffar kan informera om alla stegen i behandlingen, säger vårdenhetschef Carin Lundgren.

– Det känns skönt att göra sådant som gagnar patienterna.

Liksom många av sina sjuksköterskekollegor har hon arbetat här länge (i hennes fall sedan 1989) och inom olika delar av klinikens verksamhet. Genom att sjuksköterskorna har kunskap om flera verksamhetsområden kan de enkelt flytta mellan olika uppgifter inom kliniken.

– Det är bra att många kan många saker. Det håller nere kostnaderna och är en fördel både när det gäller kompetensen och kontinuiteten. Dessutom skapar det ett bra klimat. Alla känner alla.

”Speciellt för avdelning 17 är att alla i vårdpersonalen är sjuksköterskor.”

ALLA ÄR SJUKSKÖTERSKOR

På klinikens vårdavdelning vårdas bland andra patienter som behöver mer intensiv behandling och/eller har för dåligt allmäntillstånd för att bo på egen hand under behandlingstiden. Patienter med svår smärta kan behöva ligga inne medan en smärtpump provas ut. Några av vårdplatserna är reserverade som trygghetsplatser där de palliativa teamens patienter kan få vård.

Speciellt för avdelning 17 är att alla i vårdpersonalen är sjuksköterskor. Här finns inga undersköterskor som tar hand om basal omvårdnad utan avdelningen har sedan 1992 satsat på en sammanhållen vård där sjuksköterskorna ”gör allt” kring patienten.

– Vi önskar verkligen att vi kan fortsätta med detta, säger avdelningens chef Britta Rehn.

– Det här arbetssättet blir mer patientnära och tryggare för patienterna som bara behöver vända sig till en person och få hjälp direkt i stället för att ligga och vänta på att informationen ska



Maria Pettersson, Britta Rehn och Märta Söderberg

överförs till ytterligare en person som ska komma dit och göra det som ska göras. Dessutom är detta mycket mer effektivt.

Britta Rehn berättar om medarbetare som brinner för sitt arbete med patienterna och om långa vårdkontakter där sjuksköterskan ofta hinner lära känna både patient och anhöriga nära. En ambition är att hela tiden ha åtminstone något utvecklingsprojekt på gång för att förbättra verksamheten.

Avdelningen har nyligen deltagit i ett trycksårsprojekt där den senaste mätningen visade att det för första gången inte fanns någon patient med trycksår på avdelningen. Samtliga sjuksköterskor har fått den distansutbildning som ger "cytostatikakörkort". Under vårterminen 2012 läser sju av dem tillsammans en kurs i palliativ vård vid Högskolan i Gävle. En dag i veckan ger två sjuksköterskor sedan flera år tillbaka taktill massage både till inläggande patienter och sådana som bor hemma.

Trots att de flesta av patienterna här har fått sin tid utmätt är avdelning 17 ingen sorglig avdelning, framhåller Britta Rehn.

– Att jobba här ger för många nya perspektiv på vad som är viktigt och

ONKOLOGISKA KLINIKEN I GÄVLE

• Vårdavdelning med 20 vårdplatser. Rapporterade 900 vårdtillfällen och 6 300 vård dagar under 2011.

• Onkologisk mottagning med cirka 6 900 läkarbesök 2011.

• Dagsjukvårdavdelning med omkring 5 500 behandlingsbesök 2011, huvudsakligen sjuksköterskebesök för cytostatikabehandling.

• Fyra palliativa team, bestående av läkare och sjuksköterskor, som tillsammans täcker hela länet. Teamen är stationerade i Hudiksvall, Bollnäs, Söderhamn och Gävle och verksamma i Hudiksvall/Nordanstig/Ljusdal, Bollnäs/Ovanåker, Söderhamn respektive Gästrikommunerna Sandviken, Hofors, Gävle och Ockelbo. De bedriver både praktisk, palliativ vård och konsultverksamhet. Rådgivning till primärvården, som ansvarar för den basala palliativa vården, är en viktig del av verksamheten.

• Strålbehandlingsenhet med tre accelerators.

jobbigt i livet. Man förstår att mycket av sådant som man brukar klaga över är banala småsaker. Det är ett perspektiv som vi delar och det skapar en gemenskap. Den och närheten till patienterna bidrar till bra värderingar och attityder både mot varandra och mot patienterna.

Jag tycker det är speciella människor som arbetar här.

HELENE WALLSKÄR,
MEDICINJOURNALIST
FOTO: JEANETTE HÄGGLUND



Nytt
läkemedel

En erfaren debutant

Plats på scen för ett nytt läkemedel.

Ribovact® (bendamustin) är ett nytt cytostatikum i gruppen alkylarerare för behandling av:

- Indolenta non-Hodgkin-lymfom
- Kronisk lymfatisk leukemi
- Multipelt myelom

Ribovact® har en helt egen aktivitetsprofil* och behandling med Ribovact® innebär låg risk för korsresistens och en låg risk för neurotoxicitet.^{1,2}

Bendamustin skapades redan i slutet av 60-talet som ett alternativ till de etablerade alkylarerande cytostatika. Det är numera godkänt i ett 15-tal länder. Nu är det Sveriges tur.

**Jämfört med andra alkylarerande cytostatika (cyklofosamid, klorambucil och melfalan).³*



Ribovact® (bendamustin). ATC-kod L01AA09. **Indikationer:** Kronisk lymfatisk leukemi (Binet stadium B eller C). Förstahandsbehandling av patienter för vilka kombinationskemoterapi med fludarabin inte är lämplig. Indolenta non-Hodgkin-lymfom. Som monoterapi hos patienter som har progredierat i sin sjukdom under eller inom 6 månader efter behandling med rituximab eller en rituximabinnehållande regim. Multipelt myelom (Durie-Salmon stadium II med progress eller stadium III). Förstahandsbehandling i kombination med prednison för patienter äldre än 65 år som inte är lämpliga för autolog stamcellstransplantation och som har klinisk neuropati vid diagnostillfället, vilket utesluter användning av talidomid- eller bortezomibinnehållande behandling. **Förpackningar:** Pulver till koncentrat till infusionsvätska 2,5 mg/ml. Injektionsflaska 25 mg pulver/26 ml, 5 st. Injektionsflaska 100 mg pulver/60 ml, 5 st. **R. EF** Datum för översyn av SPC 2011/09/02. För mer information se www.fass.se. **Referenser:** 1. Strumberg D et al. Anticancer drugs 1996; 7:415–21. 2. Bremer K. J Cancer Res Clin Oncol 2002; 128:603–9. 3. Leoni LM et al. Clin Cancer Res 2008; 14(1):309–17.

SUPPORTIVE CARE

– under hela sjukdomsskedet

Supportive care förknippas ofta med den palliativ vård som görs då de antitumorala behandlingarna fasas ut. Men för många används begreppet i ett betydligt vidare perspektiv. I begreppet ryms understödjande behandling och vård i cancersjukdomens alla faser – allt från mindfulness till behandling av svåra hudbiverkningar – men också planlagd rehabilitering till ett gott liv efter sjukdomen. Men hur navigerar man rätt när evidensbasen för nyttan av olika åtgärder är tunn, och redan privilegierade patienter har lättare för att synliggöra sina behov? Dessa frågor belystes på ett symposium i februari i år som arrangerades av läkemedelsföretaget MSD. Här refereras symposiet av de åtta läkarna i symposiets vetenskapliga kommitté.



Christoffer Johansen

• Professor Christoffer Johansen, chef för Danish Cancer Society Research Center i Köpenhamn talade om vår beredskap – eller brist på sådan – inför det stora antalet patienter som överlever sin cancer. Han konstaterade att den empiriska evidensen för att cancerrehabilitering verkligen förlänger livet alltså är svag. Å andra sidan är de psykologiska vinsterna av rehabilitering inte sällan uppenbara, och ofta förbättras både följsamheten till och toleransen för behandlingen.

Diskussionen om hur cancerrehabilitering bör utformas bygger i hög grad på antagandet att människor kan förändra sina liv, trots att det påfallande sällan lyckas, sa Christoffer Johansen. Mindre än var tusende individ kan till exempel klara och bibehålla en vikt-

gång på tio kg. Således bygger hela idén på en relativt svag grund.

Risken att drabbas av vissa cancerdiagnoser beror i ökande grad på individens sociala villkor. Den danska registerstudien CANULI visar dessutom att socialgruppstillhörighet är den viktigaste överlevnadsfaktorn vid cancer¹.

Förklaringen finns på flera olika nivåer. Till att börja med tar medelklassen i högre grad till sig livsstilsbudskapen om exempelvis rökning, alkohol och fy-





sisk aktivitet och vårdgivare kommunicerar generellt sett bättre med personer ur samma socialgrupp. Vidare erbjuds patienter med högre utbildningsnivå mer behandling – de ställer krav på vården och är ofta väl pålästa. Dessutom är co-morbiditeten högre i lägre socialgrupper, vilket kan försämra effekten av behandling.

– Vi tycker nog intuitivt att det är rättvist om alla får samma information, men för att kompensera för människors

”Vi måste lita på individens förmåga att lyssna på sin kropp.”

olikheter vore det rättvisare att ägna mer tid åt att informera dem som inte har lika lätt för att ta till sig budskapen, sa Christoffer Johansen.

Uppföljningen av patienter efter genomförd behandling är på väg att förändras radikalt. De strategier som tillämpas i dag är varken logiska eller särskilt framgångsrika.

– Hur kan vi säga till våra patienter att de är friska men att de måste komma på kontroller under de kommande fem



Hans Hagberg

åren? I framtiden kommer det att bli patientens uppgift att höra av sig om något onormalt uppträder. Vi måste lita på individens förmåga att lyssna på sin kropp.

ATT ÖVERVINNA OÖNSKADE EFFEKTER

En session om olika typer av biverkningar leddes av **Hans Hagberg**, docent vid Akademiska sjukhuset i Uppsala. Han konstaterade att livet som onkolog har förändrats en hel del under senare år, med nya läkemedel och nya biverkningar.

• **Jan Lapins**, överläkare vid Hudkliniken på Karolinska universitetssjukhuset, talade om hudreaktioner vid olika typer av målriktad terapi. Majoriteten av hudbiverkningarna försvinner dock vid utsättning.

EGFR-hämmare kan medföra en rad toxiska hudreaktioner, bland annat acneformiga hudutslag orsakade av inflammation i hårsäckarna. Kortison, både lokalt och systemiskt, är en viktig del av behandlingen. Även uttalad hudtorrhet, ofta i kombination med klåda, är mycket vanligt och medför risk för sekundärinfektioner. Utöver stora mängder mjukgörande kräm kan kortison användas.

Ökad växt av ögonfransar och ansiktsbehåring är en biverkning som kan vara mycket besvärande och som orsakas av att EGFR-hämningen stimulerar den yttre rotskidan i hårfollikeln. Smärtsam-

ma infektioner i nagelbanden åtgärdas med noggrann manikyr och skydd mot väta och belastning. En biverkning som varken är farlig eller smärtsam men som kan behöva förklaras för patienten är långsgående fina blödningar under naglarna, så kallade splinter hemorrages.

Vid behandling med vissa BRAF-hämmare är hand-föt-hudreaktioner (HFSR), det vill säga inflammation och hyperkeratoser på händer och fötter, en relativt vanlig biverkning. Viktiga åtgärder är avlastning och hudskyddsplattor. Även kortisonpreparat och mjukgörande krämer kan ha viss effekt.

– Hudbiverkningar är en signal om att behandlingen har effekt. Det innebär att de som drabbas har bättre överlevnad, sa Jan Lapins.

• **Hans Hagberg** beskrev lungan som ett filter mot omgivningen som utsätts för en rad olika faror vid onkologisk vård. Vid strålbehandling är skadorna dos- och volymberoende. Dels ses en akut inflammatorisk reaktion i anslutning till behandlingen, dels en fördröjd inflammatorisk reaktion ett par månader senare (så kallad strålpneumonit) och slutligen en långsiktig degenerativ process med successivt försämrad lungfunktion.

Före mitten av 1990-talet fick en majoritet av patienter med Hodgkins lym-

Jan Lapins



Nina Cavalli-Björkman

fom strålbehandling med stora fält (så kallade mantelfält) och relativt höga doser (cirka 40 Gy). Många drabbades senare av muskelatrofi inom det bestrålade området, med skador på framförallt hjärta och lungor.

– Tack vare att dagens behandling baseras på cytostatika kan vi använda mindre strålfält och lägre doser, förklarade Hans Hagberg. Ett annat stort framsteg är förbättrad bedömning av utbredning och behandlingssvar tack vare tillgång till PET-CT.

I Uppsala byggs just nu Skandinavien's första klinik för protonbehandling, Skandionkliniken, som beräknas vara klar för första behandling år 2015. Protonbehandling minskar risken för biverkningar tack vare att omkringliggande vävnad bestrålas i mindre grad.

Interstitiell lungsjukdom (ILD) är en skada som kan utlösas av vissa cytostatika, monoklonala antikroppar, tyrosinkinashämmare och mTOR-hämmare. ILD ger inflammation i bronkerna, runt alveolerna och i kärlen, och därmed minskad diffusionskapacitet. På röntgen syns ILD som mossiga infiltrat, framförallt i lungans nedre del. Förutom avbruten läkemedelstillförsel ges prednisolon i successivt minskande doser.

– Cancervården utmanas av både gamla och nya läkemedel med komplexa biverkningar. För att minska skadorna

måste vi sträva efter att identifiera risk-individer, vidta profylaktiska åtgärder och förbättra behandlingen av etablerad skada, sa Hans Hagberg.

• **Nina Cavalli-Björkman**, Onkologiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala, talade om cytostatikabiverkningar på centrala nervsystemet. Hon berättade att begreppen "chemo brain" eller "chemo fog", myntades år 2003, även om fenomenet beskrivits i fallrapporter redan tidigare. Symtomen är ofta subtila, med försämrat minne, minskad stresstålighet och nedsatt koncentrationsförmåga. Även visuospatiala symptom förekommer, då patienten plötsligt börjar stava fel eller inte klarar att summera enkla siffror. En majoritet av rapporterna har rört premenopausala kvinnor som fått adjuvant bröstcancerbehandling.

– Det är inte ovanligt att patienten tror sig ha drabbats av hjärnmetastaser, sa Nina Cavalli-Björkman. För att undvika onödig oro är det viktigt att fråga efter dessa symtom, även om vi inte har någon direkt behandling att erbjuda.

Symtomen är även svåra att testa objektivt. I flera studier har patienterna klagat över nedsatt kognitiv funktion utan att detta fallit ut i testerna. Vissa studier har dock lyckats. I en studie ba-



Curt Peterson

serad på det svenska tvillingregistret undersöktes tvillingpar där den ena behandlats med cytostatika minst tre år tidigare. Här sågs stora kognitiva skillnader mellan kvinnliga tvillingar, men inte mellan manliga².

Att symtomen skulle kunna orsakas av cytostatika har ifrågasatts eftersom majoriteten av dessa substanser inte kor-

sar blod-hjärnbarriären. Tidigare förklaringsmodeller byggde på att problemen orsakades av posttraumatisk stress, hormonbrist eller depression. Påverkan på kognitionen skulle dock kunna förklaras av neurotoxicitet eller CNS-påverkan orsakad av det inflammatoriska påslag som den cytostatikainducerade frisättningen av cytokiner ger upphov till.

Djurstudier har gett varierande resultat. I flera studier med oxaliplatin har dock råttor uppvisat defekter i beteendet som indikerar hippocampuskador.

För närvarande pågår flera studier på människa som använder olika typer av radiologi i syfte att visualisera eventuella CNS-effekter av cytostatika. I en av dessa jämfördes premenopausala bröstcancerpatienter som fick respektive inte fick cytostatika med åldersmatchade friska kontroller. Resultaten visade att cytostatikabehandlade kvinnor hade sämre resultat på neuropsykologiska tester än de båda kontrollgrupperna, och försämringen korrelerade med minskad mängd vit substans i frontoparietala och occipitala områden³.

