

Onkologi i sverige •

den oberoende
tidningen för
svensk cancervård

**Proteinforskning
banar väg**

**Mesenkymala
stamceller
som cellterapi**

**Onkologidagarna:
Från högteknologi
till cancerstrategi**

KLINIKEN I FOKUS

**Bröstmottagningen i
Borås: Alltid på en tisdag**

FÖR PATIENTER SOM BEHANDLAS MED KEMOTERAPI

Neulasta®

minskar incidensen
av febril neutropeni
effektivare
än dagligt G-CSF¹
–med **EN** injektion per
kemoterapicykel²

Neulasta® (pegfilgrastim) R. **Indikation:** Reduktion av durationen av neutropeni och incidensen febril neutropeni hos patienter som behandlas med cytotoxisk kemoterapi för malignitet (med undantag för kronisk myeloisk leukemi och myelodysplasi).

Dosering: En dos av 6 mg (en förfylld spruta) Neulasta rekommenderas för varje kemoterapicykel, administrerad som en subkutan injektion cirka 24 timmar efter behandlingen med cytotoxisk kemoterapi. För fullständig information vid förskrivning, produktresumé (Amgen 04/2008) och aktuella priser, se www.FASS.se och www.lfn.se



 **Neulasta®**
(pegfilgrastim)

Optimal protection

1 von Minckwitz G, et al. Ann Oncol. 2008;19:292-298

2 Produktresumé Neulasta, Amgen 04/2008, www.fass.se

AMGEN
Oncology

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



Samarbeten gynnar både patienter och kliniker

I detta nummer har vi ett par artiklar om samarbeten mellan olika professioner, eller multidisciplinärt omhändertagande, som det också kallas.

Vi har dels besökt Bröstmottagningen i Borås där patienter undersöks och får besked samma dag, efter en diagnoskonferens där alla provsvar går igenom gemensamt av de olika professionerna. Patienterna är väldigt nöjda med den snabba servicen, och det faktum att man ligger över snittet i Västra Götaland när det gäller femårsöverlevnad gör ju inte saken sämre.

Den andra artikeln beskriver hur man på Karolinska universitetssjukhuset utvecklat det multidisciplinära samarbetet vid behandling av koloncancer vilket enligt en studie har lett till ökad lokal kontroll och överlevnad.

Att döma av dessa två exempel finns det all anledning att fundera över inom vilka områden det går att hitta denna typ av samarbeten. Jag hoppas att artiklarna kan ge uppslag till hur arbetet kan organiseras på fler kliniker.

Jag hoppas dessutom att ni alla får en varm, skön och trevlig sommar!

Trevlig läsning!

Patrik Gustavsson
chefredaktör

redaktionsråd



Bo Lennernäs
Överläkare, Docent
Jubileumskliniken
Sahlgrenska
Universitetssjukhuset



Sören Lehmann
Bitr. Överläkare
Hematologiskt Centrum
Karolinska Universitets-
sjukhuset, Huddinge



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



Pär Stattin
Överläkare, Docent
Urologiska kliniken
Norrlands Universitetssjukhus



Elisabet Lidbrink
Överläkare,
Radiumhemmet
Karolinska Universitets-
sjukhuset



Sverre Sörenson
Överläkare, Docent
Medicinkliniken
Ryhov, Jönköping

Ansvarig utgivare: Patrik Gustavsson
Vd: Niclas Ahlberg
Grafisk form: Förnuft & Känsla AB
Redigering: Lars Ringberg
Tryck/Repro: Trydells Tryckeri, Laholm
Papper inläga: 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

Roche Onkologi





24



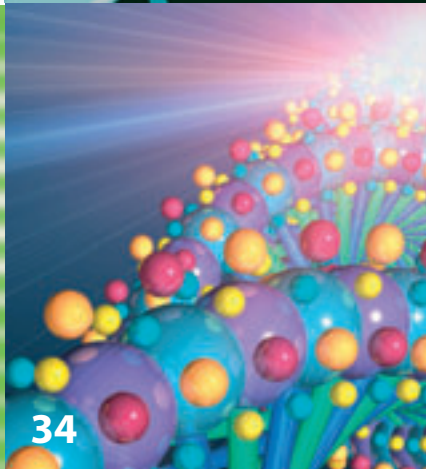
64



76



18



34



58

Palliativ vård

De är guld värda 14
Jan-Olof Smedberg

Patent

Myriad får begränsat 16
BRCA1-patent i Europa
Niklas Mattsson

Hematologi

KML: Nya läkemedel 20
kompletterar imatinib
Anders Nystrand

Forskning

Proteinforskning banar 24
väg för målriktad cancer-
terapi
Olle Sangfelt och Janne Lehtiö

Forskning

Förändrade flerfunktions- 34
gener ger tidigare cancer
Mattias Andersson

Referat

Onkologidagarna 2009: 40
Från högteknologi till
cancerstrategi
Sara Kinhult

Forskning

Djurmodeller ökar överlev- 58
naden för barn med neuro-
blastom
Dieter Fuchs

Kolorektal cancer

Multidisciplinära 64
konferenser förbättrar
kolorektalkirurgin
Gabriella Palmer

Referat

Annual Meeting on 70
Women's Cancer: Robot-
kirurgi ger färre
komplikationer
*Thomas Högberg och
Elisabeth Åvall-Lundqvist*

Kliniken i fokus

Bröstmottagningen i Borås: 76
Alltid på en tisdag
Björn Hultman

Psykosocial onkologi

Den första nationella 84
konferensen
Pia Dellson och Maria Hellbom

Hematologi

Mesenkymala stamceller 88
som cellterapi
*Mikael Sundin och
Katarina Le Blanc*

Ledare

3

Notiser

8

Utbildning / Konferens

94

TORISEL – Bevisad förlängd (temsirolimus) medianöverlevnad vid metastaserad njurcancer^{1,2}



Första linjens behandling av patienter med metastaserad njurcancer som har minst tre av sex prognostiska riskfaktorer.

Referenser : 1. Hudes et al. NEJM 2007; 356: 2271-2281 2. www.fass.se

R EF ATC kod: L01XE09. Indikationer: Första linjens behandling av patienter med metastaserad njurcancer som har minst tre av sex prognostiska riskfaktorer. För ytterligare information beträffande pris, dosering, kontraindikationer, varningar, försiktighet, biverkningar, hantering och beredningsinstruktioner, se www.fass.se. Senaste översyn av Produktresumè: 2009-01-07

Wyeth AB. Box 1822. 171 24 Solna. Telefon 08-470 32 00.

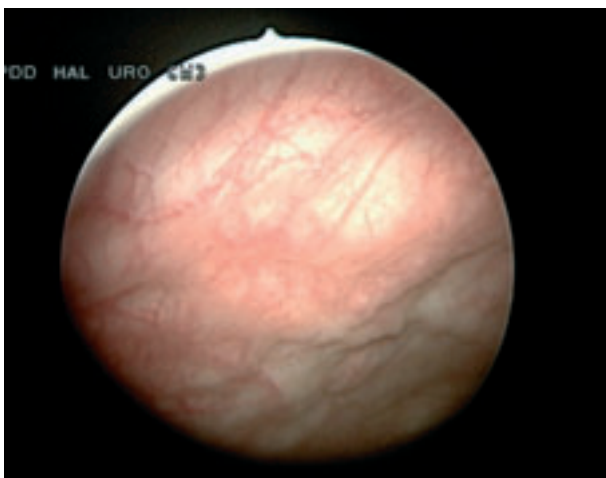
TORISEL®
(temsirolimus) injection

Blått ljus ökar chanserna att upptäcka blåscancer

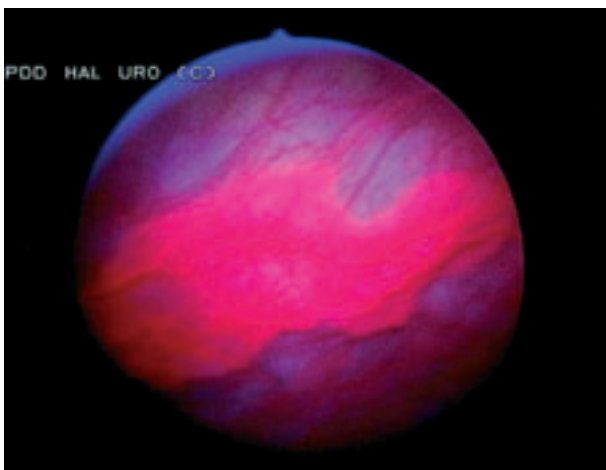
Fluorescencystoskopi med Hexvix (blått ljus) ökar chanserna att upptäcka och ta bort cancer i urinblåsan jämfört med cystoskopi med vitt ljus. Det visar en studie som presenterades vid den Europeiska urologkongressen EAU i Stockholm i slutet av mars. Behandlingen leder till lägre risk för återfall inom nio månader.

Den omfattande fas III-studien utfördes på flera medicinska center i Europa och Nordamerika och omfattar 766 patienter med olika stadier av cancer i urinblåsan som behandlades med transuretral blåsresektion (TURB) och antingen Hexvix- eller traditionell cystoskopi med vitt ljus. 278 av patienterna i studien hade cancer i urinblåsan av typen Ta/T1, lokala ytliga blåstumor. Denna grupp fick slumpmässigt antingen cystoskopi med Hexvix eller med vitt ljus. Hos 16,9 procent av Hexvixpatienterna hittades minst en extra Ta- eller T1-tumör, jämfört med patienterna som undersöktes med vitt ljus.

I studien ingick 402 patienter med ytliga blåstumor som slumpmässigt behandlades med antingen Hexvix eller vitt ljus. Uppföljning skedde med vitt ljus under nio månader efter behandlingen. Studien visar att 46 procent av patienterna som behandlades med vitt ljus och TURB drabbades av återfall i cancer, jämfört med bara 36 procent av dem som behandlades med fluorescencystoskopi och TURB, vilket betyder att risken för återfall minskade med 21 procent. (Källa: Photocure)



Cytoskopi med vitt ljus. Foto: Dirk Zaak, München



Cytoskopi med Hexvix. Foto: Dirk Zaak, München

EU-godkännande för GIST-behandling

Glivec har som första läkemedel fått godkännande för att minska risken för återfall efter operation. Godkännandet är bland annat baserat på data från en dubbelblind randomiserad fas III-studie på 713 patienter vars tumörer hade blivit bortopererade. Studien jämförde återfallsfri överlevnad efter kirurgi hos patienter som fick antingen 400 mg Glivec eller placebo i ett år efter operation. Resultaten visade att 98 procent av patienterna som fick aktiv substans inte fått återfall jämfört med 82 procent i placebogruppen, ($p < 0,0001$). (Källa: Novartis)

Positivt besked även för Instanyl

Instanyl, en ny nasal beredning av fentanyl, har fått positivt förhandsbesked från CHMP med indikation genom brottssmärta vid cancer. (Källa: EMEA)

Lionsstipendium till lungcancerforskare i Uppsala



Johan Botling har tilldelats Lionsstipendiet för "Ung lovande cancerforskare 2008". Stipendiet går till ett projekt för kartläggning av molekylära profiler i kliniska lungcancerprover med hjälp av mikroarrayteknologi och avancerade mutationsanalyser.

Allt fler kvinnor insjuknar i lungcancer

För första gången drabbar lungcancer fler kvinnor än män i åldrar upp till 75 år visar siffror från Socialstyrelsen. Sjukdomen ökar snabbt bland kvinnor samtidigt som den stadigt minskar bland män. Lungcancer skördar fler liv än någon annan cancersjukdom i Sverige. Cirka 3 000 personer avlider årligen.

Ären 1987–2006 ökade dödligheten i lungcancer bland kvinnor med hela 75 procent. I åldrarna 25–74 år insjuknar nu också för första gången fler kvinnor än män i lungcancer; 1 110 kvinnor mot 1 051 män (2007). I åldrarna över 75 år drabbas fortfarande fler män.

Kvinnor insjuknar dessutom i regel tio år tidigare än män, vilket gör att den förkortade livslängden slår hårdare mot kvinnor. Sjukdomen har dålig prognos. Efter fem år lever endast 15 procent av kvinnorna och 10 procent av männen även om överlevnaden sakta förbättras tack vare bättre behandling. (Källa: Socialstyrelsen)

BRYT JÄRNGREPPET OM VARDAGEN

Ökad järninlagring till följd av blodtransfusioner kan ge skador på vitala organ, vilket minskar patientens möjlighet till en aktiv vardag.¹ En vardag som kanske redan är kringskuren av en tidskrävande pumpbehandling.

Exjade kan förebygga ökad järninlagring utan pump – ett glas om dagen räcker.² Byt och bryt järngreppet.



EXJADE® (deferasirox, kelatkomplexbindare). **Indikationer:** Exjade är indicerat för behandling av kroniskt ökad järninlagring orsakad av frekventa blodtransfusioner (erytrocytkoncentrat ≥ 7 ml/kg/månad) till patienter med betatalassemi major från 6 års ålder och äldre. Exjade är också indicerat för behandling av kroniskt ökad järninlagring när deferoxaminbehandling är kontraindicerad eller otillräcklig hos patienter med övriga former av anemier, patienter i åldern 2-5 år samt patienter med betatalassemi major med ökad järninlagring orsakad av blodtransfusioner (erytrocytkoncentrat < 7 ml/kg/månad). **Varningar och försiktighet:** Månatlig kontroll av serumkreatinin och levertransaminaser. Dosminskning kan behövas i vissa fall av icke-progressiv ökning av serumkreatinin. Exjade skall sättas ut om serumkreatinin uppvisar en progressiv höjning som överstiger övre normalgränsen för åldern. Om det föreligger en ihållande och progressiv ökning av serumtransaminasnivåerna som inte kan tillskrivas andra orsaker skall Exjade sättas ut. Så snart orsaken till de avvikande leverfunktionsproverna har klarlagts eller efter att de återgått till normala nivåer, kan försiktigt återupptagande av behandlingen med en lägre dos, följd av en successiv dosupptrappning, övervägas. **Beredningsform och styrka:** Dispergerbara tabletter 125 mg, 250 mg, 500 mg. **Förmån, förpackning:** Rx, F. Tabletter 84 styck per förpackning. Produktresumén uppdaterad 2008-07-23. ATC-kod V03A C03. För fullständig information och pris se www.fass.se

 **EXJADE**
deferasirox

1. Cappellini MD, Taher A. Expert Opin. Pharmacother. 2008;9(13):2391-2401.
2. Exjade produktresumé 2008.



Så opereras bröstcancer – fyra filmer på webben

Hur går en bröstcanceroperation egentligen till? Vad är det som tas bort? Många kvinnor som får beskedet att de har bröstcancer vill veta mer om vad de har framför sig och förbereda sig inför ingreppet. Därför finns nu fyra korta animerade filmer på webbplatsen www.breastfriends.se.

Bröstcancer opereras på flera olika sätt, bland annat beroende på var tumören sitter och hur långt canceren har hunnit utvecklas. Nu kan kvinnor som står inför en operation förbereda sig genom att se korta animerade filmer som beskriver olika kirurgiska ingrepp vid bröstcancer. Filmerna visar hur man opererar bort en lymfkörtel (sentinel node), tar bort flera lymfkörtlar, gör en "tårtbitsoperation" eller opererar bort hela bröstet. De ska ge ökad kunskap till kvinnorna.

– Kunskap är viktigt för själv kunna fatta beslut, men också för att kunna ställa frågor till sin doktor. Det handlar om kvinnornas delaktighet i besluten kring behandlingen, säger Maria Wiklund Karlsson, ordförande för Bröstcancerföreningen Amazona i Stockholm.

Kvinnorna kan i lugn och ro hemma vid datorn, kanske tillsammans med närstående, på ett enkelt och tydligt sätt se de olika ingreppen. Åskådaren kan steg för steg följa vad som händer under varje operation. Hela förloppet förklaras också av en kommentator. Varje film är omkring fem minuter lång. (Källa: Roche)

Iressa får positivt besked

CHMP (Committee for medicinal products for human use), rådgivande kommitté till den europeiska läkemedelsmyndigheten EMEA, har avgett ett positivt utlåtande till stöd för godkännande av Iressa (gefitinib) för behandling av vuxna med lokalt avancerad eller metastaserad icke småcellig lungcancer (NSCLC) med EGFR-mutationer, oavsett behandlingsstadium.

Iressa verkar genom att hämma enzymet tyrosinkinaset, vilket blockerar överföringen av signaler som bidrar till tumörers tillväxt och spridning. En mutation i EGFR förekommer hos 10–15 procent av alla fall av lungcancer i Europa och studier har visat att dessa tumörtyper är särskilt känsliga för Iressa. (Källa: AstraZeneca)

Effekten av Gardasil nu konstaterad upp till 9,5 år

Nya resultat från en förlängd uppföljningsstudie ger ytterligare stöd för att Gardasil har en långvarig skyddseffekt mot fyra typer av humant papillomvirus (HPV 6, HPV 11, HPV 16 och HPV 18). Studien undersökte det monovalenta HPV 16-vaccinet för Gardasil och fann att det i genomsnitt åtta år efter vaccinering inte förekom någon klinisk sjukdom med koppling till HPV 16 (cellförändringar eller förstadium till cancer i livmoderhalsen) i den grupp som fått vaccinet.

Alla observerade sjukdomsfall inträffade i den grupp som fått placebo. För vissa av de berörda kvinnorna har uppföljningen pågått i nio och ett halvt år. Detta är det mest långvariga skydd som dokumenterats för något HPV-vaccin. Resultaten presenterades på den 25:e internationella konferensen om papillomvirus (IPV), som hölls i Malmö i början av maj. (Källa: Sanofi Pasteur MSD)

Nya forskningsrön inom transplantation vid kongress i Göteborg

Europeiska samarbetsgruppen för benmärgstransplantationer (EBMT) har arrangerat sin 35:e årliga kongress i Göteborg. Kongressen är ett forum för tvärvetenskaplig samverkan som leder till bättre patientvård för dem som genomgår benmärgstransplantation.

Presskonferensen inleddes av professor Dietger Niederwieser, EBMT-president, som berättade om organisationens ledande roll inom stamcellstransplantation och cellterapi.

– Vi har för närvarande över 100 retrospektiva och åtta kliniska pågående studier, och EBMT:s roll vidgas ständigt, säger Dietger Niederwieser.

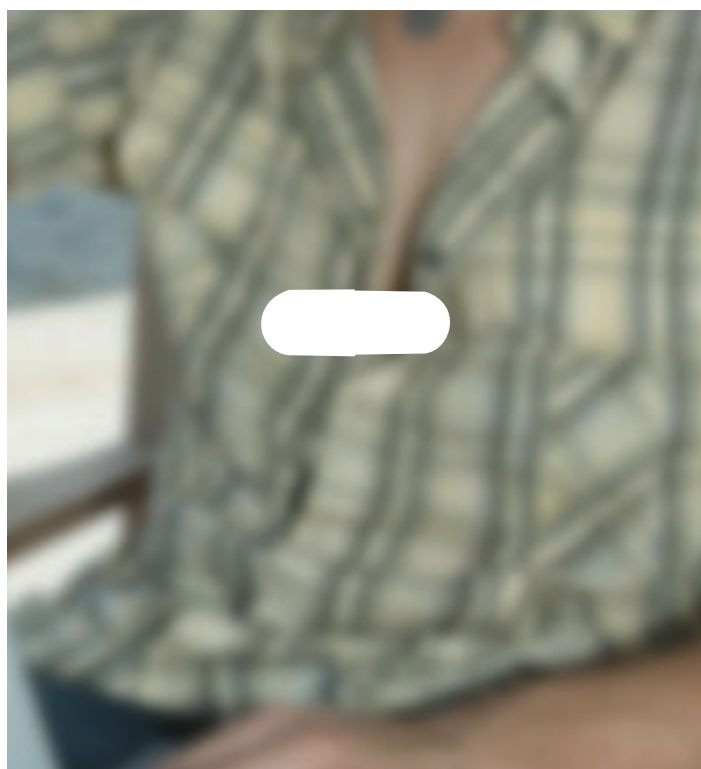
Professor Niederwieser konstaterade att transplantationer av stamceller från navelsträngsblod har ökat, liksom benmärgstransplantationer överlag. 1989 hade cirka 4 000 transplantationer genomförts i Europa. 1998 uppgick antalet till 18 000. 2007 då mätningen genomfördes senast, hade 29 000 patienter genomgått en transplantation. Antalet ökar även globalt. Fram till 2006 hade, enligt statistik från Worldwide Group for Bone Marrow Transplantation, 42 000 transplantationer genomförts. 2008 var antalet transplantationer uppe i 54 000.

Per Ljungman delgav höjdpunkter från presidentsymposiumets två presentationer om transplantationer av stamceller från navelsträngsblod. Han berättade bland annat att ett av de främsta framstegen är att tekniken har visat sig fungera bättre när transplantationen görs direkt i benstommen i stället för i blodet. Tekniken upptäcktes i Sverige och omskrevs för första gången för över tio år sedan.

Mats Brune, ansvarig för årets kongress, berättade om glädjande resultat i fråga om obesläktade transplantationer av stamceller från navelsträngsblod på vuxna med hematologiska maligna sjukdomar. Användningen av obesläktat navelsträngsblod har gjort det möjligt att också kunna erbjuda transplantation till dem som tidigare varit exkluderade på grund av ålder och frånvaro av HLA-identisk obesläktad donator. (Källa: EBMT)

Efter år av forskning är vår slutsats given:

Ordinera något passande.



Vår andra generations tyrosinkinashämmare – Tasigna (nilotinib) – har en passform som effektivt koncentrerar sig på KML:s huvudorsak – Bcr-Abl.¹ Tack vare att den siktar in sig på målet snarare än att slå brett, är den väl tolererad av patienter och ger liten risk för vätskeretention.^{2,3} Den binder mer effektivt till Bcr-Abl än Glivec (imatinib) och blir därför en kraftfullare blockerare av enzymet.

Tasigna ges till patienter med Ph+KML i kronisk eller accelererad fas som utvecklat resistens eller intolerans mot imatinib.⁴ Den är aktiv mot 32 av 33 Bcr-Abl-mutationer⁵, visar låg korsintolerans⁶ och är därför ett passande nästa steg efter Glivec.



Tasigna är indicerat för behandling av vuxna med Philadelphia-kromosompositiv kronisk myeloid leukemi (KML) i kronisk och accelererad fas, med resistens eller intolerans mot tidigare behandling där imatinib ingått. **Varning och försiktighet:** Tasigna skall användas med försiktighet till patienter som har eller löper signifikant risk att utveckla QTc-förlängning. **Dosering:** Rekommenderad dos av Tasigna är 400 mg två gånger dagligen med ca 12 timmars mellanrum. Mat skall inte intas under 2 timmar närmast före och minst en timme efter dosintag. Kapsel 200 mg, 112 styck blister. Produktresumén uppdaterad 2008-08-04. Rx. F. ATC-kod: LO1XE08. För fullständig information, förmån och priser vg. se www.fass.se

¹ Hantschel O. et al. Leuk Lymphoma 2008; 49: 615-619 ² Kantarjian H. et al. Blood 2008; Vol. 112, Issue 11, Abstract 3238. ASH Annual Meeting Dec 6-9, 2008

³ Le Coutre P. et al. Blood 2008; Vol. 112, Issue 11, Abstract 3229. ASH Annual Meeting Dec 6-9, 2008 ⁴ Tasigna Produktresumé ⁵ Weisberg et al. British Journal of Cancer 2006; 94: 1765-1769

⁶ Jabbour E. et al. Blood 2008; Vol. 112, Issue 11, Abstract 3215. ASH Annual Meeting Dec 6-9, 2008

Ny onkologichef på Karolinska

Roger Henriksson har utsetts till ny ordinarie verksamhetschef för onkologiska kliniken. Roger Henriksson är professor i experimentell onkologi vid Umeå universitet och överläkare vid Onkologiska kliniken på Norrlands universitetssjukhus där han verkat sedan början av 1980-talet. Han har en mycket omfattande klinisk erfarenhet inom cancervården och har i Umeå haft en central roll för utvecklingen av den kliniska forskningen inom onkologin. Roger Henriksson tillträder sin befattning den 1 september 2009.



Pris till cancerforskare i Linköping

Linköpingsforskaren Sverre Sörenson har tilldelats svenska lungcancerstudiegruppens och Astra Zenecas nyinstiftade pris för sitt arbete om lungcancer. Priset är på 50 000 kronor. Sverre Sörenson jobbar vid Hälsouniversitetet i Linköping och är dessutom medlem i redaktionsrådet i Onkologi i Sverige. Redaktionen lyfter på hatten och instämmer i applåderna.



**Gratis
Cancernyheter
veckovis!**

Anmäl dig till vårt
nyhetsbrev du med på
www.onkologiisverige.se

Onkologi i sverige

Svår hudcancer ökar snabbt i Sverige

Det sker en oroväckande ökning av malignt hudmelanom bland svenskar över 55 år. Mest ökar de melanom som är svårast att bota. Det visar nya data från nationella melanomregistret. Under 2000-talet har det dessvärre skett en nästan 3-procentig årlig ökning av melanom hos personer över 55 år, säger Christer Lindholm, docent och överläkare på onkologiska kliniken, Länssjukhuset Ryhov i Jönköping.

- Mest oroväckande är att det har skett en 6-7-procentig årlig ökning av tjocka melanom, (mer än 4 millimeter tjocka), där risken för att dö av sin hudcancer är betydande. Christer Lindholm är initiativtagare till och ansvarig för det rikstäckande melanomregistret.

Akademiska först med brachyterapi mot ändtarmscancer

Akademiska sjukhuset i Uppsala är först i landet med att introducera en metod för brachyterapi som behandling vid ändtarmscancer. Metoden har med framgång använts i Kanada sedan början av 1980-talet. Förhoppningen är att äldre och sköra patienter ska slippa omfattande kirurgiska ingrepp. Målgruppen är framförallt patienter med inte alltför långt framskriden ändtarmscancer. (Källa: Akademiska Sjukhuset)



Barncancerfonden satsar 12 miljoner kronor på nätverksforskning

Finns det ett samband mellan syrebrist i kroppens celler och cancer hos spädbarn? Kan vi hindra hjärntumörer hos barn genom att eliminera de stamceller som orsakar cancer?

Två forskarlag får sammanlagt 11,7 miljoner kronor från Barncancerfonden för att hitta metoder att stoppa cancer i hjärnan och nervsystemet hos barn. Anslagen delas ut inom ramen för forskarnätverket NBCNS, som Barncancerfonden är initiativtagare till.

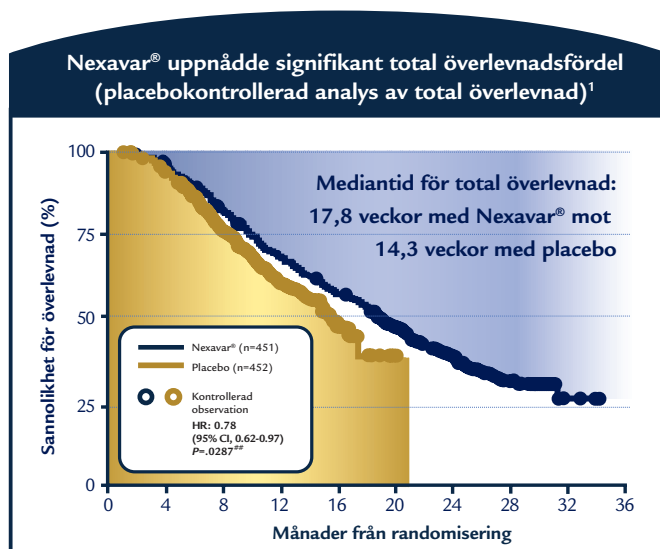
Ett av projekten leds av professor Monica Nistér vid institutionen för onkologi-patologi på Karolinska institutet. Projektet går ut på att föra samman forskare som studerar signaleringsmekanismer i stamceller med neuroonkologer och neurokirurger som behandlar barn med hjärntumörer för ett arbete som syftar till att hitta och eliminera cancerstamceller. (Källa: Barncancerfonden)

Hos patienter med avancerad njurcellscancer (RCC) kan
Nexavar® hjälpa till att

förlänga livet



Nexavar® – förlängde signifikant den totala överlevnaden
och fördubblade den progressionsfria överlevnaden (PFS)^{1,2,#}



Omarbetad från Bukowski et al.
II TARGET (Treatment Approaches in Renal Cancer Global Evaluation Trial), en internationell, randomiserad, dubbelblind placebokontrollerad multicenterprövning i fas III på patienter med avancerad RCC, vilka hade fått 1 tidigare systemisk behandling (n=903).

Statistiskt signifikant: O'Brien-Flemings gräns för statistisk signifikans $\alpha=0,037$. Förplanerad placebokontrollerad analys

- Nexavar® fördubblade PFS: 24 veckor med Nexavar® (n=384) mot 12 veckor med placebo (n=385) (HR: 0,44; 95% KI, 0,35–0,55; $P<0,000001$)²
 - Detta ledde till att 48% (216/452) av placebopatienterna gick över till Nexavar®-armen¹
- Nexavar®-behandling visade en signifikant total överlevnadsfördel i en förplanerad placebo-kontrollerad analys: 17,8 månader med Nexavar® mot 14,3 månader med placebo¹
- Tolererades i allmänhet väl
 - Avbrott på grund av biverkningar var jämförbara: Nexavar® 10% mot placebo 8%²

Nexavar® (sorafenib). R_x. Filmtdragerad tablett 200 mg. L01XE05. **Indikationer:** Levercellscancer Nexavar är indicerat för behandling av patienter med levercellscancer. Njurcellscancer Nexavar är indicerat för behandling av patienter med avancerad njurcellscancer som sviktat på tidigare interferon-alfa- eller interleukin-2-baserad behandling eller som ej anses lämpliga för sådan behandling. **Kontraindikation:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. Graviditet och amning. För övrig information, inklusive varningar och pris, se www.fass.se

Materialet granskat november 2008.

Referenser: 1. Bukowski RM, et al. Presentation at ASCO Ann Meet 2007, Chicago, IL. (Abstr 5023) www.asco.org. Accessed April 15, 2008. 2. Escudier B et al. for the TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356(2):125-134.

www.lakemedelsverket.se



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Bayer AB, Box 606 169 26 Solna. Tel: 08-580 223 00, fax 08-580 223 01.
www.bayerscheringpharma.se

 **Nexavar®**
(sorafenib) tabletter



Onkologi i Sverige skrev om Viktoriaenheten vid Mälarsjukhuset i förra numret. Viktoriaenheten är en gemensam vård-enhet för onkologi, hematologi, hjärntumörer, specialiserad palliativ vård och avancerad sjukvård i hemmet, ASIH. Här följer en artikel om ett hembesök hos en av enhetens patienter.

ANETTE, PATIENT PÅ ASIH

"De är guld värda!"

Sjuksköterskan Ann-Louise Kruse rattar bilen vant genom Eskilstunas gator och korsningar. Vägen hem till patienter som varit inskrivna ett tag känner hon väl. Framme vid flerfamiljshuset parkerar hon bilen utanför porten. Den är inte märkt med några insignier från sjukhuset för patientintegritetens skull. Ovanpå sköterskekläderna bär hon en neutral jacka och ryggsäcken med sprutor och annan behandlingsutrustning kunde vara vilken vandrarsäck som helst. De patienter som inte vill skylta med sina vårdbesök skall slippa det.

Men den här gången är det annorlunda. En av de många nöjda patienterna på ASIH vill gärna berätta hur värdefull hon upplever hemsjukvården och har därför bjudit med både reporter och fotograf.

Vi ringer på hemma hos Anette Gustafsson som glatt välkomnar oss in i den ombonade lägenheten.

– Jag vill berätta om hur bra det är med hemvården för att fler skall få upp ögonen för ASIH så att många fler patienter kan få förmånen att få den här vården.

Anette har bröstcancer med spridda metastaser. Hon har varit inskriven på ASIH sedan våren 2008.

– De är guld värda som jobbar på ASIH, säger hon eftertryckligt. De har blivit som familjemedlemmar och jag skulle inte klara mig utan dem. De tar god tid på sig och hinner lyssna. Här i mitt eget hem kan de bara ägna sig åt mig. På en avdelning har personalen det mer stressigt.

Medan Anette pratar utför Anne-Louise sina sysslor. Bredvid ligger katten Fredde.

VIKTORIAENHETEN VID MÄLARSJUKHUSET, ESKILSTUNA

- Gemensam vårdenhet för onkologi, hematologi, hjärntumörer, specialiserad palliativ vård och avancerad sjukvård i hemmet, ASIH.

- 32 vårdplatser, varav 10 platser i sektionen för palliativ vård.

- 30 platser för hemsjukvård (ASIH).

- Totalt arbetar här 5 läkare, 42 sjuksköterskor och 15 undersköterskor.

– Men i början var jag skeptisk, erkänner Anette. Det kändes oroligt att inte vara i tryggheten på en avdelning. Jag blev väldigt förvånad hur bra det blev! ASIH finns tillgängliga 24 timmar om dygnet.

Till och med när Anette drabbades av en lunginflammation tyckte hon att hon kunde få bättre omvårdnad i hemmet än om hon legat inlagd.

– Det var så avslappnat här hemma.

Om Anette ändå behöver åka in till sjukhuset akut uppskattar hon oerhört mycket att få komma direkt till Viktoriaenheten, utan att tvingas gå via akutmottagningen, provtagningar och många timmars väntan.

Anette har en 17-årig son som bor hemma.

– Det är också fantastiskt, att sköterskorna tar tid att prata med honom och kan ge honom trygghet i den här situationen.

Anne-Louise är färdig med sina bestyr och samtalar med Anette i enskildhet. Det blir dags att åka.

– Ni är guld värda, upprepar Anette.

TEXT: JAN-OLOF SMEDBERG, SMEDBERGS SKRIFVERI



FOTO: JEANETTE HÄGGLUND





1



2

Myriad förlorade sitt patentskydd på genen BRCA1 i Europa men fick behålla patent-skyddet för en specifik cancertmutation och för detektion av "frameshift"-mutationer i genen. Det blev resultatet av överprövningen av de tre patent, som ursprungligen gav företaget ensamrätt till genen och användningen av den i cancerdiagnostik. Men det är inte på grund av debatten och kritiken mot patent på gener som Europapatentverket EPO ändrat sitt första beslut, utan på grund av brister i Myriads ansökningar. EPO har inte ändrat praxis vad gäller genupppfinningar i allmänhet, skriver **Niklas Mattsson**, europapatentombud och senior patentkonsult på Awapatent.



3

Myriad får begränsat BRCA1-patent i Europa

Patent på gener, särskilt mänskliga, har debatterats flitigt under det senaste decenniet. Debatten har påverkats kraftigt av det kontroversiella "Myriadfallet", som rör ett antal patent som skyddar generna BRCA1 och BRCA2 och användningen av dem i can-

cerdiagnostik. Patenten tillhör Myriad Genetics Inc och ett antal forskningsinstitut och myndigheter. Genom två beslut från november 2008 har Europapatentverket, EPO, nu bestämt hur patent-skyddet för BRCA1-genen skall se ut i Europa.

Enligt rådande europeisk praxis är det fullt möjligt att få patent på isolerade gener och användningen av dem, bara man uppfyller de allmänna kraven på nyhet och uppfinningshöjd. Motståndare mot patentering av genupppfinningar hänvisar ofta till Myriadfallet, och

hävdat att det illustrerar önskade konsekvenser av den rådande ordningen. Följaktligen bör, enligt motståndarna, praxis ändras så att genuppfindingar inte kan patenteras, eller så att möjligheterna i vart fall kraftigt begränsas.

Andra har tvärtom hävdat att patent-systemet fungerar väl som det är nu. De problem som har uppstått i Myriadfallet har enligt dessa debattörer att göra med brister i affärsetik och licensieringspolicy, snarare än med något allmänt problem med patentsystemet.

PATENT PÅ GENSEKVENSEN

Myriad Genetics startade 1991 som en spin-off från University of Utah. Grundaren Mark Skolnick forskade på universitetet, och deltog sedan tidigare i ett internationellt konsortium vars syfte var att hitta genetiska kopplingar till bröstcancer. Genom ett mycket omfattande arbete lyckades forskare från bland annat Myriad och University of Utah identifiera och sekvensbestämma de två generna BRCA1 (1994) och BRCA2 (1995). Dessutom påträffade man kopplingar mellan vissa mutationer i generna och en förhöjd risk för bröst- och äggstockscancer.

Baserat på denna genetiska information kunde Myriad ta fram diagnostiska tester och börja kommersialisera dem. Naturligt nog hade företaget också intresse av att skydda verksamheten med hjälp av patent.

Myriad och deras samarbetspartner lämnade därför in ett antal patentansökningar i USA, och följde sedan upp dessa med ansökningar i andra länder. I Europa utnyttjade man det mellanstatliga EPC-systemet¹ och lämnade in sina ansökningar till EPO. Skyddsomfånget i patentansökningarna var dels inriktat på generna som sådana, dels på användning av olika genvarianter för bedömning av risk för bröst- och äggstockscancer. 2001, efter en i sammanhanget ganska normal lång behandlingstid, beviljade EPO ansökningarna med vissa ändringar.

Myriad fick genom tre olika BRCA1-patent ensamrätten till den isolerade BRCA1-genens², till användning av genen i cancerdiagnostik generellt³ och till ett 30-tal olika mutationer i genen som är förknippade med ökad risk för cancer⁴. (För BRCA2 finns ett patent⁵ som skyddar detektion av en specifik BRCA2-mutation i en viss folkgrupp, och en an-

sökan⁶ som ännu inte är avgjord. Men denna artikel handlar i fortsättningen bara om BRCA1-patenten.)

Med sina patenträttigheter i ryggen kontaktade Myriad vårdgivare av olika slag i hela Europa, och erbjöd licenser till patenten. Många ansåg emellertid att de begärda avgifterna för att utnyttja Myriads teknik var för höga – priser på upp mot 3 000 dollar per prov rapporterades.

”Enligt rådande europeisk praxis är det fullt möjligt att få patent på isolerade gener och användningen av dem, bara man uppfyller de allmänna kraven på nyhet och uppfinningshöjd.”

Man motsatte sig också att man inte skulle få göra DNA-analysen själva, utan skulle behöva skicka iväg proverna till Myriad för analys. Myriad, å andra sidan, har påpekat att deras analys är mycket noggrann, och att de tillhandahåller en säkerhet som inte kan uppnås på ett sjukhus eller kliniskt laboratorium som inte är specialiserat.

Förutom att det uppstod kontroverser om Myriads krav, var det många som tyckte att situationen dessutom illustrerade ett bredare problem, nämligen det felaktiga i att bevilja den här typen av patent överhuvudtaget. Intressant nog har väldigt få andra genpatent rönt samma uppmärksamhet, trots att det beviljats tusentals sådana patent i Europa både före och efter Myriads ansökningar⁷.

INVÄNDNINGAR MOT PATENTEN

Inom EPC-patentsystemet finns en möjlighet att ifrågasätta EPO:s beslut att bevilja patent, genom att lämna in en invändning inom en viss tid efter beviljandet. Invändningen prövas inom ramen för ett slags rättegång, där EPO bedömer om patenthavaren eller invändaren har rätt. Möjliga resultat är att patentet upphävs helt, begränsas på något sätt eller kvarstår oförändrat.

I ljuset av konflikterna om Myriads licenspolicy och den allmänna debatten om ”patent på gener” är det kanske inte förvånande att EPO fick ta emot ovan-

ligt många invändningar mot de BRCA1-patent som beviljades 2001. Ovanligt var också att de flesta invändare inte var kommersiella konkurrenter till patenthavaren, utan organisationer och institut som på olika sätt ville ifrågasätta rådande praxis.

Invändningar lämnades bland annat in av Greenpeace, Hollands hälsominister och socialdemokraterna i Schweiz. Invände gjorde också de franska forsk-

ningsinstitut (Institut Curie med flera) som en gång ingått i bröstcancerkonsortiet tillsammans med Skolnick och University of Utah.

Invändningsprocessen för det första patentet, på BRCA1-genen som sådan, avslutades 2007 efter överklagande⁸. Efter att röken lagt sig stod det klart att Myriad förlorat patentskyddet på genen som sådan i Europa. Det är viktigt att poängtera att detta inte berodde på att EPO kom fram till att gener inte kan patenteras, utan på att Myriad inte lyckats uppfylla de gängse kriterierna.

De ansökningar som lämnades in först innehöll nämligen en DNA-sekvens med felaktigheter. Därefter offentliggjordes den korrekta DNA-sekvensen innan Myriad hunnit lämna in en korrigerad patentansökan. Följaktligen var DNA-sekvensen (den korrekta) redan känd före inlämningen av en patentansökan med korrekt sekvens, och alltså inte ny. Ingen nyhet, inget patent.

Invändningarna mot de två andra patenten på BRCA1-relaterade uppfinningar avgjordes slutligen i november 2008, även dessa efter överklagande av besluten i första instans⁹. De skriftliga besluten utfärdades av EPO den 7 mars 2009, och utifrån aktmaterialet¹⁰ kan man konstatera att det breda skydd som Myriad från början ansökte om – och i viss mån fick beviljat – minskat avsevärt. Kvar är patentskyddet för en enda specifik can-

cermutation, och för detektion av "framshift"-mutationer i genen.

Av beslutet framgår exakt vad som gjorts att patentskyddet behövt begränsas, och det handlar även i dessa fall om brister i att efterleva "klassiska" och befintliga regler, snarare än att EPO ändrat praxis vad gäller genuppfindingar i allmänhet.

Det återstår nu att se vilken kommersiell betydelse dessa patent får för testningen av BRCA1-relaterad cancerrisk i framtiden. De som tillhandahåller test av BRCA1-mutationer i diagnostiskt syfte bör studera patenten som de nu fastställts, för att säkerställa att det inte kvarstår några hinder för den aktuella användningen.

BEGRÄNSAD ANVÄNDNING?

Den övergripande diskussionen om patentsystemet och möjligheten att erhålla patent på genuppfindingar fortsätter, trots att Myriad-fallet nu i stort sett är avslutat. För tillfället diskuteras om det bästa vore att införa en användningsbegränsning av skyddsområdet, så att en patenthavare inte skall kunna hindra all

användning av den gen som man varit först med att identifiera och isolera, utan enbart den användning som beskrivits i patentansökan.

Ett fåtal länder i Europa har infört sådana regler, men det är ännu för tidigt att uttala sig om vad det kommer att få för konsekvenser. När det gäller Sverige har frågan diskuterats i den omfattande utredningen "Patentskydd för biotekniska uppfinningar" från 11 mars 2008. Författarna av utredningen kommer fram till att någon användningsbegränsning inte bör införas i svensk lag.

Det europeiska kapitlet i följetongen om Myriad Genetics patent har alltså i stort sett avslutats. Trots att det funnits en utbredd rädsla för att Europas patentmyndigheter är alltför generösa med patent för genuppfindingar, verkar det befintliga systemet och de vanliga patentbarhetskriterierna – med möjligheten till invändningar – i det här fallet ha fungerat tillfredställande.

Tillämpning av kriterierna vid EPO:s behandling av ansökningarna ledde till begränsningar av patentskyddet, och det som blivit kvar kan anses motsvara en rimlig kompensation för det bidrag till utvecklingen som Myriad och deras samarbetspartners åstadkommit.

Referenser

1. EPC, European Patent Convention, etablerades 1978, har i dag 35 medlemsländer och är fristående från EU
2. Patent nr EP 705 902 B1
3. Patent nr EP 699 754 B1
4. Patent nr EP 705 903 B1
5. Patent nr EP 785 216 B2
6. Patentansökan nr EP 1 260 520 A1
7. Caulfield et al, Nature Biotechnology 24(9):1091-1094; 2006
8. Mål nr T1213/05
9. Mål nr T80/05 och T666/05
10. Alla patentansökningar som behandlas av EPO kan följas via webben, och allt material kan laddas ner i pdf-form från www.epo-line.org (Register Plus)

NIKLAS MATSSON, EUROPAPATENTOMBUD OCH SENIOR PATENTKONSULT, AWAPATENT, NIKLAS.MATSSON@AWAPATENT.COM

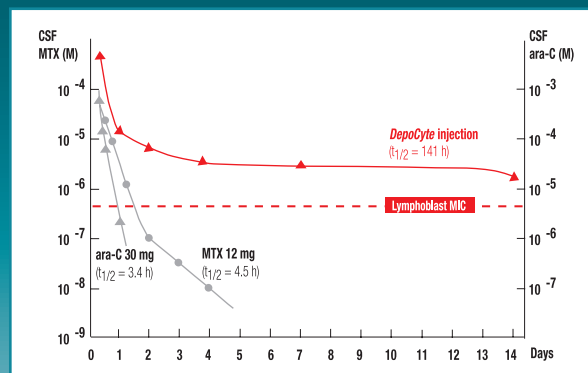


Lymfomatös Meningit

DepoCyte® The Power that Persists

Jämförande med konventionell behandling

- Färre intratekala injektioner
- Förlängd exponeringstid i CSF^{1,2,3}
- Förbättrad effekt⁴ och ökad livskvalitet⁵



1 injection - sustained power for 2 weeks

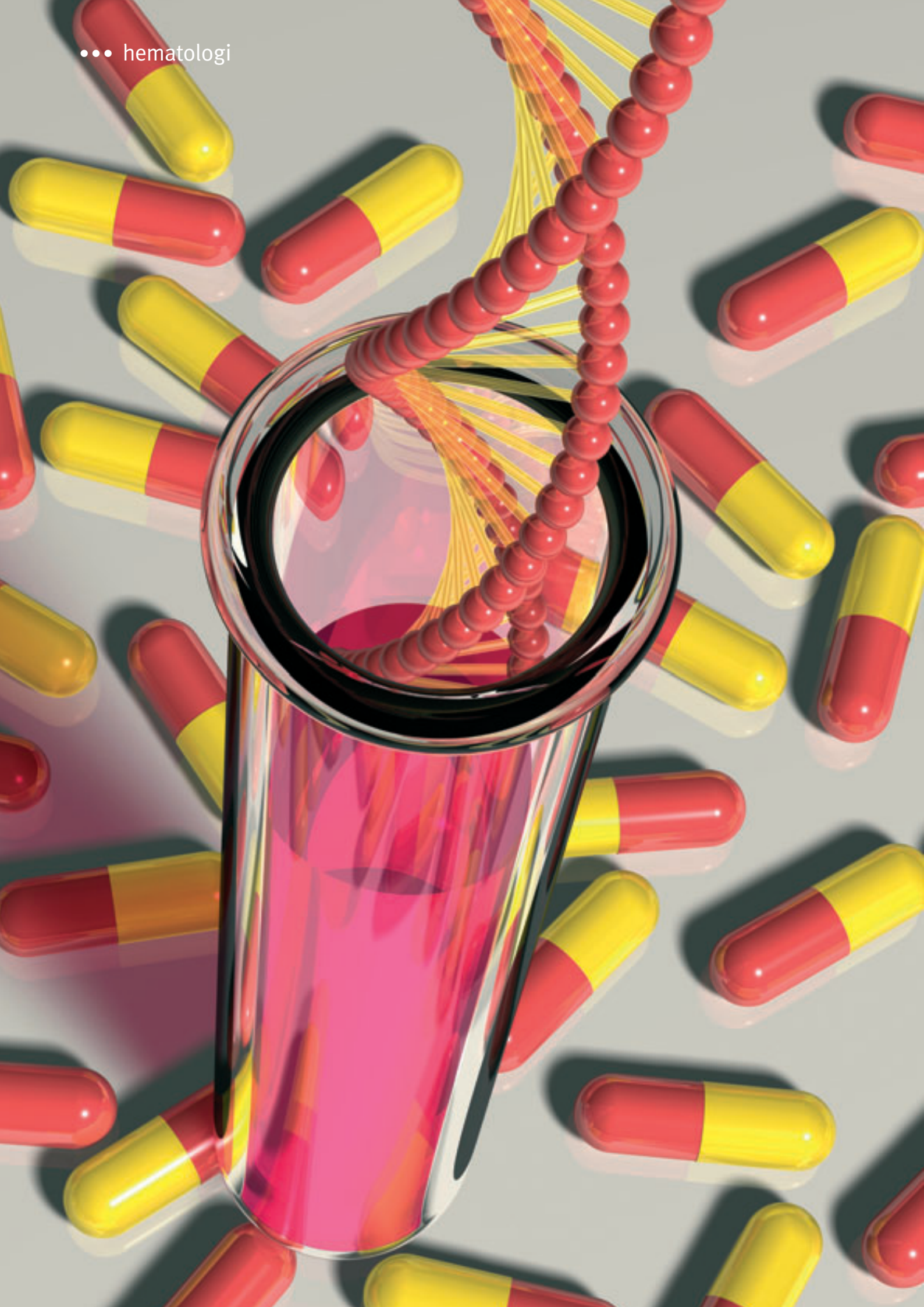
liposomal cytarabine injection
DepoCyte®
Sustained power for 2 weeks

Indikation: Intratekal behandling av lymfomatös meningit. Hos en majoritet av patienterna kommer en sådan behandling att vara en del av den symptomatiska lindringen av sjukdomen.

Förpackning: Ampuller 1 st. Ombud i Sverige: Mundipharma AB, Mölndalsvägen 26, 41263 Göteborg.

1 Bleyer W A. Clin Cancer Res 1999; 5: 3349-3351 2 Chamberlain M, et al. Arch Neurol 1995; 52: 912-917 3 Glantz M, et al. J Clin Onc 1999; 17: 3110-3116
4 Howell S B. Biological Therapy of Lymphoma 2003; 6: 10-14 5 Cole B F. Data on file, 2000





KRONISK MYELOISK LEUKEMI

Nya läkemedel kompletterar imatinib

Läkemedlet imatinib (Glivec) har under det senaste årtiondet kraftigt förbättrat prognosen vid kronisk myeloisk leukemi (KML). Men hos cirka tio procent av patienterna är behandlingen inte verkningsfull, huvudsakligen på grund av resistens eller intolerans mot läkemedlet. På senare år har det utvecklats nya effektiva läkemedel som kan ges till de patienter som behöver annan behandling än imatinib.

Professor Francis Giles är en av världens ledande experter på behandling av kronisk myeloisk leukemi (KML). Han är chef för The Division of Hematology and Medical Oncology vid University of Texas Health Science Center, San Antonio, USA. Onkologi i Sverige träffade honom i samband med att han i mars besökte Stockholm för att diskutera de senaste framstegen i behandlingen av KML.

SNABB UTVECKLING AV LÄKEMEDEL

– Utvecklingen av förbättrade läkemedel mot kronisk myeloisk leukemi har gått mycket snabbt, konstaterar Francis Giles. Ännu på 1990-talet avled nästan alla patienter med KML inom tio år efter diagnosen, och femårsöverlevnaden var drygt 30 procent. Numera är femårsöverlevnaden cirka 90 procent.

Det är framför allt läkemedlet imatinib (Glivec) som ligger bakom denna förbättring. Läkemedlet registrerades i Sverige år 2001 och används numera över hela världen som standardbehandling mot KML.

”För cirka en tiondel av patienterna med KML fungerar inte behandlingen med imatinib.”

Imatinib är en tyrosinkinashämmare som riktar sig specifikt mot den genetiska förändring som orsakar och vidmakthåller sjukdomen. I leukemiceller från KML-patienter förekommer den så kallade Philadelphia-kromosomen, en konsekvens av en translokation som innefattar kromosomerna 9 och 22.

Därmed skapas en onormal fusionsgen som producerar proteinet BCR-ABL, ett tyrosinkinase som i sig kan utlösa hela den leukemiska sjukdomsbilden. Detta sker främst via rubbad reglering av cellernas proliferation och minskad apoptos. Imatinib blockerar BCR-ABL-proteinet ”aktiva ställe” och hämmar därmed dess biologiska effekt. Resultatet blir att den stora merparten av leukemi-

cellerna dör och försvinner.

För cirka en tiondel av patienterna med KML fungerar dock inte behandlingen med imatinib. Det kan bero på att det utvecklats resistens mot läkemedlet eller på att patienten får oacceptabla biverkningar. En annan orsak är enligt Francis Giles bristande följsamhet, det vill säga en del patienter slarvar med att ta läkemedlet enligt föreskrifterna när deras tillstånd har förbättrats, men ändå måste fortsätta medicinera för att förebygga återfall.

När behandlingen med imatinib sviktar används i dag framför allt två nya läkemedel, nilotinib (Tasigna) respektive dasatinib (Sprycel). Nilotinib hämmar effektivt BCR-ABL-tyrosinki-

”Behandlingen går ut på att hålla sjukdomen i schack och förhindra att den övergår i en blastkris.”

naset men med högre specificitet än imatinib. Dasatinib är mindre specifikt och hämmar förutom detta tyrosinkinas även en rad andra proteinkinaser som deltar i signalvägar som har betydelse för cancerutveckling.

NILOTINIB MER SELEKTIVT

Det pågår flera kliniska studier med såväl nilotinib som dasatinib. Enligt Francis Giles är nilotinib i dag det mest säkra läkemedlet för KML-patienter som sviktat på imatinib-behandling.

– Nilotinib har nu använts i storskaliga försök i drygt två år, berättar Francis Giles. Läkemedlet är mer selektivt än imatinib och har få allvarliga biverkningar. Trots att båda har så likartad verkningsmekanism är nilotinib ofta förvånansvärt effektivt när patienten har blivit resistent mot imatinib.

– Märkligt nog är det också mycket ovanligt med korstolerans mellan läkemedlen, fortsätter Francis Giles. Om patienten har tvingats avbryta behandlingen med imatinib är det därför stor chans att han eller hon slipper denna biverkning med nilotinib. En annan fördel är att mycket få patienter har tvingats minska läkemedelsdosen på grund av biverkningar av nilotinib.

Kan nilotinib komma att slå ut imatinib som förstahandsmedel nu när det har visat sig vara så effektivt?

– För två och ett halvt år sedan startade en studie som försöker ge svar på den frågan, berättar Francis Giles. Stu-

dien omfattar cirka 800 patienter, som antingen får imatinib eller nilotinib som initial behandling. De första resultaten kommer inom två år, och först om cirka tio år får vi de slutliga resultaten. Patienter från flera nordiska hematologiska kliniker ingår i denna studie.

Leif Stenke är docent och överläkare vid Hematologiskt centrum, Karolinska universitetssjukhuset i Stockholm. Han har varit huvudansvarig för utarbetandet av Svenska KML-gruppens senaste vårdprogram, ”Nationella riktlinjer för diagnostik och behandling av kronisk myeloid leukemi”, som gäller från och med 1 juli 2008 (<http://www.sfhem.se/Filarkiv>).

– Trots framgångarna med imatinib och andra tyrosinkinashämmare måste man komma ihåg att läkemedlen inte helt botar patienter med kronisk myeloid leukemi, säger Leif Stenke. Behandlingen går i stället ut på att hålla sjukdomen i schack och förhindra att den övergår i en så kallad blastkris, som är mycket svårbehandlad. Så vitt vi nu vet måste man alltså ta förstahandsmedlet imatinib, alternativt nilotinib eller dasatinib, kontinuerligt för att undvika återfall. Kanske kan det i framtiden bli möjligt att med olika kombinationer av läkemedel bota sjukdomen efter bara några års behandling, men detta är ännu spekulationer.

LÄKEMEDEL MOT STAMCELLER

– Forskningen inriktas bland annat mot att komma åt de sjuka blodstamcellerna,

fortsätter Leif Stenke. Man tror att dessa hålls ”slumrande” under imatinibbehandling, men så fort man slutar med läkemedlet kan de aktiveras igen. Möjligen kan dasatinib angripa dessa stamceller mer effektivt än andra tyrosinkinashämmare, men kliniska data som stöder denna hypotes saknas än så länge.

Det håller också på att utvecklas nya mediciner som kan slå mer selektivt just mot stamcellerna.

– En grupp av läkemedel kallas auro-
rakinashämmare, berättar Leif Stenke. De är ännu inte registrerade men testas för närvarande i fas I- och fas II-studier. En annan typ av substanser hämmar så kallade heat-shock-, hedgehog-, Wnt- och bcl-proteiner eller farnesyltransferaser. Man hoppas också att vissa sådana läkemedel ska kunna vara effektiva mot kloner av leukemiceller som bär på speciellt ”elakartade” mutationer i BCR-ABL-genen (såsom T315I) och som hittills visat sig vara mycket svåra att eliminera.

– Det enda som definitivt kan bota kronisk myeloid leukemi är fortfarande allogen stamcellstransplantation, säger Leif Stenke. Men tack vare att imatinib-behandlingen håller sjukdomen i schack hos så många patienter är det allt färre som behöver genomgå sådan transplantation, som fortfarande kan medföra allvarliga komplikationer.

– När man måste tillgripa stamcellstransplantation är det viktigt att försöka genomföra den innan patienten hamnar i en blastkris, eftersom en sådan kraftigt försämrar prognosen. Därför försöker vi med olika molekyllärgenetiska markörer förutsäga om och när patienten riskerar hamna i en blastkris och i så fall i god tid diskutera alternativet stamcellstransplantation med patienten, avslutar Leif Stenke.

ANDERS NYSTRAND, LEG LÄKARE OCH FRILANSSKRIBENT



Betydelsefull *nyhet* om behandling av järnbristanemi.

Ferinject® (järnkarboxymaltos) är ett nytt unikt järnkomplex, utvecklat för att undvika de begränsningar som traditionellt är förknippade med intravenöst järn. Det ges som infusion i engångsdos på upp till 1000 mg järn och som i.v. injektion upp till 200 mg järn. Infusionen tar inte mer än 15 minuter för 1000 mg.

Med Ferinject behövs ingen testdos.



Gardera med kryss för S-Ferritin vid minsta misstanke om järnbristanemi.
Läs mer på www.ferinject.nu.



**FYLLER JÄRNDEPÅERNA
PÅ NYTT ENKELT SÄTT.**



Proteinforskning banar väg

”Defekter i reparationsenzymer kan leda till tumörutveckling och cancerceller har ofta trasiga, felreparerade eller felseparerade kromosomer.”



Kartläggningen av människans genetiska bibliotek, genomet, har lagt grunden för vår förståelse av sjukdomars uppkomst. Detta bibliotek omfattar 23 kromosompar med 25 000–30 000 gener. Vårt proteinbibliotek däremot, proteomet (antalet proteiner som tillverkas av våra gener), är betydligt större. Den genetiska informationen kan mångfaldigas i hundratusentals proteinvariationer. En gen kan byggas om (alternativ splicing) i flera proteinvarianter, proteiner kombineras i olika proteinkomplex och specifika proteinmodifieringar (post-translationella förändringar) gör att antalet proteiner blir fler än de gener de härrör ur.

PROTEINDEGRADATION OCH CANCER

Upptäckten att vissa maligna celler är 1 000–10 000 gånger mer känsliga för inhibering av det intracellulära protein-nedbrytningssystemet, det så kallade ubiquitin-proteasome-systemet (UPS), än andra celler var ett genombrott för den medicinska forskningen inom detta område. Velcade (bortezomib eller PS-341) är den första drogen i en ny klass av cancerläkemedel som vi i dag benämner proteasominhibitorer och som representerar ett helt nytt sätt att behandla tumörsjukdomar. Velcade är resultatet av 40 års forskning kring proteindegradation, forskning som initierades av Aaron Ciechanover, Avram Herschko och Irwin Rose och som resulterade i upptäckten av UPS, vilket belönades med Nobelpriset i kemi 2004.

för målriktad cancerterapi

Nobelsymposiet "New Frontiers in Cancer Research & Therapy" vid Karolinska institutet den 5–6 mars 2009 samlade världsledande forskare inom forskningsfälten proteinnedbrytning, DNA-reparation och proteomik. **Olle Sangfelt**, PhD, senior forskare inom proteolysfältet, Cancercentrum Karolinska, Karolinska institutet, och **Janne Lehtiö**, PhD, senior forskare inom proteomikfältet, Karolinska Biomics Center, Karolinska universitetssjukhuset, refererar här symposiet.

Sedan dess har forskningen inom UPS expanderat snabbt och forskarna söker nu mer selektiva droger som kan inhibera de enzymer (exempelvis E3-enzym) som katalyserar ubiquitinering av proteiner (proteiner "märks in") och därmed proteindegradation i cellernas "soptunor", proteasomerna.

Kenneth C. Anderson, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, USA, är en av pionjärerna vid utveckling av proteasominhibitorer, som Velcade, för behandling av patienter med multipelt myelom (MM), en cancersjukdom som berör kroppens antigenproducerande celler. Han inledde symposiet med en historisk beskrivning kring utvecklingen av dessa nya läkemedel.

Velcade inhiberar proteaser med chymotryptisk aktivitet i cellernas proteasomer och är en mycket potent drog vid MM, där cirka 35 procent av patienterna svarar med en komplett respons (CR), i jämförelse med fem procent CR vid standard behandling (Melphalan/Prednisone). Orsaken till den ökade känsligheten för Velcade är ännu inte helt klarlagd, men Anderson poängterar att myelomcellernas mikromiljö spelar en

mycket viktig roll och att Velcade kan förhindra myelomcellernas förmåga att "fästa" till mikromiljön i benmärgen.

Expressionsarrayresultat visar även att Velcade förändrar uttrycket av gener som reglerar apoptos. Resultaten från dessa analyser har nu realiserats i praktiken och lovande studier pågår där Velcade kombineras med andra droger som till exempel Hsp90-inhibitorer (tanespimycin) och HDAC-inhibitorer (varinostat). Velcade har även visat sig inhibera DNA-reparationsenzymer, vilket kan vara en förklaring till den ökade känsligheten hos myelomceller för mer konventionella (DNA-skadande) droger, enligt Anderson.

"Ett stabilt genom är en förutsättning för normal DNA-replikation, DNA-reparation och celledelning."

Eftersom proteasominhibitorer som Velcade är relativt specifika och blockerar degradation av både onkoproteiner och tumorsuppressorproteiner söker forskare nu efter mer selektiva inhibitorer som till exempel kan inaktivera de så kallade E3-ubiquitinligaserna. Vårt proteom består av tusentals E3-ligas och ett stort antal av dessa har visat sig fungera som antingen onkoproteiner eller tumorsuppressorproteiner. En utmaning för framtiden är att identifiera och karaktärisera de E3-ligas som spelar en nyckelroll vid transformation och tumorprogression, men även att utveckla metoder för att definiera de proteiner som E3-ligaserna ubiquitinerar.

Charles Spruck, från Sidney Kimmel Cancer Center, San Diego, USA, presenterade en nyutvecklad teknologi för identifiering av proteiner som ubiquitineras av E3-ligas. Tekniken bygger på den enzymatiska reaktion som Ciechanover, Herschko och Rose utarbetade för 30 år sedan. Proteinchip används som plattform för en så kallad in vitro ubiquitineringsreaktion, där rekombinanta E3-ligas, tillsammans med E1- och E2-enzym och inmärkt (biotinylerat)

ubiquitin, katalyserar ubiquitineringsav proteinsubstrat direkt på glaschips.

Dessa proteinchips kan även användas för att studera global ubiquitineringsaktivitet i cell-lysats, vilket ger unika möjligheter att analysera specifika posttranslationella förändringar (ubiquitinerings, sumoylering, neddylering) direkt i tumörcellerna. Spruck presenterade även data som visar att en ökad fosfatasaktivitet (PP2A) i bröstcancer celler kan förhindra SCF^{bCDCA4}-katalyserad degradation av onkoproteinet cyklin E, vilket avspeglar de mycket komplexa processerna som avgör om ett visst protein kommer att ubiquitineras och degraderas.

IMPONERANDE FORSKNINGRESULTAT

Ett annat mycket viktigt E3-enzym som bland annat katalyserar degradation av onkoproteiner som till exempel β -catenin och I κ B är SCF-komplexet SCF^{b-TrCP}.

Daniele Guardavaccaro från Hubrecht Institute, Utrecht, Holland, presenterade imponerande forskningsresultat som visar hur SCF^{b-TrCP} reglerar nedbrytningen av två nya β -TrCP-substrat, REST (repressor-element-1-silencing transcription factor/neuron-restrictive silencing factor) och Bim (bcl-2 interacting mediator of cell death).