TILLBAKA TILL LIVET

En session om olika typer av rehabilitering efter cancerbehandling leddes av professor **Curt Peterson** från Universitetssjukhuset i Linköping. Han framhöll

Hans Hagberg, Nina Cavalli-Björkman och Jan Lapins





Pia Dellson

de ökande krav som det stora antalet cancerpatienter innebär, inte bara för vården utan även för samhället i övrigt. Patientgruppens stora heterogenitet innebär särskilda svårigheter när det gäller att tillämpa generella regelverk inom områden som sjuk- och arbetslöshetsförsäkring.

• **Pia Dellson**, onkolog och psykiater vid Skånes universitetssjukhus i Lund, framhöll att rehabilitering är en viktig del av cancervården med både fysiska, psykiska, sociala och existentiella dimensioner, som alla påverkar varandra. Därför behövs ett integrerat synsätt med fokus på rehabilitering som innefattar alla aspekter och dessutom alla faser av cancersjukdomen; rehabiliteringen ska börja inte när själva behandlingen är avslutad utan pågå under hela processen, från utredningen och framåt.

– Evidensen för effekterna av rehabilitering är inte alltid så omfattande men cancerpatienter är ju inte någon egen slags varelse – blir de deprimerade så behöver de depressionsbehandling, precis som den som inte har cancer. Därför kan vi faktiskt plocka evidens från andra områden, konstaterade Pia Dellson.

Rehabilitering ska vara en integrerad del av behandlingsplanen och anpassas kontinuerligt efter individens behov och efter den aktuella situationen. Rehabili-

teringsbehovet måste dessutom bedömas kontinuerligt, så att eventuella förändringar fångas upp i tid. Tidig upptäckt bidrar till att optimera vårdprocessen.

– Framgångsrik rehabilitering är inte bara viktigt för individen. Samhället har inte råd att vara utan alla som drabbats av cancer, sa Pia Dellson.

• **Leif Westerlind**, departementsråd på Socialdepartementet, talade om de praktiska förutsättningarna för rehabiliteringskedjan. Han berättade att år 2006 var sammanlagt 750 000 svenskar antingen långtidssjukskrivna eller sjukpensionerade, vilket motsvarar ungefär var sjätte person i arbetsför ålder. Förutom en ohållbar samhällssituation ledde de höga sjuktalen till ett omfattande utanförskap och ökad social utslagning. Därför var en reform nödvändig.

– I dag är sjuktalen nere på en normal europeisk nivå, och det är naturligtvis väldigt positivt, sa Leif Westerlind. Samtidigt får vi inte blunda för svårigheterna. Systemet har inte varit helt träffsäkert och vi svenskar har varit vana vid en annan typ av försäkringsskydd. Målet med politiken framöver är inte att minska sjukfrånvaron ytterligare utan att förbättra det system vi nu har.

Sjukersättningen ska inte vara baserad på diagnos utan på graden av ned-

Leif Westerlind



Malin Ottevang

satt arbetsförmåga, och i flertalet fall gäller reglerna lika för alla. Samtidigt bör den som lider av allvarlig sjukdom ha ett särskilt skydd.

• **Verksamhetsutvecklare Malin Ottevang** talade om vad Försäkringskassan kan göra för cancerpatienter och hur samarbetet med vården ser ut. Även hon framhöll att sjukersättningen utgår från arbetsoförmågan snarare än diagnosen och att det därför inte finns några särskilda åtgärder för just de cancersjuka.

– Jag hoppas och tror att Försäkringskassan gör rimliga och välgrundade bedömningar i de allra flesta fallen, sa Malin Ottevang. Å andra sidan vet vi att många läkare känner en oro för sina patienter och den fyrkantiga bedömning man ibland upplever att vi gör. Samtidigt som det måste finnas utrymme för individuella hänsyn ska ett visst tillstånd bedömas lika oavsett vilken handläggare man har och oavsett var i landet man bor.

Utöver att bedöma rätten till sjukpenning har Försäkringskassan i uppdrag att samordna den behandling och rehabilitering som är sjukvårdens ansvar. Just nu arbetar man intensivt med att förbättra samordningen med både Arbetsförmedlingen och sjukvården.

Utöver arbetsträning, arbetsresor, arbetshjälpmedel och högriskskydd erbjuder Försäkringskassan så kallad förebyg-



Siri Persson, Malin Ottenvang, Pia Dellson och Leif Westerlind

gande sjukpenning. Den har ingen karenstid, vilket kan vara en stor fördel för personer med ojämn arbetsförmåga, till exempel under adjuvant cytostatikabehandling. För personer som riskerar att få flera sjukskrivningsperioder under ett år finns även ett så kallat högriskskydd att tillgå.

Åke Berglund



- **Siri Persson** är samordnare för Arbetsförmedlingens avdelning för rehabilitering till arbete. Hon berättade att målgrupperna för den arbetslivsinriktade rehabiliteringen är dels arbetslösa med nedsatt arbetsförmåga och dels personer med sjukpenning eller med sjuk- eller aktivitetsersättning. Målet är att personen ska finna, få, behålla eller återgå till en anställning.

– Arbetsförmedlingens uppdrag är att se till individen i förhållande till arbetsmarknaden, förklarade Siri Persson. Vi ska se om vi kan matcha individens kompetens mot marknadens behov, eller vilka insatser som är nödvändiga för att det ska bli möjligt.

Utöver arbetsförmedlare har Arbetsförmedlingen en rad olika kompetenser att tillgå, bland annat psykologer och arbetsterapeuter samt hörsel- och synpedagoger. För personer med nedsatt arbetsförmåga på grund av funktionsnedsättning finns särskilda insatser och program, till exempel stöd till hjälpmedel på arbetsplatsen, skyddat arbete och lönebidrag.

VAD KAN PATIENTEN GÖRA?

En session ledd av docent **Åke Berglund** från Uppsala tog upp frågan om evidensen för de åtgärder som patienten själv kan vidta för att påverka sin prognos.

- Professor **Peter Nygren** från Uppsala talade om betydelsen av kost och vikt.

Han framhöll svårigheterna med att genomföra randomiserade, prospektiva studier inom området och att den vetenskapliga evidensen är svag. Av de studier som faktiskt finns att tillgå är majoriteten observationsstudier. Dessutom har det under senare år tillkommit en del intressant preklinisk kunskap.

Peter Nygren





Elisabeth Kenne Sarenmalm

Det kunskapsunderlag som faktiskt finns är störst avseende primärprevention, som inte bara förebygger cancer utan även till exempel hjärt-kärlsjukdom. Här rekommenderas en energibalanserad, vegetabiliedominerad kost och undvikande av rött och processat kött. Viktbalans eller viktreduktion bör eftersträvas beroende på utgångsvikten. Vid avancerad sjukdom efter eller under pågående behandling är kunskapsunderlaget betydligt svagare. De primärpreventiva råden kan dock fungera även här, men med större fokus på att undvika viktnedgång. Vid avancerad sjukdom hos patienter som inte genomgår onkologisk behandling är evidensläget mycket svagt, och råd till patienten är svåra att ge. I stället bör fokus läggas på livskvalitet.

Användningen av kosttillskott är omfattande bland cancerpatienter, framförallt antioxidanter i höga doser och omega 3-fettsyror. När det gäller omega 3 visar en rad prekliniska studier positiva effekter, men det gör däremot inte det fåtal randomiserade, prospektiva studier som genomförts, vare sig primärpreventivt eller vid etablerad sjukdom.

– Jag anser att man aktivt bör råda patienten att avstå från kosttillskott, sa Peter Nygren. Åtminstone teoretiskt kan de motverka effekten av behandlingen; ett par nyligen publicerade prekliniska

studier indikerar till exempel att omega 3-fettsyror kan inducera cytostatikaresistens på tumörcellsnivå. Vanliga multivitamin- eller mineraltabletter är dock okej, särskilt vid ensidig kost.

Vissa patienter är beredda att tänja på gränserna och minska kraven på evidens. Vilka råd kan man då ge? I djurmodeller av primärprevention har kalori restriktion i form av antingen varannandagsfasta eller 30 procents minskning av kaloriintaget visats reducera den åldersrelaterade degenerationen, förlänga livslängden och minska incidensen av inte bara cancer utan även hjärt-kärlsjukdom och metabola syndromet⁴. I djurmodeller med cancer medför kalori restriktion minskad tumörprogress, ökad tolerans för behandling och bättre effekt av cytostatika⁵.

En förklaring är att kalori restriktionen orsakar en differentierad stressresistens i normala celler respektive tumör-celler⁶. Viss klinisk erfarenhet finns från patienter som prövat kalori restriktion, och studier är på väg.

– Visst kan man rekommendera kalori restriktion till en patient som är beredd att tänja på gränserna, förutsatt att inga nutritionsproblem föreligger, sa Peter Nygren. Samtidigt är mat ett njutningsmedel – patienten måste själv avgöra om det är värt det.

Inger Thune



Jonas Bergh

• **Elisabeth Kenne Sarenmalm**, sjuksköterska, filosofie doktor och verksam på FoU-centrum, Skaraborgs sjukhus i Skövde, talade om yoga och mindfulness. Hon genomför just nu en randomiserad, kontrollerad studie på mindfulness vid bröstcancer.

Yoga är en av de sex stora indiska filosofierna och handlar mycket om koncentration – att vara stilla i sina tankar. Den vanligaste yogaformen, Hathayoga, syftar till att skapa balans i kroppens olika energisystem, och därmed fysisk och psykisk hälsa och utveckling. För att uppnå detta använder man stretching, avancerade ställningar och andningsövningar. De positiva effekter på fysisk hälsa som yoga anses medföra finns inte bekräftade i randomiserad, kontrollerade studier. Däremot har man sett vissa effekter på psykisk hälsa, stress och livskvalitet.

Mindfulness, eller medveten närvaro, är en form av meditation som bygger på buddhistiska traditioner och som syftar till att nå avspänd medvetenhet, icke-tänkande och inre stillhet.

– Det här kan låta flummigt men det är faktiskt en jättebra teknik för att hela tiden komma tillbaka till här och nu, sa Elisabeth Kenne Sarenmalm. Det lindrar symtom och ökar välbefinnandet.

Det finns en hel del forskning på mindfulness, även om flertalet studier är

Kan du se att den här kvinnan har cancer?

Kan du se att hon får en opioid mot svår smärta?

Kan du se att hon har fått förstoppning och att laxantia inte räcker?

**Nu när du vet det.
Vad gör du då?**

BEHANDLA MED **TARGINIQ®** (oxikodon/naloxon)

Oxikodon behandlar effektivt svår smärta medan naloxon motverkar opioidinducerad obstipation.

Targiniq® (oxikodon/naloxon) innehåller en opioid.

Indikation: Svår smärta där endast opioider erbjuder tillräcklig analgetisk effekt. Med opioidantagonisten naloxon motverkas opioidinducerad förstoppning genom att oxikodons lokala effekt i tarmen blockeras. N02AA55. ❖ Beroendeframkallande medel. Iakttag största försiktighet vid förskrivning av detta läkemedel.

Targiniq® depottabletter 5 mg/2,5 mg, 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg och 40 mg/20 mg, 28 och 98 st. **R_s, (F)**.

Texten är baserad på produktresumé: För depottabletter 10 mg/5 mg och 20 mg/10 mg 10-03-12, för depottabletter 5 mg/2,5 mg och 40 mg/20 mg 11-01-31. För mer viktig information och pris se www.fass.se. Begränsning av subvention: Begränsas till patienter som redan behandlas med oxikodon och trots pågående laxativ behandling har besvärande förstoppning.



TARGINIQ®
OXIKODON/NALOXON

små. Ett område där man tycker sig ha sett vissa positiva effekter är vid förebyggande av återfall i depression⁷. Man har också kunnat påvisa ökad hjärnaktivitet i de områden som kontrollerar uppmärksamhet, sensorisk perception, minne och språk⁸.

Sammanfattningsvis behövs randomiserade, kontrollerade studier med väl definierade patientpopulationer och stringenta metodologiska procedurer. Dessutom behövs standardisering och certifiering av instruktörer.

• Professor **Inger Thune** från Oslo universitetssjukhus och universitetet i Tromsø talade om betydelsen av fysisk aktivitet. Hon framhöll att den bristande evidensen för livsstilsfaktorer i hög grad beror på att kunskapen är så ny. Trots detta finns det faktiskt en hel del studier att tillgå.

– Förr sa vi till patienterna att vila. I dag vet vi bättre, sa Inger Thune. Cancer är en åldrandeprocess, och fysisk aktivitet bromsar den processen. Det är en insats på hälsobanken, oavsett vilken fas man befinner sig i – innan man drabbats, under pågående behandling eller vid avancerad sjukdom. Tänk att något så enkelt som att sätta den ena foten framför den andra kan fungera så bra!

Sara Natt och Dag



Svetlana Lagercrantz

Fyra timmars måttlig fysisk aktivitet per vecka har i flera primärpreventionsstudier visats minska risken för kolorektalcancer med omkring 30 procent⁹. Likaså har recidivrisken visats vara lägre hos individer med hög grad av fysisk aktivitet¹⁰. Däremot är man inte klar över om den fysiska aktiviteten måste ha pågått innan insjuknandet eller om det även fungerar att börja efter diagnosen.

Studier på de bakomliggande mekanismerna indikerar dessutom att effekterna av fysisk aktivitet är olika hos olika individer. Det innebär att även råd om fysisk aktivitet sannolikt bör individualiseras, på samma sätt som målriktad behandling.

I Norge pågår en interventionsstudie, EBBA-II, med 250 nydiagnostiserade bröstcancerpatienter som syftar till att undersöka effekterna på mortalitet av fysisk aktivitet under pågående bröstcancerbehandling. Flera pilotstudier har redan genomförts.

– Den mest häpnadsväckande effekt vi redan sett är att biverkningarna av både strålning och cellgifter nästan försvinner, sa Inger Thune. Patienterna mår mycket bättre och nästan ingen behöver avbryta behandlingen.

SOCIALA MEDIER I VÅRDEN

Under en session som leddes av professor **Jonas Bergh**, Radiumhemmet i Solna

och University of Manchester, England, diskuterades den omfattande användningen av sociala medier i olika vårdssammanhang, framför allt bloggar, Facebook, YouTube och i ökande grad Twitter.

• **Sara Natt och Dag** är socionom och författare till flera böcker om kvinnor som drabbats av cancer och deras anhöriga. Hon beskrev den stora kraften i sociala medier. Ett exempel är YouTube-filmen "Det är okej att känna" som gjorts av Ung Cancer, en ideell organisation för unga vuxna cancerdrabbade. Den fick ett enormt genomslag, med 150 000 visningar på två dagar. Facebook är också ett viktigt sätt för vården att nå vissa målgrupper.

– Sociala medier är en självklarhet för dem som är unga i dag, sa Sara Natt och Dag. För den som är sjuk kan det vara ett fantastiskt sätt att hitta information och få kontakt med andra i samma situation.

Sjukdomsbloggar har ökat explosionsartat under senare år, med cancer och infertilitet som de vanligaste ämnena. Den hittills största cancerbloggen är Vimmelmamman, där reportern Lotta Gray skrivit om sin kamp mot tarmcancer.

– Bloggarna är 2000-talets copingsstrategi. De kan ge den som drabbas av en livskris ett enormt stöd, sa Sara Natt och Dag.

De sociala medierna har naturligtvis även mindre positiva sidor. Det finns till exempel ingen som helst kvalitetskontroll – vem som helst kan ge råd om vad som helst. Att ha en blogg eller bara försöka följa med i vad som händer på olika forum kan vara stressande, och det finns risk för att till exempel anhöriga och vårdpersonal "hängs ut".