REST degraderas av β -TrCP under G2/M-fasen vilket leder till transkriptionell de-repression av Mad2, en viktig komponent i spindel-checkpoint kontrollen. Felaktig REST-degradation, och därmed avsaknad av Mad2-reglerad spindel-checkpointkontroll under G2/M-fasen, ökar således risken för genomisk instabilitet och transformation. Bim tillhör Bcl-2-familjen och är en tumorsuppressor med potent pro-apoptotisk aktivitet. Bim fosforyleras av Rsk1/2 (via Erk1/2), vilket signalerar β -TrCP-beroende degradation.

Muterat Bim som inte fosforyleras av Rsk1/2 och därmed inte degraderas av β -TrCP leder snabbt till Bim-inducerad apoptos. Signalering via ERK-RSK- β -TrCP skyddar således celler från apoptos genom att stimulera degradation av Bim.

Två framstående KI-forskare inom proteolysområdet är **Maria Masucci** och **Nico Dantuma**. Maria Masuccis forskarteam studerar hur Epstein-Barr-virus (EBV) påverkar UPS och de grundläggande processer som regleras av UPS och som leder till celltransformation. Masucci presenterade intressanta forskningsresultat som visar hur Epstein-Barr-virus-infektion (EBV) förändrar olika proteiner som reglerar UPS, bland annat flera E3-ligas, men även motverkande enzymer, så kallade de-ubiquitinerande enzymer (DUB). Uppreglering av DUB-enzymet UCHL1 leder till ökad B-cellsproliferation och minskad celladhesion vid EBV-inducerad B-cellsimmortalisering.

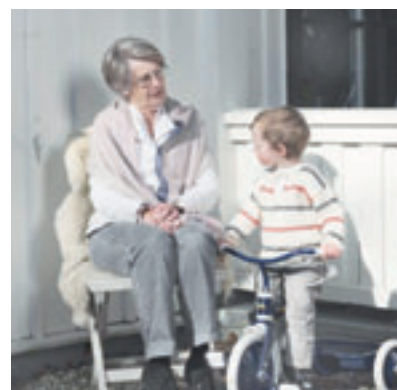
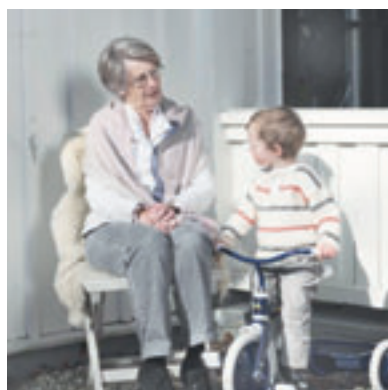
Resultat presenterades även som tyder på att BPLF1, ett EBV-specifikt DUB-enzym som uttrycks i ett tidigt stadium av viruscykeln, kan aktivera SCF-E3-ligas och stimulera DNA-syntes och endoreduplikation.

Nico Dantumas forskargrupp studerar varför vissa proteiner inte degraderas av UPS. Det är ett mycket viktigt forskningsområde vid bland annat neurologiska sjukdomar som till exempel Alzheimer och Parkinson sjukdom som kan orsakas av ansamling av icke nedbrytbara proteiner. Dantuma har bland annat visat att vissa proteiner har strukturer som skyddar proteinet mot degradation, så kallade "stabiliseringsstrukturer".

Ett protein som reglerar DNA-reparation (nucleotide excision repair, NER) är Rad23. Rad23 transporterar ubiquitinerade substrat till cellens proteasomer, men undgår själv degradation på grund av en stabiliserande struktur (UBA2) i Rad23. Hur proteiner med stabiliserande strukturer undgår degradation diskuteras. En möjlighet är att dessa proteiner saknar en fri "peptidsvans"-sekvens som behövs för initiering av degradation i cellernas proteasomer.

FRÅN GRUNDFORSKNING TILL KLINIK

Vår arvsmassa utsätts ständigt för påfrestningar som resulterar i DNA-skador



EN LJUSARE
FRAMTID FÖR
PATIENTER
MED KLL



Med MabThera* 500 mg/m² plus cytostatika som första linjens behandling vid KLL får din patient längre tid utan återfall.

MabThera (rituximab) Monoklonal antikropp L01XC02 (Rx, F). Produktresumé uppdaterad 2009-03-25.

Indikationer: Behandling av patienter med CD20-positiva diffusa storcelliga B-cells non-Hodgkinlymfom i kombination med CHOP. Behandling av patienter med stadium III-IV follikulära lymfom vilka är kemoterapiresistenta eller har minst sitt andra recidiv efter kemoterapi. Behandling av tidigare obehandlade patienter med stadium III-IV follikulära lymfom i kombination med cytostatika. Underhållsbehandling av patienter med relapse-
rande/refraktära follikulära lymfom som svarat på induktionsbehandling med kemoterapi med eller utan MabThera. Behandling i första linjen av patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) i kombination med kemoterapi.

Kontraindikationer: Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne eller mot murina proteiner. **Förpackningar:** Koncentrat till infusionsvätska, lösning 100 mg (10 mg/ml). Koncentrat till infusionsvätska, lösning 500 mg (10 mg/ml).

För priser och fullständig information se www.fass.se. För läkare med medicinska frågor 020-76 24 32.

Ref: Hallek M, et al. Blood 2008; Abstract 325.

* Vid första cykeln ges MabThera 375 mg/m².



MABTHERA[®]
R I T U X I M A B
REBUILDING LIVES



som omedelbart måste repareras av cellernas DNA-reparationssystem. Defekter i reparationsenzymer kan leda till tumörutveckling och cancerceller har ofta trasiga, felreparerade eller felseparerade kromosomer.

Ett stabilt genom är således en förutsättning för normal DNA-replikation, DNA-reparation och celldelning och UPS spelar en mycket viktig roll för reglering av dessa processer. Ett E3-multi-proteinenzym som kallas APC (anaphase-promoting complex) har till exempel en nyckelroll vid celldelning bland annat genom att bryta ned viktiga cykliner och proteinkomplex som reglerar separation av kromosomerna innan cellerna delar sig.

Camilla Sjögrens forskargrupp vid KI har upptäckt att det finns en funktionell koppling mellan de mekanismer som reglerar separation av kromosomer under mitos och reparation av DNA-skador. Camilla Sjögren, som nyligen valts in i EMBO (European molecular biology organization) och beviljats ett stort anslag för forskning kring kromosomdelning och reparation, presenterade mycket intressanta forskningsresultat som visar hur de så kallade Smc-proteinkomplexen (structural maintenance of chromosomes) reglerar DNA-reparation. Smc1/3-kohesinkomplexen håller samman de två DNA-kopiorna och underlättar därmed homolog rekombination (HR) vid dubbelsträngade DNA-skador (DSB).

Camilla Sjögrens forskargrupp har nu upptäckt två nya funktioner hos ett liknande proteinkomplex, Smc5/6-komplexet. Smc5/6-komplexet spelar också en viktig roll vid DNA-reparation genom att binda till DSB och stabilisera DNA-strukturen, vilket underlättar HR. Smc5/6 har även en viktig funktion vid DNA-replikation, där komplexet behövs för att "trassla ut" DNA-kopiorna och därmed underlätta för replikationsgafflarnas framfart under DNA-replikationen.

Steven I Reed från Scripps Research Institute, La Jolla, Kalifornien, USA, har under årtionden bidragit med viktiga forskningsresultat som förklarar hur celldelningsprocessen regleras i encelliga organismer som jäst, men även i humana celler, bland annat genom att studera cyklinberoende kinaser (CDC28/CDK1)

och dess regulatoriska proteiner, cyklina.

Reeds forskarteam har tidigare upptäckt ett annat CDK-bindande protein, Cks, som har en mycket viktig transkriptionell funktion, men även en direkt proteomsomal funktion. Cks fungerar bland annat som co-faktor vid SCF^{Skp2}-katalyserad degradation av tumorsuppressorproteiner, som p27 och p130, och Cks är liksom Skp2 ofta överuttryckt vid olika maligniteter.

"Dagen visade hur långt proteomik-fältet har kommit i den biologiska och kliniska forskningen."

Nya forskningsresultat som presenterades av Reed under symposiet visar att överuttryck av Cks-proteiner kan vara ett sätt för tumörceller att undvika stressinducerad cellcykelarrest. När celler utsätts för replikationstress, till exempel vid induktion av onkogener, aktiveras en S-fas-checkpoint (via ATR-Chk1-Cdc25A) som leder till CDK-inaktivering och slutligen cellcykelarrest.

Reeds forskargrupp har nu funnit att överuttryck av Cks-proteiner förhindrar CDK-inaktivering vilket resulterar i fortsatt DNA-replikation/proliferation och genomisk instabilitet.

SKADOR I DNA GER MÖJLIGHETER

Kan vi utnyttja det faktum att cancer-celler inte kan reparera DNA-skador effektivt? Två världsledande forskare inom detta område, Stephen Jackson, Gurdon Institute, Cambridge, Storbritannien och Thomas Helleday, Gray Institute for Radiation Oncology and Biology, Oxford, Storbritannien, presenterade var för sig mycket intressanta resultat som visar att hämmare av DNA-reparationsproteiner har potential att döda cancercellerna.

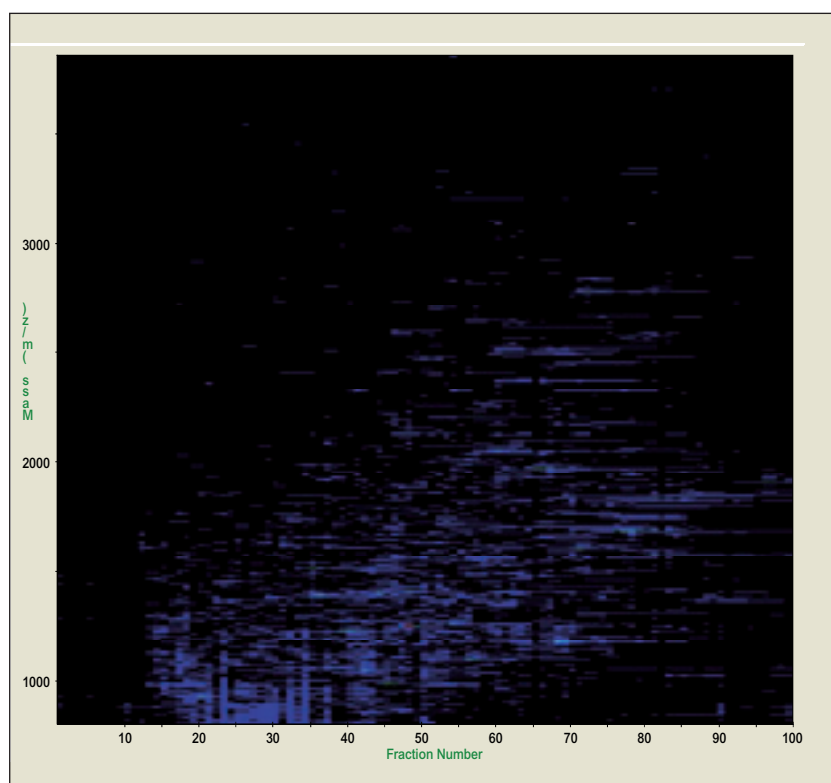
Cellerna har utvecklat ett mycket sofistikerat system för att bekämpa de DNA-skador som dagligen sker i våra celler. Dubbelsträngade DNA-skador (DSBs) repareras via homolog rekombination (HR) under cellens S- och G2-fas, men DSBs kan även repareras via NHEJ

(non-homologous end-joining) under cellens G1-fas. Olika typer av DNA-skada aktiverar olika reparations- och checkpointsystem, till exempel aktiveras ATM-signaler (Smc1/Chk2/p53) och HR vid DSBs, medan enkelsträngad DNA-skada och replikationstress aktiverar ATR(Chk1)-signaler. I friska celler kan ofta två parallella reparationsvägar aktiveras. Tumörceller (som till exempel vid ärftlig bröstcancer) har ibland skador i en av dessa vägar och blir

då helt beroende av den andra vägen. Denna skillnad kan potentiellt användas för att designa behandling som slår hårdare mot tumörceller än friska celler.

Stephen Jackson, grundare till KUDOS Pharmaceuticals, har utvecklat metoder för att hämma olika reparationsenzymer som ingår i de processer som aktiveras vid olika typer av DNA-skada. PARP (poly-ADP-ribosopolymeras) behövs för reparation av enkelsträngade DNA-skador och inhibitorer av PARP har visat sig specifikt slå ut tumörceller som inte kan repareras via HR, till exempel bröstcancer- och livmodercancerceller med defekt HR-reparation på grund av mutationer i E3-ligaset BRCA1.

Thomas Helledays forskarteam har utvecklat liknande metoder för att identifiera och studera effekter av kemikalier på olika reparationsystem. Lovande resultat presenterades där BRAC2-defekta tumörceller har en ökad känslighet för anti-metaboliten 6-tioguanine (6-TG). Tumörceller utsätts kontinuerligt för replikationsstress, till exempel på grund av hypoxi, aktiverade onkogener eller defekta checkpointkontroller. Droger som specifikt påverkar tumörcellernas checkpoint och replikationsystem öppnar för ytterligare möjligheter att utnyttja cancercellernas svagheter, enligt Helleday.



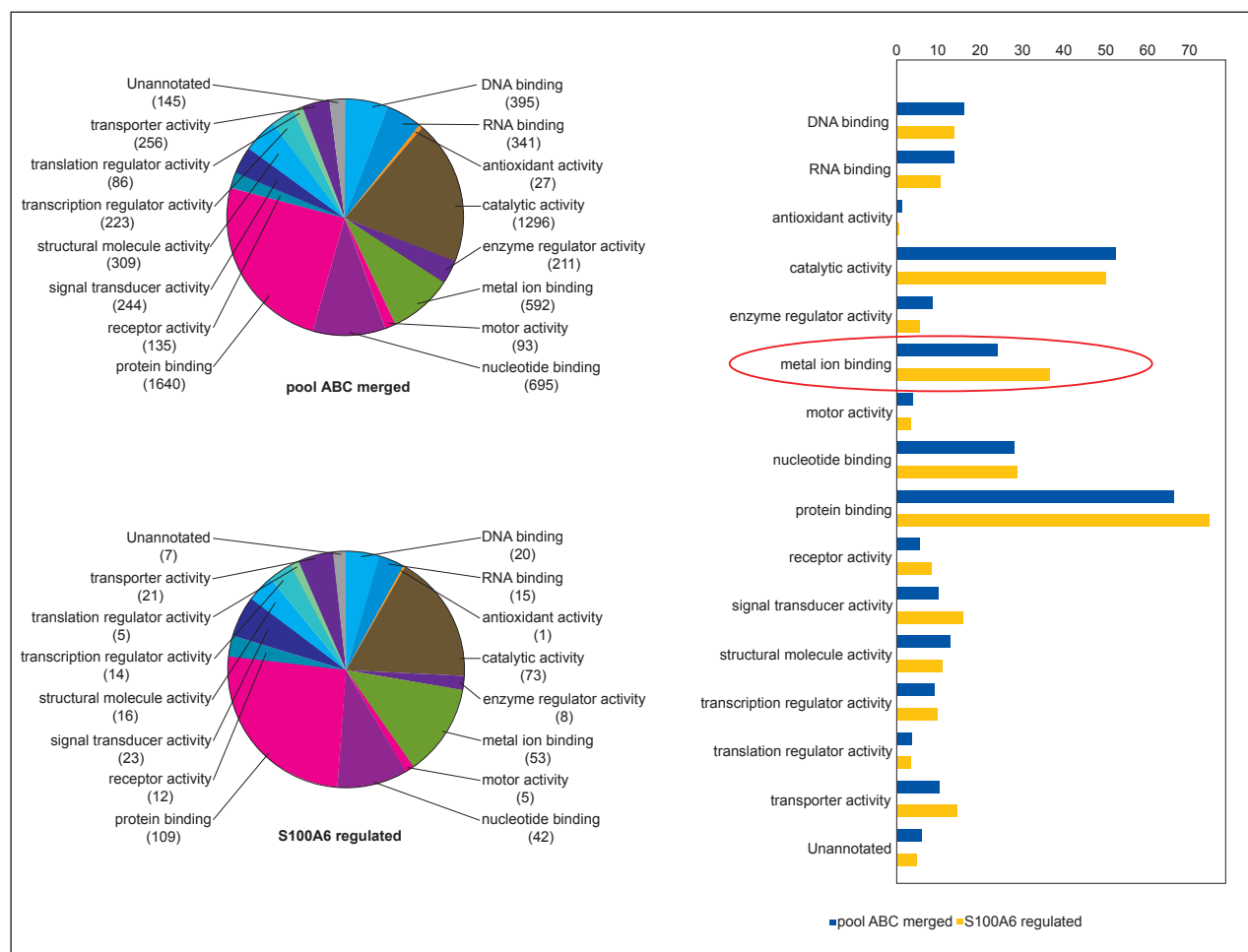
Figur 1. En peptidkarta av tumör-cellysats analyserat med vätskekromatografi-masspektrometri.

Möjligheten att kombinera diagnostik (till exempel BRCA1-mutation) med riktad terapi (till exempel PARP-inhibitorer) lovar gott inför framtidens nya läkemedel mot alltmer väldefinierade patientpopulationer.

PROTEINERS FUNKTION I KONTEXT

Proteomik är ett samlingsnamn för teknologier som är riktade att studera hundratals proteiner på en och samma gång i ett prov (figur 1). Målet med proteomikforskning är att generera en bild på globala förändringar inom proteomet (figur 2). Själva forskningsfältet har utvecklats i ett häpnadsväckande tempo under de senaste åren. Andra dagen på Nobelsymposiet "New Frontiers in Cancer Research & Therapy" var vigd åt att presentera de viktiga framsteg som gjorts med hjälp av proteomik inom cancerforskningen.

Mycket av den senaste tidens framsteg inom proteomik grundar sig på ut-



Figur 2. Målet med proteomikforskning är att generera tillräckligt med data för att kunna se systemiska effekter i tumörceller. Den experimentella datan kan analyseras och visualiseras i relation till tidigare insamlad data från publika databaser.

vecklingen av instrument för masspektrometri (figur 3). Själva genombrottet att analysera proteiner och delar av proteiner, peptider, kom när man lyckades jonisera peptider och proteiner för analys i en masspektrometer. Detta genererade mycket känslig analys av små mängder av prov och möjliggjorde peptidsekvensbestämning som i sin tur ledde till att man kunde identifiera vilka proteiner som fanns i provet. För själva genombrottet inom makromolekylanalys med masspektrometri gavs Nobelpriset till John B Fenn (elektrospray jonisering) and Koichi Tanaka (matrix jonisering) i 2002.

Professorn **Matthias Mann**, Max-Planck Institute for Biochemistry, Tyskland, är kanske den forskaren i världen som har utvecklat användning av masspektrometri mest inom proteomikfältet. Matthias Mann öppnade mötet andra dagen med att presentera en rad imponerande projekt, från kartläggning av jästproteomet till epidermal tillväxtfaktorsignalering (EGF) via fosforyleringskaskader.

Matthias Manns grupp använder hög-resolutionsmassanalys för att kunna kartlägga så många av cellernas proteiner som möjligt på en och samma gång. I ett projekt, som syftade till att kartlägga proteinförändringar som leder till ökad malignitetsgrad i bröstcancer, visade han data där jämförelse med DNA-mikroarray och CGH-arraydata gjordes och kunde åskådliggöra att dagens proteomikdata är lika heltäckande.

Kanske det mest spännande ändå var de fynd man gjort inom området hur cellsignaler regleras via proteinfosforylering på EGF-signalering och cellcykelreglering. Dessa experiment gav hundratals proteinfosforyleringsställen som tidigare var okända och belyser komplexiteten i regleringen av proteinets funktion. Dessa nya fosforyleringsdata finns tillgängligt på nätet för forskarsamhället (www.phosida.com).

Gilbert S. Omenn, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, USA, visade betydelsen av att inte bara detektera de proteiner som är förändrade mellan cancer- och icke cancervävnad utan att även detektera olika protein-isoformer som är resultatet av alternativ processning av gener. Han visade masspektromeridata som pekar på att det finns skillnader mellan cancervävnad



Figur 3. En HPLC-Chip/QTOF kan detektera proteiner vid attomol-nivå, och användas för både identifiering och kvantifiering

och normal vävnad vid genprocessning i pankreascancer (bukspottkörtelcancer) som leder till olika protein-isoformer. Bland de proteiner som visade förändrade former fanns hepatocytillväxsfaktorn, pyruvatkinas och proteoglycan 4.

MASSPEKTROMETRIFORSKNING

Från Karolinska institutet presenterade **Johan Lengqvist**, **Roman Zubarev** och undertecknad, **Janne Lehtiö**, forskningsresultat inom MS-baserad cancerforskning. Johan Lengqvist visade hur man kan förenkla komplexa proteinprover via en prefraktioneringsmetod som använder sig av peptidernas isoelektriska punkt. Genom att använda metoden kan man förenkla provet utan att förlora information om proteinsammansättningen. De data som forskargruppen har genererat ger inte bara stora mängder proteomikdata utan kan även användas för att spåra posttranslationella modifieringar som är viktiga aktiverare av proteinfunktion.

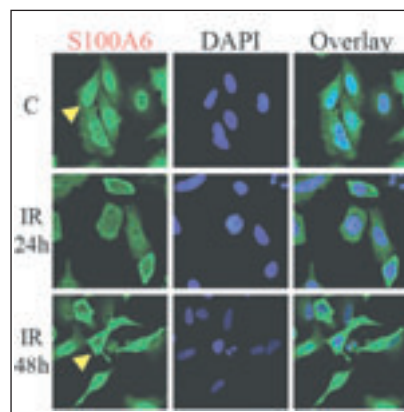
Janne Lehtiö har använt ovan beskrivna prefraktioneringsmetod och påvisat en koppling mellan en rad S100-proteiner och cancerutveckling. S100-proteiner är en spännande klass proteiner som är involverade i calciumsignaler (figur 4). Dessa proteiner har visat sig vara involverade i progression av nästan alla cancerformer. Lehtiö visade data på två av de proteiner som pekar på att de reglerar intracellulära tumorsuppressorer- och onkogenfunktioner, via bland annat p53 och NFkB. Vidare visade han data om S100A6 betydelse för att ställa prognos i lungcancer.

Professorn **Roman Zubarev**, Uppsala universitet och Karolinska institutet,

har tillsammans med professor Rolf Lewensohns grupp studerat strålningseffekter på det cellulära proteomet. Han visade data som tyder på att JNK-signalvägsaktivering kan spela en mycket viktig roll för att nå celldödande effekt med strålning. Resultat från omfattande proteomikexperiment och signalvägsanalyser kunde styrkas med cellinjestudier.

Jan E Schnitzer, Sidney Kimmel Cancer Center, San Diego, USA, presenterade hur de har använt enkel masspektrometribaserad proteomik med desto mera avancerad provprepareringsmetod för att studera vilka proteiner som genererar vävnadsspecificitet vid vaskulärt endotelium. Målet med forskningen var att generera specifika verktyg för att transportera läkemedel eller terapeutiska proteiner till målvävnaden. Forskningen har kommit så pass långt att vi fick se fina bilder av antikroppar som specifikt hade transporterats till lungan hos försöksdjur.

Dagens proteomikforskning är inte bara masspektrometri och antikropps-baserad affinitetsproteomik utan har även visat sig kunna leverera mycket cancerrelevant data. **Carl Borrebaeck**, the Department of Immunotechnology, Lunds universitet, beskrev ett väldigt intressant forskningsprojekt där man använder antikroppsarrayer med antikroppar riktade mot immunologiskt relevanta proteiner vid plasma- eller serumanalys. Professor Borrebaeck visade väldigt lovande data för diagnostisering av pankreascancer i serum med arrayen. Stu-



Figur 4. Ett av de proteiner som visade sig vara betydelsefullt inom lungcancer är S100A6. Lehtiö och medarbetare kunde också se omlokalisering av S100A6 i lungcancer celler relaterat till strålbehandling.

FRÅN OLIDLIG SMÄRTA TILL EFFEKTIV SMÄRTLINDRING PÅ NÅGRA MINUTER¹

SNABB ABSORPTION,¹
KORTVARIG EFFEKT²



NYHET FÖR GENOMBROTSSMÄRTA VID CANCER
Abstral
SUBLINGUAL FENTANYL RESORIBLETT

Löses upp på några sekunder.³
Verkar på några minuter¹

NYHET! Nu också startförpackningar för de lägsta styrkorna

Abstral® Förkortad förskrivningsinformation

Produktbeskrivning: Abstral® (resoriblett, sublingual) 100 mikrogram fentanyl, 200 mikrogram fentanyl, 300 mikrogram fentanyl, 400 mikrogram fentanyl, 600 mikrogram fentanyl och 800 mikrogram fentanyl

N02AB03



Indikationer: Behandling av genombrottssmärta hos patienter som redan behandlas med opioider som underhållsbehandling vid långvarig cancersmärta.

Dosering: Abstral skall endast administreras till patienter som betraktas som toleranta mot den opioidbehandling de får mot sin ihållande cancersmärta. Abstral sublinguala resoribletter skall administreras direkt under tungan och skall lösas upp helt och hållet utan att sväljas eller tuggas.

Initialt bör en Abstral-dos på 100 mikrogram användas, och därefter titreras upp efter behov med de olika tillgängliga dosstyrkorna. Patienterna skall övervakas noggrant tills en optimal dos erhålls, d.v.s. en dos som ger adekvat analgesi med acceptabla biverkningar för varje episod av genombrottssmärta.

När optimal dos har fastställts, eventuellt omfattande mer än en tablett, skall patienten underhållsbehandlas med denna dos, dock begränsad till maximalt fyra doseringstillfällen med Abstral per dag.

Användning till äldre samt speciella patientgrupper: Dostitreringen måste ske med särskild omsorg vid behandling av äldre samt patienter med nedsatt njur- och leverfunktion.

Kontraindikationer: Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Abstral är kontraindicerat till opioidnaiva patienter på grund av risken för livshotande andningsdepression. Uttalad andningsdepression eller grava obstruktiva lungsjukdomar.

Samtidig administrering av MAO-hämmare eller inom 14 dagar efter utsättande av MAO-hämmare.

Samtidig användning av blandade agonister/antagonister. Patienter under 18 år.

Varningar och försiktighet: Innan behandling med Abstral påbörjas är det viktigt att den behandling med långverkande opioid som patienten får för att kontrollera den ihållande smärtan har stabiliserats.

Efter upprepad administrering av opioider kan beroende utvecklas. Liksom med alla opioider finns det en risk för kliniskt signifikant andningsdepression associerad med användning av Abstral. Särskild försiktighet bör iaktas under dositering av Abstral hos patienter med kronisk obstruktiv lungsjukdom eller andra medicinska tillstånd som predisponerar för andningsdepression. Abstral skall endast administreras med yttersta försiktighet till patienter som kan vara särskilt utsatta för intrakraniella effekter av hyperkapni. Hos patienter med huvudskador kan det kliniska förloppet maskeras vid användning av opioider.

Försiktighet bör iaktas vid behandling av patienter med bradykardi, hypovolemi hypotension, munnsår eller mukositis.

Interaktioner: Fentanyl metaboliseras av CYP3A4. Läkemedel som hämmar CYP3A4-aktivitet, som makrolidantibiotika (t.ex. erytromycin), antimykotika av azoltyp (t.ex. ketokonazol, itraconazol) eller vissa proteashämmare (t.ex. ritonavir) kan öka biotillgängligheten för fentanyl genom att minska dess systemiska clearance, och därigenom potentiellt förstärka eller förlänga opioideffekterna. Det är även känt att grapefrukttjuccie hämmar CYP3A4. Fentanyl bör därför ges med försiktighet om det administreras samtidigt med

CYP3A4-hämmare. Samtidig användning av andra CNS-depressiva medel, såsom andra morfinderivat (analgetika och hostdämpande), narkosmedel, skelettmuskelrelaxerande medel, sederande antidepressiva, sederande H1-antihistaminer, barbiturater, anxiolytika (d.v.s. bensodiazepiner), hypnotika, antipsykotika, klonidin och närbesläktade substanser kan framkalla en ökning av de CNS-deprimerande effekterna. Andningsdepression, hypotension och djup sedering kan uppträda.

Alkohol potentierar den sederande effekten hos morfinbaserade analgetika; därför rekommenderas ej samtidig administrering av alkoholhaltiga drycker eller läkemedel och Abstral.

Graviditet: Säkerheten hos fentanyl vid användning under graviditet har ej fastställts. Fentanyl skall endast användas under graviditet i de fall det är absolut nödvändigt.

Fentanyl bör ej användas under värkarbete och förlossning (inklusive kejsarsnitt), eftersom fentanyl passerar över placenta och kan orsaka andningsdepression hos fostret eller det nyfödda barnet.

Amning: Fentanyl utsöndras i bröstmjölk och bör endast användas till ammande kvinnor om nyttan tydligt uppväger de potentiella riskerna för både moder och barn.

Trafik: Fentanyl kan nedsätta den mentala eller fysiska förmågan att utföra potentiellt farliga uppgifter som att framföra fordon eller använda maskiner. Patienter bör avrådas från att framföra fordon eller använda maskiner om de drabbas av yrsel eller dåsigthet eller upplever dubbelseende eller dimsyn medan de tar Abstral.

Biverkningar: De biverkningar som är typiska för opioider kan förväntas med Abstral. De allvarligaste biverkningarna är andningsdepression, hypotension och chock. Övriga mycket vanliga rapporterade biverkningar innefattar: illamående, kräkningar, förstoppning, huvudvärk, somnolens/trötthet och yrsel. Se SPC-text för detaljer om dessa och andra biverkningar.

Förpackningar

Resoriblett, sublingual 100 mikrogram, 10 st och 30 st i blister
Resoriblett, sublingual 200 mikrogram, 10 st och 30 st i blister
Resoriblett, sublingual 300 mikrogram, 30 st i blister
Resoriblett, sublingual 400 mikrogram, 30 st i blister
Resoriblett, sublingual 600 mikrogram, 30 st i blister
Resoriblett, sublingual 800 mikrogram, 30 st i blister

För ytterligare information se: www.fass.se

Referenser

1. Data on file – Study SuF-002.
2. Lennernäs B *et al.* Br J Clin Pharmacol 2005; **59**(2): 249-253.
3. Bredenberg S *et al.* Eur J Pharm Sci 2003; **20**: 327-334.

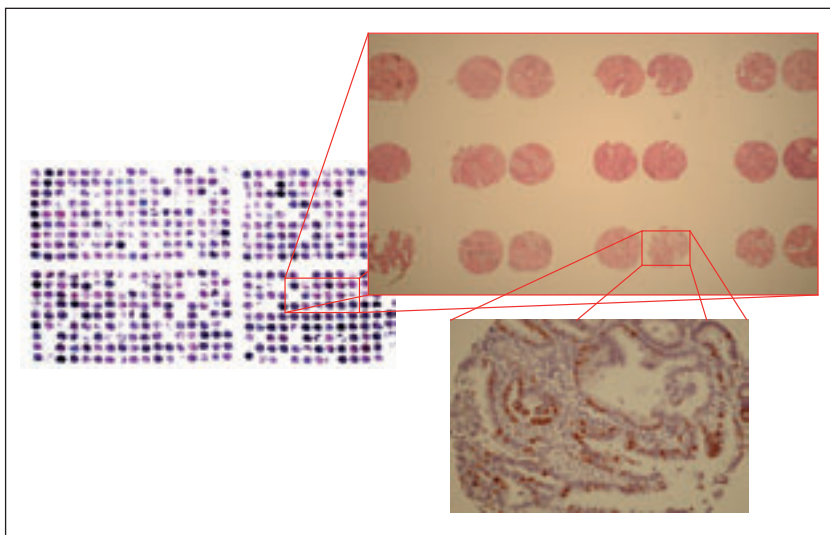
Datum för sammanställning: Maj 2009

NYHET

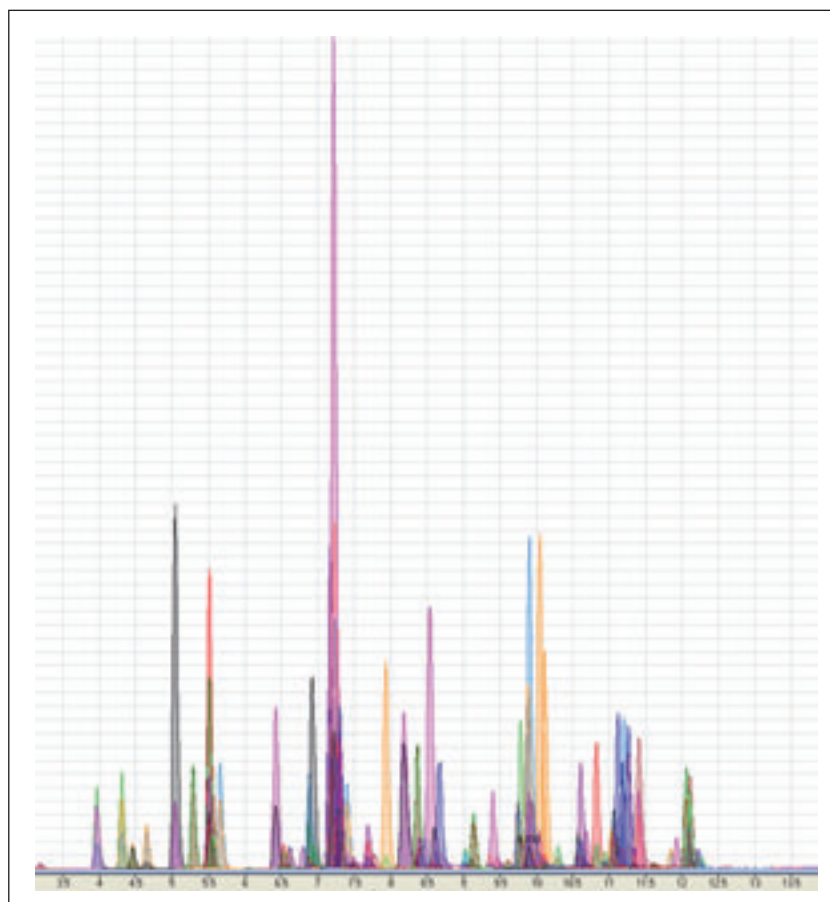
Resoribletter i styrkorna 100 och 200 mikrogram tillhandahålls nu också i förpackning om 10 st i blister vilket underlättar upptitreringen.