• **Svetlana Lagercrantz** är bröstonkologen som själv drabbades av bröstcancer. Hon arbetar på Radiumhemmet, och det var också där hon behandlades efter diagnosen för ett drygt år sedan.

– Jag upptäckte att min omgivning var betydligt mer ångestdriven än jag själv, sa Svetlana Lagercrantz. Jag märkte också att de var mer oroliga för diagnosen medan jag bävade för behandlingen: jag ville inte må dåligt och tappa håret, men jag hade ingen dödsräddelse.



Den första nya front line-behandlingen vid avancerad ovarialcancer på 15 år

Avastin® (bevacizumab) är en specifik VEGF-hämmare med signifikant effekt vid behandling av ovarialcancer som är en starkt VEGF-beroende tumör. Avastin i front line ger mer än *6 månader förlängd progressionfri överlevnad*, jämfört med standard kemoterapi*.

Avastin har den 19 december 2011 erhållit indikation för avancerad ovarialcancer och är därmed den första nya behandlingen på 15 år.

För mer information, kontakta produktchef Karin Sundqvist: 08-726 12 00 eller karin.sundqvist@roche.com

Avastin ger signifikant förlängd progressionfri överlevnad vid front line avancerad ovarialcancer

Avastin® (bevacizumab)

Indikationer: Som första linjens behandling av patienter med metastaserad:

Kolorektalcancer – Avastin i kombination med fluoropyrimidin-baserad kemoterapi.

Bröstcancer – Avastin i kombination med paklitaxel eller capecitabin.

Njurcellscancer – Avastin i kombination med interferon alfa-2a.

Icke-småcellig Lungcancer – Avastin i tillägg till platinabaserad kemoterapi, undantaget histologi som domineras av skivepitelcancer.

Ovarialcancer – *Avastin i kombination med karboplatin och paklitaxel.

Dosering: 5, 7.5, 10 eller 15 mg/kg i.v. var 2–3:e vecka beroende på indikation.

Beredningsform och förpackningar: Koncentrat till infusionsvätska, lösning 25 mg/ml, 4 ml och 16 ml.

Varningar och försiktighet: GI-perforation, fistlar, sår läkning, hypertension, proteinuri, tromboemboli, neutropeni, hjärtsufficiens, blödning.

Kontraindikationer: Graviditet.

För mer information: www.fass.se. Produktresumé uppdaterad 19 december 2011. (L01XC07, Rx, EF).

AVASTIN®
bevacizumab
Leading angiogenesis
inhibition



Sussanne Börjesson

Efter att ha fått ta emot mängder av tips och råd om mer eller mindre suspekta alternativa behandlingar bestämde sig Svetlana Lagercrantz för att starta en blogg. Det gav henne möjlighet att visa sitt förtroende för den behandling sjukvården har att erbjuda.

– För mig personligen blev bloggen dessutom ett sätt att informera och uppdatera vänner och anhöriga; det var en enorm avlastning att slippa ringa runt och berätta, sa Svetlana Lagercrantz. Jag fick också ett fantastiskt gensvar, både från okända läsare i form av kommentarer och från grannar, arbetskamrater och andra som hjälpte och stöttade mig på olika sätt.

I januari avslutades bloggen – då hade den haft 42 600 besök. Den finns dock kvar på www.cancerfonden.se.

HUR UTFORMA REHABILITERINGEN?

Sussanne Börjesson, sjuksköterska och docent vid Linköpings universitet, ledde en session om framtidens rehabilitering av cancerpatienter.

• **Inger Nordmark** är sjuksköterska och utvecklingsstrateg vid Regionalt cancercentrum (RCC) Uppsala/Örebro. Hon talade om vilka förändringar som behövs för att cancerrehabiliteringen ska bli så bra som möjligt. En viktig fråga gäller införandet av en skriftlig indivi-

duell vårdplan, inklusive rehabiliteringsplan, som ska upprättas i nära samråd med patienten. Sveriges kommuner och landsting har helt nyligen tillsatt en arbetsgrupp som arbetar med att ta fram standardmallar för vårdplanen.

– För att rehabiliteringen ska fungera måste den utgöra en naturlig del av vårdkedjan. Dessutom måste patientens och de närståendes delaktighet tydliggöras och lyftas fram, sa Inger Nordmark.

En annan viktig fråga är att alla cancerpatienter ska ha rätt till en kontaktsjuksköterska som de kan vända sig till för råd och stöd. Det är också kontaktsjuksköterskan som ska ansvara för att patienten får en vårdplan.

• **Lars Sandman**, professor i vårdetik och etisk rådgivare på Prioriteringscentrum vid Linköpings universitet, disku-

terade frågan ur ekonomisk synvinkel. Han berättade att man utifrån olika beräkningar förväntar sig ett resursgap inom hälso- och sjukvården på 100–200 miljarder kronor vid mitten av 2030-talet. För det behöver vi en beredskap.

– Utmaningen är att hitta en nivå på den offentligt finansierade vården som kan rymmas inom befintliga resurser, sa Lars Sandman. Det kan vi först och främst göra genom effektivisering av den befintliga vården. Om det inte är tillräckligt kan vi i stället tvingas till ransonering och fokusera på det allra viktigaste medan övriga åtgärder får finansieras av individen själv. Frågan blir då var gränsen ska dras – vad ska finansieras gemensamt? Och var kommer rehabilitering in?

Vid ransonering är det rimligt att i första hand ta bort åtgärder som är förknippade med mindre angelägna behov,

”Om rehabiliteringen ska finansieras offentligt måste det vara visat att den verkligen gör nytta.”

Lars Sandman





Hans Starkhammar

som har dålig eller mindre bra effekt eller som har dålig kostnadseffektivitet.

– Det som ransoneras bort kommer vi att behöva hantera själva genom egenvård eller egen finansiering av olika vårdtjänster. Om rehabiliteringen ska finansieras offentligt måste det vara visat att den verkligen gör nytta, konstaterade Lars Sandman.

Inger Nordmark



• Avslutningsvis talade **Hans Starkhammar**, onkolog och verksamhetschef vid RCC sydöst, om de regionala cancercentrens uppgift när det gäller att stärka cancerrehabiliteringen. Han berättade att huvudprincipen för en förändrad cancervård bygger på ett vårdkedjeperspektiv med multidisciplinära vård- och rehabiliteringsinsatser utifrån patientens behov.

– En strategi vi har testat är att redan vid första kontakten låta patienten träffa en onkolog, en kirurg och en palliativmedicinare. Det kan låta oekonomiskt, men vi vet hur lång tid det kan ta för en icke behandlingsbar patient att få palliativ omvårdnad – på det här sättet kan det ske direkt. Det möjliggör en tidig triagering, det vill säga en snabb medicinsk förstahandsbedömning, som kan spara in en hel del onödigt arbete, sa Hans Starkhammar.

Tillgången till cancerrehabilitering varierar på flera olika plan: mellan olika individer, olika patientgrupper, olika vårdenheter, olika sjukvårdsorganisationer och olika geografiska områden. Rehabiliteringens innehåll kan dessutom se mycket olika ut i olika delar av landet.

Alla cancerpatienter har inte samma behov av rehabilitering. Därför måste vi komma överens om vilka som har störst behov, vilken typ av rehabilitering som ska ges och vad målet med rehabiliteringen ska vara.

– Det finns väldigt mycket att göra innan vi har en god, jämlik och väl fungerande cancerrehabilitering i hela Sverige. Å andra sidan har läget aldrig varit mer gynnsamt för förbättring, avslutade Hans Starkhammar.

På www.cancercentrum.se beskrivs de nationella aktiviteterna kring cancervård, med länkar till landets sex regionala cancercentra.

REFERENSER

1. Dalton SO et al. Eur J Cancer 2008; 44: 1989–95
2. Kurita K et al. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2011; 66: 1343–9
3. Deprez S et al. J Clin Oncol 2012; 30: 274–81
4. Trepanowski JF et al. Nutr J 2011; 10: 107
5. Raffaghello L et al. Proc Natl Acad Sci U S A 2008; 105: 8215–20
6. Lee C, Longo VD. Oncogene 2011; 30: 3305–16
7. Coelho HF et al. J Consult Clin Psychol 2007; 75: 1000–5
8. Kerr CE et al. Brain Res Bull 2011; 85: 96–103
9. Haydon AM et al. Gut 2006; 55: 689–94
10. Meyerhardt JA et al. J Clin Oncol 2006; 24: 3527–34

ÅKE BERGLUND

ONKOLOGISKA KLINIKEN, AKADEMISKA SJUKHUSET, UPPSALA

SUSSANNE BÖRJESON

ONKOLOGISKA KLINIKEN, UNIVERSITETSSJUKHUSET, LINKÖPING

NINA CAVALLI-BJÖRKMAN

ONKOLOGISKA KLINIKEN, AKADEMISKA SJUKHUSET, UPPSALA

GABRIELLA FRISK

ONKOLOGISKA KLINIKEN, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, SOLNA

CURT PETERSON

ONKOLOGISKA KLINIKEN, UNIVERSITETSSJUKHUSET, LINKÖPING

CHRISTEL HEDMAN

ONKOLOGISKA KLINIKEN, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, SOLNA

ANNA ÅLESKOG
MSD, SOLLENTUNA

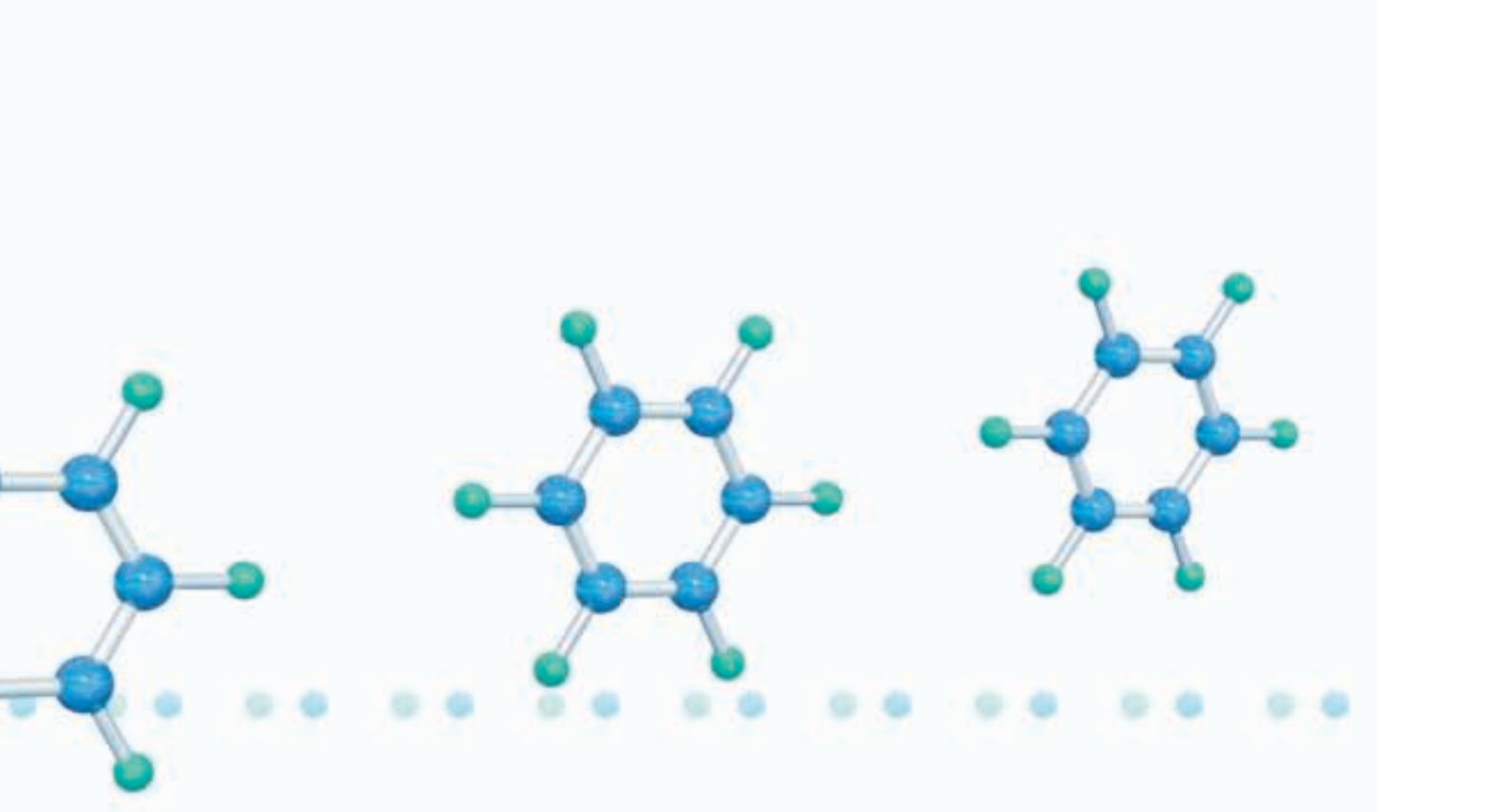
GUNNAR ÖBERG

TIDIGARE VERKSAM VID HEMATOLOGKLINIKEN, AKADEMISKA SJUKHUSET, UPPSALA

SAMTLIGA ÄR MEDLEMMAR I SYMPOSIETS VETENSKAPLIGA KOMMITTÉ

... forskning

*"Tyvärr är den fysiologiska
funktionen för ALK hos däggdjur
ännu höljd i dunkel."*



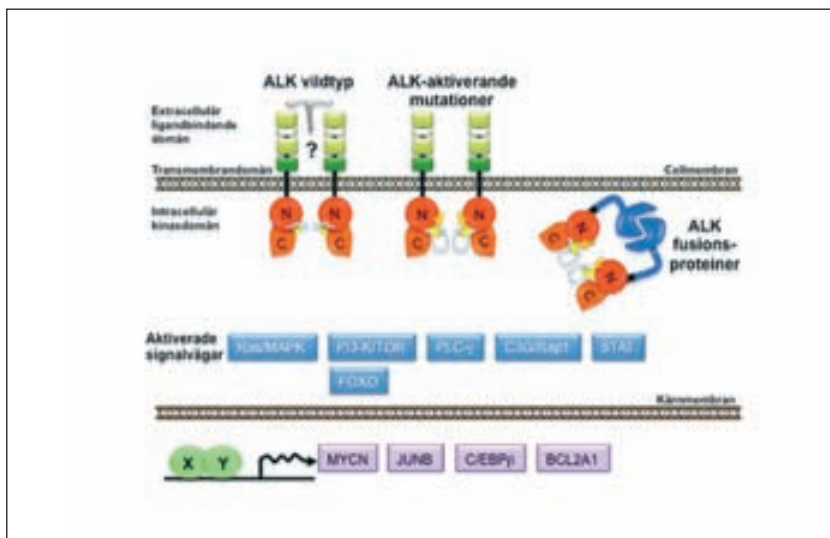
ALK ALK ALK ALK

inblandad i många cancerformer

Behandling med ALK-hämmaren crizotinib har nyligen visat dramatiska effekter hos patienter med ALK-positiv icke småcellig lungcancer (NSCLC) och augusti förra året registrerades Xalkori (crizotinib) för behandling av ALK-positiva lungcancerpatienter av den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA. ALK, anaplastiskt lymfomkinas, är ett receptortyrosinkinase (RTK) som de senaste 15 åren visat sig vara inblandad i ett flertal olika cancerformer. Här beskriver **Bengt Hallberg, Mikael Johansson och Ruth H Palmer**, Umeå universitet, ALK och diskuterar dess roll vid olika cancersjukdomar och de framtida behandlingsmöjligheterna.

Gruppen receptortyrosinkinasor (RTK) spelar en betydande roll vid celltillväxt, metabolism och cellulär differentiering och har en förmåga att initiera cancer. Detta inträffar när RTK-aktiviteten är konstant påslagen, vilket kan ske genom punktmutationer, kromosomala rearrangeringar eller genom ett ökat genuttryck förmedlat via kromosomala amplifieringar^{1, 2}. ALK upptäcktes 1994 som ett tyrosinkinase i cellinjer från anaplastiskt storcelligt lymfom (ALCL)^{3, 4} och visade sig då vara ett fusionsprotein som uppstått genom en translokation mellan kromosomerna 2 och 5 [(2;5)(p23;q35)].

SIGNALERING VIA HUMANT ALK



Figur 1. Aktivering av ALK-receptorer sker via dimerisering, som förmedlas av en i dag okänd ligand (grå), överuttryck, punktmutationer (orange stjärna) eller translokationsfusioner (mörkblå). ALK består av en extracellulär domän, en transmembrandomän och en intracellulär domän. Den extracellulära domänen av ALK består av två MAM-domäner (meprin/A5-protein/PTPμ) (ljusgröna), en LDLα-domän (lågdensitets lipoproteinreceptor klass A) (vit) och en glycinrik domän (mörkgrön).

Den intracellulära kinasdomänen består av en N- och C-terminalkinasring (röd), ATP och substratbindningsställe (gul) samt aktiveringsslinga (ljus blå). ALK translokationsprodukter dimeriserar tack vare fusionspartnern (mörk blå). Oavsett aktiveringsmodell medierar ALK en verifierad signal till RAS/MAPK-, PI3-K/TOR-, PLC-g-, C3G/Rap1- och JAK/STAT-kaskadvägarna (blå rutor med vit text).

ALK har visat sig specifikt aktivera initiering av transkription av ett flertal kända transkriptionsfaktorer, bland annat MYCN, JUNB, C/EBPβ, och BCL2A1 (lila rutor med svar text) som kan starta en sekundärmedierad avläsning av många fler gener vilket kan ha en avgörande betydelse för cancers initiering och progression. Det är verifierat att ALK är ansvarig signal men hur det sker mekanistiskt är dock inte känt (gröna cirklar med X och Y).

Fusionsproteinet bestod av den N-terminala delen av nucleophosmin (NPM) och en kinasdomän av ett tidigare okarakteriserat protein som då namngavs efter sjukdomen till anaplastiskt lymfomkinas (ALK)³. Tre år efter upptäckten hade hela ALK-genen sekvenserats och den visade sig vara en klassisk RTK⁵. En RTK är uppbyggd av en extracellulär ligandbindande domän, en transmembrandomän och en intracellulär kinasdomän (figur 1).

Totalt består humant ALK av 1 620 aminosyror, vilket resulterar i ett protein med en molekylvikt på cirka 200 kDa. Tillsammans med leukocyttyrosinkinase (LTK), bildar ALK en intressant undergrupp inom superfamiljen insulinreceptorer (IR) på grund av likheter mellan deras intracellulära enzymatiska delar⁷.

MÅNGA ALK-LIGANDER

Tyvärr är den fysiologiska funktionen för ALK hos däggdjur ännu hölj i dunkel.

Uttrycksmönstret för ALK i kyckling, mus, rått och människa tyder på en viss betydelse i utvecklingen av nervsystemet^{5, 6, 8-12}, men möss som saknar ALK-aktivitet är viabla, fertila och visar inga synbara defekter (artikel författarna Bengt Hallberg och Ruth H Palmer, publicerade data)¹³. En studie har visat att avsaknad av ALK-aktivitet ökar stamcellstillväxten i basala hippocampus¹⁴ och en annan studie har visat att frånvaro av ALK också medför en något ökad etanoltolerans hos både mus och bananfluga¹⁵. Hos bananfluga däremot har ALK en avgörande betydelse för:

1. utvecklingen av flugans visceral muskulatur i tarmen,
2. att neuroner ska hitta rätt i bananflugans optiska lob,
3. kroppsstorleken och
4. associativ inlärning som sker automatiskt, utan medveten viljestyrning¹⁵⁻²⁰.

Det är också etablerat att Jelly belly-proteinet (Jeb) är en aktiverande ligand för ALK hos bananflugan. Motsvarigheter till ALK (SCD-2) och Jeb (Hen-1) finns även hos nematoder och där spelar dessa proteiner en viktig roll vid sensorisk bearbetning. Någon ligand för ALK hos däggdjur har dock ännu inte identifierats. Kandidater som pleiotrophin (PTN) och midkine (MK) har föreslagits, men har inte kunnat verifieras med genetiska experiment⁷.

SIGNALERING IN TILL KÄRNAN

ALK överför signaler från utsidan av cellen, via cytoplasman, till kärnan där signalen kan leda till tillväxt, förändrad metabolism eller differentiering². I figur 1 presenterar vi en överblick över ALK-signaleringen. Det finns få publicerade studier med vildtyp ALK-signalering, på grund av den olösta ligandfrågan, jämfört med studier och analyser av patient-muterade ALK-proteiner som är konstant aktiva.

Vildtyp ALK har studerats med hjälp av konstgjord aktivering, dels med aktiverande ALK-antikroppar eller av chimära ALK-receptorer, det vill säga där den extracellulära domänen av ALK är utbytt mot andra möjliga dimeriserande domäner, till exempel den extracellulära delen av EGFR (epidermal growth factor receptor) eller Fc-fragmentet. Figur 1 visar signaleringsvägar och vissa transkriptionreglerande gener som avläses på grund av ALK-aktivitet. Vildtyp ALK aktiverar flera olika signaleringsvägar, till exempel MAPK, PI3-K/TOR, PLCγ och C3G/Rap1⁷ och vildtyp ALK reglerar även MYCN-proteinproduktion i både PC12-celler och neuroblastomceller²¹.

Däremot har flera forskningsgrupper intresserat sig för signaleringsvägar som aktiveras från olika onkogene ALK-fusionsproteiner, främst NPM-ALK. Här bör man komma ihåg att när man diskuterar signalering från onkogene ALK-fusionsproteiner så är dessa inte cellmembranbundna som vildtypsreceptorn. Fusionsproteinet dimeriserar av ALK:s fusionspartner och blir därmed laddat med kinasaktivitet och har möjlighet att aktivera/fosforilera många fler substrat, eftersom ALK har tappat sin normala spatiala och temporala reglering, som nu i stället bestäms av fusionspartnern till ALK.

ALK:S BETYDELSE VID CANCER

ALK fusionsproteiner	
ACLC	NPM-ALK
	ALO17-ALK
	ATIC-ALK
	CLTC-ALK
	MYH9-ALK
	TPM3-ALK
	TPM4-ALK
	MSN-ALK
	TFG-ALK
	PPFIBP1-ALK
IMT	RANBP2-ALK
	SEC31L1-ALK
	ATIC-ALK
	CLTC-ALK
	TMP3-ALK
	TMP4-ALK
	CARS-ALK
DLBCL	NPM-ALK
	CLTC-ALK
	SQSTM1-ALK
	SEC31L1-ALK
NSCLC	EML4-ALK
	KIF5B-ALK
	TFG-ALK
SCC	TMP4-ALK
RC, RMC	VCL-ALK
	TPM3-ALK
ALK punktmutationer	
Neuroblastoma	
NSCLC	
ATC	
ALK överuttryck	
Bröstcancer	
Thabdomyosarcoma	
Retinoblastoma	
Ewing sarcoma	
Astocytoma	
Neuroblastoma	
Thyriod	
Melanoma	
Glioblastoma	
NSCLC	

Tabell 1. ALK förekommer i olika cancerformer som fusionsproteiner, punktmutationer eller överuttryckt. Förkortningar: NPM = Nucleophosmin; ALO17 = ALK lymphoma oligomerization partner on chromosome 17; ATIC = 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide formyltransferase/IMP cyclohydrolase; CLTC = clathrin heavy chain-like; MYH9 = non-muscle myosin heavy chain; TPM3/4 = tropomyosin 3 and 4; MSN = Moesin; TFG = TRK-fused gene; PPFIBP1 = F polypeptide-interacting protein-binding protein 1; RANBP2 = RAN binding protein 2; SEC31L1 = SEC31 homologue A (S. cerevisiae); CARS = cysteinyl-tRNA synthetase; SQSTM1 = Sequestosome 1; EML4 = Echinoderm microtubule-associated protein-like 4; KIF5B = Kinesin family member 5B; VCL = vinculin.

Det har rapporterats att fusionsproteinet NPM-ALK aktiverar PLCγ-, JAK/STAT-, PI3-kinas/PKB/Akt-, MAPK-signaleringssvägarna och nedströms målproteiner, som till exempel FOXO-proteinerna, vilket resulterar i celltillväxt, transformation och anti-apoptotiska signaler^{7, 22}.

En väsentlig skillnad mellan ALK och muterat ALK är den starka aktiveringen av JAK/STAT-kaskaden. Den exakta mekanismen för NPM-ALK-medierad STAT3-aktivering är inte mekanistiskt klarlagd²³⁻²⁵, men det finns rapporter som pekar på att det första tyrosinet i ALK:s aktiveringsloop binder STAT3 direkt, vilket skulle vara en intressant molekylär mekanism²⁶.

Flera transkriptionellt ALK-reglerade gener har också validerats med siRNA-utsläckning på mRNA-nivå^{21, 27-29}. Generellt aktiverar andra ALK-fusionsproteiner cellens maskineri på ett snarlikt sätt, men vissa skillnader har observerats mellan den transformerande och tumörframkallande potentialen³⁰⁻³³. ALK-medierad cancersjukdom härleds inte från ALK-translokationer endast, utan även från aktiverande punktmutationer och överuttryck av ALK.

ALK:S BETYDELSE VID CANCER

Även om vi har knapphändiga kunskaper om ALK:s fysiologiska funktion har det de senaste tio åren exploderat vad gäller kunskapen om ALK:s betydelse vid cancer. ALK-fusionsproteiner har inte bara observerats i ALCL utan även i inflammatoriska myofibroblastiska tumörer (IMTS), icke-småcellig lungcancer (NSCLC), ALK-positiva diffusa B-cellslymfom (DBCL), skivepitelcancer i matstrupen (SCC), bröstcancer, tjocktarmscancer och njurcancer (tabell 1).

Här följer en beskrivning av cancerformer med ALK-translokationer.

Anaplastiskt storcelligt lymfom (ALCL) ALCL hör till gruppen non-Hodgkins lymfom och är ALK-positiv i 60–80 procent av fallen^{34, 35}. Mestadels är det barn och unga vuxna som drabbas av ALCL. ALK-positiva ALCL-patienter har en bättre femårsöverlevnad jämfört med ALK-negativa ALCL-patienter, vilket gör ALK-uttrycket till en viktig prognostisk faktor i denna sjukdom³⁵. De senaste åren har en uppsjö av andra fusionpartner för ALK rapporterats i

ALCL (tabell 1), vilket direkt återspeglar att detta lokus har en ansevärd benägenhet att rekombinera. Anledningen till detta är fortfarande okänt och rent forskningsmässigt är det ett intressant spörsmål.

ALK-positiva diffusa B-cellslymfom (DLBCL) ALK-fusionsproteiner har också beskrivits i DLBCL, en ovanlig cancerform där den vanligaste fusionspartnern för ALK är clathrin (CLTC). ALK-positiv DLBCL uttrycker immunglobulin (lätta kedjorna), CD38, CD138 och epitelialt membranantigen (EMA), men uttrycker däremot inte CD30-antigen och många andra B-cells- och T-cellsmarkörer. DLBCL är förknippad med en dålig prognos och svarar dåligt på cytostatikabehandling^{36, 37}. Både NPM-ALK och sequestosome1(SQSTM1)-ALK-fusioner har rapporterats³⁸⁻⁴¹ och ett fall där ALK-sekvensen har translokerats till kromosom 4 har rapporterats i DLBCL, även om ALK-fusionspartnern är okänd än så länge³⁹.

Inflammatorisk myofibroblastisk tumör (IMT) IMT tillhör kategorin "inflammatoriska pseudotumörer", och är en tumör av mesenchymalt ursprung innehållande plasmaceller och lymfocyter. Även denna sjukdom uppstår oftast hos unga personer, men uppträder även hos vuxna. Tumörer upptäcks oftast i lungorna, buken och i retroperitoneum^{42, 43}. Den första länken mellan IMT och ALK visades av Griffin et al. 1999, som rapporterade en rekombinering på kromosom 2p23 med uttryck av ALK, vilket antydde att IMT är en neoplasia.

Det var också första gången ALK medverkade i en sjukdomsbild som en solid tumör⁴⁴. Sedan dess har flera ALK-fusionsproteiner beskrivits i IMT (tabell 1). 30–60 procent av alla IMT-fall uppstår från en ALK-translokation där flertalet är unga personer. ALK-positiv IMT är recidiv i cirka 50 procent av fallen, men inga metastaser har upptäckts i denna grupp. I likhet med ALCL är prognosen bättre för patienter med ALK-positiv IMT^{45, 46}.

Ikke-småcellig lungcancer (NSCLC) Lungcancer är den vanligaste dödsorsaken av cancer i världen, med 1,3 miljoner dödsfall/år⁴⁷. I Sverige drabbas cirka 3 400 patienter årligen och incidensen

hos kvinnor ökar (Cancerfondsrapporten 2011). Lungcancer indelas traditionellt i småcellig lungcancer (SCLC) och ikke-småcellig lungcancer (NSCLC). Den sistnämnda gruppen står för cirka 85 procent av alla lungcancerfall.

Två oberoende grupper visade nyligen med helt skilda tillvägagångssätt att fusionsproteinet mellan EML4 (echinoderm microtubule associated protein like 4) och ALK fanns bland NSCLC-fallen och att EML4-ALK-proteinet har en transformerande potential^{48, 49}. Den ena gruppen använde sig av en klassisk transformationsanalys av tumör-cDNA och den andra utförde en global fosfotyrosinproteomikanalys från NSCLC-cellinjer.

EML4-ALK-translokationer är vanligast hos ikke-rökande patienter med adenokarcinom och det är fler kvinnor än män som drabbas^{50, 51}. Rikova och medarbetare fann ytterligare en ny obekriven translokationsprodukt, TRK-fused gene (TFG)-ALK och nyligen identifierades ytterligare ett ALK-fusionsprotein, Kinesin familjemedlemmen 5B (KIF5B)-ALK^{48, 52}. Därefter har flera varianter av EML4-ALK-translokationer observerats. EML4-ALK-translokationen finns hos cirka fem procent av alla NSCLC-fall. ALK-translokation och mutationer i andra onkogener, som EGFR, RAF eller KRAS tycks vara ömsesidigt uteslutande i primära ikke-småcellig lungcancer^{50, 53}.

Njurcancer En ny fusionspartner för ALK har identifierats hos unga individer med njurcancer, nämligen vinculin (VCL)⁵⁴. Denna translokation (2;10) resulterar i ett VCL-ALK-fusionsprotein som kan vara av särskild betydelse i medullär njurcancer. Samtidigt kan man utläsa att denna translokationsprodukt verkar vara ovanlig⁵⁵. Sugawara och medarbetare fann ytterligare två njurcancrar från 355 tumörer med ALK-translokationer⁵⁶. Frågan ställs automatiskt – skulle det vara av intresse att undersöka denna unga patientgrupp för ytterligare förekomst av ALK-fusioner? Eller kan de urskiljas på något vis?