ProStrakan AB
Geijersgatan 2, 216 18 Malmö
Tel: 040-15 45 70

ProStrakan
www.prostrakan.se



Figur 5. Vävnadsmikroarray är en av de metoder som används för att validera den kliniska betydelsen av proteinförändringar som har hittats med mass-spektrometri. Med denna metodik kan man göra en antikroppsbasead analys av proteinuttrycket i ett stort antal tumörprover.



Figur 6. Hundratals analyter kan detekteras på mindre än 20 minuter. (Chromatogram, Overlay av identifierade analyter)

dien ska gå vidare i ett eldprov av sensitivitets- och specificitetstest med större patientkohorter för att sedan kanske implementeras i klinisk vardag.

Den traditionella arbetshästen inom cancerproteomik har varit tvådimensionell gelelektrofores (2DE). För att knyta till PARP-inhibitorerna som Stephen Jackson och Thomas Helleday pratade om visade **Mark O'Connor**, KuDOS Pharmaceuticals, Storbritannien, i sin presentation hur de använde 2DE för att hitta nya proteiner relaterade till DNA-skaderesponsen. **Serhiy Souchelnytskyi** från Karolinska Biomics Center, Karolinska institutet, har också använt 2DE framgångsrikt för att studera TGF-beta-signaler i bröstcancer och proteomförändringar som leder till metastaserande bröstcancer.

INTE BARA PROTEINERNA RÄKNAS

"Endogena metaboliter" är ett samlingsnamn för alla små organiska substanser i kroppen. Metabolomik är ett systemforskningsfält till proteomik, vilket syftar till att studera just metaboliter. **Anders Nordström** från institutionen för onkologi-patologi, Karolinska institutet, bedriver forskning för att förbättra metabolomikprofilering. Enligt Anders Nordström kan metaboliterna vara en riktigt bra informationskälla när man letar nya cancermarkörer eller biomarkörer för att optimera cancerterapi. Hans forskningsresultat visar att cancerrelaterade biologiska processer lämnar metaboliska spår som går att mäta.

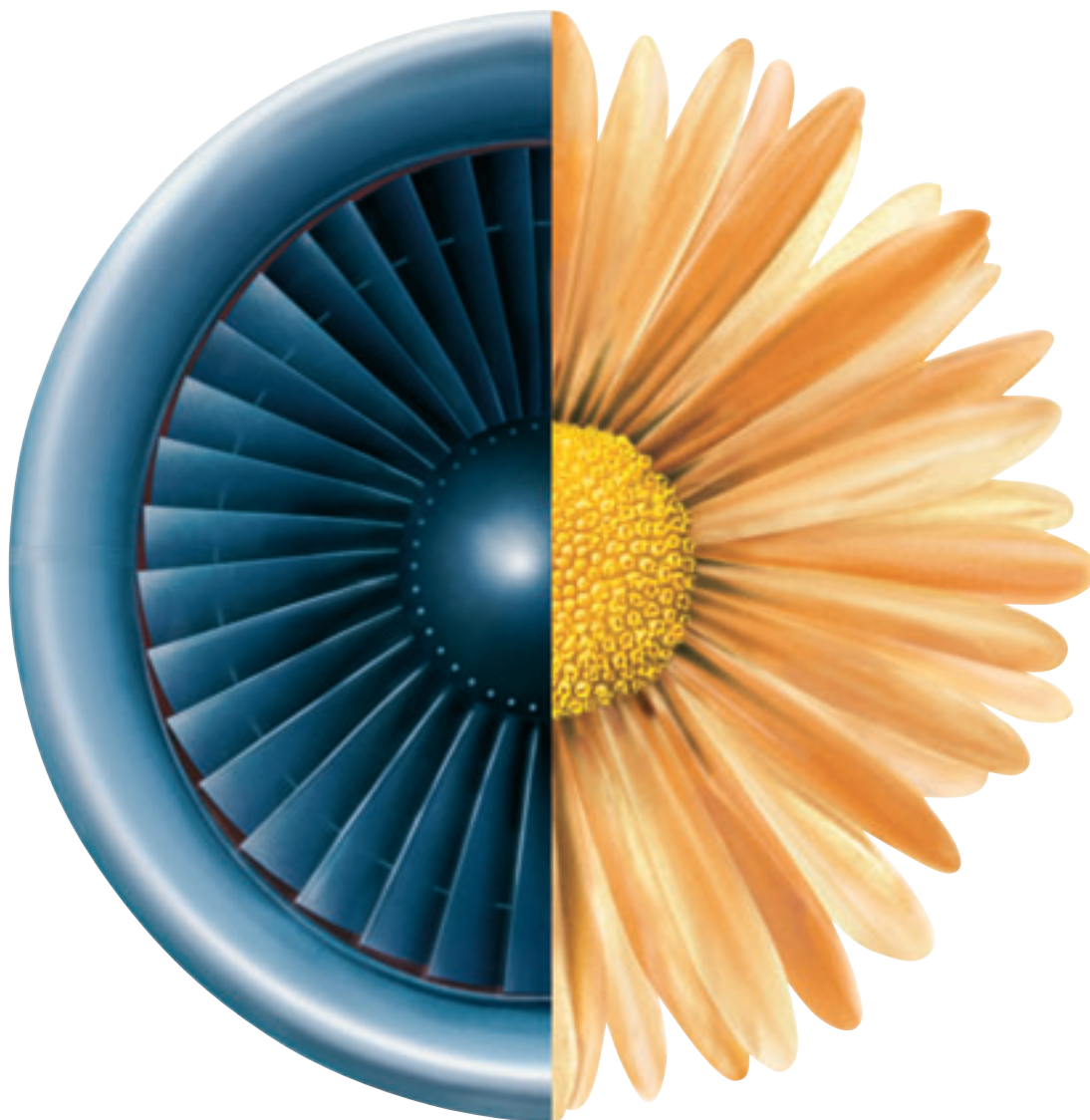
Sammanfattningsvis visade dagen hur långt proteomikfältet har kommit i den biologiska och kliniska forskningen. Helt klart är att teknologier som mass-spektrometri och antikroppsarrayer är en viktig del av dagens biomedicinska forskning och att allt tyder på att med snabb utveckling av metoder inom proteomiken kommer vi snart att få uppleva det stora genombrottet i förståelsen hur proteinerna formar ett systembiologiskt nätverk som reglerar biologiska funktioner.

OLLE SANGFELT, PHD, SENIOR FORSKARE OCH GRUPPLEDARE, INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI OCH PATOLOGI, CANCERCENTRUM KAROLINSKA, KAROLINSKA INSTITUTET, OLLE.SANGFELT@KI.SE



JANNE LEHTIÖ, PHD, SENIOR FORSKARE, KAROLINSKA BIOMICS CENTER, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET OCH INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI-PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET, JANNE.LEHTIO@KI.SE





KRAFTFULL MOT SMÄRTA

i balans med naturliga funktioner

Targiniq™ är ett nytt läkemedel mot svår opioidkänslig smärta. Targiniq™ innehåller de verksamma substanserna oxikodon och dess antagonist, naloxon. Oxikodon behandlar effektivt svår smärta medan naloxon motverkar opioidinducerad obstipation.^{1,2}

Targiniq™ 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. ♦ Beroendeframkallande medel. Iakttag största försiktighet vid förskrivning av detta läkemedel. Targiniq™ är kontraindicerat vid varje situation för vilken opioider är kontraindicerade. Targiniq™ är kontraindicerat vid måttligt till allvarligt nedsatt leverfunktion. Targiniq™ kan påverka förmågan att köra eller använda maskiner. Patienten bör rådfråga sin läkare om huruvida det är tillåtet att framföra fordon och använda maskiner. Targiniq™ depot-tabletter 10 mg/5 mg och 20 mg/10 mg, 28 och 98 st. **R:** F. Texten är baserad på produktresumé: 09-03-06. För pris och mer info se www.fass.se. För att inte försämra tabletternas depotegenskaper måste tabletterna tas hela och får inte delas, tuggas eller krossas..

Referenser: 1. Vondrackova D et al. J Pain 2008; 9(12):1144-54. 2. Simpson K et al. Curr Med Opin 2008; 24(12):3503-12.



Mundipharma AB • Mölndalsvägen 30B • 412 63 Göteborg
Telefon 031-773 75 30 • www.mundipharma.se



Förändrade flerfunktionsgener

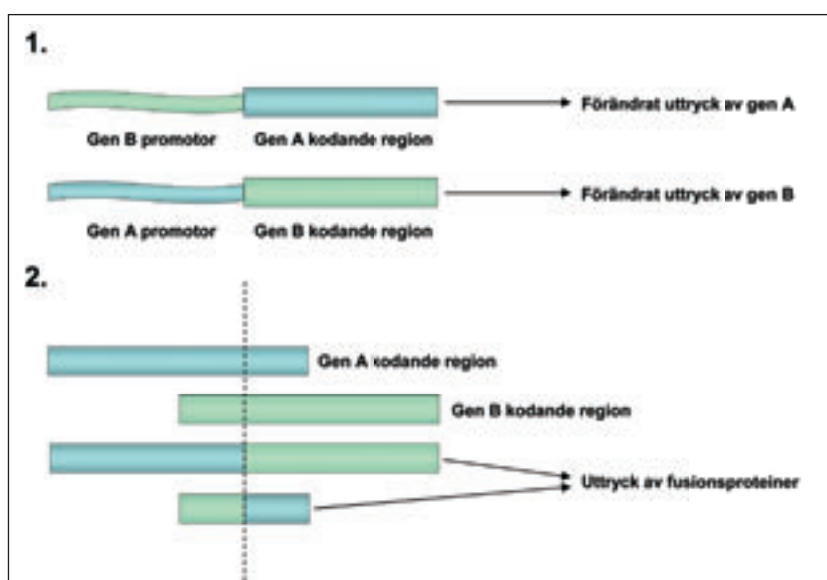
Majoriteten av alla cancerformer uppstår till följd av ett flertal genetiska förändringar som adderas till varandra under lång tid. Vid förändringar i gener med många olika funktioner tros denna process förkortas. Detta kan vara orsaken till att de tumörer som innehåller FET-familjens fusionsgener uppkommer tidigare än våra vanligaste cancerformer och att de i många fall drabbar barn och unga vuxna, skriver medicine doktor **Mattias Andersson**, institutionen för biomedicin, Sahlgrenska akademien vid Göteborgs universitet, som forskar på en fusionsgen som ger upphov till myxoida liposarkom.

Sarkom är en grupp maligna tumörer som utgår från kroppens stöd-
jevävnader, som muskler, fett och ben. Tumörerna utgör mindre än en procent av alla cancerfall men är oftast mycket aggressiva och återfall är vanliga. Enskilda fall kan vara svårdiagnostiserade då det finns närmare hundra olika varianter av sarkom. En korrekt ställd diagnos är mycket viktig eftersom varje specifik tumörtyp har ett unikt spektrum av kliniska, prognostiska och terapeutiska särdrag¹.

Man tror att sarkom uppkommer till följd av genetiska förändringar i mesenchymala stamceller (eller i något utmognade sådana) men de specifika celltyper ur vilka merparten av dessa tumörer utvecklas är i nuläget okända. Det finns exempel på nedärvt genetiska anlag och faktorer i miljön som ökar risken att utveckla vissa typer av sarkom men den överväldigande majoriteten av tumörerna uppkommer sporadiskt.

GENETISK KLASSIFICERING

Man kan dela in sarkom i två större grupper. En grupp innefattar tumörer med komplexa kromosomförändringar utan tydliga mönster. Den andra gruppen utgörs av tumörer med få men karakteristiska kromosomförändringar, vilka återfinns hos olika patienter med samma tumörtyp. Till skillnad från de vanligaste cancerformerna, som ofta klassificeras utifrån vilket organ de påträffas i, kan därför sarkom i flera fall



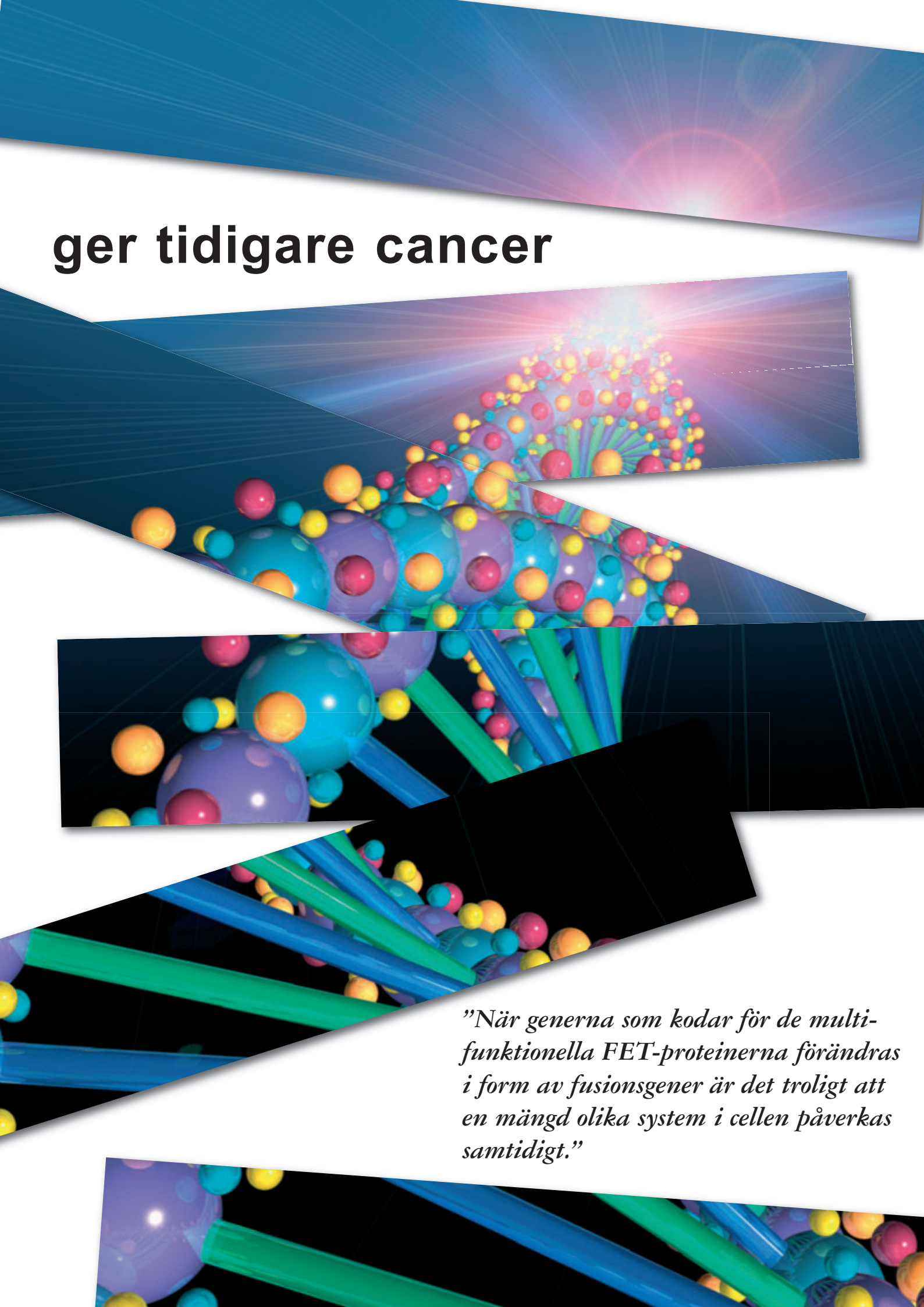
Figur 1. Till följd av dubbelsträngsbrott i DNA sammanfogas ibland delar av två olika kromosomer felaktigt med varandra genom en balanserad kromosomtranslokation. Detta kan leda till uppkomsten av helt nya gener som består av regioner från två orelaterade kromosomer. Det finns två typer av fusionsgener. I den första¹ byts de regulatoriska promotorregionerna ut mellan två gener vilket leder till ett förändrat genuttryck. I den andra varianten² uttrycks i stället abnormal fusionsprotein som består av delar av två olika proteiner. Oftast uttrycker bara en av de två fusionsgener som skapas genom varje balanserad translokation en funktionell produkt.

klassificeras beroende på vilka genetiska förändringar som finns i tumörcellerna².

Genförändringarna består ofta av tumörspecifika kromosomtranslokationer som ger upphov till fusionsgener (figur 1). Flera av dessa gener har visats kunna transformera celler i odling och ge upphov till tumörer i musmodeller. Detta tillsammans med deras höga förekomst i enskilda tumörer hos människa har lett

till att man betraktar dem som mycket viktiga under uppkomsten av den specifika tumörtyp där de hittas.

Majoriteten av de fusionsgener som identifierats i sarkom kodar för abnormal transkriptionsfaktorer med högre transkriptionell aktivitet än de



ger tidigare cancer

"När generna som kodar för de multifunktionella FET-proteinerna förändras i form av fusionsgener är det troligt att en mängd olika system i cellen påverkas samtidigt."

två normala proteiner vars delar de består av. I vissa fall får fusionsproteinerna även en ny repertoar av målgener och en rad studier tyder på att de transformerar mottagliga celltyper genom att förändra deras genuttrycksprofil³.

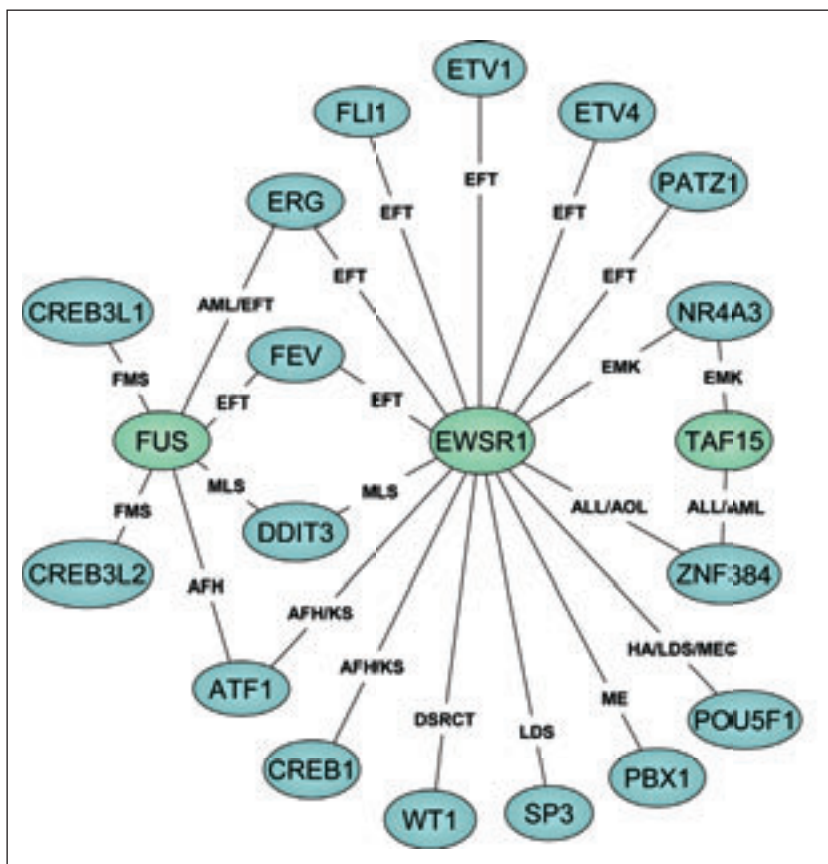
Återkommande genfusioner tjänar alltså inte enbart som diagnostiska hjälpmedel utan har även en framträdande roll i tumörformernas biologi. Då dessa gener är tumörtypsspecifika är de därför också naturliga mål för terapi.

Nära hälften av alla kända fusionsproteiner som medverkar till sarkomuppkomst består av delar av FET-familjens (tidigare TET-familjen) tre RNA-bindande proteiner FUS (även kallad TLS), EWS och TAF15 (även kallad RBP56) som har ett flertal funktioner i cellen⁴ (figur 2). FET-proteinerna medverkar i basala cellmekanismer, som transkription, splicing, RNA-transport och DNA-reparation⁵. Vår forskningsgrupp har nyligen visat att de tre proteinerna även är inblandade i differentiering (cellutveckling), i cellens svar mot yttre och inre stress och när celler sprider sig på ytor⁶, normala cellulära processer som ofta är påverkade i cancerceller.

När generna som kodar för de multifunktionella FET-proteinerna förändras i form av fusionsgener är det därför troligt att en mängd olika system i cellen påverkas samtidigt. Detta kan i sin tur vara anledningen till att få ytterligare genetiska defekter (mutationer) hittas i tumörceller som uppvisar sådana gener. Cancer betraktas normalt som en flerstegsprocess där ett flertal mutationer som anhopas under lång tid ger upphov till cancerformen. Vid förändringar i gener med många olika funktioner torde denna process kunna förkortas och detta kan vara orsaken till att de tumörer som innehåller FET-familjens fusionsgener uppkommer tidigare än våra vanligaste cancerformer och i många fall drabbar barn och unga vuxna.

MÅLGENER IDENTIFIERADE

Den mest studerade av FET-fusionsgenerna är fusionen mellan generna *EWSR1* och *FLI1* som hittas i 85–90 procent av Ewings sarkom-familjens tumörer, en grupp aggressiva ben- och mjukdelstumörer hos barn. *EWSR1-FLI1*-genen uttrycker fusionproteinet EWS-FLI1 som består av den transkrip-



Figur 2. Hittills identifierade fusionsgener som består av någon av FET-familjens gener (*FUS*, *EWSR1*, *TAF15*) som är gröna i bilden. Dessa fusionsgener är tumörtypsspecifika och återfinns endast i en eller ett fåtal tumörtyper (se tabell). Däremot kan flera olika fusionsgener leda till samma tumörtyp. De partnergener, blå i bilden, som sammanfogas med FET-familjen kodar alltid för transkriptionsfaktorer.

tionsaktiverade delen av det normala EWS-proteinet och den DNA-bindande delen hos transkriptionsfaktorn FLI1.

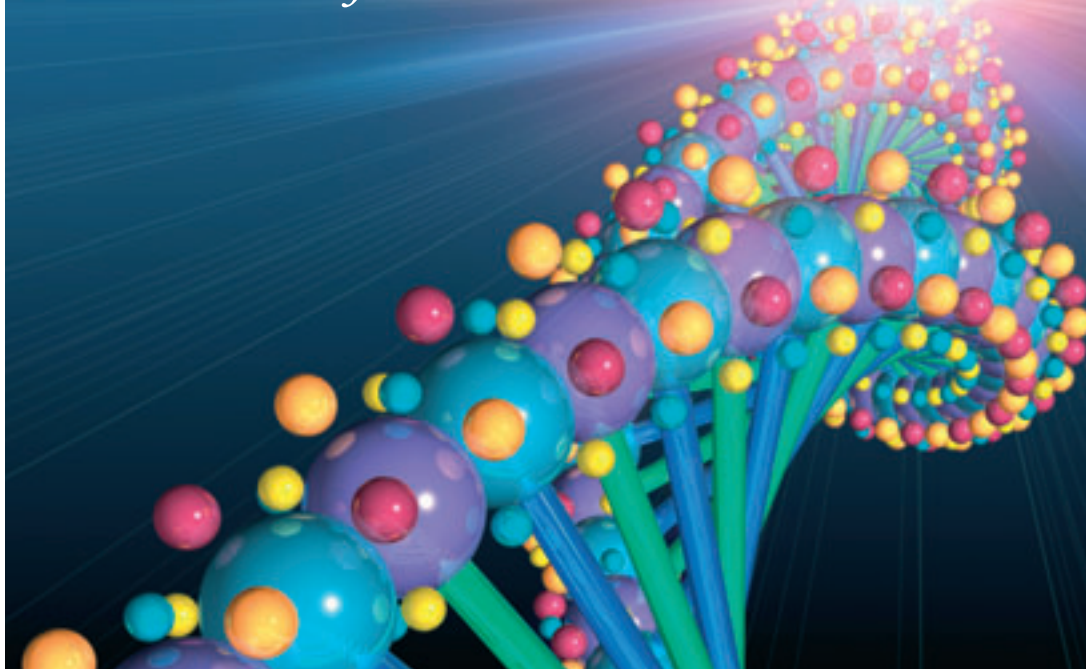
Flera forskargrupper har genom att uttrycka EWS-FLI1 i olika experimentella cellsystem identifierat kandidatgener som tros vara mål för EWS-FLI1 och inblandade i tumörutvecklingen. Exempelvis har onkogenerna *MYC*, *ID2*, *CCND1* och *IGF1* setts bli uppreglerade av EWS-FLI1 medan suppressorgenerna *CDKN1A* (*p21*), *CDKN1C* (*p57*), *TGFBR2* och *IGFBP3* blir nedtryckta.

På senare år har RNA-interferens använts i prekliniska studier för att nedreglera uttrycket från *EWSR1-FLI1* i odlade tumörceller, vilket har lett till att ytterligare gener som kan spela en roll i uppkomsten av Ewings sarkom har identifierats. Flera av generna är inblandade i neural differentiering, och genexpressionsanalyser av en stor panel av sarkom har visat på specifika gener som särskiljer Ewings sarkom från andra ben- och mjukdelstumörer⁷.

TUMÖRTYPER

AFH	angiomatöst fibröst histiocytom
ALL	akut lymfatisk leukemi
AML	akut myeloisk leukemi
AOL	akut odifferentierad leukemi
DSRCT	desmoplastisk småcellig rundcellstumör
EMK	extraskelletal myxoid kondrosarkom
EFT	Ewings sarkom-familjens tumörer
FMS	fibromyxoid sarkom
HA	hidradenom
KS	klarcellssarkom
LDS	lågdifferentierat sarkom av okänt ursprung
ME	myoepiteliom
MEC	mucoepidermoid cancer
MLS	myxoid/rundcells liposarkom

*"Grundforskning som kartlägger
fusionsproteinernas funktioner kan
vara till stor nytta i kliniken."*



Opioider tar bort
smärtan...

RELISTOR[®]
metylnaltrexonbromid
subkutan injektion

**OPIOIDANTAGONIST
SOM ENBART
VERKAR PERIFERT¹**

INGÅR I
SUBVENTIONS-
SYSTEMET²

Nu finns RELISTOR – opioidantagonisten för behandling av opioidinducerad förstoppning. RELISTOR blockerar opioidens negativa effekter på magtarmkanalen, men inte dess smärt-
lindrande egenskaper.^{1,3}

Nu ingår RELISTOR i subventionssystemet.

INDIKATION: Behandling av opioidframkallad förstoppning hos vuxna patienter med avancerad sjukdom som erhåller palliativ behandling då effekten av vanliga laxermedel varit otillräcklig.

Referenser: 1. Produktresumé RELISTOR. www.fass.se. 2. www.tlv.se. 3. Thomas J, et al. NEJM 2008; 358: 2332-43. **Förpackningar och styrkor:** Rx. Ingår i subventionssystemet. 1 st injektionsflaska med injektionsvätska (lösning 12 mg/0,6 ml), 7 st injektionsflaskor med injektionsvätska (lösning 12 mg/0,6 ml) + 7 st sterila 1 ml-injektionssprutor med kanyl som förs in i sprutan efter användning + 14 spritkompresser. Senaste översynen av informationen 2008-07-02. För priser och övrig information, se www.fass.se. ATC-kod: A06AH01.

...men ger ofta
förstoppning



OPIOIDINDUCERAD FÖRSTOPPNING

Wyeth AB, Box 1822, 171 24 Solna.
Tel 08-470 32 00. Fax 08-730 06 66.

Wyeth

Nyligen visade en fransk forskargrupp att EWS-FLI1 och det normala EWS-proteinet har motsatt effekt på *CCND1*-genens mRNA-splicing och att celler som uttrycker EWS-FLI1 ansamlar en onkogen variant av cyklin D1-proteinet⁷. Det verkar med andra ord som om EWS-FLI1 inte enbart reglerar sina målgeners uttrycksnivåer utan även vilka specifika produkter som bildas.

Tidiga kliniska studier som använt monoklonala antikroppar för att blockera IGF-signaler har visat dramatiska terapeutiska effekter hos Ewing sarkompatienter⁸, vilket vittnar om att grundforskning som kartlägger fusionsproteinernas funktioner kan vara till stor nytta i kliniken.

FUSION GER HELT NYA EGENSKAPER

Vår forskargrupp fokuserar på FUS-DDIT3-proteinet som uttrycks i cirka 90 procent av alla myxoida liposarkom (MLS), en fettcellstumör som vanligtvis uppkommer i muskler. FUS-DDIT3 består av delar av det normala FUS-proteinet och hela DDIT3-proteinet. DDIT3 är en transkriptionsfaktor som normalt induceras vid cellulär stress och medverkar till programmerad celledöd. När DDIT3-proteinet uttrycks tillsammans med trunkerat FUS i mottagliga celltyper verkar det dock få helt andra egenskaper.

FUS-DDIT3 har visats ge upphov till myxoida liposarkom i transgena möss och i möss som transplanterats med tidiga mesenkymala celler som uttrycker genen. Både FUS och DDIT3 behövdes för tumörutveckling, vilket tyder på att de individuella delarna i fusionsproteinet får nya funktioner tillsammans. Baserat på resultaten av ytterligare studier tror man att FUS-DDIT3-proteinet transformerar mesenkymala stamceller och kan styra dessa i utveckling mot tidiga fettcellslika tumörceller. Proteinet verkar sedan blockera differentiering av dessa celler till mogna fettceller⁹.

Hur blockeringen av fettcellsutmognaden går till är väl undersökt på molekylär nivå medan mekanismen bakom själva transformationen är mindre klarlagd. Ett flertal gener som till exempel *MDM2*, *CDK4* och *MET* tros spela en roll i tumörutvecklingen av myxoida liposarkom, men få direkta målgener för FUS-DDIT3-proteinet är i dag identifierade.

Vi har nyligen visat att genen som kodar för interleukin 8 (IL8) är en direkt målgen för FUS-DDIT3 och att FUS-DDIT3, tvärt emot det normala DDIT3, uppreglerar uttrycket från denna gen genom att samverka med en transkriptionsfaktor ur familjen NF-kappaB. Kopplingen mellan FUS-DDIT3 och NF-kappaB-systemet pekar på att inflammationsrelaterade processer är inblandade i tumörutvecklingen av MLS¹⁰.