De senaste åren har det rapporterats om fler och nya ALK-fusionsproteinpartner och de har följande gemensamt:

1. Partnern till ALK:s fusionsprotein driver initiering av transkription av det chimära proteinet,

2. det är ALK:s fusionspartner som bestämmer den cellulära lokaliseringen och
3. dimeriseringen medieras av ALK:s fusionspartner, initierar autotransforylering och medför en konstant påslagen aktivitet av ALK:s kinasdomän, vilket resulterar i nedströms aktivering av olika legala och illegala signalvägar och målproteiner.

ÖVERUTTRYCK OCH PUNKTMUTATIONER

Överuttryck av ALK har rapporterats i en mängd olika cancerformer som tyroideacancer, ikke-småcellig lungcancer, bröstcancer, malignt melanom, neuroblastom, glioblastom, astrocytom, retinoblastom, Ewings sarkom och rhabdomyosarkom. Vidare har ALK-uttryck observerats i leiomyosarkom, perifera nervskidetumörer och maligna fibrösa histocytom (MFH). I neuroblastom är uppreglering av ALK-lokusset, med eller utan punktmutationer i ALK, sannolikt en bidragande orsak till utveckling eller uppkomst av denna sjukdom^{7, 21, 22}.

Det finns också en rad ALK-punktmutationer som leder till cancer. Här följer en beskrivning av dessa:

Neuroblastom Neuroblastom är den vanligaste cancerformen som drabbar barn och den står för cirka 15 procent av alla dödsfall i cancer hos barn^{57, 58}. Sjukdomen uppstår med stor sannolikhet från neuralfärans celler av sympatiko-drenalt ursprung, vilket innebär att sjukdomen kan visa sig i hela det sympatiska nervsystemet. De flesta primära tumörerna är belägna i buken, följt av hals, bröst och bäcken. Trots förbättrade kliniska behandlingar är den långsiktiga överlevnaden för barn med högrisk-neuroblastom fortfarande mindre än 40 procent^{57, 58}.

Enligt det internationella graderingsystemet för neuroblastomriskgrupp (INRG), kan neuroblastom delas in i fem olika grupper beroende på till exempel patientens ålder (där patienter under 18 månader har en gynnsammare prognos), ploidi och MYCN-amplifieringsstatus (korreleras med dålig prognos). Det vanligaste genetiska kännetecknet för neuroblastom är deletioner av delar av kromosomerna 1p och 11q, överuttryck av kromosom17q, triploidi

och kromosomal MYCN-amplifiering⁵⁹.

Lamant et al. var de som först beskrev överuttryck av ALK i neuroblastom⁶⁰, men efter denna rapport har ALK-överuttryck rapporterats i både cellinjer och i patientmaterial, vilket går hand i hand med en dålig prognos^{7,22}.

År 2008 rapporterade Mosse et al., tillsammans med fyra andra grupper, bland annat Tommy Martinsson med medarbetare vid Sahlgrenska sjukhuset, att aktiverande mutationer av ALK existerade i både familjära och sporadiska fall av neuroblastom⁶¹⁻⁶⁵. De flesta av mutationerna var belägna inom eller i anslutning till ALK:s kinasdomän och de föreslogs vara av en konstant aktiv karaktär. Bevisföringen för detta påstående var att neuroblastomcellinjer med ett konstant aktivt ALK-protein tappade sin tillväxtförmåga om ALK-proteinet nedreglerades med hjälp av siRNA teknik⁶⁵.

Vidare, om epiteliala celler transfekterades med aktivt ALK och injicerades subkutan i möss uppstod tumörbildning om ALK-proteinet är aktivt, men

inte om cellerna uttryckte vildtyp ALK, vilket påvisar att mutationerna är onkogen⁶². Fler och nya ALK-mutationer har rapporterats men en viktig fråga kvarstår dock för de flesta ALK-mutationerna. Är dessa punktmutationer aktivt drivande i sjukdomen eller är de passagerare, vilket medför att det är andra genetiska orsaker till sjukdomen.

Till dagens datum har ett antal ALK-punktmutationer experimentellt undersökts vidare och de faller i tre olika kategorier. Vissa är konstant aktiva och kan hämmas av ALK-specifika hämmare till varierande grad^{62,63,65-67}. Den andra kategorin är, likt den somatiska mutationen (I1250T) som har observerats i två neuroblastompatienter, i själva verket en kinasdöd receptor som möjligen kan fungera som en dominant negativ receptor⁶⁸.

Den tredje och sista gruppen liknar omuterat ALK, de visar ingen aktivitet men kan stimuleras till aktivitet med en ligand. Inte bara mutationer i kinasdomänen förändrar ALK till en aktiv receptor, nyligen identifierades mutationer

i den extracellulära ligandbindande domänen av ALK som var av aktiverande karaktär⁶⁹.

ALK punktmutationer i andra cancerformer Punktmutationer i ALK har nyligen upptäckts i både lungcancer (NSCLC) och anaplastisk tyreoidacancer (ATC)^{69,70}. De nya ALK-mutationerna, L1198 och G1201E, är i ATC aktiverande i likhet med de neuroblastomassocierade mutanterna K1062M och F1174L⁶³.

I lungcancer har även flera mutationer i den extracellulära ligandbindande delen av ALK identifierats. De flesta av de extracellulära ALK-mutationerna uppvisade en svag onkogen potential, förutom en mutation, H694R, vilken var starkt transformerande⁶⁹. Mutationer av mycket allvarlig klinisk karaktär är sekundära mutationer i kinasdomänen hos EML4-ALK i NSCLC-material isolerad från crizotinibbehandlade patienter, vilket diskuteras mer nedan.

ALK-HÄMMARE

Intresset för ALK-hämmare har ökat de senaste åren. De två första hämmarna



a Novartis company

NU FLER ÄN 40 000 PATIENTER BEHANDLADE MED ZARZIO®¹

SVERIGES MEST ANVÄNDA G-CSF²

BEHANDLING MED LÄKEMEDELSKLASSEN BIOSIMILAR FILGRASTIM
REKOMMENDERAT ENLIGT EORTC³



Zarzio® Rx, Indikation: Filgrastim är indicerat för att reducera durationen av neutropeni och incidensen av febril neutropeni hos patienter som behandlas med etablerad cytotoxisk kemoterapi för malignitet (med undantag för kronisk myeloid leukemi och myelodysplastiska syndrom) och för att reducera durationen av neutropeni hos patienter som genomgår myeloablativ terapi följt av benmärgstransplantation och som bedöms ha ökad risk för förlängd svår neutropeni. Säkerheten och effekten av filgrastim är densamma för vuxna och barn som får cytotoxisk kemoterapi. Mobilisering av perifera blodstamceller (PBSC). Hos barn och vuxna med svår kronisk, cyklisk eller idiopatisk neutropeni med ett absolut neutrofilantal (ANC) på $\leq 0,5 \times 10^9/l$, och anamnes på svåra eller återkommande infektioner, är långtidsbehandling med filgrastim indicerad för att öka neutrofilantalet och minska incidensen och durationen av infektionsrelaterade händelser. Behandling av ihållande neutropeni (ANC $\leq 1,0 \times 10^9/l$) hos patienter med avancerad HIV-infektion för att reducera risken för bakteriella infektioner när andra terapeutiska alternativ är olämpliga. Zarzio injektionsvätska eller infusionsvätska lösning fyllt spruta 30 ME/0,5 ml och 48 ME/0,5 ml. För fullständig information om varningsföreskrifter och begränsningar se www.fass.se. Datum för senaste översyn av produktresumén 2010-03-26, ATC-kod L03AA02. **Referenser:** 1. Sandoz, data on file. 2. Svensk Läkemedelsdata, SLD, juli 2011. 3. Aapro MS, et al. Eur J Cancer. 2011;47:8-32. Sandoz A/S, Edvard Thomsens Vej 14, 2300 Köpenhamn, Danmark, www.sandoz.com.

ALK-HÄMMARE I KLINISKA UNDERSÖKNINGAR

Företag	Namn	Ref.	Klinisk fas	Målet med undersökningen
Pfizer	Crizotinib	71	NCT01154140, Fas III	Randomiserad, öppen studie av effekt och säkerhet. Crizotinib jämfört med standardbehandling i tidigare obehandlade ALK-positiva NSCLC-patienter.
			NCT00932893, Fas III	Crizotinib jämfört med standardbehandling av ALK-positiv NSCLC i tidigare behandlade patienter.
			NCT00932451, Fas II	Patienter med ALK-positiv NSCLC som tidigare behandlats med standard kemoterapi.
			NCT00939770, Fas I/II	Barn med recidiverande/refraktära solida tumörer, primära CNS-tumörer och ALCL.
			NCT01121588, Fas I	ALK-positiva tumörer men inte NSCLC.
Novartis	LDK378	80-82	NCT01283516, Fas I	Säkerhet och dosering i patienter med ALK-positiva tumörer.
Ariad	AP26113	77	NCT01449461, Fas I/II	Säkerhet och dosering i NSCLC-patienter med ALK-positiva eller EGFR-positiva tumörer.
Astellas	ASP3026	79	NCT01284192, Fas I	Säkerhet och dosering i patienter med solida tumörer och B-cellslymfom.
			NCT01401504, Fas I	Säkerhet och tolerans av ASP3026-patienter med solida tumörer.
Chugai	AF802	78	JapicCTI-101264, Fas I/II	Säkerhet, tolerans och farmakokinetik i ALK-positiva NSCLC-patienter.
Infinity	IPI-504*	77, 83, 84	NCT01228435, Fas II	Hsp90-proteiner hjälper andra proteiner, som t.ex., ALK, från att bli degraderade. Blockeras Hsp90 kan stabiliteten av ALK minska och medföra mindre tumörtillväxt.

Tabell 2. Hämmare mot ALK i kliniska tester, februari 2012.

Förklaring: *IPI-504 är ingen ALK-hämmare utan en Hsp-90-hämmare, som binder till ALK.

presenterades 2007, varav crizotinib (Xalkori, PF-02341066) redan är FDA-godkänd som första linjens behandling av ALK-positiva NSCLC-patienter. Den andra är NVP-TAE684 och båda har blivit flitigt använda i ett stort antal vetenskapliga studier³². NVP-TAE684 presenterades som mycket potent och selektiv ATP-kompetitiv ALK-hämmare, men den har aldrig blivit kliniskt godkänd. Huruvida det är farmakologiska problem med NVP-TAE684 som hindrat dess kliniska utveckling kan vi endast spekulera kring.

Crizotinib är en ALK-hämmare som konkurrerar med ATP för bindning och har relativt hög specificitet för både ALK och tyrosinkinasreceptorn c-Met³¹. Crizotinib beskrevs första gången 2007 och redan på försommaren 2010 presenterades de första mycket lovande resultaten från tidiga studier vid behandling av icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med EML4-ALK-translokation⁷².

Nyligen publicerades en retrospektiv analys med avseende på överlevnad av NSCLC-patienter som är ALK-positiva, vilken visade att crizotinibterapi från kliniska fas I-studier är associerat med ökad överlevnad jämfört med kontrollgruppen. Ingen hänsyn tas till hur många tidigare behandlingar patienten genomgått, vilket varierade från 0 till 7 (median 2). Medianöverlevnaden har inte uppnåtts ännu, ettårsöverlevnaden var 74 procent (95% CI; 63–83) och tvåårsöverlevnaden var 54 procent (95% CI; 40–66)³¹. Författarna menar att crizotinib kan förändra utfallet för ALK-positiva NSCLC-patienter i framtiden. I dagsläget pågår det fas III-studier med crizotinib (National Clinical Trials; NCT00932893; NCT01154140). I dessa randomiserade fas III-studier tillåts "crossover" från kontrollgruppen, som består av annan kemoterapi, vilket medför att alla patienter kommer att få ALK-hämmare om den randomiserade

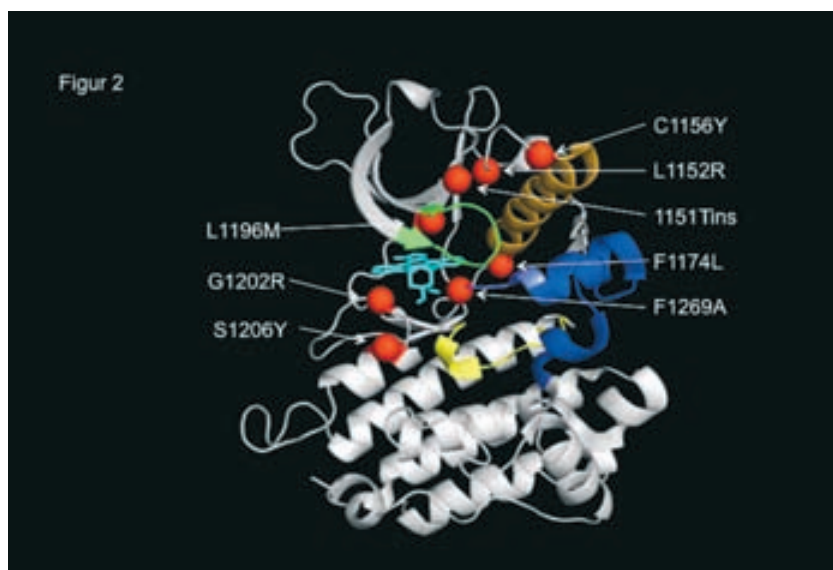
kontrollgruppen inte svarar med en förbättring.

Därför kommer dessa studier att vara svårbedömda vad gäller den verkliga effekten på total överlevnad av crizotinib. Förhoppningsvis har vi nått ett delmål, att ALK-positiv NSCLC möjligtvis kan ses som behandlingsbar kronisk sjukdom? Förhoppningsvis kommer vi att få mer information angående crizotinib och dess verkan vid olika sjukdomar på ASCO-mötet i Chicago 2012.

Kan man då förvänta sig att de europeiska myndigheterna snart kommer att godkänna crizotinib? Detta leder oss till frågor angående crizotinib och toxicitet, ett vetenskapligt intressant kapitel. Patienterna tolererar i dag den använda dosen relativt väl, med illamående och diarré som de vanligaste biverkningarna och med milda synrubbningar, som försvinner efter behandling⁷².

Har vi sett alla biverkningar på crizotinib och kan vi lära oss något från

POSITION FÖR SEKUNDÄRMUTATIONER FÖR CRIZOTINIBRESISTENS



Figur 2. ALK-kinasdomän med positionen för sekundärmutationer från crizotinibresistenta ALK-positiva patienter utmärkta (röda bollar). Modellen visar aktiveringsslingan (blå), ATP-bindande slingan (P-loop, grön), katalytiska slingan (gul) av ALK och inbindningen av inhibitor TAE684 (cyano). Figuren är genererad med PyMol med koordinater från Bossi et al., PDB#3LCS.

andra modellsystem angående observerade bieffekterna? Resultat från olika ALK-knockoutmöss visar att förlust av ALK inte är livshotande⁴⁴, vilket tyder på att drogen inte borde vara speciellt toxisk om den är specifik mot ALK. En potentiell roll för ALK i vårt synsystem stöds av ALK:s betydelse för neuronal mognad av den optiska loben hos bananfluga⁷³ och att ALK uttrycks både i linsen och i pigmentskiktet av musens näthinna¹¹.

Det har tagit crizotinib fyra år från ax till nästan färdig limpa⁷¹. Fas I-studier har inletts för hämning av ALK-positiva neuroblastom och ALCL (tabell 2). Vad än det slutliga utslaget blir för crizotinib, har ALK och ALK-positiva sjukdomar varit en katalysator för nästa generation av ALK-hämmare.

SEKUNDÄRA MUTATIONER

Är dagens ALK-hämmare läkemedel för långtidsbehandling, det vill säga kan vi få ALK-positiva cancerformer att bli kroniska sjukdomar? Det har visat sig att resistensproblem kan uppstå efter en tids behandling. Detta beror på uppkomsten av sekundära mutationer vilket redan dokumenterats för vissa ALK-positiva NSCLC- och IMT-patienter. Hitills har alla observerade sekundära mu-

tationer gett upphov till förändringar inom ALK:s kinasdomän, som till exempel 1151Tins (Treonin instick), L1152R, C1156Y, F1174L, L1196M, G1202R, S1206Y, eller G1269A (figur 2)⁷⁴⁻⁷⁸.