Något som ytterligare stärker denna hypotes är att vi tidigare har funnit att genen som kodar för interleukin 6 även den regleras av FUS-DDIT3¹¹. Av dessa fynd drar vi slutsatsen att man kanske kan förbättra nuvarande behandling av myxoida liposarkom genom att komplettera den med inflammationshämmande läkemedel eller mer specifikt med NF-kappaB-inhibitorer.

FUSIONSGENER ALLT VANLIGARE

Fusionsgener har traditionellt varit associerade med sarkom och hematologiska maligniteter. På senare år har dock sådana gener hittats i några av våra vanligaste cancerformer, som prostatacancer och lungcancer. Genom att använda storskaliga analyser av genuttrycksnivåer och sekvensering har man funnit nya genfusioner som med tidigare metodik varit omöjliga att upptäcka¹².

Dessa storskaliga metoder gör det även möjligt att undersöka tumörformer där man redan hittar återkommande genfusioner för att klargöra om det här finns ytterligare genetiska defekter som driver tumörutvecklingen. Inom en snar framtid kommer vi alltså att ha ökad förståelse för vilka genetiska defekter som ligger bakom uppkomsten av både mer vanliga och mer ovanliga cancerformer. Förhoppningsvis kan vi då skraddarsy behandling som räddar fler patienter.

Referenser

1. Fletcher, C.D.M., Unni, K.K. & Mertens, F. (eds.). World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone., (IARC Press: Lyon, 2002).

2. Helman, L.J. & Meltzer, P. Mechanisms of sarcoma development. *Nat Rev Cancer* 3, 685-94 (2003).

3. Riggi, N., Cironi, L., Suva, M.L. & Stamenkovic, I. Sarcomas: genetics, signalling, and cellular origins. Part 1: The fellowship of TET. *J Pathol* 213, 4-20 (2007).

4. Mitelman, F., Johansson, B. & Mertens, F. Mitelman Database of Chromosome Aberrations in Cancer. <http://cgap.nci.nih.gov/Chromosomes/Mitelman> (2008).

5. Law, W.J., Cann, K.L. & Hicks, G.G. TLS, EWS and TAF15: a model for transcriptional integration of gene expression. *Brief Funct Genomic Proteomic* 5, 8-14 (2006).

6. Andersson, M.K. et al. The multifunctional FUS, EWS and TAF15 proto-oncoproteins show cell type-specific expression patterns and involvement in cell spreading and stress response. *BMC Cell Biol* 9, 37 (2008).

7. Sanchez, G. et al. Alteration of cyclin D1 transcript elongation by a mutated transcription factor up-regulates the oncogenic D1b splice isoform in cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105, 6004-9 (2008).

8. Rikhof, B., de Jong, S., Suurmeijer, A.J., Meijer, C. & van der Graaf, W.T. The insulin-like growth factor system and sarcomas. *J Pathol* 217, 469-82 (2009).

9. Engstrom, K. et al. The myxoid/round cell liposarcoma fusion oncogene FUS-DDIT3 and the normal DDIT3 induce a liposarcoma phenotype in transfected human fibrosarcoma cells. *Am J Pathol* 168, 1642-53 (2006).

10. Goransson, M. et al. The myxoid liposarcoma FUS-DDIT3 fusion oncoprotein deregulates NF-kappaB target genes by interaction with NFKBIZ. *Oncogene* 28, 270-8 (2009).

11. Goransson, M. et al. Myxoid liposarcoma FUS-DDIT3 fusion oncogene induces C/EBP beta-mediated interleukin 6 expression. *Int J Cancer* 115, 556-60 (2005).

12. Maher, C.A. et al. Transcriptome sequencing to detect gene fusions in cancer. *Nature* 458, 97-101 (2009).

MATTIAS ANDERSSON, MEDICINE DOKTOR, INSTITUTIONEN FÖR BIOMEDICIN, SAHLGRENSKA AKADEMIN VID GÖTEBORGS UNIVERSITET, MATTIAS.ANDERSSON@LICR.MED.GU.SE



Dalteparin är det enda lågmolekylära heparinet som rekommenderas av ASCO för långtidsbehandling av venös tromboembolism hos cancerpatienter¹

Dalteparin rekommenderas av ASCO¹

- Flest indikationer²⁻³
- Bredast sortiment²⁻³
- Väldokumenterat
- Hög leveranssäkerhet
- Service till sjukvårdspersonal och patienter
- Godkänd 1988 – nu 20 års klinisk erfarenhet i Sverige
- Produceras i en miljöcertifierad fabrik i Strängnäs

**Fragmin**[®]
dalteparinnatrium

Fragmin[®] (dalteparinnatrium). Rx. Ingår i läkemedelsförmånen. Indikationer: 1. Behandling av akut djup ventrombos och lungemboli när trombolytisk behandling eller kirurgi inte är aktuell. 2. Behandling av djup ventrombos och lungemboli samt förlängd trombosprofylax hos cancerpatienter. 3. Trombosprofylax vid kirurgi. 4. Profylax till patienter med kraftigt ökad risk för venös tromboembolism och som är tillfälligt immobiliserade pga. akut sjukdomstillstånd som t.ex. hjärtsufficiens, andningsinsufficiens eller allvarlig infektion. 5. Instabil kranskärslsjukdom (instabil angina och icke Q-vågsinfarkt). 6. Trombosprofylax-antikoagulation vid extrakorporeal cirkulation under hemodialys och hemofiltration. Kontraindikationer: Överkänslighet för Fragmin eller andra lågmolekylära hepariner och/eller heparin t.ex. tidigare konstaterad eller misstänkt immunologiskt medierad heparininducerad trombocytopeni (typ II). Akut gastroduodenalt ulcus och hjärnblödning eller annan aktiv blödning. Svår koagulationsrubbning. Septisk endokardit. Skador och operationer i centrala nervsystemet, öga och öra. Punktion av spinalkanalen och samtidig behandling med höga doser Fragmin (såsom vid behandling av akut djup venös trombos, lungemboli och instabil kranskärslsjukdom). Styrkor: 2500 IE/ml, 10000 IE/ml, 25000 IE/ml. Förpackningar och priser: se fass.se. För gällande priser på sjukhusartiklar på rekvisition, se regionala upphandlingsavtal. Injektionsvätska, lösning, utan konserveringsmedel. Senaste översynen av informationen: 2008-09-24. För mer information se www.fass.se 347-Pfizer-06-2008-7715

Referenser: 1. Lyman GH, et al. American Society of Clinical Oncology Guideline: Recommendations for Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer. J Clin Oncol 2007;25(34):5490-5505. Tabell 4-5 2. Produktresumé, Fragmin, www.fass.se. 3. Produktresumé, Innohep och Klexane, www.fass.se

Onkologidagarna i Uppsala 18–20/3 2009

Från HÖGTEKNOLOGI till CANCERSTRATEGI

Årets onkologidagar i Uppsala i mitten av mars bjöd på ett intressant och välkomponerat program, med programpunkter som sträckte sig från högteknologisk diagnostik och behandling till svårigheterna att stödja patienterna i livets slutskede och med den nationella cancerstrategin som viktig final. Mötet refereras här av Svensk onkologisk förenings vetenskapliga sekreterare **Sara Kinhult**.

En strålände sol mötte deltagarna vid årets Onkologidagar i Uppsala den 18–20 mars. Närmare 300 deltagare hälsades välkomna av Gunilla Enblad, verksamhetschef på onkologiska kliniken i Uppsala, som invigde mötet.

Redan dagarna före mötet hade många kommit till Uppsala för att delta i de inledande aktiviteterna. 49 ST-läkare deltog i en uppskattad kurs om nya läkemedel och det fanns en kurs i protondosplanering. Kvällen före hölls också ett satellitsymposium om behandling av maligniteter i centrala nervsystemet i samarbete med Mundipharma och Schering Plough. Bland annat höll Michael Glantz, från University of Massachusetts School of Public Health, USA, en föreläsning om meningeal karcinomatosis vid solida och lymfomatöida tumörer.

Första dagen inleddes med debatt för och emot neoadjuvant och konkomitant cytostatikabehandling med Claes Mercke som moderator. Huvud-halscancer var första temat och Johan Reizenstein från onkologiska kliniken i Örebro gick igenom vinsterna med konkomitant cisplatin under kurativt syftande radio-

terapi. En stor metaanalys av Pignon, som publicerades 2000 och uppdaterades 2007, omfattar 50 studier med 9 300 patienter. Den visar åtta procent ökad överlevnad med tillägg av cisplatinbaserad kemoterapi under strålbehandling, men däremot ingen vinst som neoadjuvant eller adjuvant behandling.

För patienter över 70 år kunde man inte påvisa någon vinst med konkomitant kemoterapi. Både Posner och Vermoerken har visat drygt 10 procent ökad treårsöverlevnad med tillägg av docetaxel. Bonner visade i en studie från 2006 att cetuximab veckovis under radioterapi också gav en tioprocentig vinst i treårsöverlevnad. Flera grupper rekommenderar konkomitant cisplatin givet veckovis till vissa patientgrupper, men med lite varierande rekommendationer. DAHANCA (Danish head and neck cancer group) rekommenderar konkomitant behandling till patienter med körtelmetastaser N1–3, ESMO-riktlinjerna (European society for medical oncology) till icke resektabla tumörer och ASCO (American society of clinical oncology) till patienter med tumörer stadium T3–4.

Konkomitant kemoterapi ger dock också ökad toxicitet, akut mucositis och sondbehovet ökar lika mycket som vid hyperfraktionerad radioterapi. 43 procent av patienterna får allvarlig sen toxicitet, vilket korrelerar till hög ålder och högt T-stadium. Fortfarande tre år efter behandling ser man patienter med toxicitet grad 3–4! Johan Reizensteins slutsats blir att man kan rekommendera veckovis cisplatin under kurativt syftande strålbehandling vid icke resektabla huvud-halstumörer stadium III–IV, eftersom det ger ökad överlevnad med acceptabel toxicitet, är väl beprövat och kan ges till låg kostnad.

Björn Zackrisson från onkologiska kliniken i Umeå argumenterade emot kombinerad radiokemoterapi. Rationellen för att ge kombinerad behandling är att få ökad celldöd i den bestrålade tumören – eftersom 80 procent av återfallen vid huvud-halscancer kommer på ursprungslokalen – och samtidigt ingen eller en obetydlig ökning av allvarliga bieffekter.

Radiokemoterapi vid huvud-halscancer har ett svagt experimentellt underlag, med små studier och med dålig kva-



ONCOlog

PatLog

Patient
Loading
Station



litetskontroll av radioterapi. I Pignons stora metaanalys är studierna gjorda före 1993, och även om man ser en åttaprocentig överlevnadsvinst i absoluta tal är femårsöverlevnaden endast 35 procent!

Detta kan jämföras med Artscanstudien som har 15–20 procent högre överlevnad med bara radioterapi. Toxiciteten potentiernas också med konkomitant behandling. Hitchcock har visat att innerörat tål 40 Gy, men endast 10 Gy om patienten dessutom får konkomitant cisplatin. Sväljningsproblem sex månader efter avslutad strålbehandling ökar enligt Langendijk från 10 procent till 55 procent med kombinerad behandling. Enteral nutrition två år efter radioterapi ses hos 29 procent av patienterna i 3 RTOG-studier (Radiation therapy oncology group) med konkomitant cisplatin, men bara hos 10 procent av patienterna i Artscan.

Björn Zackrissons slutsats blir att man vinner åtta procent i överlevnad – ingen vet dock hur vinsten blir med modernt given strålbehandling – men med avsevärd ökning av allvarliga biverkningar. En diskussion följde, med enighet om att dagens svenska resultat är bättre med enbart radioterapi än de resultat man ser i äldre studier och man argumenterade för värdet att samla patienterna i nationella studier.

Så till neoadjuvant cytostatikabehandling vid äggstockscancer. Bengt Tholander, gynonkolog på Radiumhemmet fram till i vår, numera på onkologiska kliniken i Uppsala, inledde med att beskriva grunden för dagens standardbehandling. Trots modern terapi är överlevnaden vid äggstockscancer fortfarande dyster, med 42 procent femårsöverlevnad i stadium III (spridning i bukhålan) och endast 16 procent vid stadium IV (fjärrmetastasering).

Standardbehandling i dag innebär primär kirurgi med maximal tumörreduktion och därefter cytostatikabehandling. Denna strategi etablerades på data från Griffiths studie från 70-talet och resultaten har konfirmerats i flera studier, dock aldrig randomiserade. Fördelar med detta tillvägagångssätt innefattar snabb minskning av tumörbördan med påtaglig symtomreduktion, mindre tumörhypoxi och därmed bättre cytostatikakänslighet.



**EMEND ingår från och med
19 december 2008
i läkemedelsförmånerna**

**För patienter med högemetogen
cisplatinbaserad cytostatikabehandling eller
medelemetogen cytostatikabehandling**

EMEND[®]
(aprepitant, MSD)

Den Första och Enda Neurokinin-1 (NK1) Receptor Antagonisten

Förebygger akut och fördröjt cytostatikainducerat illamående och kräkningar
EMEND ges som en del av kombinationsterapi*
1 gång dagligen i 3 dagar

FÖRSKRIV EMEND DAG 1, CYKEL 1

*Inkluderande en kortikosteroid och en 5HT3-antagonist

EMEND (aprepitant) Antiemetikum efter kemoterapi – substans P-antagonist (Rx; F; SPC 2008-11-11) hård kapsel 80 mg, 125 mg, 80 mg + 125 mg. 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 ges som en del av kombinationsterapi. Kontraindikationer: Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot ingående hjälpämnen. EMEND skall ej administreras samtidigt med pimozid, terfenadin, astemizol eller cisaprid. Aprepitants 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 skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt. De potentiella effekterna på reproduktion av förändringar av neurokininregleringen är okänd. Det är ej känt om aprepitant utsöndras i modersmjölken hos människor. Amning rekommenderas därför inte under behandling med EMEND. Vid förskrivning och för aktuell information om villkor i förmånssystemet, förpackningar och priser se www.fass.se.

EMEND är ett registrerat varumärke av Merck & Co., Inc. Whitehouse station, NJ, USA. MSD, Box 7125, 192 07 SOLLENTUNA.

... kongressreferat

Om man kan reducera tumörbördan till endast mikroskopisk sjukdom kan man nå mer än 50 procent femårsöverlevnad, mot endast 10 procent med mer än två cm stora kvarvarande metastaser. Äggstockscancer räknas som en relativt cytostatikakänslig sjukdom och standardbehandling i dag är kombinationen karboplatin och paklitaxel. Vid makroskopiskt radikal operation kan man betrakta cytostatika som en potentiellt kurativ behandling, vid avancerad sjukdom kan den ge symtomlindring och förlängd överlevnad.

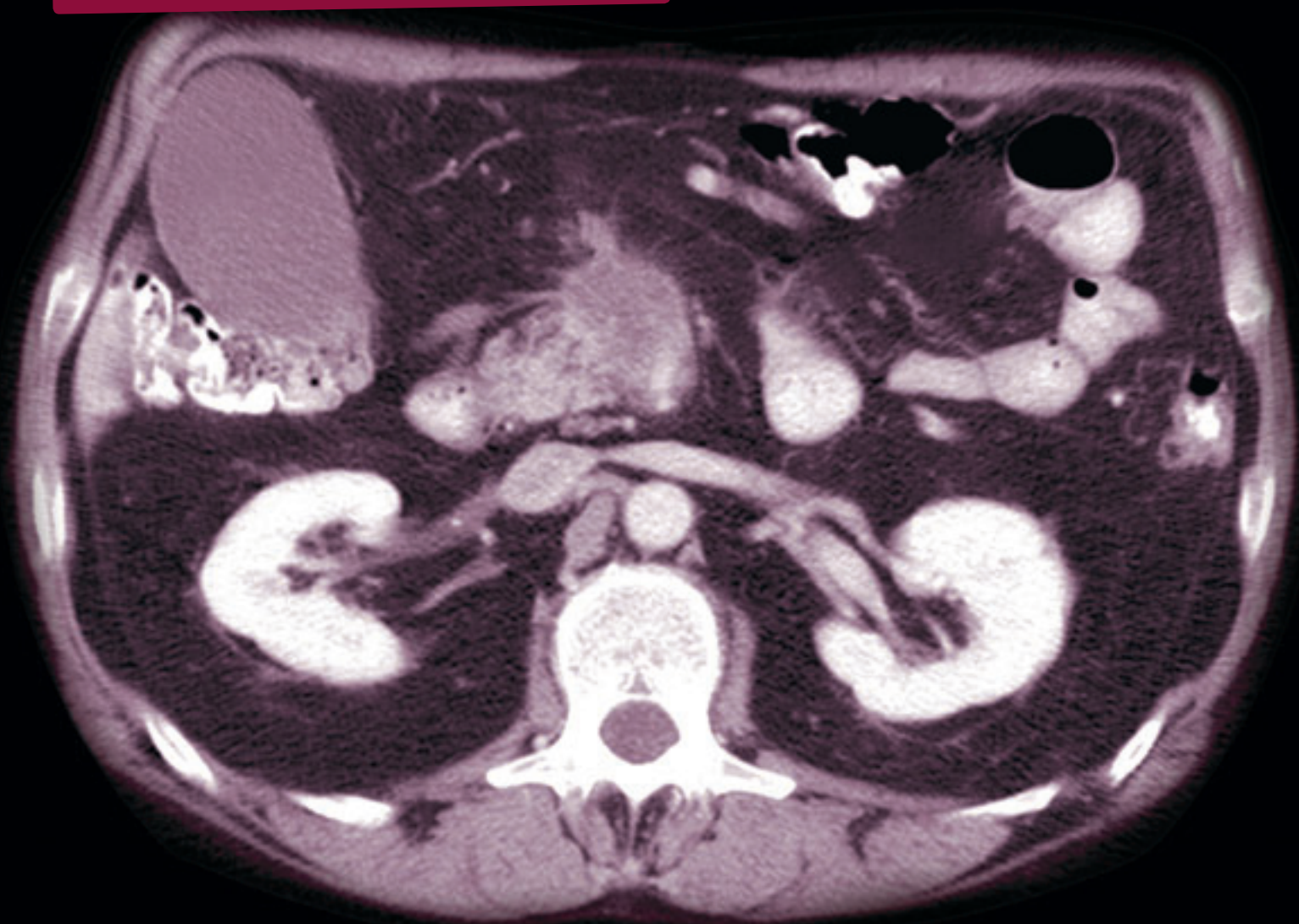
Men Vergote et al har 2008 publicerat en EORTC-studie (European organisation for research and treatment of cancer) med 718 patienter i avancerat stadium, som Hans Hagberg, onkologiska kliniken, Uppsala, redogjorde för. Patienterna randomiserades mellan standardbehandling med kirurgi följt av sex cykler cytostatika, eller tre cykler neoadjuvant cytostatika, följt av operation och sedan ytterligare tre cykler cytostatika.



Diagnos: **AVANCERAD PANKREASCANCER**

Ettårsöverlevnad med Tarceva plus gemcitabin: **23,8%**^{1,2}

Ettårsöverlevnad med enbart gemcitabin: **19,4%**^{1,2}



SVART PÅ VITT. DEN HÄR PATIENTEN KAN LEVA LÄNGRE MED TARCEVA.

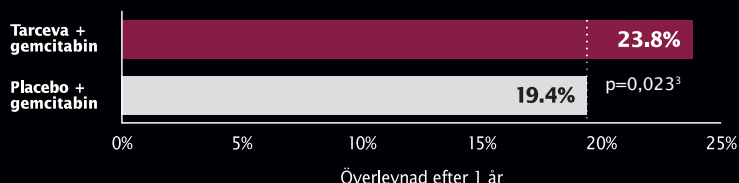
Tarceva är ett framsteg inom förstahandsbehandling av pankreascancer. Den patient som fått diagnosen avancerad pankreascancer kan leva längre med Tarceva.

Tarceva är det första läkemedlet som i kliniska studier visat en förbättrad överlevnad jämfört med enbart gemcitabin i den här patientgruppen.

Kliniska studier visade att ettårsöverlevnaden med Tarceva plus gemcitabin var 23,8 %, jämfört

med 19,4 % med placebo plus gemcitabin.^{1,2}

Förskriv Tarceva och ge patienter med diagnosen avancerad pankreascancer chansen att leva längre.



1. Tarceva® (Erlotinib) produktresumé, F. Hoffmann-La Roche Ltd. 2. Data on file, OSI Pharmaceuticals, Inc. 3. Malcolm Moore et al. JCO 25:1960-66 (2007).

Tarceva® (Erlotinib) EGFR-tyrosinkinashämmare L01XE03 (Rx, F).

Produktresumé uppdaterad 18 januari 2008. Indikationer: *Icke-småcellig lungcancer:* Tarceva är indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer som har sviktat på minst en tidigare kemoterapibehandling. När Tarceva förskrivs bör hänsyn tas till faktorer som är förknippade med förlängd överlevnad. Någon överlevnadsfördel eller andra kliniskt relevanta effekter av behandlingen har inte påvisats hos patienter med EGFR-negativa tumörer. *Pankreascancer:* Tarceva i kombination med gemcitabin är indicerat för behandling av patienter med metastaserad pankreascancer. När Tarceva förskrivs bör hänsyn tas till faktorer som är förknippade med förlängd överlevnad. Beakta risken för dehydrering vid långvariga diarréer och kräkningar. Samtidig annan medicinering och fortsatt rökning kan påverka upptaget och metabolismen av Tarceva. Patienter som plötsligt utvecklar lungsymtom såsom andnöd, hosta och feber, ska behandling med Tarceva avbrytas under diagnostisk utredning. **För förpackningar och priser samt övrig information se www.fass.se. Roche AB, Tel 08-726 12 00.**

 **Tarceva®**
erlotinib

Roche AB: 08-726 12 00. För läkare med medicinska frågor: 020-76 24 32. www.tarceva.se

Total överlevnad ökade från 30 till 31 månader i den experimentella behandlingen, medan progressionsfri överlevnad var 12 månader i båda grupperna – det vill säga den experimentella gruppen var inte sämre. Däremot minskade risken för allvarliga komplikationer påtagligt med neoadjuvant kemoterapi, i form av både minskad operationsmortalitet, färre allvarliga blödningar, lägre incidens av allvarliga infektioner och tarmfistlar. Detta ger möjlighet för utveckling till exempel genom tillägg av intraperitoneal cytostatika peroperativt eller av nya cytostatika där man kan få en tydlig responsbedömning vid neoadjuvant behandling. Nackdelarna är ökade logistikkraav och att man vid neoadjuvant behandling måste ställa diagnosen på cytologi, vilket ger en större osäkerhet.

Transplantation och cancer var nästa tema. Gunnar Tufvesson, transplantationskirurgiska sektionen, kirurgkliniken, Uppsala, inledde med en föreläsning om malignitet efter njurtransplantation. Med ökande överlevnad efter njurtransplantation, och med allt äldre patienter som genomgår transplantation, ses en ökande incidens av cancer hos transplanterade patienter – tio år efter transplantation är incidensen fem gånger högre än förväntat. Förutom förlängd graftöverlevnad och en ökande genomsnittsålder hos de transplanterade har förstås immunosuppressionen efter transplantation en stor betydelse.

Välkända immunsupprimerande preparat som steroider, cyklosporin och azathioprin har funnits länge och särskilt azathioprinbehandling har en tydlig korrelation till utvecklingen av hudcancer, som är mer än 20 gånger vanligare hos transplanterade än i normalbefolkningen. Men även för andra tumörer ses en ökad risk, till exempel lymfom tio gånger, peniscancer 18 gånger och vulva-/vaginacancer 40 gånger. Om man levt med transplanterat mer än tio år har man 25 procents risk att avlida i cancer.

Nya immunsupprimerande preparat har utvecklats, vilka verkar bli viktiga för transplanterade patienter som utvecklar malignitet. mTOR-hämmarna sirolimus och everolimus är proliferationsignalshämmare som även kanske kan ha antitumöreffekter och antiangi-

ogena effekter och därmed kan vara intressanta för sådana patienter.

I Uppsala har man startat en multidisciplinär mottagning för att kunna behandla patienterna med fokus både på malignitet och transplantation. Det finns annars en risk att ansvariga läkare orsakar onödiga fördröjningar på grund av okunskap om varandras områden. Man hoppas kunna arbeta fram riktlinjer för att bättre ta hand om denna patientgrupp.

Hans Hagberg gick vidare med att berätta om posttransplantationslymfom, en entitet i stark ökning. Bland orsakerna till sjukdomen ses immunosuppressionen med låga nivåer av CD8 och aktivering av Epstein-Barr virus (EBV), men detta förklarar inte allt. Risken för insjuknande i lymfom beror på intensiteten i immunosuppressionen, vilket i sin tur har samband med vilket organ som transplanterats, från mer än tioprocentig risk vid tarmtransplantation till cirka en procent vid njurtransplantation.

Likasa medför allogen benmärgstransplantation med obesläktad givare större risk än med besläktad givare. Den vanligaste formen är aggressivt lymfom, med en anamnes på några veckor till månader. Det finns även en mer ovanlig form med explosivt förlopp och starkt ökat antal EBV-kopior, och som oftast ses tidigt efter benmärgstransplantation. Behandling innefattar sedvanlig terapi för att döda tumörceller, med cytostatika och CD20-antikroppar som rituximab. Rituximab kan även sänka EBV-nivåer vilket i sig kan minska symtomen eftersom EBV driver sjukdomen.

Inför behandlingen är man noga med kartläggning av organfunktion, sjukdomsutbredning och EBV-status, och under behandlingen får profylax med G-CSF, trim-sulfa, aciklovir och lamivudin särskild uppmärksamhet. En spännande möjlig strategi är byte till mTOR-hämmare som immunosuppression för att försöka förhindra återfall eller nya lymfom.

Onsdagen avslutades med en helt annan aspekt av onkologens arbete – gränslandet mellan liv och död. Mats G Hansson, professor i biomedicinsk etik, Centrum för forsknings- och bioetik, Uppsala universitet, utgick från en central fråga: Hur länge? Hur länge ska vi

satsa? Hur länge har jag kvar? När ska vi byta målsättning från kuration till palliation?

Underlåtande att sätta in behandling och att avsluta redan påbörjad behandling är två olika typer av beslut med olika psykologi, men kanske inte olika moral. En hjälp när man tvekar om man ska sätta ut en behandling kan vara att ställa sig frågan: Skulle jag sätta in samma behandling i motsvarande läge? Svarar man nej har man också moralisk rätt att sätta ut behandlingen. Det finns flera etiska dimensioner, patientens vilja, förväntad nytta men även rättvis fördelning av begränsade resurser.

En engelsk psykolog, James Griffin, har sagt att livskvalitet är en blandning av flera komponenter, men i mycket olika proportioner för olika människor; att själv kunna styra sitt liv; att få njuta av livet; att få uppleva personliga relationer; att få betyda något. En snabb enkät med handuppräckning i salen visade tydligt våra olika prioriteringar! Att förstå den enskildes viktigaste prioritering är av stor betydelse för patientens behandling; för en person där personlig kontroll är viktigast är terminal sedering ingen bra behandling.

Ulla Martinsson, onkolog i Uppsala, men till stor del verksam inom palliativ vård, gick sedan igenom ett engagerande patientfall där man i det palliativa teamet känt att man inte kunnat göra sitt bästa för patienten, för att familjen inte kunde acceptera det som erbjöds. Publiken fick delta i en fri diskussion om hur man kan gå tillväga i sådana svåra situationer, där det var tydligt att all vår erfarenhet kan vara otillräcklig ibland.

En mingelbuffé avslutade första kvällen, med härlig mat, dryck och musik!

Andra dagen ägnades till stor del åt teknik. Först ut var ett symposium om positronemissionstomografi (PET) inom onkologi, modererat av Jens Sörensen från Nuklearmedicin i Uppsala. Han inledde själv med en genomgång om PET som metod. PET är världens snabbast växande bildmodalitet i medicin. I Norden är Danmark ledande med 4 500 undersökningar per miljon invånare under 2007 mot 500 i Sverige. Kombinationen med datortomografi (CT) i samma apparat har gjort PET mer kliniskt användbar.





Den vanligaste markören är fluorodeoxyglukos (FDG), som fosforyleras i cellen och sedan inte kan gå vidare i glykolysen utan ackumuleras där. På så sätt lyser vävnader med högre metabolism på bilderna, särskilt de som har en hög grad av anaerob metabolism – i cancercellen uppregleras hypoxia inducible factor (HIF) som stänger av citronsyracykeln.

En mängd andra markörer har kommit de senaste åren och fått användning vid mer specifika diagnoser eller situationer, men detta ger också utökad behov av tillgång till cyklotron för att kunna tillverka kortlivade markörer. Det finns många processer i cellen som skulle kunna utnyttjas, som apoptos, proliferation och angiogenes för att nämna några. Med PET-CT kan man inleda en behandling och utvärdera den efter någon eller några dagar i stället för efter 2–3 månader – kanske blir det i längden dyrt utan PET än med?!

Hur ska vi då applicera denna teknik i kliniken? Eva Brun från onkologiska kliniken i Lund försökte bibringa oss lite ”PET-vett” för vilka situationer PET kan vara väsentlig. Den mest belagda indikationen i dag är att använda det diagnostiskt, för att värdera tumörutbredning, för att urskilja residualtumör efter genomförd behandling och i uppföljningen för att hitta återfall och bedöma resektabilitet.

I 30 procent av PET-undersökningarna ändras det tänkta behandlingsupp-

lägget, men man måste också noggrant överväga felkällorna. Falskt positiva undersökningar ses vid infektioner och inflammationer, Warthins tumör i spottkörtlar liksom benigna thyreoideaadenom, granulomatösa processer och även i benmärg och mjälte under pågående cytostatikabehandling, som en reaktion på behandlingen. Det finns även risk för falskt negativa svar vid tumörer med låg metabolism, särskilt i kombination med liten storlek, och varierande tid för ackumulering av markören i tumörcellerna.

Vid lungcancer har en negativ PET ett högt negativt prediktivt värde och har därför stor betydelse i preoperativ staging vid icke-småcellig lungcancer. Man kan se en korrelation mellan metabolt svar vid behandling och överlevnad, men undersökningarna är ännu för dåligt standardiserade för att använda sig av detta. Vid huvud-halscancer kan man använda PET för lymfkörtelstaging, det har 5–10 procent större sensitivitet jämfört med datortomografi (CT) och ultraljud.

I Lund görs sedan ett år planering inför strålbehandling med PET-CT i fixation, och man hittar då fler lymfkörtelmetastaser vilket gör att gross tumour volume (GTV) ökar. Man hittar också fjärrmetastaser hos upp till 10 procent av patienterna. I uppföljningen av patienterna kan man se att en negativ PET tolv veckor efter genomförd strålbehandling korrelerar väl till överlevnad. Man planerar nu att genomföra en studie där

PET görs inför beslut om efterföljande halslymfkörtelutrymning.

Hodgkins sjukdom är en diagnos där PET kommit att få stor betydelse, även om man inte vet vad det är som lyser; är det de få tumörcellerna eller mikromiljön runt om? Daniel Molin från onkologiska kliniken i Uppsala gick igenom både mer och mindre etablerade indikationer för undersökning. I stadiindelningen rekommenderas nu PET allmänt.

Man kan dock notera att detta kan ge stadiemigration från de lägsta stadierna vilket medför ökad behandling till vad som tidigare bedömts som tidiga stadier – detta i motsats till den allmänna strävan som finns att minska behandlingsintensiteten för att minska risken för senbiverkningar. Som tidig utvärdering efter till exempel två cytostatikacykler har PET vunnit inträde och används nu i många studier.

Hutchins rapporterar 96 procent progressionsfri överlevnad efter två år vid negativ PET efter två cykler, mot noll procent vid positiv PET, det vill säga kvarvarande metabolism i engagerade körtlar. Det finns dock ännu inga rapporter om ökad total överlevnad. Utvärderande PET efter avslutad behandling rekommenderas också men skulle kanske kunna uteslutas om PET i tidig behandlingsutvärdering visar komplett remission.

Per Byström från Radiumhemmet och Läkemedelsverket i Stockholm presenterade slutligen en studie där man använt PET för tidig behandlingsutvärdering efter kemoterapi av kolorektal cancer. I studien Nordic VI randomiserades patienterna mellan irinotekan kombinerat med FLV (5-fluorouracil-leukovorin) givet antingen enligt nordisk eller europeisk modell. 51 av dessa patienter ingick i en delstudie där man gjorde PET-CT efter en månads behandling, det vill säga två behandlingscykler. 65 procent av patienterna var män och 48 av 51 hade levermetastasering.