De sekundära mutationerna har troligtvis förändrat inbindningsförhållandena för crizotinib vilket avspeglar sig in vitro, i cellkultur och troligtvis också i patienten. Detta förenklar inte en mekanistisk förklaring. Mutationerna G1202R och S1206Y kan antas förändra inbindningen av crizotinib till ALK och 1151Tins tros förändra affiniteten av ALK för ATP⁷⁶. Sekundär mutationen L1196M i ALKs kinasdomän representerar en "gateway"-karaktär, vilket liknar TKI-resistensmutationen som observerats i EGFR T790M, och T315I-mutationen i ABL. Denna sekundärmutation medför att ATP har en bättre affinitet för mutationsproteinets jämfört med hämmaren⁷⁹. ALK-mutationen F1174L har tidigare visat sig vara transformerande och en "hot-spot"-mutation i neuroblastom^{62, 63, 65}.

Andra sekundära mutationer som har dykt upp från crizotinibbehandlade EML4-ALK-patienter är amplifiering av ALK- och Kit-lokuset och aktiverande

mutationer i *EGFR*- och *KRAS*-generna, vilket medför multipla resistensmutationer⁷⁵. Dessa sekundära mutationer komplicerar behandlingen, nya biopsitagnings och sekvensering av flera genområden är kanske ett framtida måste för varje enskild patient för att inte missa andra resistensmutationer.

Man kan fråga sig om det kan vara så att sekundära mutationer uppträder snabbare och oftare om hämmaren har svag inbindning till proteinet, det vill säga att bindningskonstanten för hämmaren är för svag?

NÄSTA GENERATION ALK-HÄMMARE

Nästa generation av ALK-hämmare har en bättre bindningsförmåga till ALK jämfört med crizotinib. I skrivande stund är fem nya ALK-hämmare i fas I/II-studier (tabell 2). En av de nya hämmarna är utvecklad av Ariad med arbetsnamnet AP26113. Denna hämmare minskar tillväxten i crizotinibresistenta H3122-cellinjer och i xenograft-musmodeller som bär på en EML4-ALK L1196M-mutation⁸⁰.

En annan hämmare är AF802 (tidigare namn: CH5424802), utvecklad av Chugai, som hämmar ALK-aktivitet in vitro och i xenograft-musmodeller⁸¹. Även AF802 har visat sig effektiv vid crizotinibresistent EML4-ALK L1196M-mutation. ASP3026 är en hämmare från Astella Pharma Inc. som också är involverad i kliniska fas I-studier för ALK-relaterade maligniteter⁷⁶. LDK378 har utvecklats av Novartis⁸²⁻⁸⁴ och är för närvarande i fas I-prövning för patienter med tumörer med genetiska avvikelser i ALK.

Slutligen föreslås en icke ALK-hämmare för Hsp90-proteiner, geldanamycin-derivatet IPI-504 och 17-AAG, vara användbar för att övervinna crizotinibresistenta tumörer^{80, 85, 86}. Den verkar visa god effekt på NSCLC-patienter med ALK-translokationer, vilket innefattar EML4-ALK L1196M-mutationen och den föreslås vara användbar för att övervinna crizotinib-resistenta tumörer^{80, 85, 86}.

FRAMTID OCH REFLEKTION

ALK-proteinet är i dag ett lovande målprotein för behandling av cancersjukdomar hos vuxna. Crizotinib är redan godkänd av FDA i USA för behandling av

ALK-positiv NSCLC. Det finns fler ALK-hämmare i klinisk fas I/II-prövning (tabell 2) och ett stort antal patentansökningar för ALK-hämmare har lämnats in⁸⁷.

Förhoppningsvis kommer analys av EML4-ALK-translokationen inom kort att betraktas som molekylärpatologisk rutin vid utredningen av lungadenokarcinom. I dagsläget används FISH för detektion av EML4-ALK-translokationer och för att möjliggöra screening av större patientpopulationer ställer många sina förhoppningar till validerade antikroppar som kan svara på frågan om ALK är överuttryckt. Fosfospecifika ALK-antikroppar som endast binder till aktiverat ALK skulle eventuellt underlätta men måste givetvis valideras i kliniska prövningar innan det prediktiva värdet av dessa kan fastställas.

Kombinationen av antikroppar specifika mot nedströms målproteiner för ALK är en annan angreppspunkt. Många frågor och utmaningar återstår för framtiden, särskilt när det gäller användningen av ALK-hämmare på barn och om crizotinib ska kombineras med andra signaltransduktionshämmare eller cytostatika. Är detta en möjlighet för att fördröja eller att hindra att sekundära mutationer uppkommer?

Vi ska heller inte negligera blockerande antikroppar som terapi, men detta gäller främst för fullängdsuttryckta ALK-receptorer med konstant inneboende kinasaktivitet, eftersom antikropparna har sin epitop i den extracellulära delen av proteinet. Antikroppar mot de intracellulärt belägna ALK-translokationerna, som EML4-ALK, torde inte vara en framkomlig utvecklingsväg.

Marc Vigny och medarbetare har tillverkat antikroppar som blockerar aktivt ALK⁸⁸. Varför kan inte dessa antikroppar humaniseras? Dessa antikroppar användes i en studie av Carpenter et al. nyligen och det visade sig att en kombina-

tion av crizotinib tillsammans med Vignys antikroppar inducerade en klar och tydlig cytotoxicitet i neuroblastomceller⁸⁹.

Sammanfattningsvis har utvecklingen av ALK-hämmare gjort stora framsteg med lovande resultat från de första kliniska prövningarna för patienter med ALK-positiv cancer. Inte minst vid folksjukdomen lungcancer. Dock är utvecklingen av andra ALK-hämmare viktig för att övervinna resistens mot redan beskrivna sekundära mutationer.

Den framtida behandlingen av ALK-positiva patienter med cancer kommer sannolikt att kräva användning av ALK-hämmare i kombination med andra signaltransduktionshämmare för att ge långvariga remissioner.

REFERENSER

För komplett referenslista se

onkologiisverige.se

1. Blume-Jensen P, Hunter T. Oncogenic kinase signalling. *Nature*. 2001;411(6835):355-65. Epub 2001/05/18.
2. Lemmon MA, Schlessinger J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell*. 2010;141(7):1117-34. Epub 2010/07/07.
3. Morris SW, Kirstein MN, Valentine MB, Dittmer KG, Shapiro DN, Saltman DL, et al. Fusion of a kinase gene, ALK, to a nucleolar protein gene, NPM, in non-Hodgkin's lymphoma. *Science*. 1994;263(5151):1281-4. Epub 1994/03/04.
4. Shiota M, Fujimoto J, Semba T, Satoh H, Yamamoto T, Mori S. Hyperphosphorylation of a novel 80 kDa protein-tyrosine kinase similar to Ltk in a human Ki-1 lymphoma cell line, AMS3. *Oncogene*. 1994;9(6):1567-74. Epub 1994/06/01.
5. Iwahara T, Fujimoto J, Wen D, Cupples R, Bucay N, Arakawa T, et al. Molecular characterization of ALK, a receptor tyrosine kinase expressed specifically in the nervous system. *Oncogene*. 1997;14(4):439-49. Epub 1997/01/30.
6. Morris SW, Naeve C, Mathew P, James PL, Kirstein MN, Cui X, et al. ALK, the chromosome 2 gene locus altered by the t(2;5) in non-Hodgkin's lymphoma, encodes a novel neural receptor tyrosine kinase that is highly related to leukocyte tyrosine kinase (LTK). *Oncogene*. 1997;14(18):2175-88. Epub 1997/05/08.
7. Palmer RH, Verneris E, Grabbe C, Hallberg B. Anaplastic lymphoma kinase: signalling in development and disease. *Biochem J*. 2009;420(3):345-61. Epub 2009/05/23.
8. Degoutin J, Brunet-de Carvalho N, Cifuentes-Diaz C, Vigny M. ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) expression in DRG neurons and its involvement in neuron-Schwann cells interaction. *Eur J Neurosci*. 2009;29(2):275-86. Epub 2009/02/10.
9. Hurley SP, Clary DO, Copie V, Lefcort F. Anaplastic lymphoma kinase is dynamically expressed on subsets of motor neurons and in the peripheral nervous system. *J Comp Neurol*. 2006;495(2):202-12. Epub 2006/01/26.
10. Pulford K, Lamant L, Morris SW, Butler LH, Wood KM, Stroud D, et al. Detection of anaplastic lymphoma kinase (ALK) and nucleolar protein nucleophosmin (NPM)-ALK proteins in normal and neoplastic cells with the monoclonal antibody ALK1. *Blood*. 1997;89(4):1394-404. Epub 1997/02/15.
11. Verneris E, Khoo NK, Henriksson ML, Roos G, Palmer RH, Hallberg B. Characterization of the expression of the ALK receptor tyrosine kinase in mice. *Gene Expr Patterns*. 2006;6(5):448-61. Epub 2006/02/07.

BENGT HALLBERG, PROFESSOR, INSTITUTIONEN FÖR MOLEKYLÄRBIOLOGI, UMEÅ UNIVERSITET
BENGT.HALLBERG@MOLBIOL.UMU.SE

MIKAEL JOHANSSON, ÖVERLÄKARE, INSTITUTIONEN FÖR STRÅLNINGSVETENSKAP, UMEÅ UNIVERSITET
MIKAEL.JOHANSSON@ONKOLOGI.UMU.SE

RUTH H PALMER, PROFESSOR, INSTITUTIONEN FÖR MOLEKYLÄRBIOLOGI, UMEÅ UNIVERSITET
RUTH.PALMER@MOLBIOL.UMU.SE

TACK TILL CAROLINE GRABBE FÖR HJÄLP.

REFERENSER TILL SID 70

ALK – inblandad i många cancerformer

1. Blume-Jensen P, Hunter T. Oncogenic kinase signalling. *Nature*. 2001;411(6835):355-65. Epub 2001/05/18.
2. Lemmon MA, Schlessinger J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell*. 2010;141(7):1117-34. Epub 2010/07/07.
3. Morris SW, Kirstein MN, Valentine MB, Dittmer KG, Shapiro DN, Saltman DL, et al. Fusion of a kinase gene, ALK, to a nucleolar protein gene, NPM, in non-Hodgkin's lymphoma. *Science*. 1994;263(5151):1281-4. Epub 1994/03/04.
4. Shiota M, Fujimoto J, Semba T, Satoh H, Yamamoto T, Mori S. Hyperphosphorylation of a novel 80 kDa protein-tyrosine kinase similar to Ltk in a human Ki-1 lymphoma cell line, AMS3. *Oncogene*. 1994;9(6):1567-74. Epub 1994/06/01.
5. Iwahara T, Fujimoto J, Wen D, Cupples R, Bucay N, Arakawa T, et al. Molecular characterization of ALK, a receptor tyrosine kinase expressed specifically in the nervous system. *Oncogene*. 1997;14(4):439-49. Epub 1997/01/30.
6. Morris SW, Naeve C, Mathew P, James PL, Kirstein MN, Cui X, et al. ALK, the chromosome 2 gene locus altered by the t(2;5) in non-Hodgkin's lymphoma, encodes a novel neural receptor tyrosine kinase that is highly related to leukocyte tyrosine kinase (LTK). *Oncogene*. 1997;14(18):2175-88. Epub 1997/05/08.
7. Palmer RH, Verneris E, Grabbe C, Hallberg B. Anaplastic lymphoma kinase: signalling in development and disease. *Biochem J*. 2009;420(3):345-61. Epub 2009/05/23.
8. Degoutin J, Brunet-de Carvalho N, Cifuentes-Diaz C, Vigny M. ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) expression in DRG neurons and its involvement in neuron-Schwann cells interaction. *Eur J Neurosci*. 2009;29(2):275-86. Epub 2009/02/10.
9. Hurley SP, Clary DO, Copie V, Lefcort F. Anaplastic lymphoma kinase is dynamically expressed on subsets of motor neurons and in the peripheral nervous system. *J Comp Neurol*. 2006;495(2):202-12. Epub 2006/01/26.
10. Pulford K, Lamant L, Morris SW, Butler LH, Wood KM, Stroud D, et al. Detection of anaplastic lymphoma kinase (ALK) and nucleolar protein nucleophosmin (NPM)-ALK proteins in normal and neoplastic cells with the monoclonal antibody ALK1. *Blood*. 1997;89(4):1394-404. Epub 1997/02/15.
11. Verneris E, Khoo NK, Henriksson ML, Roos G, Palmer RH, Hallberg B. Characterization of the expression of the ALK receptor tyrosine kinase in mice. *Gene Expr Patterns*. 2006;6(5):448-61. Epub 2006/02/07.
12. Yang HL, Eriksson T, Verneris E, Vigny M, Hallberg B, Palmer RH. The ligand Jelly Belly (Jeb) activates the Drosophila Alk RTK to drive PC12 cell differentiation, but is unable to activate the mouse ALK RTK. *J Exp Zool B Mol Dev Evol*. 2007;308(3):269-82. Epub 2007/02/08.
13. Pulford K, Morris SW, Turturro F. Anaplastic lymphoma kinase proteins in growth control and cancer. *J Cell Physiol*. 2004;199(3):330-58. Epub 2004/04/20.
14. Bilsland JG, Wheeldon A, Mead A, Znamenskiy P, Almond S, Waters KA, et al. Behavioral and neurochemical alterations in mice deficient in anaplastic lymphoma kinase suggest therapeutic potential for psychiatric indications. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33(3):685-700. Epub 2007/05/10.
15. Lasek AW, Lim J, Kliethermes CL, Berger KH, Joslyn G, Brush G, et al. An evolutionary conserved role for anaplastic lymphoma kinase in behavioral responses to ethanol. *PLoS One*. 2011;6(7):e22636. Epub 2011/07/30.
16. Cheng LY, Bailey AP, Leever SJ, Ragan TJ, Driscoll PC, Gould AP. Anaplastic lymphoma kinase spares organ growth during nutrient restriction in Drosophila. *Cell*. 2011;146(3):435-47. Epub 2011/08/06.
17. Englund C, Loren CE, Grabbe C, Varshney GK, Deleuil F, Hallberg B, et al. Jeb signals through the Alk receptor tyrosine kinase to drive visceral muscle fusion. *Nature*. 2003;425(6957):512-6.
18. Gouzi JY, Moressis A, Walker JA, Apostolopoulou AA, Palmer RH, Bernards A, et al. The receptor tyrosine kinase Alk controls neurofibromin functions in Drosophila growth and learning. *PLoS Genet*. 2011;7(9):e1002281. Epub 2011/09/29.
19. Lee HH, Norris A, Weiss JB, Frasch M. The signaling protein jelly belly specifies visceral muscle progenitors through the receptor tyrosine kinase alk and the Ras/MAPK pathway in drosophila. *Developmental Biology*. 2003;259(2):598-.
20. Stute C, Schimmelpfeng K, Renkawitz-Pohl R, Palmer RH, Holz A. Myoblast determination in the somatic and visceral mesoderm depends on Notch signalling as well as on milliwatts(mili(Alk)) as receptor for Jeb signalling. *Development*. 2004;131(4):743-54. Epub 2004/02/06.
21. Schonherr C, Ruuth K, Kamaraj S, Wang CL, Yang HL, Combarret V, et al. Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) regulates initiation of transcription of MYCN in neuroblastoma cells. *Oncogene*. 2012. Epub 2012/01/31.
22. Barreca A, Lasorsa E, Riera L, Machiorlatti R, Piva R, Ponzoni M, et al. Anaplastic lymphoma kinase in human cancer. *J Mol Endocrinol*. 2011;47(1):R11-23. Epub 2011/04/20.
23. Amin HM, McDonnell TJ, Ma Y, Lin Q, Fujio Y, Kunisada K, et al. Selective inhibition of STAT3 induces apoptosis and G(1) cell cycle arrest in ALK-positive anaplastic large cell lymphoma. *Oncogene*. 2004;23(32):5426-34. Epub 2004/06/09.

24. Amin HM, Medeiros LJ, Ma Y, Feretzaki M, Das P, Leventaki V, et al. Inhibition of JAK3 induces apoptosis and decreases anaplastic lymphoma kinase activity in anaplastic large cell lymphoma. *Oncogene*. 2003;22(35):5399-407. Epub 2003/08/23.
25. Wan W, Albom MS, Lu L, Quail MR, Becknell NC, Weinberg LR, et al. Anaplastic lymphoma kinase activity is essential for the proliferation and survival of anaplastic large-cell lymphoma cells. *Blood*. 2006;107(4):1617-23. Epub 2005/10/29.
26. Tartari CJ, Gunby RH, Coluccia AM, Sottocornola R, Cimbrotti B, Scapozza L, et al. Characterization of some molecular mechanisms governing autoactivation of the catalytic domain of the anaplastic lymphoma kinase. *J Biol Chem*. 2008;283(7):3743-50. Epub 2007/12/12.
27. Pearson JD, Lee JK, Bacani JT, Lai R, Ingham RJ. NPM-ALK and the JunB transcription factor regulate the expression of cytotoxic molecules in ALK-positive, anaplastic large cell lymphoma. *International journal of clinical and experimental pathology*. 2011;4(2):124-33. Epub 2011/02/18.
28. Piva R, Pellegrino E, Mattioli M, Agnelli L, Lombardi L, Boccalatte F, et al. Functional validation of the anaplastic lymphoma kinase signature identifies CEBPB and BCL2A1 as critical target genes. *J Clin Invest*. 2006;116(12):3171-82. Epub 2006/11/18.
29. Staber PB, Vesely P, Haq N, Ott RG, Funato K, Bambach I, et al. The oncoprotein NPM-ALK of anaplastic large-cell lymphoma induces JUNB transcription via ERK1/2 and JunB translation via mTOR signaling. *Blood*. 2007;110(9):3374-83. Epub 2007/08/11.
30. Armstrong F, Duplantier MM, Trempat P, Hieblot C, Lamant L, Espinos E, et al. Differential effects of X-ALK fusion proteins on proliferation, transformation, and invasion properties of NIH3T3 cells. *Oncogene*. 2004;23(36):6071-82. Epub 2004/06/23.
31. Hernandez L, Bea S, Bellosillo B, Pinyol M, Falini B, Carbone A, et al. Diversity of genomic breakpoints in TFG-ALK translocations in anaplastic large cell lymphomas: identification of a new TFG-ALK(XL) chimeric gene with transforming activity. *Am J Pathol*. 2002;160(4):1487-94. Epub 2002/04/12.
32. Trinei M, Lanfrancone L, Campo E, Pulford K, Mason DY, Pelicci PG, et al. A new variant anaplastic lymphoma kinase (ALK)-fusion protein (ATIC-ALK) in a case of ALK-positive anaplastic large cell lymphoma. *Cancer Res*. 2000;60(4):793-8. Epub 2000/03/08.
33. Wong DW, Leung EL, Wong SK, Tin VP, Sihoe AD, Cheng LC, et al. A novel KIF5B-ALK variant in nonsmall cell lung cancer. *Cancer*. 2011;117(12):2709-18. Epub 2011/06/10.
34. Amin HM, Lai R. Pathobiology of ALK+ anaplastic large-cell lymphoma. *Blood*. 2007;110(7):2259-67. Epub 2007/05/24.
35. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW, editor. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 2008.
36. Beltran B, Castillo J, Salas R, Quinones P, Morales D, Hurtado F, et al. ALK-positive diffuse large B-cell lymphoma: report of four cases and review of the literature. *J Hematol Oncol*. 2009;2:11. Epub 2009/03/03.
37. Laurent C, Do C, Gascoyne RD, Lamant L, Ysebaert L, Laurent G, et al. Anaplastic lymphoma kinase-positive diffuse large B-cell lymphoma: a rare clinicopathologic entity with poor prognosis. *J Clin Oncol*. 2009;27(25):4211-6. Epub 2009/07/29.
38. Onciu M, Behm FG, Downing JR, Shurtleff SA, Raimondi SC, Ma Z, et al. ALK-positive plasmablastic B-cell lymphoma with expression of the NPM-ALK fusion transcript: report of 2 cases. *Blood*. 2003;102(7):2642-4. Epub 2003/06/21.
39. Stachurski D, Miron PM, Al-Homsi S, Hutchinson L, Harris NL, Woda B, et al. Anaplastic lymphoma kinase-positive diffuse large B-cell lymphoma with a complex karyotype and cryptic 3' ALK gene insertion to chromosome 4 q22-24. *Hum Pathol*. 2007;38(6):940-5. Epub 2007/05/19.
40. Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, Ota Y, Sekiguchi Y, Hatano S, et al. Identification of a novel fusion, SQSTM1-ALK, in ALK-positive large B-cell lymphoma. *Haematologica*. 2011;96(3):464-7. Epub 2010/12/08.
41. Adam P, Katzenberger T, Seeberger H, Gattenlohner S, Wolf J, Steinlein C, et al. A case of a diffuse large B-cell lymphoma of plasmablastic type associated with the t(2;5)(p23;q35) chromosome translocation. *Am J Surg Pathol*. 2003;27(11):1473-6. Epub 2003/10/25.
42. Coffin CM, Watterson J, Priest JR, Dehner LP. Extrapulmonary inflammatory myofibroblastic tumor (inflammatory pseudotumor). A clinicopathologic and immunohistochemical study of 84 cases. *Am J Surg Pathol*. 1995;19(8):859-72. Epub 1995/08/01.
43. Gleason BC, Hornick JL. Inflammatory myofibroblastic tumors: where are we now? *J Clin Pathol*. 2008;61(4):428-37. Epub 2007/10/17.
44. Griffin CA, Hawkins AL, Dvorak C, Henkle C, Ellingham T, Perlman EJ. Recurrent involvement of 2p23 in inflammatory myofibroblastic tumors. *Cancer Res*. 1999;59(12):2776-80. Epub 1999/06/26.
45. Cook JR, Dehner LP, Collins MH, Ma Z, Morris SW, Coffin CM, et al. Anaplastic lymphoma kinase (ALK) expression in the inflammatory myofibroblastic tumor: a comparative immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol*. 2001;25(11):1364-71. Epub 2001/10/31.
46. Lawrence B, Perez-Atayde A, Hibbard MK, Rubin BP, Dal Cin P, Pinkus JL, et al. TPM3-ALK and TPM4-ALK oncogenes in inflammatory myofibroblastic tumors. *Am J Pathol*. 2000;157(2):377-84. Epub 2000/08/10.
47. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;61(2):69-90. Epub 2011/02/08.

48. Rikova K, Guo A, Zeng Q, Possemato A, Yu J, Haack H, et al. Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer. *Cell*. 2007;131(6):1190-203. Epub 2007/12/18.
49. Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*. 2007;448(7153):561-6. Epub 2007/07/13.
50. Kris M, Johnson, BE., Kwiatkowski, DJ., Iafrate, AJ., Wistuba, II., Aronson, SL., Engelman, JA., Shyr, Y., Khuri, FR., Rudin, CM., Garon, EB., Pao, W., Schiller, JH., Haura, EB., Shirai, K., Giaccone, G., Berry, LD., Kugler, K., Minna, JD., Bunn, PA.: Identification of driver mutations in tumor specimens from 1,000 patients with lung adenocarcinoma: The NCI's Lung Cancer Mutation Consortium (LCMC). *J Clin Oncol*. 2011;29(suppl):CRA7506.
51. Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ, Riely GJ, Gainor J, Engelman JA, et al. Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis. *Lancet Oncol*. 2011;12(11):1004-12. Epub 2011/09/22.
52. Takeuchi K, Choi YL, Togashi Y, Soda M, Hatano S, Inamura K, et al. KIF5B-ALK, a novel fusion oncokinas identified by an immunohistochemistry-based diagnostic system for ALK-positive lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2009;15(9):3143-9. Epub 2009/04/23.
53. Hallberg B, Palmer RH. ALK and NSCLC: Targeted therapy with ALK inhibitors. *F1000 Med Rep*. 2011;3:21. Epub 2011/11/15.
54. Debelenko LV, Raimondi SC, Daw N, Shivakumar BR, Huang D, Nelson M, et al. Renal cell carcinoma with novel VCL-ALK fusion: new representative of ALK-associated tumor spectrum. *Mod Pathol*. 2011;24(3):430-42. Epub 2010/11/16.
55. Marino-Enriquez A, Ou WB, Weldon CB, Fletcher JA, Perez-Atayde AR. ALK rearrangement in sickle cell trait-associated renal medullary carcinoma. *Genes Chromosomes Cancer*. 2011;50(3):146-53. Epub 2011/01/08.
56. Sugawara E, Togashi Y, Kuroda N, Sakata S, Hatano S, Asaka R, et al. Identification of anaplastic lymphoma kinase fusions in renal cancer: Large-scale immunohistochemical screening by the intercalated antibody-enhanced polymer method. *Cancer*. 2012. Epub 2012/01/19.
57. Maris JM, Hogarty MD, Bagatell R, Cohn SL. Neuroblastoma. *Lancet*. 2007;369(9579):2106-20. Epub 2007/06/26.
58. Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, Stram DO, Harris RE, Ramsay NK, et al. Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. Children's Cancer Group. *N Engl J Med*. 1999;341(16):1165-73. Epub 1999/10/16.
59. Brodeur GM. Neuroblastoma: biological insights into a clinical enigma. *Nat Rev Cancer*. 2003;3(3):203-16. Epub 2003/03/04.
60. Lamant L, Pulford K, Bischof D, Morris SW, Mason DY, Delsol G, et al. Expression of the ALK tyrosine kinase gene in neuroblastoma. *Am J Pathol*. 2000;156(5):1711-21. Epub 2000/05/04.
61. Caren H, Abel F, Kogner P, Martinsson T. High incidence of DNA mutations and gene amplifications of the ALK gene in advanced sporadic neuroblastoma tumours. *Biochem J*. 2008;416(2):153-9. Epub 2008/11/08.
62. Chen Y, Takita J, Choi YL, Kato M, Ohira M, Sanada M, et al. Oncogenic mutations of ALK kinase in neuroblastoma. *Nature*. 2008;455(7215):971-4. Epub 2008/10/17.
63. George RE, Sanda T, Hanna M, Frohling S, Luther W, 2nd, Zhang J, et al. Activating mutations in ALK provide a therapeutic target in neuroblastoma. *Nature*. 2008;455(7215):975-8. Epub 2008/10/17.
64. Janoueix-Lerosey I, Lequin D, Brugieres L, Ribeiro A, de Pontual L, Combaret V, et al. Somatic and germline activating mutations of the ALK kinase receptor in neuroblastoma. *Nature*. 2008;455(7215):967-70. Epub 2008/10/17.
65. Mosse YP, Laudenslager M, Longo L, Cole KA, Wood A, Attiyeh EF, et al. Identification of ALK as a major familial neuroblastoma predisposition gene. *Nature*. 2008;455(7215):930-5. Epub 2008/08/30.
66. Schonherr C, Ruuth K, Yamazaki Y, Eriksson T, Christensen J, Palmer RH, et al. Activating ALK mutations found in neuroblastoma are inhibited by Crizotinib and NVP-TAE684. *Biochem J*. 2011. Epub 2011/08/16.
67. Martinsson T, Eriksson T, Abrahamsson J, Caren H, Hansson M, Kogner P, et al. Appearance of the novel activating F1174S ALK mutation in neuroblastoma correlates with aggressive tumour progression and unresponsiveness to therapy. *Cancer Res*. 2011;71(1):98-105. Epub 2010/11/10.
68. Schonherr C, Ruuth K, Eriksson T, Yamazaki Y, Ottmann C, Combaret V, et al. The Neuroblastoma ALK(I1250T) Mutation Is a Kinase-Dead RTK In Vitro and In Vivo. *Transl Oncol*. 2011;4(4):258-65. Epub 2011/08/02.
69. Wang YW, Tu PH, Lin KT, Lin SC, Ko JY, Jou YS. Identification of oncogenic point mutations and hyperphosphorylation of anaplastic lymphoma kinase in lung cancer. *Neoplasia*. 2011;13(8):704-15. Epub 2011/08/19.
70. Murugan AK, Xing M. Anaplastic thyroid cancers harbor novel oncogenic mutations of the ALK gene. *Cancer Res*. 2011;71(13):4403-11. Epub 2011/05/21.
71. Christensen JG. Proof of principle for crizotinib in anaplastic lymphoma kinase-positive malignancies was achieved in ALK-positive nonclinical models. *Mol Cancer Ther*. 2011;10(11):2024. Epub 2011/11/11.

72. Kwak EL, Bang Y-J, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, et al. Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibition in Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(18):1693-703.
73. Bazigou E, Apitz H, Johansson J, Loren CE, Hirst EM, Chen PL, et al. Anterograde Jelly belly and Alk receptor tyrosine kinase signaling mediates retinal axon targeting in *Drosophila*. *Cell*. 2007;128(5):961-75. Epub 2007/03/14.
74. Choi YL, Soda M, Yamashita Y, Ueno T, Takashima J, Nakajima T, et al. EML4-ALK Mutations in Lung Cancer That Confer Resistance to ALK Inhibitors. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(18):1734-9.
75. Doebele RC, Pilling AB, Aisner D, Kutateladze TG, Le AT, Weickhardt AJ, et al. Mechanisms of Resistance to Crizotinib in Patients with ALK Gene Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res*. 2012. Epub 2012/01/12.
76. Katayama R, Shaw AT, Khan TM, Mino-Kenudson M, Solomon BJ, Halmos B, et al. Mechanisms of Acquired Crizotinib Resistance in ALK-Rearranged Lung Cancers. *Sci Transl Med*. 2012. Epub 2012/01/27.
77. Sasaki T, Koivunen J, Ogino A, Yanagita M, Nikiforow S, Zheng W, et al. A novel ALK secondary mutation and EGFR signaling cause resistance to ALK kinase inhibitors. *Cancer Res*. 2011;71(18):6051-60. Epub 2011/07/28.
78. Sasaki T, Okuda K, Zheng W, Butrynski J, Capelletti M, Wang L, et al. The neuroblastoma-associated F1174L ALK mutation causes resistance to an ALK kinase inhibitor in ALK-translocated cancers. *Cancer Res*. 2010;70(24):10038-43. Epub 2010/10/30.
79. Yun CH, Mengwasser KE, Toms AV, Woo MS, Greulich H, Wong KK, et al. The T790M mutation in EGFR kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(6):2070-5. Epub 2008/01/30.
80. Katayama R, Khan TM, Benes C, Lifshits E, Ebi H, Rivera VM, et al. Therapeutic strategies to overcome crizotinib resistance in non-small cell lung cancers harboring the fusion oncogene EML4-ALK. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(18):7535-40. Epub 2011/04/20.
81. Sakamoto H, Tsukaguchi T, Hiroshima S, Kodama T, Kobayashi T, Fukami TA, et al. CH5424802, a selective ALK inhibitor capable of blocking the resistant gatekeeper mutant. *Cancer Cell*. 2011;19(5):679-90. Epub 2011/05/18.
82. Garcia-Echeverria C, Kanazawa T, Kawahara E, Masuya K, Matsuura N, Miyake T, Ohmori O, Umemura I, Steensma R, Chopiuk G, Jiang J, Wan Y, Ding O, Zhang Q, Gray NS, Karenewsky D. 2,4-Pyrimidinediamines useful in the treatment of neoplastic disease, inflammatory and immune system disorders. . Novartis AG. 2005;Novartis Pharma (Patent number:WO/PCT 2005016894).
83. Koivunen JP, Mermel C, Zejnullahu K, Murphy C, Lifshits E, Holmes AJ, et al. EML4-ALK fusion gene and efficacy of an ALK kinase inhibitor in lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2008;14(13):4275-83. Epub 2008/07/03.
84. Soda M, Takada S, Takeuchi K, Choi YL, Enomoto M, Ueno T, et al. A mouse model for EML4-ALK-positive lung cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(50):19893-7. Epub 2008/12/10.
85. Chen Z, Sasaki T, Tan X, Carretero J, Shimamura T, Li D, et al. Inhibition of ALK, PI3K/MEK, and HSP90 in murine lung adenocarcinoma induced by EML4-ALK fusion oncogene. *Cancer Res*. 2010;70(23):9827-36. Epub 2010/10/19.
86. Sequist LV, Gettinger S, Senzer NN, Martins RG, Janne PA, Lilienbaum R, et al. Activity of IPI-504, a novel heat-shock protein 90 inhibitor, in patients with molecularly defined non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(33):4953-60. Epub 2010/10/14.
87. Li R, Morris SW. Development of anaplastic lymphoma kinase (ALK) small-molecule inhibitors for cancer therapy. *Medicinal research reviews*. 2008;28(3):372-412. Epub 2007/08/19.
88. Moog-Lutz C, Degoutin J, Gouzi JY, Frobert Y, Brunet-de Carvalho N, Bureau J, et al. Activation and inhibition of anaplastic lymphoma kinase receptor tyrosine kinase by monoclonal antibodies and absence of agonist activity of pleiotrophin. *J Biol Chem*. 2005;280(28):26039-48. Epub 2005/05/12.
89. Carpenter EL, Haglund EA, Mace EM, Deng D, Martinez D, Wood AC, et al. Antibody targeting of anaplastic lymphoma kinase induces cytotoxicity of human neuroblastoma. *Oncogene*. 2012. Epub 2012/01/24.