PET-bedömningen gjordes dels visuellt och dels med SUV-mätning (standardized uptake value) i området med högst upptag. Man kunde se en god korrelation mellan metabol respons på PET och objektiv respons på CT men inget signifikant samband mellan PET-svar och tid till progression eller total överlevnad. Denna studie visar tydligt hur viktigt det är att denna och andra nya tekniker utvärderas på ett noggrant sätt.

På plats i Uppsala var förstas alla intresserade av att höra hur arbetet med Skandionkliniken och den nya protonanläggningen framskrider. Leif Lyttkens, direktör i kommunalförbundet för avancerad strålbehandling, gav en uppdatering på området. Av 23 000 patienter som årligen strålbehandlas i Sverige har man bedömt att protonbehandling skulle vara värt merkostnaden för cirka tolv procent, det vill säga 2 200–2 500 patienter per år. I dag finns ungefär 25 protonanläggningar i världen, men de flesta är kärnfysikanläggningar där man lånar ut tid för behandlingar, som den nuvarande anläggningen i Uppsala.

Kommunalförbundet för avancerad strålbehandling konstituerades 2006 och baserar sig på ett medicinskt råd, ett tjänstemannaråd och ett fastighetsråd. Man kunde se två nyckelfrågor för att lyckas med att bygga upp en gemensam anläggning för enbart medicinskt bruk. Den ena är "distribuerad kompetens", alltså att diagnostik, behandlingsplanering och uppföljning sker på varje enskild klinik, och att enbart själva be-

handlingen sker på Skandionkliniken.

Gemensamma telemedicinska ronder har redan startats för protonpatienter och planen är att alla patienter ska diskuteras på sådan rond, med genomgång av underlag, dosplanering och så vidare. Detta kräver gemensamma vårdprogram och upphandling av IT-system.

Den andra nyckelfrågan är taxesystemet. Man har beslutat att 50 procent ska vara ett abonnemang, baserat på befolkningsunderlag och ett centralt anslag i landstingets budget, medan 50 procent ska vara en avgift per behandlingsfraktion.

Anläggningen planeras stå klar våren 2012 och den första patienten behandlas i slutet av 2012. Finansieringen är klar men upphandlingen av utrustning har fått göras om, eftersom den förväntade leverantören inte visade sig kunna uppfylla kravspecifikationen. Utvärdering av nya offerter är dock halvvägs och förhoppningsvis är ett avtal snart på plats. Sammanfattningsvis går planeringen framåt i stort sett som förväntat.

STATE OF THE ART

Bröstcancer, 22-23 oktober 2009
Aros Kongresscenter, Västerås



SweBCG
SWEDISH BREAST CANCER GROUP

Svenska Bröstcancergruppen – SweBCG - och Uppsala-Örebroregionens Bröstcancerarbetsgrupp ser fram mot att möta er alla på Aros Kongresscenter i Västerås för det fjärde State of the Art mötet om bröstcancer. Vi kan erbjuda ett högtintressant program med nationella och internationella föreläsare av hög klass. Vi får en uppdatering på vad som är bästa tillgängliga behandling idag och också en jämförelse av hur vår cancervård står sig

internationellt. Programmet omfattar även modern diagnostik, biverkningar av behandling, livskvalitet och palliation. För preliminärt program och anmälan besök vår hemsida: www.sotabrost.nu

OBS! 15 juni är sista datum för låg avgift!

För organisationskommittén

Leif Bergkvist

Johan Ahlgren



Nationella nätverket för sjuksköterskor i bröstcancervård inbjuder till en utbildningseftermiddag onsdagen den 21 oktober i samband med SOTA 2009 i Västerås.

www.sotabrost.nu



Årets Elis Berven-föreläsare introduce-

rades av Erik Blomquist från onkologiska kliniken i Uppsala med en kort presentation av Elis Berven själv. Professor Michael Goitein från Harvard Medical School i Boston höll en föreläsning om utmaningar och möjligheter med partikelstrålning, nästan helt befriad från power point-bilder! Han slog fast att den stora fördelen med protonbestrålning är dess dosdistribution, med lägre dos före target än vad fotoner ger och ingen dos efter target. Vid bestrålning med flera fält minskar volymerna som erhåller både medellåga och låga doser – en otvetydig fördel. Detta ger protonerna en klar fördel jämfört med fotoner, hur stor är dock inte visat. Det finns fortfarande ett stort utvecklingsbehov, till exempel finns det endast ett center som ger IMRT-behandling.

Strålbehandling med tunga joner är radiobiologiskt annorlunda med hög andel dubbelsträngsbrott på grund av att hög mängd energi deponeras i vävnaden, jämfört med fotoner och protoner, som framförallt ger enkelsträngsbrott. Tung-

joner ger en högre radiobiologisk effekt och är oberoende av om vävnaden är väl syresatt eller inte, vilket förbättrar den terapeutiska ration, alltså effekt på tumörvävnad jämfört med normalvävnad.

Däremot försämras den terapeutiska ration av att man inte ser någon reparation och att denna strålning är oberoende av cellcykelfas, medan normalvävnaden vid andra strålslag skyddas av att många celler är vilande. Eftersom många tumörer växer i eller i omedelbar anslutning till normalvävnad ger detta svårigheter att öka dosnivåerna. Neutronanläggningarna i USA har i stor utsträckning stängts då man inte kliniskt har kunnat visa en förbättrad terapeutisk ratio.

För koljoner finns två center, varav ett i Darmstadt. De har visat intressanta men ännu inte helt övertygande resultat, framför allt för chordom och chondrosarkom.

För alla dessa strålkvaliteter gäller att det är mycket dyra anläggningar och att de när de byggs måste gå runt ekonomiskt, vilket ger helt andra överväganden än de rent medicinska. Professor Goitein argumenterade starkt för klinis-

ka studier, men hade samtidigt själv svårt att acceptera randomisering mellan foton- och protonstrålning, då han inte skulle kunna säga till patienten att det skulle vara två potentiellt likvärdiga behandlingar, på grund av den överlägsna dosdistributionen hos protoner. Den enda rimliga randomiseringen, enligt professor Goitein, skulle vara mellan protoner och tunga joner.

Efter lunch följde ett intressant symposium

om modern radioterapi, modererat av Stefan Johnsson, radiofysiker från Kalmar och Anders Montelius, radiofysiker från Uppsala. Magnetresonanstomografi (MR) för strålbehandling är en utveckling som presenterades av Mikael Karlsson, radiofysiker från Umeå. Där har man nu en dedicerad MR-apparat på strålbehandlingsavdelningen, pågående projekt för targetritning på MR-underlag, dosplanering och positionering med MR och ett arbete med att få effektiva arbetsflöden.

MR medför nya möjligheter men också svårigheter, till exempel ryms inte all-



Campto vid avancerad kolorektalcancer.

- Effektivt
- Hanterbara och icke kumulativa biverkningar
- Enbart Campto är rekommenderat tillsammans med bevacizumab i första linjens behandling och cetuximab i andra linjens behandling av metastaserande kolorektalcancer.

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

Referenser: Tournigand et al. J Clin Oncol. 2004; 22:229-237. Köhne CH et al. J Clin Oncol 2005; 23 (22):4856-65. Hurwitz H et al. N Engl J Med 2004; 350:2335-42. Hedrick EE et al. J Clin Oncol 2004; 22:145-3517. Cunningham D et al. N Engl J Med 2004; 351(4):337-345.

Användning av Campto bör endast ske vid enheter som är specialiserade på administrering av cytostatika och läkemedlet bör endast administreras under överinseende av läkare med specialistkompetens inom onkologi.



tid fixationerna i MR-spolen och MR kan ge en geometrisk distorsion i bilden, som man måste ta hänsyn till. För att kunna dosplanera strålmål på MR-underlag krävs densitetsmatris, eftersom MR-bilden inte ger någon densitetsinformation. Mjukvävnader syns bättre på MR, och tandlagningar ger mindre artefakter men ben och lunga syns sämre.

När det gäller verifiering av patientens position vid strålbehandling ses en ökande komplexitet, från palliationer, där man lägger upp patienten med laserlinjer, till mjukdelstumörer som rör sig i förhållande till ytterkonturer och benstrukturer. Där kan tredimensionell matchning krävas, och utveckling pågår av MR med ultrasnabba sekvenser som kan användas för detta. Det är dock väsentligt att man för en viss patient använder samma bildmodalitet för planering och verifikation, eftersom man annars riskerar registreringsfel mellan de två typerna av undersökningar.

Strålbehandling av rörliga strålmål är ett problem som länge intresserat Ingemar Lax, sjukhusfysiker i Stockholm. Eftersom både strålmålets och riskorganens position varierar med tiden, mellan två fraktioner, men också under en enskild fraktion, har den traditionella lösningen varit att lägga på marginal till strålmålet, och under strålbehandlingen ha en geometrisk verifikation för att säkerställa att önskat område får fulldos. För att kunna minska marginalerna, och därigenom onödig friskvävnadsbestrålning, måste flera faktorer analyseras.

Planeringsunderlag med CT kan göras med snabb skanning, där man får en anatomiskt riktig bild av tumörens utseende, eller med långsam skanning, där man får en bättre uppfattning av tumörens ändlägen i rörelserna men en disorderad bild av dess form. Med andningssynkron bildtagning (gating) kan man minska problemet med förflyttningar under andningsfasen. Även dosberäkning, "set up" och rörelser under behandling är faktorer som

är i högsta grad relevanta vid bestrålning av tumörer i till exempel prostata, lunga, lever, njurar med flera parenkymatösa tumörer.

Särskilt vid hög stråldos till liten volym blir rörelser betydelsefulla, och modern verifikation av behandlingsläge med CT i behandlingsposition kan bli av betydelse för att kunna ge en säker behandling. Man har visat ungefär 90 procent lokal kontroll vid hypofraktionerad, stereotaktisk strålbehandling mot lokaliserade lungtumörer. För detta kan man använda den stereotaktiska kroppsskramen, som minskar andningsrörelserna och samtidigt ger ett koordinatsystem för positionering.

Redogörelsen för den tekniska utvecklingen avslutades av Marika Enmark, onkologiska kliniken i Lund, som berättade om intensitetsmodulerad rotationsbehandling (intensity modulated arc therapy, IMAT). IMAT är en utveckling av intensitetsmodulerad radioterapi

GENOM- BROT!

**5-ÅRSDATA VISAR:
KOMBINATIONSBEHANDLING
MED TEMODAL® GER 5 GÅNGER
HÖGRE CHANS TILL
ÖVERLEVNAD**



Nu finns nya data* som visar att Temodal +
radioterapi ger 9,8% överlevnad efter 5 år,
jämfört med 1,9% med enbart RT.
Läs mer på www.temodal.se

*Mirimanoff PCNSM4 2008

Schering-Plough

Box 6185, 102 33 Stockholm
Tel 08-522 21 500
www.schering-plough.se

Temodal® (temozolomid). Cytotoxiskt alkyliserande medel. Temodal är godkänt vid nydiagnosticerad glioblastoma multiforme i kombination med strålbehandling och därefter som monoterapi; samt vid maligna gliom, såsom glioblastoma multiforme eller anaplastiskt astrocytom som uppvisar recidiv eller progress efter standardbehandling. Doseringsavsnittet för Temodal är mycket omfattande varför vi hänvisar till fass.se.

Förpackningar: Receptbelagt. Hårda kapslar: 20 mg: 5 st 939.50 kr. 20 st 3617 kr. 100 mg: 5 st, 4382 kr. 20 st, 17 167 kr. 140 mg: 5 st 6080.50 kr. 20 st 23827 kr. 180 mg: 5 st 7 637 kr. 20 st 30 047 kr. 250 mg: 5 st, 10 479.50 kr.

Temodal®
temozolomid
kapslar



(IMRT) som ges med dynamisk mikrobildskollimator (MLC) och med gantry-rotation. Den görs antingen baserad på linjäraccelerator med ett eller flera roterande gantry och statisk brits, eller CT-baserad, så kallad tomoterapi, med roterande gantry och rörlig brits där patienten förs igenom en "stråls spiral".

Den första tomoterapiapparaten i Norden är nu under installation i Lund. Båda systemen kräver lång dosplane-

(GCB), där patienter med ABC tenderar att vara äldre, ha högre stadium och sämre performance status. Båda subgrupperna verkar dock ha nytta av tillägg av rituximab till standard kemoterapi med regimen CHOP, men ABC har signifikant sämre överlevnad, med 60 procent femårs total överlevnad jämfört med 80 procent för GCB.

I tidskriften Blood presenterades 2003 den så kallade "Hans klassifier", en

ledde till en randomiserad studie, SPCG4, där patienter under 75 år med tidiga tumörer (T1b-T2N0M0) randomiserades mellan expektans och radikal prostatektomi. Efter tolv år ses ännu ingen signifikant skillnad i prostatacancerspecifik död och inte heller i frekvens av metastasutveckling.

Incidenskurvorna för prostatacancer visar en tydlig ökning i början av 90-talet, när testning av prostataspecifikt antigen (PSA) startade. I Sverige ses nu cirka 20 procents kumulativ sannolikhet för prostatacancerdiagnos vid 80 års ålder. Mortaliteten har däremot legat helt oförändrad de senaste 20 åren. Två stora randomiserade studier av PSA-screening publiceras nu.

I den europeiska ERSPEC-studien ser man efter sju år att screeninggruppen har gränssignifikant lägre dödlighet än kontrollgruppen. I den amerikanska PLCO-studien ses ingen skillnad efter tio år mellan de två grupperna, med en relativ risk på 1,13 för död i screeninggruppen. Ska man då testa för PSA? Det är inte självklart, och det ska föregås av informerat samtycke och följas av en noggrann rådgivning vid positivt test. Fortsatta studier för att skilja letal prostatacancer från icke letal sådan är helt nödvändiga!

Så avslutades torsdagen på slottet, med en god middag i Rikssalen, förtrollande underhållning och ett härligt storband att svänga sina lurviga till!

På fredagen kom vi så fram till en av årets viktigaste frågor – hur ska onkologin klara cancer epidemin? Den nya cancerstrategin har presenterats och belystes ur olika synvinklar.

Mats Lambe på Regionalt onkologiskt centrum, ROC, Uppsala/Örebro inledde med att gå igenom prognosen för den framtida cancerbördan. Enligt alla prognoser ökar cancerincidensen drastiskt. Till stor del beror detta på den ändrade befolkningsstrukturen i Sverige, med en allt rakare befolkningspyramid och alltså successivt en allt större andel allt äldre medborgare.

Riskfaktorer som fetma, fysisk inaktivitet och tobaksrökning, intensitet i diagnostik och screening och precision i diagnostiken är andra faktorer som driver incidensen. Antalet nya cancerfall per år hos män ökar från 19 000 år 1982

"Enligt alla prognoser ökar cancerincidensen drastiskt. Till stor del beror detta på den ändrade befolkningsstrukturen i Sverige."

ringstid. Om IMRT kan kräva planering av upp till 150 fält, kan den linac-baserade IMAT kräva planering av 4 000 segment och tomoterapi av 15 000 segment! IMAT ger lägre maxdoser till riskorgan men samtidigt en större lågdosvolym än IMRT.

Tomoterapi ger möjlighet att ge helkroppsbestrålning utan skarvar och med lägre doser till riskorgan. Samma fördel ses vid kraniospinal strålbehandling, där skarvproblematiken försvinner och därmed risk för både över- och underdosering. Man har också möjlighet att behandla multipla strålsmål utan ompositionering av patienten. Sammanfattningsvis ger IMAT en hög moduleringsgrad och hög konformitet, men med tidskrävande optimering, lång behandlingstid och mycket kvalitetssäkringsarbete och servicetid på apparaten.

Så introducerades årets Jan Waldenströmföreläsare av Gunilla Enblad. Från Würzburg hade Andreas Rosenwald inbjudits för att tala om molekylär lymfomdiagnostik. I dag inkluderar klassificering av lymfom alltmer immunhistokemiska och genetiska analyser, och de olika subtyperna förefaller ha olika prognos och olika behandlingsbehov – med olika resultat.

Diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) kan delas upp i activated-like type B-cell lymphoma (ABC) och germinalcenter like type B-cell lymphoma

algoritm som på basen av CD 10-uttryck, samt BCL-6 och MUM-1 delade upp patienterna i GCB och non-GCB. Man har dock inte på något entydigt sätt kunnat korrelera detta till överlevnad. Vid Burkittlymfom har man däremot kunnat ta fram en distinkt profil som är diagnostisk: CD 20-positiv, CD 10-positiv, BCL-6-positiv, BCL-2-negativ, mer än 95 procent Ki67 och c-myc-translokation. En gråzon finns mot DLBCL, som i mindre än 10 procent kan ha en c-myc-translokation.

Bland follikulära lymfom kan man särskilja BCL-2-negativt pediatrikt follikulärt lymfom, som i 50 procent av fallen är grad III och har sämre prognos. BCL-2-positivitet i lymfkörtlar med morfologiskt reaktivt utseende talar i stället för "in situ" follikulärt lymfom, som har oklar signifikans. Nyligen har en ny markör för mantelcellslymfom presenterats, SOX 11, som bekräftats i flera material och som kan göras immunhistokemiskt.

Är ökningen av prostatacancerincidensen en pseudoepidemi? Hans-Olov Adami argumenterade i årets Acta Oncologica-föreläsning för att dagens siffror innefattar en överdiagnostik. I Örebrokohorten som rekryterades 1977–84 sågs mycket låg prostataspecifik cancerdödlighet bland 223 icke behandlade patienter med tidig prostatacancer. Detta

Resultaten från ATAC-studien*
har analyserats vid 100 månaders
medianuppföljning och visar

Fortsatt goda nyheter

Arimidex är statistiskt signifikant bättre än tamoxifen
vad gäller:

- minskad risk för alla typer av återfall med **24%**
(absoluta tal 4,8 % HR 0.76 (0,67–0,87), $p=0.0001$)
- ökad sjukdomsfri överlevnad med **15%**
(absoluta tal 4,1% HR 0.85 (CI 0,76–0,94), $p=0.003$)
- minskad risk för kontralateral bröstcancer med **40%**
(absoluta tal 1,7% HR 0.60 (0,42–0,85), $p=0.004$)
- minskad risk för fjärrmetastaser **16%**
(absoluta tal 2,4% HR 0.84 (0,72–0,97), $p=0.022$)

Vinsterna med Arimidex kvarstår och ökar även efter
lång tids uppföljning. Det läkemedelsval du gör från
start har betydelse de kommande nio åren.



Arimidex® R_x (F) (anastrozol) SPC 2007-10-11. Aromatashämmare. Tablett 1 mg.
Indikation: Bröstcancer. Adjuvant behandling av östrogenreceptorpositiv bröstcancer
hos postmenopausala kvinnor. Behandling av hormonberoende avancerad bröstcancer
hos postmenopausala kvinnor. Anastrozol rekommenderas inte till patienter med
östrogenreceptornegativa tumörer. **För information om kontraindikationer, försiktig-
het, biverkningar, pris och dosering se www.fass.se**

*Referens: ATAC Trialists' Group, Published Online December 15, 2007
DOI:10.1016/S1470-2045(07)70385-6

AstraZeneca Sverige AB • Terapiområde onkologi • 151 85 Södertälje
Telefon 08-553 260 00 • www.cancer.nu



till cirka 50 000 år 2030, och hos kvinnor från 18 000 till 50 000.

Cancerprevalensen, det vill säga alla som lever med sjukdom, ökar ännu mer, på grund av ökande incidens, åldrande befolkning och ökade behandlingsmöjligheter, som ger ökad överlevnad både i cancer och i andra sjukdomar. Detta innebär att prevalensen bedömes öka 2,5–3 gånger under samma tidsintervall.

Men i dag okända faktorer kan påverka hur utfallet verkligen blir. Kända exempel är nedgången i tobaksrökning som givit en kontinuerlig minskning av lungcancerincidensen de senaste 20 åren, och den dramatiska nedgången i hormonbehandling av klimakteriella symtom 2002 i USA (till följd av publicerade studier) där man redan 2003 kunde se ett fall i bröstcancerincidensen bland postmenopausala kvinnor.

Hur som helst kommer det ökande antalet patienter att bli en stor utmaning, med allt fler äldre, multisjuka patienter som kommer att kräva ett anpassat omhändertagande.

Torben Palshof, Århus universitetshospital, berättade därefter hur man gjort i Danmark – ”den danske kræftplan”. Under 2000-talet har två cancerplaner tagits fram, med målet att utredning och behandling ska ske i rimlig tid och med högsta internationella standard. Man har arbetat fram ”pakkeforløb”, det vill säga flöden för att beskriva och definiera tid från symtom till behandling, och minimera fördröjningar orsakade av både patienten, doktorn och systemet.

Man har också för de olika patientgrupperna definierat en maximal tid från misstanke om cancer fram till att denna misstanke kan bekräftas eller avfärdas. Detta har förstås krävt en kraftsamling hos alla, från Sundhedsstyrelsen till professionens grupper och patientföreningar. Under ett års tid har 32 pakkeforløb (tillgängliga på Sundhedsstyrelsens hemsida) skrivits för olika diagnoser!

Man har också satsat på en klinisk infrastruktur, med en nationell biobank och kliniska forskningsenheter. 24 diagnosgrupper har bildats ur de tidigare ”kliniske kræftgrupperne” med uppgift att skriva kliniska vårdprogram och ansvar för databaser, uppföljning och forskning och utbildning.

Har då detta haft effekt? Ja, antalet lungcancerpatienter som är utredda inom fyra veckor har ökat från 65 till 85 procent, och behandlingsstart inom sex veckor från 30 procent till mer än 50 procent. Ansträngningarna fortsätter och man önskar starkt ett nordiskt samarbete.

Så till den svenska cancerstrategin.

Bengt Westermark, professor i tumörbiologi, Uppsala universitet, som varit en av de förordnade experterna i utredningen, presenterade översiktligt bakgrund, perspektiv och föreslagna förändringar. Prevalensprognoserna visar tydligt på behovet av en samlad strategi, som har både bredd och långsiktighet. Målen har varit att minska insjuknandet, öka kvaliteten i omhändertagandet och öka överlevnaden. Detta kräver ett medborgarperspektiv, med avseende på riskfaktorer och prevention.

Exempel på åtgärder kan vara insatser mot rökning och solande, nationella screeningprogram och utbildning av allmänläkare i naevusdiagnostik. I patientperspektivet ses problemen i vården och här föreslås förbättrad information, satsningar på minskade väntetider och stärkt uppföljning. Man planerar försöksverksamhet i vissa regioner med att utforma patientfokuserade vårdkedjor, vilket skulle starta 2010.

Man föreslår också en nationell samordning för introduktion och uppföljning av nya läkemedel och teknologier. Man måste också satsa på kompetensförsörjningen och att regionala cancercenter ska bildas. Man föreslår statliga forskningsresurser till klinisk forskning och utveckling av kvalitetsregister för förbättrad uppföljning. För att cancerstrategin ska kunna realiseras krävs överenskommelser mellan staten och landstingen som huvudmän. Man beräknar kostnaderna till 300 miljoner de första åren.

Socialstyrelsen har en väsentlig roll i

att driva på utvecklingen i cancer vården. Enligt generaldirektör Lars-Erik Holm görs redan i dag stora insatser vad gäller kunskap, normer och vissa myndighets

uppgifter. Tillsynen är en uppgift som man vill utveckla till en mer proaktiv strategi och ett mer utvecklat samarbete med Arbetsmiljöverket. Den viktigaste frågan är väntetider – något som är oacceptabelt i cancer vården, men samtidigt en fråga som Socialstyrelsen inte direkt kan påverka utan sjuk vården själv måste arbeta med. Socialstyrelsen kan och vill vara ett organ för oberoende utvärdering och uppföljning.

Kerstin Sjöberg från Sveriges kommuner och landsting, SKL, betonade vikten av samordning och samarbete – olika väntetider i olika regioner kan inte vara rimligt. Minskade ledtider kräver ändrade arbetssätt och SKL är starkt engagerad i att kunna stödja sina medlemmar. Långa väntetider är dyrt för alla!

Ska regionala cancercenter (RCC) ersätta de regionala onkologiska center (ROC) som finns i dag? Hans Starkhammar, Onkologiskt centrum, Linköping, såg snarare ROC som en kärna i kommande RCC, med en etablerad struktur för utveckling av vårdprogram, register, stöd till forskning och utveckling. En viktig uppgift blir samordning av verksamheter kring nationella riktlinjer.

Roger Henriksson från onkologiska kliniken,

Umeå, avslutade symposiet med det viktigaste perspektivet: Blir cancer vården bättre för patienterna? Patientfokus är bra i strategin, med införande av fast kontaktperson och individuella vårdplaner men varför kräver man inte en samordnad struktur för införande av nya läkemedel i stället för att bara önska det? I stället för försöksverksamhet och oklart tidsperspektiv borde vi göra som Danmark, satsa på bred front!

Öppna jämförelser mellan olika center är viktiga men provocerande. Socialstyrelsens nya tydlighet är lovande – men allt detta kommer att kräva resurser, inte bara omfördelning, för att cancerstrategin ska kunna omsättas i en förbättrad verklighet för våra patienter.

Efter denna uppfordrande avslutning var det dags att vända hemåt till verkligheten, förhoppningsvis lite klokare än före årets utmärkta Onkologidagar!

SARA KINHULT, VETENSKAPLIG SEKRETERARE SOF, ONKOLOGISKA KLINIKEN, UNIVERSITETSSJUKHUSET LUND, SARA.KINHULT@MED.LU.SE





Djurmodeller ökar överlevnaden för barn med NEUROBLASTOM

Djurmodeller är oundgängliga för att utveckla nya behandlingsformer för cancer. För barn med neuroblastom är exempelvis djurstudier en viktig länk för att öka överlevnaden, skriver **Dieter Fuchs, Ph.D.**, institutionen för medicinsk cellbiologi vid Uppsala universitet. Målet på sikt är att studier på djurmodeller leder till en skräddarsydd terapi för barn med neuroblastom.

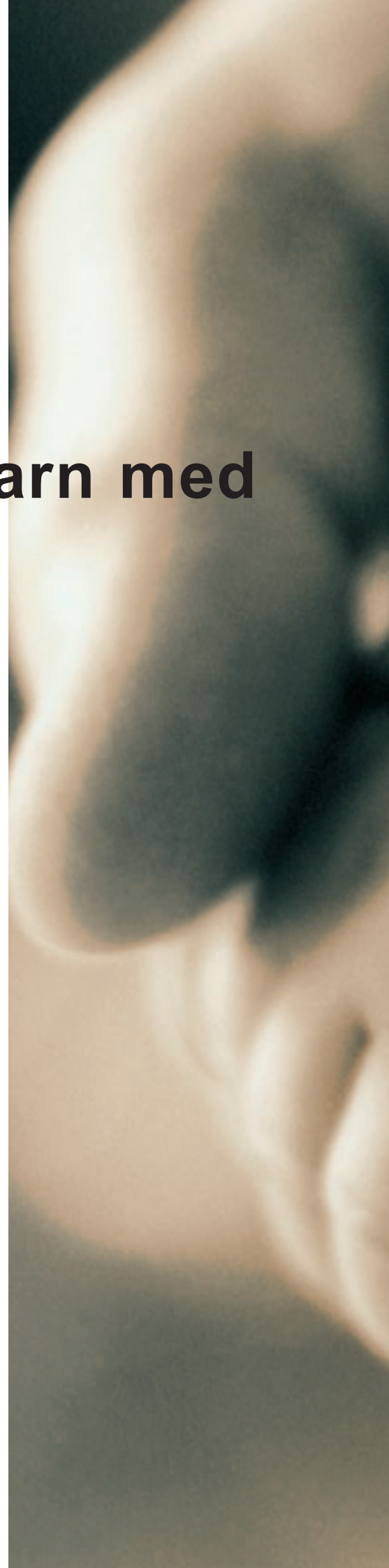
Neuroblastom är den mest frekventa solida barntumören som återfinns utanför huvudet. I Sverige drabbas cirka en av 100 000 barn under 15 år av neuroblastom¹. Primärtumören är oftast lokaliserad i abdomen där den för det mesta utgår från binjuren. Neuroblastom kommer från det sympatiska nervsystemet och är en mycket heterogen tumörform. Ibland kan tumören gå i regress utan att den behandlas medan den i andra fall kan växa snabbt och sprida sig till andra organ. Faktorer som påverkar prognosen är ålder (bättre prognos för barn under 18 månader), stadium före behandling, status för MYCN-genen, status för kromosomerna 1p och 11q, histologi och DNA-index².

Eftersom neuroblastom är en heterogen tumörform klassificeras patienterna i olika subgrupper beroende på tumörens läge, spridning och riskfaktorer (till exempel MYCN-status)³. Utmaningen ligger i att hitta den optimala behandlingen för varje grupp, i synnerhet med tan-

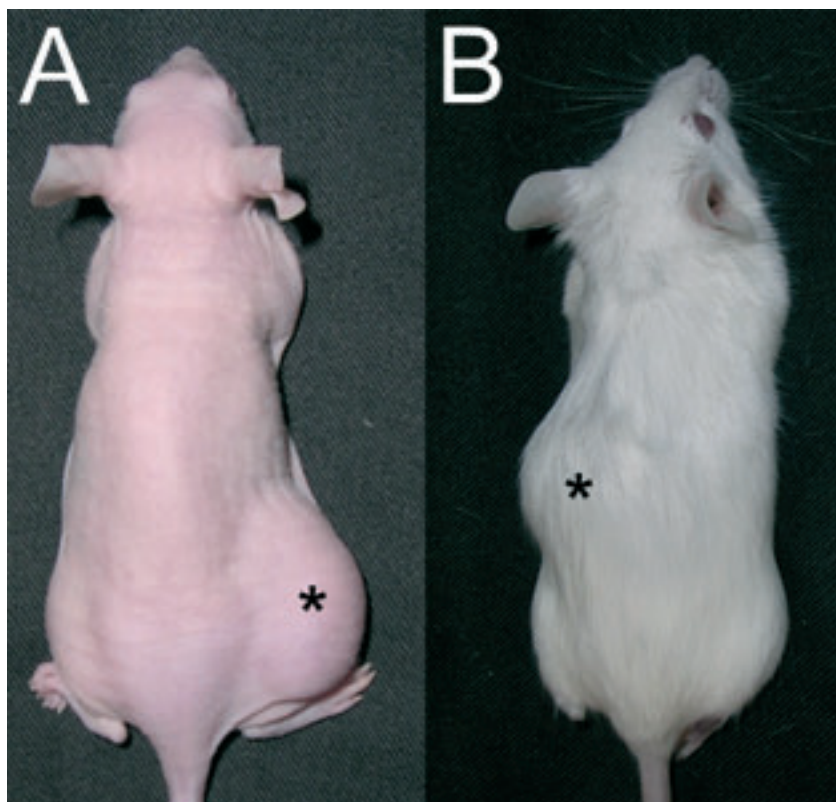
ke på att den relativt låga incidensen av neuroblastom begränsar antalet möjliga kliniska studier som kan bedrivas samtidigt.

Under tidigt 60-tal var femårsöverlevnaden hos barn med neuroblastom mindre än 20 procent. I dag baseras behandling av neuroblastom på kirurgi, strålning och kemoterapi eller en kombination av dessa tre, vilket ökat överlevnaden till mer än 60 procent under 2005¹. Trots dessa framsteg svarar neuroblastom för över nio procent av alla dödsfall inom barncancer, samtidigt som den relativa incidensen är mindre än sex procent¹. Detta beror mest på den fortfarande dåliga prognosen för barn med aggressiv neuroblastom och tumörer som har blivit resistenta mot behandlingen.

Omfattande in vitro-analyser ökar antalet potentiella läkemedel och kombinationer av läkemedel mot cancer⁴. Huruvida de är av kliniskt värde måste dock fastställas i komplexa modellsystem. Eftersom en tumör inte bara består







Figur 1. Subkutant växande neuroblastom är enkelt att observera i t.ex. nakna möss (NMRI-nu/nu) (a). Ortotop växande neuroblastom i SCID-möss efterliknar kliniska neuroblastom med avseende på tumörens läge (b). * indikerar tumörens plats.