Cancer och Laser

Svenska Laser-Medicinska Sällskapet inbjuder till en cancerdag, fredagen den 18:e maj 2012.

Denna inbjudan vänder sig till dig som forskar eller är intresserade av forskning inom cancerområdet, företrädesvis med användande av ljusmetoder. Här kan du dels lyssna på presentationer av inbjudna forskare eller själv presentera din forskning.

Den äldsta ljusmetoden, PDT (Photo Dynamic Therapy) daterar sig så långt tillbaka som 1900-talets början men har utvecklats mycket under senare år. Att skära, förånga och koagulera med laser har också utvecklats i och med lasertechnikens framsteg. Andra metoder är laserhypertermi och användning av adjuvanter, där den kanske mest intressanta varianten är inCVAX (*in situ* cancer vaccine) för behandling av metastaserande tumörer. Vi har bland annat bjudit in Dr Mark Nylor från USA som presenterar: "Laser Immunotherapy for Advanced Melanoma".

Mötet äger rum fredagen den 18:e maj i Stockholm, mellan klockan 09.00 och 18.00. Deltagaravgiften är 1.400 kr och lunch, kaffe och dokumentation ingår. Deltagare som presenterar forskning deltar för 400 kr.

Mer information om mötet finns på www.slms.org/cancer

Nu går vi Ronden!



GI-RONDEN – En fallbaserad utbildning om gastrointestinal cancerbehandling

GI-Ronden är en fallbaserad utbildning inom gastrointestinal cancer. Den är framtagen av Roche AB i samarbete med specialister* inom onkologi från alla onkologiska regioner.

GI-Ronden ger en heltäckande bild av de behandlingar som är aktuella idag. Den strävar efter att ge deltagarna ökade färdigheter i att handlägga patienter med GI-cancer på ett adekvat sätt. Den ger också en möjlighet att utbyta erfarenhet kollegor emellan.

GI-Ronden riktar sig till både färdiga specialister och läkare under specialistutbildning.

Målet med utbildningen är att få ett korrekt och likartat synsätt för behandling av GI-cancer i hela landet.

Kursansvariga och ansvariga för kursinnehåll:

Professor Mef Nilbert, Onkologiska kliniken, Skånes universitetssjukhus, Lund och ÖI Gustav Ullenhag, Onkologiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala.

Utbildningen är faktagranskad av Professor Bengt Glimelius, Onkologiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala.

* **Handledare:** ÖI Jakob Eberhard, Onkologiska kliniken, Skånes universitetssjukhus, Lund, ÖI Tor Ekman, Onkologiska kliniken, JK, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg, ÖI Eva Fernebro, Onkologiska kliniken, Centrallasarettet, Växjö, ÖI Petra Flygare, Onkologiska kliniken, Länssjukhuset, Sundsvall, ÖI Johan Haux, Onkologiska kliniken, Universitetssjukhuset, Linköping, ÖI Ingrid Ljuslinder, Onkologiska kliniken, Norrlands universitetssjukhus, Umeå, ÖI Ulrika Palenius, Onkologiska kliniken, Skånes universitetssjukhus, Malmö, ÖI Jan-Henry Svensson, Kirurgkliniken, Kärnsjukhuset, Skövde, Specialistläkare Katarina Öhring, Onkologiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna.

Vid första utbildningstillfället fick GI-Ronden högsta betyg i sin helhet. Några kommentarer:

”Mycket bra utbildning med relevanta patientfall”

”Värdefulla kliniska tillämpningar”



IPULS-nr: 2010-0087
Utbildningen har granskats och godkänts av IPULS.
Fullständig utbildningsbeskrivning finns på www.ipuls.se

Utbildningen sker löpande under 2012

För mer information kontakta Eivor Örenmark, Roche AB, eivor.orenmark@roche.com eller telefon 08-726 12 00.



FORSKNINGSSTIPENDIUM 2012

Roche AB utlyser i samarbete med Svensk Förening för Hematologi ett årligt stipendium på 200.000 kronor. Stipendiet syftar till att stödja klinisk forskning inom hematologi med inriktning på lymfoproliferativa sjukdomar.

Vem kan söka?

Stipendiet är öppet att söka för forskningsinriktade yngre läkare, gärna tidigt i sin forskningskarriär, som önskar genomföra forskningsprojekt med tydlig klinisk profil. Stipendiet kan inte användas till kongressresor. För kompletterande information se stadgarna på föreningens hemsida www.sfhem.se.

En komplett ansökan inklusive curriculum vitae och resursintyg från verksamhetschef skall insändas i 6 exemplar och vara stipendiekommittén tillhanda senast den 10 maj 2012. Ansökningsblankett kan hämtas på www.sfhem.se.

Ansökningshandlingar sänds till: Svensk Förening för Hematologis ordförande
Eva Hellström-Lindberg, Hematologiskt Centrum, Karolinska Universitetssjukhuset,
141 86 Stockholm.

Stipendiekommittén består av

Professor Eva Hellström-Lindberg, Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge.

Professor Magnus Björkholm, Karolinska Universitetssjukhuset Solna.

Doktor Thomas Relander, Skånes Universitetssjukhus, Lund

Professor Richard Rosenquist, Rudbecklaboratoriet, Uppsala Universitet, Uppsala.

Doktor Margareta Olsson-Birgersson och Lotta Humble, Roche AB, Stockholm.

Tillkännagivande

Utsedd kandidat kommer att meddelas skriftligen under juni månad. Ett formellt tillkännagivande, där stipendiaten förväntas medverka, sker i samband med föreningens Fortbildningsdagar i oktober. Har du frågor kring stipendiet är du välkommen att kontakta:

Margareta Olsson Birgersson, Medicinsk chef Roche AB, margareta.olsson_birgersson@roche.com
Produktchef Lotta Humble, lotta.humble@roche.com, eller föreningens ordförande
Eva Hellström-Lindberg, eva.hellstrom-lindberg@ki.se.



Roche AB, Box 47327, 100 74 Stockholm, www.roche.se



Bröstcancerföreningarnas Riksorganisation (BRO) utlyser forskningsbidrag ur bröstcancerfonden.

För 2012 finns 7 030 000 kronor att dela ut till stöd för bröstcancerforskning, forskningsprojekt/forskarsamarbete. Utdelningsbeslut följer Bröstcancerfondens stadgar för forskningsanslag och stipendier, vilka i korthet framgår nedan. Icke utdelade medel återförs till fonden för senare utdelning. Bedömning av ansökningarna görs av Bröstcancerfondens forskningskommitté. I forskningskommittén ingår: Professor Lars Holmberg, Professor Jan Frisell, Professor Mårten Fernö, Docent Per Karlsson, Docent Göran Liljegren, Överläkare Barbro Linderholm, Överläkare Henrik Lindman och BRO. BRO är ordförande i forskningskommittén och utdelningsbeslut fattas av BROs styrelse.



Forskningsanslag

1. Avser bröstcancerforskning med patientnära klinisk förankring.
2. Hänsyn kommer att tas till forskningsprojektets kliniska nytta och dess vetenskapliga värde.
3. Medel kan utdelas till läkare, sjuksköterskor, sjukgymnaster och psykologer verksamma inom bröstdiagnostik, bröstkirurgi, onkologi, plastikkirurgi, lymfologi och omvårdnad.
4. Ansökan kan utgöra delfinansiering av större projekt.
5. BRO skall ha rätt att publicera populärvetenskapliga artiklar om projektet.
6. Vid fördelning av anslag till fler än ett projekt kan forskningskommittén ta hänsyn till den geografiska fördelningen.
7. Anslaget utbetalas till institution eller annan huvudman.
8. Etikansökan ska vara färdigbehandlad innan ansökan om forskningsanslag skickas in till BRO.

Ansökan:

Ansökan görs på ansökningsformulär som kan laddas ner på BROs hemsida www.bro.se (se rubriken "Verksamhet") med omnämnande av medsökande och kostnadsberäkning med förtydligande av OH-kostnader. Ansökan skall innehålla:

- Forskningsprogram beskrivande Bakgrund, Målsättning och Metodik/metod och Tidsplan (max 3 A4-sidor).
- CV.
- Publikationslista.

Underskriven ansökan för forskningsanslag och/eller resestipendium skickas i **nio exemplar** till:
Kanslichef Arja Leppänen, BRO, Box 1386, 172 27 Sundbyberg

Sista ansökningsdag: 2012-06-04

Stipendierna lämnas skriftligt besked 2012-10-01.

Publicering sker också på hemsidorna för BRO, Svensk Bröst-onkologisk Förening, Svensk Förening för Bröstkirurgi och Svenska Bröstcancergruppen.

Resestipendium

1. Avser deltagande i konferens, studieresa eller auskultation vid bröststenhet.
2. Syftet med resan skall vara att öka kunskapen om behandling av bröstcancer.
3. Stipendiemottagaren skall vara yrkesverksam inom diagnostik, behandling, vård, omvårdnad eller rehabilitering av bröstcancerpatienter.
4. Stipendiemedel avser sökt resa, vilken inte får påbörjas innan 1 (en) månad efter sista ansökningsdagen. Medel som inte utnyttjas 12 månader från beslutet återgår till BRO för att utdelas nästkommande år.
5. Stipendiemottagaren skall avge reserapport som kan publiceras i BROs tidning BROfästet samt på hemsidan för BRO, Svensk Bröstonkologisk Förening, Svensk Förening för Bröstkirurgi eller Svenska Bröstcancergruppen.

Ansökan:

Ansökan görs på ansökningsformulär som kan laddas ner på BROs hemsida www.bro.se (se rubriken "Verksamhet"). Ansökan skall innehålla:

- Beskrivning av planerad resa
- Motivering (max 1 A4-sida)
- Kostnadsberäkning
- CV

Älska livet

– bekämpa bröstcancer

Bröstcancerfonden

Ingår i
högkostnads-
skyddet

Tasigna® (nilotinib) – första linjens behandling för patienter med kml i kronisk fas

- Tasigna signifikant effektivare än Glivec (imatinib) på alla effektparametrar efter 24 månader.
- Signifikant färre progredierade på Tasigna jämfört med Glivec (imatinib) efter 24 månader.
- Gynnsam tolerabilitetsprofil.



Ref. www.fass.se Tasigna produktresumé 20110617

Indikation: Tasigna är indicerat för behandling av vuxna patienter med nydiagnostiserad Philadelphia-kromosompositiv kronisk myeloisk leukemi (KML) i kronisk fas.
Dosering: Rekommenderad dos av Tasigna är 300 mg två gånger dagligen med cirka 12 timmars mellanrum och skall inte tas tillsammans med måltid. Mat skall inte intas under 2 timmar närmast före och minst en timme efter dosintag. Kapsel 150 mg, 112 styck i blister. Produktresumén uppdaterad 2011-06-17. R. F. ATC-kod: L01XE08. För fullständig information, förmån och priser vg. se www.fass.se. Novartis Läkemedel, Box 1150, 183 11 TÄBY, tel 08-732 32 00, Fax 08-732 32 01, www.novartis.se

SISTA TIDEN RÄKNAS INTE I SEKUNDER.

Den räknas i skrott och smekningar, andetag och ögonblick.

Nu kommer Teysuno, ett nytt oralt 5FU för patienter med avancerad magsäcks-cancer. Läkemedlet (känt som S-1) är en DPD-hämmande fluoropyrimidin speciellt utvecklad för att möta patientens behov. Med sin unika kombination och verkningsmekanism bibehåller Teysuno exponeringen av 5FU. Därmed upprätthålls den antitumöra aktiviteten, samtidigt som den toxicitet som är förknippad med 5FU ensamt reduceras.

NYHET!

Teysuno[®]
TEGAFUR GIMERACIL OTERACIL

Advancing oral 5FU therapy

NORDIC
DRUGS

Teysuno® (tegafur, gimeracil och oteracil som oteracilmonokalium) (Rx, SPC 2012-01-31) hård kapsel. **Indikation:** behandling av avancerad magsäckscancer hos vuxna när det ges i kombination med cisplatin. Teysuno ska endast förskrivas av behörig läkare med erfarenhet av behandling av cancerpatienter med cancerläkemedel. **Kontraindikationer:** överkänslighet mot någon av de aktiva substanserna (tegafur, gimeracil och oteracil) eller mot något hjälpämne. Tidigare svåra och oväntade reaktioner på behandling med fluoropyrimidin. Känd brist på dihydropyrimidin-dehydrogenas (DPD). Graviditet och amning. Svår benmärgssuppression (svår leukopeni, neutropeni eller trombocytopeni). Patienter med njursjukdom i slutfasen som kräver dialys. Samtidig administrering av andra fluoropyrimidiner tillsammans med Teysuno. Behandling inom 4 veckor med DPD-hämmare, däribland sorivudin eller dess kemiskt relaterade analoger såsom brivudin. Kontraindikationer för cisplatin se produktresumén för cisplatin. **Varningar och försiktighet:** dosbegränsande toxiciteter omfattar diarré och dehydrering. De flesta biverkningar är reversibla och kan behandlas med symtomatisk terapi, doseringsavbrott och dosreduktioner. **Styrkor:** Teysuno (hårda kapslar) 15 mg/4,35 mg/11,8 mg eller 20 mg/5,8 mg/15,8 mg. **Förpackningar och priser:** 15 mg: 42 kapslar 1296 kr, 126 kapslar 3888 kr. 20 mg: 42 kapslar 1728 kr, 84 kapslar 3456 kr. Teysuno finns tillgängligt för förskrivning fr.o.m. den 5 mars 2012. Beslut från TLV gällande läkemedelsförmånen förväntas under mars. **För mer information se www.fass.se.**