”Eftersom tumören växer subkutant kan tumörvolymen observeras dagligen under en lång försöksperiod.”

av tumörceller bör sådana system inkludera bland annat samspel mellan tumörceller, friska celler och nybildning av kärl i tumören – en komplexitet som enbart uppnås i djurmodeller.

FÖRDEL MED DJURMODELL

Xenotransplantation av tumörceller till möss tillåter tajmning av tumörtillväxt, det vill säga tumörerna uppkommer vid ungefär samma tidpunkt och växer med ungefär samma hastighet. Detta gör det möjligt att utföra stora studier inom en begränsad tidsram. Utöver tajmning av tumörtillväxt har xenotransplantation av cellinjer fördelen att nya behandlingsformer kan testas på tumörceller med en definierad genetisk förändring (till exempel MYCN-amplifiering) vilket på sikt kan resultera i skraddarsydd be-

handling av olika subgrupper av neuroblastom.

Injicering av tumörceller under huden hos immunodeficienta möss är en snabb, pålitlig och relativt enkel metod för att undersöka tumörtillväxt och behandlingseffekter in vivo⁵ (figur 1a). Eftersom tumören växer subkutant kan tumörvolymen observeras dagligen under en lång försöksperiod. Detta tillåter utvärdering av behandlingar som efterliknar kliniska prövningar utan användning av komplexa avbildningsmetoder.

För att kunna jämföra subkutana tumörstudier som utförts av olika laboratorier introducerades Pediatric Preclinical Testing Program (PPTP)⁶. Detta program går ut på att utvärdera potenta läkemedel mot en panel av barntumörer, inklusive neuroblastom, in vivo för att

selektera fram de mest lovande substanserna för kliniska prövningar. PPTP tar hänsyn till tumörens startvolym (det vill säga tumörvolym före behandling) och till tumörvolym under behandlingens gång (i stället för att enbart jämföra slutvolym av behandlade tumörer och kontroller).

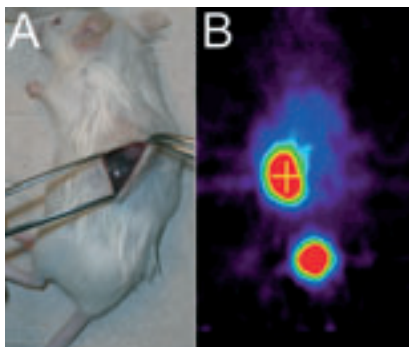
Varje mätning av tumören uttrycks i procentuell ändring i förhållande till tumörvolym vid start av behandlingen, vilket sedan översätts till kliniska termer (som complete response, stable disease, progressive disease). Den subkutana djurmodellen är bäst lämpad för användning inom PPTP eftersom den är etablerad hos många laboratorier. Många cellinjer och läkemedel kan testas samtidigt och läkemedlets effekt kan utvärderas dagligen. Den subkutana modellen utvecklar oftast inga metastaser vilket underlättar uppskattning av den totala tumörbördan hos djuren.

Även om den subkutana modellen är ett värdefullt in vivo-system, speglar denna icke-metastaserande modell inte den kliniska bilden av aggressiv neuroblastom. Dessutom är subkutant växande tumörer inte representativa för primärtumörens placering hos barn med neuroblastom, vilket gör det svårt att extrapolera in vivo-resultat till kliniken.

I en ortotop modell injiceras tumörceller på det ställe där tumören oftast växer hos patienter. Resultatet är en mer realistisk modell där tumörceller interagerar med celler från frisk vävnad. Att spruta humana neuroblastomceller i binjuren hos immunodeficienta möss visade sig resultera i en modell som speglar klinisk neuroblastom med avseende på tumörens läge, tillväxt och spridning⁷ (figur 1b). Det sistnämnda är av stor relevans eftersom metastaserande neuroblastom är svårt att bota².

Till skillnad mot i en subkutant växande tumör är kontinuerlig utvärdering av tumörtillväxt, tumörspridning och behandlingens effekt hos levande djur i en ortotop modell en utmaning. Ett kirurgiskt ingrepp ger information om tumörens storlek men kräver behandlingsuppehåll för att inte påverka sårhelningen (figur 2a).

Transfektering av tumörceller med fluorescerande proteiner tillåter spårning av metastaser hos levande djur. Metoden är pålitlig för in vivo-studier men kan



Figur 2. Tumörvolym av ortotop växande neuroblastom kan bland annat mätas genom ett kirurgiskt ingrepp (a) eller med hjälp av PET (positron emission tomografi) (b). Höga nivåer av isotopen ^{68}Ga -octreotid samlas i ortotop neuroblastom (gult kors). "Wash-out" av ^{68}Ga till urinblåsan indikerar att njurfunktionen inte påverkas av ortotop neuroblastom (koronalsnitt).

inte användas hos patienter och saknar således direkt klinisk anknytning. PET (positron emission tomografi) (figur 2b), datortomografi, MRI (magnetic resonance imaging) och ultraljud (figur 3) är däremot metoder som används hos patienter och som även kan appliceras på djurmodeller.

BEHANDLING AV NEUROBLASTOM

Angiogenes är essentiell för tillväxt av vävnader och har stor betydelse för expansionen av solida tumörer. De nybildade blodkärlen i tumörer skiljer sig dock från kärl i frisk vävnad, vilket gör tumörkärl till ett attraktivt mål för cancerbehandling⁸.

"Den subkutana modellen utvecklar oftast inga metastaser vilket underlättar uppskattning av den totala tumörbördan hos djuren."

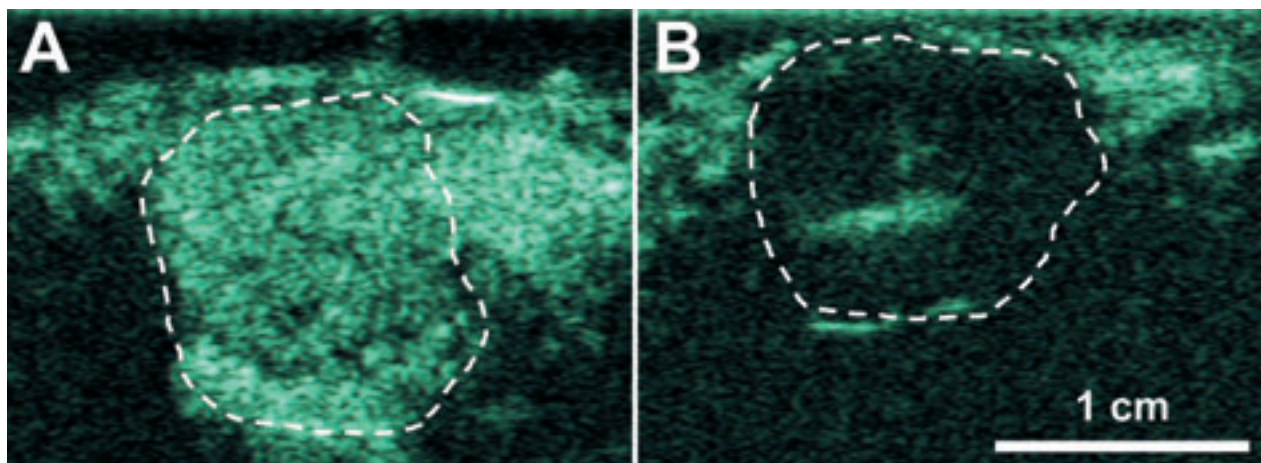
I dag har olika läkemedel utvecklats som riktar sig specifikt mot angiogenes. I en stor djurstudie har det visats att inhibering av en enda tillväxtfaktor för angiogenes, nämligen VEGF (vascular endothelial growth factor), är tillräcklig för att bromsa tillväxt av neuroblastom i möss⁵. I dag används inhibering av VEGF i kliniken tillsammans med standard kemoterapi för att behandla olika cancerformer hos vuxna. Huruvida denna lovande behandling ökar överlevnaden hos barn med cancer undersöks i kliniska fas I-studier.

Kemoterapi administreras vanligtvis som maximal tolererbar dos och syftar till att uppnå maximalt dödande av cancerceller per dos. Denna maximala dosering följs dock ofta av olika akuta biverkningar som benmärgstoxicitet, illamående, nedsatt leverfunktion, allergiska reaktioner, diarré och feber. Dessutom visar studier som följer upp patienter som överlevt barncancer, att dessa barn har en högre risk för terapiorelaterade sena biverkningar som hjärt- och njursvikt, sterilitet, kognitiv dysfunktion och ökad risk att drabbas av andra cancerformer⁹.

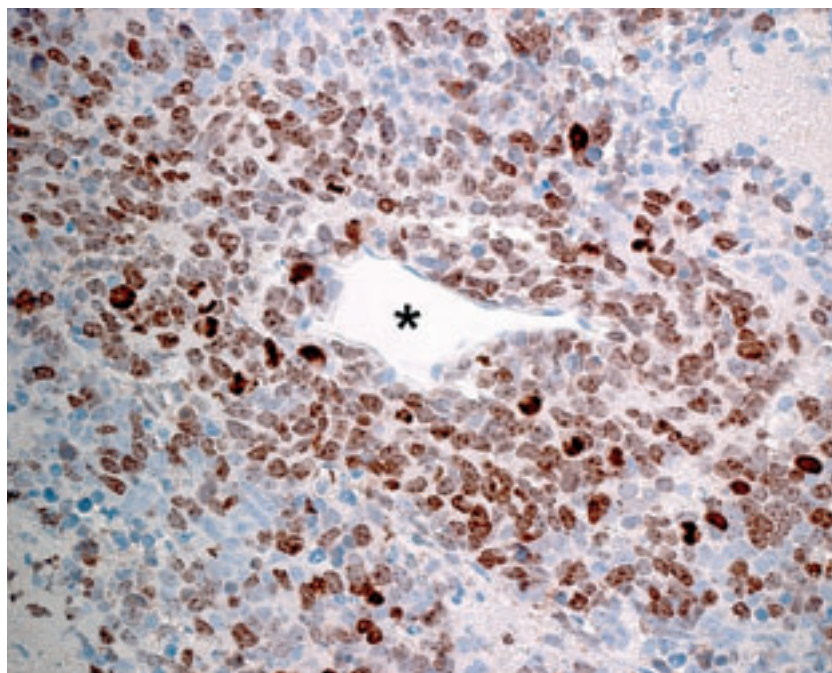
Akuta och sena biverkningar som kopplats till behandlingen och den fortfarande dåliga överlevnaden för barn med aggressiv neuroblastom indikerar behovet av nya behandlingsstrategier. En sådan strategi kan baseras på en modifierad dosering av kemoterapi, nämligen att ge den enligt ett metronomiskt schema.

Kemoterapi som ges med den maximala tolererbara dosen kräver behandlingsuppehåll för att patienten ska kunna återhämta sig från biverkningar. Under dessa uppehåll kan dock tumörer växa och sprida sig. Att reducera dosen minskar biverkningarna vilket tillåter att behandlingen kan ges oftare utan att den totala mängden drog patienten får under en viss period nödvändigtvis är mindre jämfört med den maximala doseringen.

En behandling enligt ett metronomiskt schema har inga behandlingsuppehåll och utsätter därmed tumören kontinuerligt för kemoterapi. Detta ger inte tumören någon paus för att växa. En djurstudie på möss med ortotopt växande neuroblastom visade att kontinuerlig kemoterapi inducerade tumörregress utan mätbara biverkningar⁷.



Figur 3. Ultraljud (här med intravenöst administrerat kontrastmedel, grön/vit) lämpar sig för att mäta tumörvolym och blodflöde i ortotopt neuroblastom. En obehandlad tumör är väl genomblödd (a), medan neuroblastom som behandlades med ett läkemedel mot angiogenes visar mindre blodflöde i tumören (b). Den streckade linjen indikerar tumörens gräns (koronalsnitt).



Figur 4. Representativ morfologi av en ortotop tumör som behandlades med ett läkemedel mot angiogenes. Prolifererande celler (brunt) ligger nära ett centralt blodkärl (*) medan icke-prolifererande celler (blå) ligger längre bort. Ki67-immunohistokemi motfärgat med hematoxylin.

”Inhibering av angiogenes kombinerad med metronomisk kemoterapi verkar vara ett lovande koncept för att behandla neuroblastom.”

Kemoterapi har utvecklats för att döda celler som delar sig snabbt (prolifererande celler). En hög andel prolifererande celler framkallas nära ett blodkärl när angiogenes inhiberas i neuroblastom⁵ (figur 4). Eftersom kemoterapeutiska droger transporteras genom det vaskulära systemet är celler nära ett blodkärl mest utsatta för drogens effekt. Således verkar inhibering av angiogenes kombinerad med metronomisk kemoterapi vara ett lovande koncept för att behandla neuroblastom¹⁰.

UTVECKLING AV DJURMODELLER

Djurmodeller har varit oundgängliga i utvecklingen och utvärderingen av nya behandlingsformer för cancer. I dag finns det en rad olika djurmodeller och vilken som är bäst beror på den vetenskapliga frågeställningen. Ingen djurmodell är perfekt med tanke på den kliniska verkligheten men olika modeller kan kombi-

neras så att de kompletterar varandra.

Utmaningen ligger i utveckling och karaktärisering av reproducerbara djurmodeller för olika subgrupper av neuroblastom. Målet på sikt är att studier på dessa representativa djurmodeller leder till en skräddarsydd terapi för barn med neuroblastom. Många forskare siktar på att föra nya läkemedel från *in vitro*- och *in vivo*-studier vidare till kliniska prövningar.

En annan väg vore att analysera och utvärdera den mångåriga erfarenhet av behandlingar som redan används i kliniken och optimera behandlingen *in vivo* (till exempel förändring av doseringsschema eller kombinationer av olika droger) för att sedan gå tillbaka till patienten.

Nyckeln till en förbättrad behandling av barn med neuroblastom ligger med säkerhet i ett ännu bättre och tätare samarbete mellan forskare från olika områden. Djurstudier fungerar som en värdefull länk mellan olika områden, vilken på sikt kommer att leda till en förbättrad överlevnad hos barn med neuroblastom.

Referenser

1. Gustafsson G, et al. (2007) Childhood Cancer Incidence and Survival in Sweden 1984-2005. Report 2007 from the Swedish Childhood Cancer Registry. Stockholm, Karolinska institutet.
2. Maris JM, et al. (2007) Neuroblastoma. Lancet. 369(9579): 2106-20.
3. Cohn SL, et al. (2008) The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Classification System: An INRG Task Force Report. J Clin Oncol.
4. Lindhagen E, et al. (2008) The fluorometric microculture cytotoxicity assay. Nat Protoc. 3(8): 1364-9.
5. Segerstrom L, et al. (2006) The Anti-VEGF Antibody Bevacizumab Potently Reduces the Growth Rate of High-Risk Neuroblastoma Xenografts. Pediatr Res. 60(5): 576-81.
6. Houghton PJ, et al. (2006) The pediatric preclinical testing program: Description of models and early testing results. Pediatr Blood Cancer.
7. Fuchs D, et al. (2009) Regression of orthotopic neuroblastoma in mice by targeting the endothelial and tumor cell compartments. J Transl Med. 7(1): 16.
8. Bergers G, et al. (2003) Tumorigenesis and the angiogenic switch. Nat Rev Cancer. 3(6): 401-10.
9. Oeffinger KC, et al. (2006) Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. N Engl J Med. 355(15): 1572-82.
10. Dickson PV, et al. (2007) Bevacizumab-induced transient remodeling of the vasculature in neuroblastoma xenografts results in improved delivery and efficacy of systemically administered chemotherapy. Clin Cancer Res. 13(13):3942-50

DIETER FUCHS, PH.D., INSTITUTIONEN FÖR MEDICINSK CELLBIOLOGI, UPPSALA UNIVERSITET, DIETER.FUCHS@MCB.UU.SE





Oramorph® – snabbverkande oralt morfin
MORFINSULFATPENTAHYDRAT

NYHET!

Effektiv smärtkontroll

Oramorph® oral morfinlösning är ett nytt, effektivt och praktiskt alternativ vid behandling av svåra kroniska smärttillstånd^{1,2,3}.

Oramorph® har en snabb absorption (t_{max} 20–90 min) och en kort halveringstid (120–180 min)². Användning av Oramorph® vid behandling av cancersmärta överensstämmer med EAPC:s rekommendationer³:

- Oralt morfin är förstahandsval
- Snabbverkande morfin vid dosinställning
- Snabbverkande morfin vid genombrottssmärta

Oramorph® tillhandahålls i endosbehållare om 5 ml (10, 30 och 100 mg) samt flerdosbehållare. Vi erbjuder således flera praktiska alternativ till andra administreringsformer!

ABCUR

www.abcure.se



VI GÖR NÖDVÄNDIGA
LÄKEMEDEL TILLGÄNGLIGA

Oramorph® (morfinsulfatpentahydrat) 2 mg/ml, 6 mg/ml, 20 mg/ml. Endosbehållare. Oral lösning. Receptbelagt. Ingår i läkemedelsförmånen. 30 stycks förpackning med endoser om 10 mg, 30 mg och 100 mg.

Oramorph® (morfinsulfatpentahydrat) 2 mg/ml, 20 mg/ml. Oral lösning. Flerdosbehållare. Receptbelagt. Ingår ej i läkemedelsförmånen. 2 mg/ml i flaskor om 100 ml och 20 mg/ml i flaskor om 20 ml.

Indikation: Svåra kroniska smärttillstånd. Kontraindikation: Sekretstagnation, andningsdepression, orostillstånd under alkohol- eller sömnmedelspåverkan. Varningar och försiktighetsmått: Beroendeframkallande medel. Iakttag största försiktighet vid förskrivning av detta läkemedel. Försiktighet vid bronkialastma, skallskador, hypothyroidism, nedsatt lever- och njurfunktion, inflammatoriska tarmsjukdomar samt vid behandling av äldre patienter. Skulle paralytisk ileus misstänkas under användning av Oramorph® skall behandlingen omedelbart avbrytas. Trafik: Vid behandling med Oramorph® kan reaktionsförmågan nedsättas. Detta bör beaktas då skärpt uppmärksamhet krävs, t ex vid bilkörning.

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

För komplett information, förpackningar samt priser: www.fass.se
Abcur AB, 0455-155 90, www.abcure.se

REFERENSER

1. The MERITO Study: a multicentre trial of the analgesic effect and tolerability of normal-release oral morphine during 'titration phase' in patients with cancer pain. *Palliat Med* 2008; 22; 214 [2].
2. Produktresumé Oramorph senast reviderad 2008-08-27 (endos) respektive 2009-03-20 (flerdos).
3. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *British Journal of Cancer* (2001) 84(5), 587–593 (rekommendation 1–4 av 20, översättning av EAPC).

Multidisciplinära MDT-konferenser för patienter med kolorektalcancer medför ett bättre omhändertagande och en individualiserad behandling. Därför bör cancervården samlas på center som har möjlighet att erbjuda multidisciplinärt omhändertagande. Alternativt kan flera sjukhus etablera ett nätverk som kan erbjuda en fungerande vårdkedja och MDT-diskussioner via telemedicinsk kommunikation, skriver biträdande överläkare **Gabriella Palmer**, Karolinska universitetssjukhuset som här ger en översikt.

MULTIDISCIPLINÄRA KONFERENSER förbättrar kolorektalkirurgin

Vid Karolinska universitetssjukhuset i Solna etablerades i början på 1990-talet ett multidisciplinärt omhändertagande av patienter med rektalcancer. Successivt har det utvecklats till det välfungerande samarbete med kolleger inom andra discipliner som det är i dag. Under senare år har även patienter med koloncancer inkluderats.

En morgon varje vecka träffas kolorektalkirurger, onkologer, patolog, radiolog och specialistsjuksköterska i ett av röntgens demonstrationsrum där veckans cancerfall diskuteras (figur 1). Via telemedicinsk kommunikation kan både kollegor från Ersta sjukhus, Dan-

MDT-KONFERENS



Figur 1. I de multidisciplinära teamen (MDT) ingår bland annat radiolog, kirurg, onkolog och patolog.



deryds sjukhus, Norrtälje sjukhus, Visby och Karolinska i Huddinge medverka i diskussionen.

Konferensen inleds med en genomgång av den histopatologiska undersökningen av operationspreparatet från de postoperativa patientfallen. Ansvarig kirurg gör en kort sammanfattning av patientens preoperativa tumörstadium (staging) och operationen, och radiologen visar de aktuella röntgenbilder. Detta leder till en kvalitetssäkring av såväl de preoperativa radiologiska fynden som preoperativ staging och kirurgin.

Om preparatet bedöms som icke radikalt eller med hotad circumferentiell

marginal är det viktigt att eftergranska magnetresonansundersökningen (MR) för att i efterhand se om radiologin förutsåg eventuella svårigheter vid kirurgin. Beroende på tumörstadium, riskfaktorer som vaskulär invasion, circumferentiell marginal, patientens ålder och allmäntillstånd tar man ställning till eventuell adjuvant behandling.

Diskussion förs även i de fall där patienten är lämpad att medverka i pågående studier. Om så är fallet kommer patienten att tillfrågas om detta och kan få en individuellt anpassad behandling enligt studieprotokollet.

Därefter följer den preoperativa delen av konferensen. Här görs en bedömning av nya patienters preoperativa tumörstaging efter den radiologiska utredningen. Patienter med rektalcancer utreds med MR av lilla bäckenet. För utredning av fjärrmetastasering görs lungröntgen och datortomografi (CT) av buken. Vid koloncancer inkluderar utredningen datortomografi av buken och lungorna samt koloskopi. Som del av en pågående studie görs i vissa fall även MR av tumörområdet.

Utredningen diskuteras och om misstanke om levermetastaser finns kan ytterligare utredning av levern göras med



kontrastförstärkt ultraljud; vid misstanke om karcinos eller lymfkörtelmetastisering föreslås ofta vidare utredning med PET-CT. Beroende på tumörstadium, patientens allmäntillstånd, komorbiditet och ålder diskuteras eventuell preoperativ behandling.

Antingen bedöms patienten vara lämpad att vara med i Stockholm III (en trearmad randomiserad studie med antingen strålning 5x5 Gy med direkt kirurgi eller strålning 5x5 Gy med kirurgi efter 4–8 veckor, alternativt strålning 25x2 Gy och kirurgi efter 4–8 veckor) eller så bedöms patienten efter "good, bad, ugly"-konceptet¹.

Kirurgisk operabilitet och resektionsplan diskuteras i samråd med radiologen. Det viktigaste är att bedöma om det är möjligt att utföra en radikal resektion, vilket fortfarande är den enda möjligheten till bot trots onkologins framsteg. Patienter som får långtidsstrålning eller korttidsstrålning med väntan gör en ny MR där effekten av strålningen utvärderas inför kirurgin vid en andra preoperativ konferens.

Diskussionen är ofta livlig inför ställningstagandet till vad som är mest lämpligt för patienten och vad patienten bedöms klara av. Kirurgi och strålbehandling vid lokalt avancerad rektalcancer leder ofta till komplikationer som kan vara övergående men som i många fall kan leda till permanenta besvär, som miktionsbesvär, sexuell dysfunktion eller långvarig smärta². Livskvaliteten blir

ofta nedsatt³. Besluten blir individanpassade i görligast mån. Vid efterföljande besök på kirurgmottagning presenteras och förklaras behandlingsförslaget för patienten som slutligen själv får ta ställning till behandling i samråd med ansvarig läkare.

SAMARBETE ÄVEN UNDER OPERATION

Det multidisciplinära samarbetet fortsätter på operationssalen.

Vid operation av patienter med lokalt avancerad rektalcancer eller koloncancer måste tumören opereras bort en bloc tillsammans med samtliga organ eller vävnader som tumören växer över på. Det kan vara urinblåsa, ureträr, prostata, sädesblåsor, livmoder, äggstockar eller arteria iliaca om det är en rektalcancer eller övriga bukorgan vid koloncancer. Dessa organ måste sedan rekonstrueras och då behöver ofta en urolog eller kärlkirurg ansluta till operationen för rekonstruktion av blåsa eller kärl.

Vid rektumamputation, när levator- och sfinktermuskulaturen måste extirperas blir det ofta en stor defekt i bäckenbotten som inte går att direkt försluta utan kan behövas täckas med en lambå. Oftast används gluteus maximus-muskeln som lambå. Detta brukar plastikkirurgerna hjälpa till med. När defekten i perineum är mindre omfattande kan en Permacol-platta ge adekvat täckning.

Patienten tillbringar ofta första natten på postoperativ avdelning eller intensivvårdsavdelning, eftersom många

patienter är äldre med omfattande komorbiditet. Det är viktigt att patienterna får en optimal postoperativ smärtbehandling. Vi föredrar en kvarvarande välfungerande epiduralanestesi så att de är smärtfria utan hjälp av opiater de första dygnet. Vätskebalansen ska vara under kontroll för att undvika övervätskning efter en lång operation.

På vårdavdelningen fortsätter den postoperativa smärtbehandlingen med understöd av smärtsjuksköterska och det postoperativa anestesiologteamet. Vid behov engageras även stomiterapeut.

Bakgrunden till uppbyggnaden av det multidisciplinära samarbetet kring dessa patienter är bland annat strålstudierna Stockholm I och Stockholm II under 1980–93 då ett nära samarbete mellan Radiumhemmet och kirurgen etablerades. Torbjörn Holms studie 1994 av lokalrecidiv efter rektalcancer påvisade brister i omhändertagandet och bedömningarna av patienter med sjukdomen⁴.

I samband med införandet av TME-kirurgi (total mesorektal excision) i Stockholm 1994–97 genomfördes ett antal workshopar med kirurger, patologer och radiologer, vilket blev grunden till det samarbete med multidisciplinära konferenser som i dag är väletablerat på Karolinska universitetssjukhuset. En annan viktig del i tillkomsten har professor Lennart Blomqvist på radiologen genom sin forskning och utvecklingen av MR-diagnostik vid rektalcancer. Kolorektalsektionen har sedan början av 90-talet haft ett stimulerande utbyte med den brittiske kirurgen Bill Heald som införde TME-kirurgin och patologen Phil Quirke som betytt mycket för patologins utveckling vid rektalcancer.

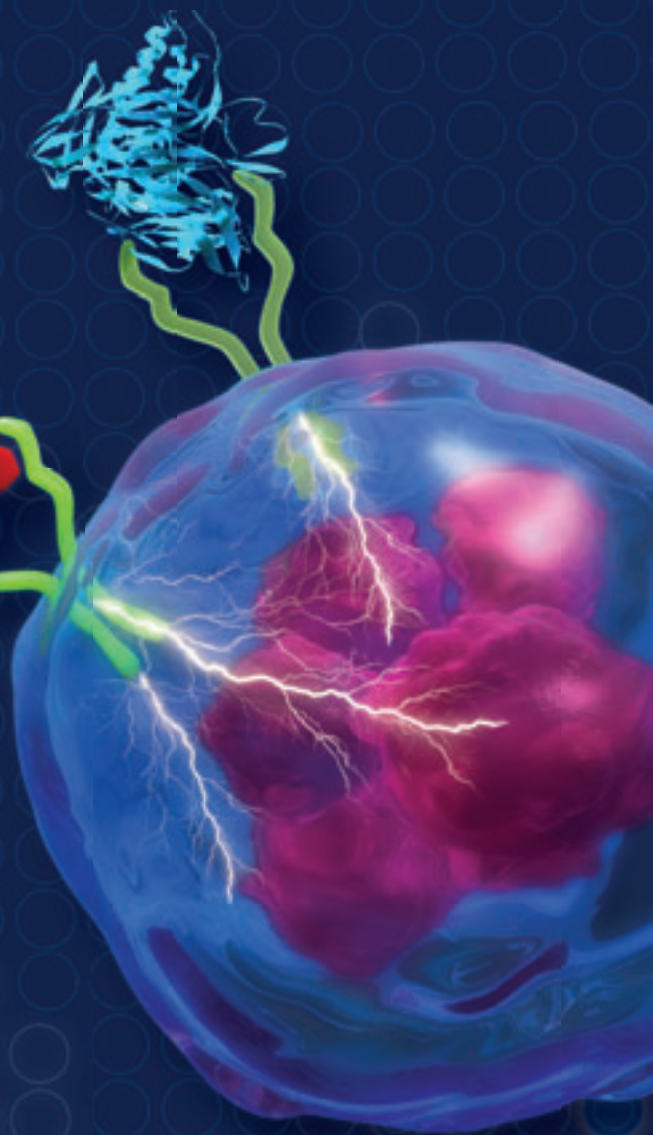
På Karolinska universitetssjukhuset har det sedan våren 2008 etablerats en veckovis återkommande multidisciplinär konferens för patienter med avancerad cancer i bäckenorganen. Här deltar radiolog, onkolog, patolog, kirurg, gynekolog, urolog och koordinatorsjuksköterska för att diskutera behandlingsstrategi och samplanera gemensam operation.

IMPONERANDE FEMÄRSÖVERLEVAD

Har multidisciplinära konferenser (MDT-konferenser) någon påverkan på patientens vård och behandlingsresultat?

NYTT LÄKEMEDEL
FÖR BEHANDLING AV VUXNA PATIENTER MED ITP*1

Den första tillväxtfaktorn för trombocyter godkänd av EMEA



- Effektiv ITP-behandling utan immuno-suppression²
- Höjer och upprätthåller trombocytvärdet²
- Frihet för patienten – Minskar behovet av steroider och andra ITP behandlingar²

1. Nplate produktresumé, Amgen mars 2009, www.fass.se
2. Kuter DJ et al. Lancet 2008;371:395-403

***KRONISK IDIOPATISK (IMMUNOLOGISK)
TROMBOCYTOPEN PURPURA**

Nplate® (romiplostim) R_x
Indikationer: Nplate är indicerat för vuxna patienter med kronisk Idiopatisk (immunologisk) Trombocytopen Purpura (ITP) som har genomgått splenektomi och som är refraktära mot andra behandlingar (t.ex. kortikosteroider, immunglobuliner).
Nplate kan övervägas som andra linjens behandling för vuxna, icke-splenektomerade patienter hos vilka kirurgisk behandling är kontraindicerad.
250 och 500 µg pulver till injektionsvätska, lösning.
För fullständig information vid förskrivning, produktresumé och aktuella priser se www.fass.se.
Datum för översyn av produktresumén: mars 2009

Nplate®
romiplostim

**Raised Counts. Sustained Results
Fewer Worries**

SE-NPL-100-2009-APB-8

••• kolorektal cancer

Det finns relativt få studier om multidisciplinärt omhändertagande och MDT-konferensers värde vid behandling av patienter med kolorektalcancer. Vården av patienter med lokalt avancerad rektalcancer och lokalrecidiv är dock oftast förlagd till större center som erbjuder en multidisciplinär vårdkedja. Resultaten vad gäller överlevnad och risken för lokala recidiv från dessa center är imponerande med femårsöverlevnad mellan 50–60 procent efter radikal kirurgi^{5,6} och lokal tumörkontroll på 60–80 procent^{5,6,7}.

En brittisk studie visade att MDT-diskussioner baserade på högkvalitativ MR resulterade i en reduktion av positiv circumferentiell marginal vid rektalcancerkirurgi till en procent, från 16 procent jämfört med resultaten före införandet av konferenserna. Selektionen av de patienter som var lämpade för kirurgi blev även bättre efter MDT-diskussion, det vill säga man avstod från operation där utsikten till kurativ kirurgi var mycket små⁸.

Wood et al följde i en studie upp hur väl beslutet vid MDT-konferenser följ-

des och fann att endast i 10 procent av fallen ändrades behandlingen från det rekommenderade MDT-förslaget. Orsaken var oftast relaterad till komorbiditet och andra patientorienterade faktorer som inte var kända vid MDT-diskussionen⁹.

En studie av kolorektalpatienter med levermetastaser i Stockholmsregionen 1995–2004 visade att patienter som diskuterats vid en MDT-konferens i högre grad genomgick metastaskirurgi¹⁰.

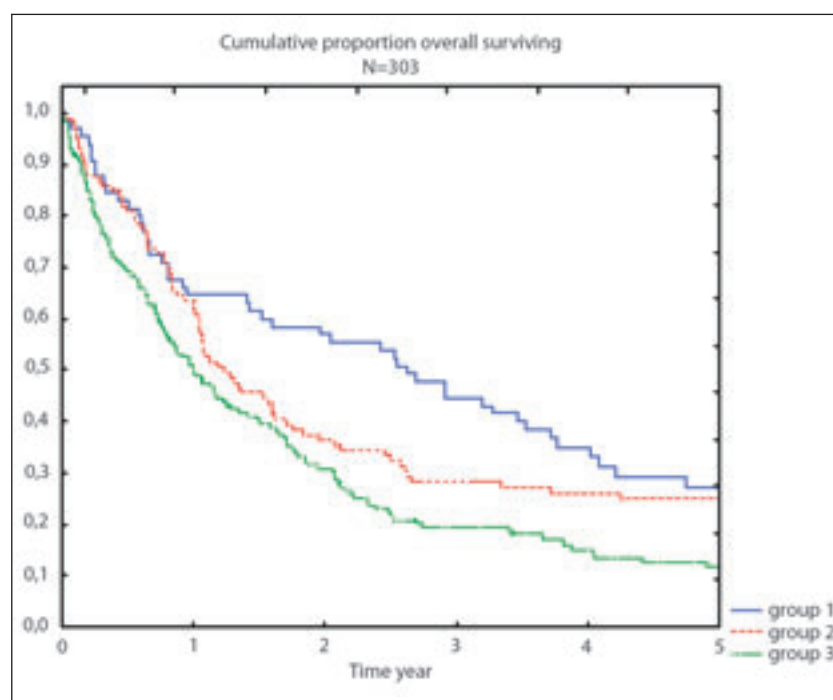
I en nyligen genomförd studie har betydelsen av preoperativ tumörstaging och MDT-konferens på resultaten vid operation av patienter med lokalt avancerad rektalcancer studerats. Patienterna var opererade 1995–2004 i Stockholmsregionen. De delades in i tre grupper beroende på radiologisk utredning och MDT-diskussion.

Grupp 1 var väl radiologiskt utredda både vad gäller lokalt tumörstatus och fjärrmetastaser, och dessutom diskuterade på MDT-konferens. Grupp 2 var väl radiologiskt utredda men inte diskuterade på MDT. Grupp 3 hade inte fått någon adekvat radiologisk utredning.

Studien visade att patienter som fått en god preoperativ radiologisk utvärdering i högre grad fick preoperativ strålbehandling och/eller neoadjuvant cytostatika och att de erhöll en högre grad kurativ resektion jämfört med patienter med en suboptimal preoperativ utredning. Detta ledde till en ökad lokal kontroll och överlevnad.

Diskussion på MDT-konferens ökade ytterligare andelen kurativ kirurgi och ökad lokal kontroll, men någon påverkan på överlevnaden kunde inte påvisas (figur 2 och tabell 1). Denna studie av Gabriella Palmer, Anna Martling, Björn Cedermark och Torbjörn Holm är ännu inte publicerad.

KUMULATIV ANDEL ÖVERLEVANDE PATIENTER EFTER OPERATION AV PRIMÄR LOKALT AVANCERAD REKTALCANCER



Tid	Start	1 år	2 år	3 år	4 år	5 år
Grupp 1	65	45	35	29	19	11
Grupp 2	99	56	34	28	23	19
Grupp 3	139	72	43	29	17	11

P=0,003

	Total n=165	Grupp 1 n=44	Grupp 2 n=44	Grupp 3 n=77	p-värde
Kvarvarande bäckentumör (R2)	96 (58)	16 (36)	24 (55)	56 (73)	<0,001
Lokalrecidiv (efter R0- eller R1-resektion)	13/107 (19)	3/28 (11)	4/20 (20)	6/21 (29)	n.s
Ingen tumör vid uppföljningsperiodens slut	56 (34)	25 (57)	16 (36)	15 (19)	<0,001

Figur 2. Diagrammet visar överlevnaden efter operation av patienter med lokalt avancerad rektalcancer för tre olika grupper. Grupp 1 var radiologiskt utredda och hade diskuterats på MDT-konferens. Grupp 2 var radiologiskt utredda men hade inte diskuterats på MDT. Grupp 3 hade inte fått adekvat radiologisk utredning. Tabellen under visar antal patienter (patients at risk) som överlevt vid varje tidpunkt efter operation.

KVALITET PÅ OMHÄNDERTAGANDET

MDT-konferenserna är ett forum för vidareutbildning inte bara för kirurger och radiologer utan även för annan personal i cancervården. Diskussionerna på konferenserna har även lett till flera forskningsidéer och multidisciplinära projekt.

Behandling av patienter med kolorektalcancer ska skötas multidisciplinärt för att kvalitetsäkra omhändertagandet och möjliggöra en individualiserad behandling. Detta gör att cancervården bör centraliseras till center som har möjlighet att erbjuda multidisciplinärt omhändertagande. Alternativt kan flera sjukhus etablera ett nätverk som kan erbjuda en fungerande vårdkedja och via telemedicinsk kommunikation medverka vid MDT-diskussioner.

Referenser

1. Blomqvist, L. and B. Glimelius (2008). "The 'good', the 'bad', and the 'ugly' rectal cancers." *Acta Oncol* 47(1): 5-8.

2. Pollack, J., T. Holm, et al. (2006). "Long-term effect of preoperative radiation therapy on anorectal function." *Dis Colon Rectum* 49(3): 345-52.

3. Palmer, G., A. Martling, et al. (2008). "Quality of life after potentially curative treatment for locally advanced rectal cancer." *Ann Surg Oncol* 15(11): 3109-17.

4. Holm, T., B. Cedermark, et al. (1994). "Local recurrence of rectal adenocarcinoma after 'curative' surgery with and without preoperative radiotherapy." *Br J Surg* 81(3): 452-5.

5. Ferenschild, F. T., M. Vermaas, et al. (2006). "Value of intraoperative radiotherapy in locally advanced rectal cancer." *Dis Colon Rectum* 49(9): 1257-65.

6. Mathis, K. L., H. Nelson, et al. (2008). "Unresectable colorectal cancer can be cured with multimodality therapy." *Ann Surg* 248(4): 592-8.

7. Gannon, C. J., J. S. Zager, et al. (2007). "Pelvic exenteration affords safe and durable treatment for locally advanced rectal carcinoma." *Ann Surg Oncol* 14(6): 1870-7.

8. Burton, S., G. Brown, et al. (2006). "MRI directed multidisciplinary team preoperative treatment strategy: the way to eliminate positive circumferential margins?" *Br J Cancer* 94(3): 351-7.

9. Wood, J. J., C. Metcalfe, et al. (2008). "An evaluation of treatment decisions at a colorectal cancer multi-disciplinary team." *Colorectal Dis* 10(8): 769-72.

10. Segelman, J., T. Singnomklao, et al. (2008). "Differences in MDT assessment and treatment between patients with stage IV colon and rectal cancer." *Colorectal Dis*.

GABRIELLA PALMER, BITRÄDANDE ÖVERLÄKARE, GASTROCENTRUM KIRURGI, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, GABRIELLA.JANSSON-PALMER@KAROLINSKA.SE



Nu behöver inte priset hindra er att förskriva oxikodon¹

Det höga priset på OxyContin® har varit ett avgörande skäl för många landsting att välja bort oxikodon från listan över rekommenderade läkemedel. Så behöver det inte vara längre.

Oxycodon ratiopharm är ett generiskt alternativ till OxyContin. Den godkända indikationen är svår smärta där endast opioider ger tillräcklig analgetisk effekt.

ratiopharm

www.ratiopharm.se

¹ Prisjämförelse med OxyContin ² AUP maj -09



BRINGING TOGETHER THE BEST
IN WOMEN'S CANCER CARE

The 40th Annual Meeting on Women's Cancer 5-8 februari, 2009

ROBOTKIRURGI GER FÄRRE KOMPLIKATIONER

Robotassisterad laparoskopisk kirurgi var ett huvudtema på det årliga SCO-mötet (Society of gynecologic oncologists) i San Antonio, Texas. Fördelarna gentemot konventionell laparoskopi övertygar även för den tekniskt mindre intresserade. Frekvensen komplikationer är lägre, fler lymfkörtlar erhålls vid lymfkörtelutrymning, antalet konverteringar till öppen kirurgi är lägre och fler komplicerade operationer kan utföras. Risken är att den manuella kirurgiska skickligheten ska minska. Mötet refereras av docent **Thomas Högberg**, Onkologiskt Centrum, Universitetssjukhuset i Lund och lektor **Elisabeth Åvall-Lundqvist**, Radiumhemmet, Karolinska universitetssjukhuset.

San Antonio i Texas är känt genom slaget vid Alamo, då den gamla missionsstationen erövrades av mexikanska soldater 1836. Belägen i Texas, nära den mexikanska gränsen är staden i dag ett populärt semester mål för många amerikaner. Ur kongressynpunkt är San Antonio en trevlig, behändig och viktig stad. Många är de svenska läkare som besökt staden och bröstcancerkongressen i december varje år.

Society of gynecologic oncologists (SGO) är en amerikansk nationell sammanslutning av specialister inom gynecologisk onkologi med inriktning på tumörkirurgi, som träffas årligen i San Antonio. Årets möte – det fyrtionde – på Henry B Gonzalez Convention Center fokuserade på översikter och utbildning. Mötet var välordnat och höll hög vetenskaplig kvalitet. Nyhetsvärdet kan dock diskuteras då nya rön främst presenteras i andra sammanhang. Av mötets cirka 900 delegater var 760 från USA.

ROBOTKIRURGI - ETT HUVUDTEMA

"Minimally invasive surgery" med konventionell laparoskopi är i dag en väletablerad kirurgisk metod vid primäroperation av endometriecancer (cancer i livmoderkroppen). Jämfört med öppen kirurgi, laparotomi, ses signifikant färre komplikationer, som till exempel postoperativ ileus (tarmvred) eller blödning. Vårdtid och sjukskrivningstid förkortas också avsevärt och ökad livskvalitet rapporteras efter laparoskopisk kirurgi jämfört med öppen kirurgi. Däremot är operationstiden oftast längre vid laparoskopi. Antalet som konverteras till öppen kirurgi varierar – upp till drygt 20 procent – beroende på den kirurgiska skickligheten.

Behandlingsutfall i form av recidivfrekvens och överlevnad har inte visat någon skillnad mellan laparoskopisk och öppen kirurgi i retrospektiva studier. Resultat från den prospektiva studien GOG Lap 2 är på väg. Laparoskopiskt radikalt avlägsnande av livmodern

vid tidig livmoderhalscancer blir också vanligare. I en matchad retrospektiv fall-kontrollstudie granskades kirurgiskt utfall och överlevnad hos totalt 604 patienter med livmoderhalscancer i stadium IA2–IIA (Nam et al.)

Ingen skillnad i sjukdomsfri- eller total överlevnad kunde påvisas mellan dem som genomgick laparoskopisk respektive öppen kirurgi. Däremot hade den förra gruppen signifikant mindre blodförlust, snabbare återhämtning av tarmfunktion, kortare sjukhusvistelse och markant fler erhållna lymfkörtlar vid lymfkörtelutrymning.

Vad kan då robotassisterad laparoskopisk kirurgi bidra med utöver den konventionella laparoskopiska kirurgin?

Som inom all annan teknologisk utveckling är de initiala kostnaderna höga och utrustningen till en början klumpig (jämför dagens datorer med gårdagens), men fördelarna övertygar även den tekniskt mindre intresserade. Frekvensen komplikationer är lägre än vid konven-

”En enkätundersökning bland amerikanska studierektorer och läkare under specialistutbildning visade att 90 procent av de tillfrågade hade tillgång till robot.”

tionell laparaskopi, fler lymfkörtlar erhålls vid lymfkörtelutrymning, antalet konverteringar till öppen kirurgi är lägre och fler komplicerade operationer kan utföras – inte minst på patienter med högt BMI.

Nackdelarna med robotkirurgi är de höga kostnaderna, förlängd operations-tid, begränsad tillgång och oro för att den manuella kirurgiska skickligheten kan komma att minska när antalet laparotomier minskar.

En enkätundersökning bland amerikanska studierektorer och läkare under specialistutbildning presenterades och visade att 90 procent av de tillfrågade hade tillgång till robot på sina respek-

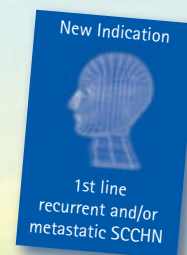
tive kliniker och att den användes av samtliga. Av de tillfrågade uppgav 56 procent en frekvens på 5–8 robotassisterade operationer per månad medan 22 procent uppgav fler än 12. Cirka 90 procent uppgav att de haft fall där robotassisterad operation använts, 70 procent hade egen erfarenhet, 69 procent ansåg att de skulle känna sig komfortabla med tekniken och 95 procent uppgav planer på att använda sig av robotassisterad kirurgi som färdiga specialister.

Primär extensiv övre abdominell kirurgi av äggstockscancer, stadium IIIC utförs vid vissa center, medan andra är mer av-vaktande. En studie från Memorial Slo-

an-Kettering som omfattar 526 patienter visar emellertid att optimal tumörreduktion (resttumör mindre än en cm) ger signifikant längre progressionsfri överlevnad, PFS (19 månader jämfört med 13 månader) i jämförelse med sub-optimalt opererade. Detta ses även hos patienter med ”bulky” tumör (större än en cm) i övre delen av buken.

D A Levine, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, rapporterade om preliminära genomikdata från det landsomfattande Cancer Genome Atlas-projektet (TCGA) som tittar på serös äggstockscancer. Av totalt 264 fall innehöll 50 procent av proverna tumörmaterial med tillräckligt god kvalitet

ERBITUX®
CETUXIMAB
Blocks EGFR – opens new options



Prolonged survival for patients with recurrent and/or metastatic SCCHN

Erbix + platinum-based chemotherapy increases overall survival compared with chemotherapy alone.¹

Merck Serono Oncology | *Combination is key*

ERBITUX® (cetuximab) (L01XC06) Rx, EF är en monoklonal antikropp mot EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor). Produktresumé uppdaterad november 2008.

Indikation: Erbitux är indicerat för behandling av patienter med epidermal tillväxtfaktor (EGFR)-uttryckande, KRAS vildtyp metastaserande kolorektalcancer i kombination med kemoterapi, som monoterapi till patienter som inte svarat på oxaliplatin- och irinotekanbaserad terapi och som är intoleranta mot irinotekan. Erbitux är indicerat för behandling av patienter med skivepitelcancer i huvud och hals i kombination med strålbehandling för lokalt avancerad sjukdom, i kombination med platinabaserad kemoterapi för recidiverande och/eller metastaserande sjukdom.

Beredningsform och förpackningar: Erbitux 5 mg/ml infusionsvätska, lösning. En ml infusionsvätska, lösning innehåller 5 mg cetuximab. En injektionsflaska innehåller 20 ml (100 mg) eller 100 ml (500 mg) cetuximab. **Dosering:** Erbitux ges en gång per vecka vid alla indikationer. Den första dosen är 400 mg cetuximab per m² kroppsyta. Samtliga påföljande veckodoser är 250 mg/m².

Varningar och försiktighet: Före den första infusionen måste patienten premedicineras med ett antihistamin och en kortikosteroid. Denna premedicinering rekommenderas före alla påföljande infusioner. E. Merck AB, 195 87, Stockholm, Sverige, Telefon 08-562 445 00, www.merck.se, www.erbitux.com, www.tarmcancer.nu

För ytterligare information och aktuellt pris: www.fass.se

¹) Jan B. Vermorken et al. N Engl J M 2008;359:1116 till 27



för analys. Resultat presenteras fortlöpande på www.cancergenome.nih.gov. I princip alla serösa äggstockscancrar har dysfunktion i tumorsuppressorgenen p53 (mutationer, deletioner etc). Jämfört med bröstcancer, gliom och skivepitelcancer i lungorna är serös äggstockscancer den mest heterogena tumörformen avseende deletioner och amplifikationer. Data behöver valideras men det finns mutationer även av generna BRCA1 och MYC. Förlust av generna RB1, PTEN och CCNE1 är också vanligt.

Ultraradikal kirurgi – thoraxkirurgi nästa steg? Vid ultraradikal kirurgi läggs stor möda på att få bukhålan tumörfri, men frågan är om detta räcker. Från Memorial Sloan-Kettering presenterades resultat från en studie där thorakoskopi på äggstockscancerpatienter med pleuravätska utförts. Studien visade att över hälften av patienterna hade makroskopiska tumörmanifestationer i pleuraytan. I en tredjedel av fallen var tumören över centimeterstor. Detta kan ibland ses hos patienter trots negativ pleuravätska.

Hur fungerar proteinet CA125 för att monitorera behandlingen under intraperitoneal behandling? Både kemoterapi och kateter kan orsaka peritonealretning vilket i sin tur kan ge ospecifik förhöjning av CA125. I studien GOG-114 om intraperitoneal kemoterapi av Markman et al. följdes CA125 veckovis i tolv veckor. G J Gardner et al, Memorial

Sloan-Kettering Cancer Center, New York, hade använt detta material och kunde nu visa att CA125-kurvorna var identiska för såväl intraperitoneal som intravenös kemoterapi. Skillnaderna i resultaten mellan behandlingarna kunde inte återspeglas i CA125-kurvorna. Ett arbete från Sydkorea visade återigen att nadirvärdet för CA125 är en stark prognostisk faktor. Medianöverlevnaden var 31,5 respektive 16,8 månader beroende på om nadirvärdet för CA125 var mindre än 10 eller mellan 10–35 Units/ml.

Bevacizumab har i fas II-studier rapporterats ha effekt vid reciderande äggstockscancer. Risken för tarmperforation är väl känd i denna patientpopulation. Vilka är då riskfaktorerna för tarmperforation? Tidigare studier inkluderar tarmengagemang som syns med hjälp av datortomografi (CT), karcinomatosis och

ökande antal tidigare behandlingsregimer. En ytterligare riskfaktor är, enligt en studie från Ohio, förekomsten av rektovaginalt tumörengagemang. Mot bakgrunden av att tarmperforation hos dessa patienter är förknippad med en mortalitetsfrekvens på över 50 procent finns all anledning att noga selektera patienter till denna behandling, och att informera om risker och potentiella fördelar med behandlingen.

Under ASCO 2008 presenterades en japansk randomiserad fas III-studie. Denna visade signifikant förlängd överlevnad vid primärbehandling med veckovis paklitaxel och treveckors karboplatin jämfört med standardbehandling. Konfirmerande studier är på gång. A V Hocke et al, Evanston Northwestern Health Care, Evanston, USA, var fjärde vecka).

De 20 patienterna hade alla tidigare behandlats med platinum och paklitaxel. Av de 20 patienterna var 14 platinum-sensitiva och 6 platinum-resistenta.

Medianantalet givna kurer var 6 (3–10). Total respons var 85 procent, varav 15 med komplett respons (75 procent) och två med partiell respons (10 procent). Hos platinum-sensitiva recidiv var responsfrekvensen 93 procent, medan motsvarande siffra hos platinum-resistenta var 67 procent. Median progressionsfri överlevnad (PFS) var åtta månader. Totalöverlevnad (OS) var 20 månader. Medianuppföljningstid 44 månader. Grad 3–4-toxicitet förekom hos sex patienter (30 procent) med myelosuppression som enda grad 3–4-toxicitet. Hypersensitivitet – allergiska reaktioner – förekom hos 25 procent av patienterna. Dessa resultat är mycket goda jämfört med andra rapporterade regimer. Studien är dock liten och resultaten behöver konfirmeras i prospektiva studier.

Hur många linjer kemoterapi man skall ge vid ovarialcancer diskuteras ofta. Två grupper, E R King et al, University of Virginia, Charlottesville, USA, och T K Myers et al, University of Oklahoma

Health Science Center, Oklahoma City, USA, rapporterade resultat från upprepade linjer med kemoterapi för avancerad äggstockscancer. I en retrospektiv studie som omfattar 109 patienter i Charlottesville hade en patient fått 13 linjer kemoterapi. Samtliga patienter fick två linjer, 69 procent tre, 47 procent fyra, 28 procent fem och 16 procent fick sex linjer kemoterapi. Medeltid i antal dagar från start av kemoterapi till förnyad progression var kortare för varje successiv linje från 378 efter första linjen till 85 efter sjätte linjen (0–306).

Myers och kollegor redovisade 174 fall där man rapporterade responsfrekvens respektive klinisk nytta (definierat som att man gav mer än sex cykler med kemoterapi i den linjen; en proxy för svar på kemoterapi) och visade att detta inte varierade särskilt mycket för olika linjer: 24 respektive 32 procent för tredje linjen, 21 respektive 30 procent för fjärde linjen, 19 respektive 31 procent för femte linjen och 25 respektive 24 procent för den sjätte linjen. Medianen

ERBITUX®
CETUXIMAB

Blocks EGFR – opens new options

A new era in therapy for mCRC

ERBITUX – Now approved for 1st line

Merck Serono Oncology | Combination is key

ERBITUX® (cetuximab) (L01XC06) Rx, EF är en monoklonal antikropp mot EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor). Produktresumé uppdaterad november 2008.

Indikation: Erbitux är indicerat för behandling av patienter med epidermal tillväxtfaktor (EGFR)-uttryckande, KRAS vildtyp metastaserande kolorektalcancer i kombination med kemoterapi, som monoterapi till patienter som inte svarat på oxaliplatin- och irinotekanbaserad terapi och som är intoleranta mot irinotekan. Erbitux är indicerat för behandling av patienter med skivepitelcancer i huvud och hals i kombination med strålbehandling för lokalt avancerad sjukdom, i kombination med platinabaserad kemoterapi för recidiverande och/eller metastaserande sjukdom.

Beredningsform och förpackningar: Erbitux 5 mg/ml infusionsvätska, lösning. En ml infusionsvätska, lösning innehåller 5 mg cetuximab. En injektionsflaska innehåller 20 ml (100 mg) eller 100 ml (500 mg) cetuximab. **Dosering:** Erbitux ges en gång per vecka vid alla indikationer. Den första dosen är 400 mg cetuximab per m² kroppsyta. Samtliga påföljande veckodoser är 250 mg/m².

Varningar och försiktighet: Före den första infusionen måste patienten premedicineras med ett antihistamin och en kortikosteroid. Denna premedicinering rekommenderas före alla påföljande infusioner. E. Merck AB, 195 87, Stockholm, Sverige, Telefon 08-562 445 00, www.merck.se, www.erbitux.com, www.tarmcancer.nu

För ytterligare information och aktuellt pris: www.fass.se

S/CET/09/01/02

ERBITUX® is a trademark of ImClone Systems Inc. used under license by Merck KGaA, Darmstadt, Germany.

MERCK
SERONO

för totalöverlevnad var 26 månader från första progression, 13 månader från start av den tredje linjen, 10 månader från fjärde och 9 månader från den femte linjen.

I retrospektiva studier som dessa finns givetvis starka selektionsmekanismer. Beslutet att sätta in ytterligare en linje påverkas till exempel av om patienten svarade på den tidigare linjen. Kliniker-na selekterar patienter som man tror skall svara på behandlingen. Dessa två arbeten visar dock att man vid diskussioner om resursutnyttjande inte kan ha några enkla stoppregler vid ett visst antal regimer för ovarialcancer.

”Epidemiologiska data har påvisat samband mellan ökad kroppsvikt och risk för endometriecancer.”

Varför metastaserar äggstockscancer till omentet? Frågan togs upp av en grupp från Chicago. Man hade där mätt effekten av primära humana adipocyter (fettceller) från omentet med avseende på adhesion, migration, invasion, proliferation och apoptos hos tre olika cancercellinjer (SKOV3, CAOV3 och ES-2). Man fann att adipocyter ökar migration, invasion och proliferation av cancerceller medan apoptosen reducerades. Resultaten är intressanta och ger ytterligare stöd för att metabolik är ett viktigt forskningsområde.

Epidemiologiska data har påvisat samband mellan ökad kroppsvikt och risk för endometriecancer. Vitamin D har associerats med minskad risk för endometriecancer. I försök på möss har rapporterats att kosttillskott med vitamin D kan reversera den karcinogena effekten av fetma i endometriet. Mekanismen bakom detta är okänd. Insulinresistens – oberoende av vikt – rapporteras vara associerad med endometriecancer.

Genom ett frågeformulär till deltagarna i en populationsbaserad studie som omfattade 100 patienter med endometriecancer kunde metabola och reproduktiva frågor ställas. Samtidigt togs blodprov för bestämning av glukos-, in-

sulin-, HDL-, och triglyceridnivåer. Insulinresistens diagnostiserades hos 65 procent och metaboliskt syndrom hos 29 procent av patienterna. Huruvida metaboliskt syndrom och/eller insulinresistens är involverat i mekanismen om vitamin D:s potentiellt skyddande effekt kommer nu att undersökas.

Diabetesmedicin som anticancerdrog?

I epidemiologiska studier har noterats att patienter med diabetes som får behandling med metformin har lägre risk för endometriecancer än förväntat. I ett arbete har L A Cantrell et al, University

of North Carolina, Chapel Hill, USA, påvisat att metformin hämmar proliferation i tre endometriecancer cellinjer och att denna hämning är dosberoende. I en cellinje kunde man visa att effekten medieras via mTOR-signalvägen, vilket knyter samman preparatet med andra mTOR-hämmare, som är en ny preparatgrupp som nu testas i kliniska studier vid endometriecancer.

Intresset för sekventiell multimodal behandling av endometriecancer ökar. I en retrospektiv multicenterstudie av avancerad stadium III–IV hade man jämfört sekvenserna kemoterapi-radioterapi-kemoterapi (KT-RT-KT), kemoterapi-radioterapi (KT-RT) och radioterapi-kemoterapi (RT-KT). Man fann att sekvensen KT-RT-KT gav bäst resultat.

Kvinnor som överlevt endometriecancer har ökad risk för bröst- och kolorektalcancer. I en stor populationsbaserad kohortstudie i Kanada som omfattade 3 473 kvinnor rapporterades en fördubblad relativ risk för bröstcancer och en sexfaldig relativ risk för kolorektalcancer jämfört med befolkningen i allmänhet. Trots detta resultat deltog över 30 procent av kvinnorna inte i den allmänna hälsokontrollen med mammografi. Det-

ta var framförallt vanligt bland kvinnor över 65 år. Uppföljningen efter endometriecancer bör inkludera preventionsstrategier för sekundär cancer, inte minst för kvinnor som inte längre omfattas av den allmänna hälsokontrollen.

Lynch syndrom med mutationer drabbar cirka två procent av kvinnorna med endometriecancer. Syndromet resulterar i bortfall av DNA-mismatch-reparationsenzym. Livstidsrisken vid Lynch syndrom är hög både för kolon- och endometriecancer, men förekommer i betydligt lägre grad vid äggstockscancer. Det är ungefär lika vanligt med endometrie- som koloncancer som första tumör. Test för bortfall av DNA-reparationsenzym kan göras med immunohistokemi på formalinfixerat tumörmaterial. Förlust av dessa kan antingen bero på mutationer eller att MLH-1-genen är avslagen på grund av metylering. Detta kan påvisas genom ett metyleringstest.

Lynch syndrom är vanligast hos patienter som vid insjuknande är unga medan metylering är vanligast hos äldre. Endometriecancer associerad med Lynch syndrom är vanligen av endometrioid typ, men kan också utgöras av seröst eller klarcelligt karcinom.

I Sverige har utredningar för ärftligheten av cancer ofta utförts med de så kallade Amsterdamkriterierna som urvalsparameter (tre släktingar med kolon- eller endometriecancer, två successiva generationer, en under 50 år). En hälsoekonomisk modellstudie presenterades och man visade att screening med immunohistologi av alla endometriecancerfall är den mest optimala modellen. Därefter sekventierar man den gen som misstänkts ha givit utslag vid immunohistokemisk screening. Med denna teknik skulle 93 procent av patienterna med Lynch syndrom kunna identifieras jämfört med nio procent i de fall då sekventiering gjorts av alla gener med Amsterdamkriterierna som urval. Slutsatsen är att en strategi med immunohistokemi som åtföljs av sekventiering av en gen är den mest kostnadseffektiva.

Ernst Kohorn har initerat ett internationellt register för molor (druvbörd) och persisterande trofoblasterjukdom. Han rapporterade 24 077 fall från 26 center och registret innehåller 57 procent kom-

pletta molor, 41 procent partiella molor, 1,9 procent koriokarcinom efter fullgången graviditet, 0,5 procent "placental site trophoblastic tumor" och 1,7 procent icke klassificerbara. Risken att dö i persisterande trofoblastsjukdom var 9–10 gånger högre för patienter som behandlades och följdes upp vid center specialiserade på trofoblastsjukdom, jämfört med decentraliserad behandling.

Thomas Högborg föreläste som "Chemotherapy Advocate" vid en "Tumor Board" kring ett fall av högrisk tidig endometrie-cancer. Kaled Alektial från Me-

morial Sloan-Kettering, New York, talade för radioterapi och James Orr från Fort Myers, Florida, för observation. Deltagarna röstade – med mentometerknappar – på olika behandlingsalternativ före och efter föredragen. Antingen talade vi alla väldigt väl, eller dåligt, för vår sak. Antalet som röstade för de olika alternativen hade inte förändrats särskilt mycket efter föredragen jämfört med före. Ett äggstockscancerfall diskuterades också.

SAMMANFATTNING

SGO är ett trevligt möte som ger möjlighet till att skapa nätverk med ameri-

kanska kollegor – särskilt med tumörkirurger. Antalet utbildningssessioner är många och håller hög klass – tyvärr är kostnaden för respektive session hög. De riktigt stora nyheterna rapporteras inte på SGO utan sparas till större möten och då framförallt ASCO. Mötets vetenskapliga värde är därmed begränsat men värdet av retrospektiva studier som adresserar angelägna kliniska frågeställningar bör inte underskattas.

Lästips

För ytterligare information, besök gärna SGO:s hemsida på www.sgo.org.

ELISABETH ÅVALL, ADJUNGERAD UNIVERSITETSLEKTOR, SEKTIONEN FÖR GYNEKOLOGISK ONKOLOGI, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, ELISABETH.AVALL-LUNDQVIST@KI.SE



THOMAS HÖGBERG, DOCENT, VERKSAMHETSCHEF, ONKOLOGISKT CENTRUM, UNIVERSITETSSJUKHUSET I LUND, THOMAS.HOGBERG@MED.LU.SE



multiferon®

human leukocyte interferon-alpha

Six α -subtypes in play

- Sex interferon α -subtyper: $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 8$, $\alpha 10$, $\alpha 14$, $\alpha 21$ ¹
- Potential för synergier mellan flera subtyper^{2,3}
- Låg risk för resistensutveckling^{3,4}
- Nu som förfylld spruta med reducerad nåldiameter och specialslipning för optimal hudpenetration och minskad smärta

Multiferon® humant leukocyt interferon-alfa.

Indikationer: Malignt melanom: Adjuvant behandling av högriskpatienter med kutant melanom, stadium IIb-III, efter initialt 2 cykler av dacarbacin (DTIC). Andra indikationer: Behandling av patienter, som initialt svarat på behandling med rekombinant interferon-alfa men uppvisar terapivikt, sannolikt orsakad av neutraliserande antikroppar.

För fullständig information samt priser och förpackningsstorlekar se www.fass.se. Senaste översynen av informationen 2008-01-30.

Referenser: 1. Stadler, R., et al. Acta Oncologica 2006;45:389-399. 2. Yamamoto, S., et al. Hepatology Research. 2002;24:99-106. 3. Ruuth et al, Anticancer research 2007;27:2109-2114. 4. Santantonio T et al. Journal of Hepatology 2006;45:758-761.



SWEDISH ORPHAN
INTERNATIONAL

Drottninggatan 98, 111 60 STOCKHOLM
Tel: 08-412 98 00, www.swedishorphan.com

– Jag önskar att alla cancerpatienter kunde få samma fina vård och service som jag har fått, säger Kerstin Öberg. Sjuksköterskan Ann Gustafsson på Bröstmottagningen har varit hennes stöd under sjukdomstiden.



På sin 50-årsdag, efter festen, kände Kerstin Öberg en knöl i sitt högra bröst. Hon ringde Bröstmottagningen i Borås och fick en tid ett par dagar senare.

– En sköterska tog mig i handen och jag fick träffa onkolog, mammografiläkare och kirurg samma dag. Alla ställde upp. Jag upplevde verkligen att jag, som patient, sattes i centrum.

Bröstmottagningen i Borås

ALLTID PÅ EN TISDAG

– patienterna undersöks och får besked samma dag

Kerstins berättelse ger en bra bild av den multidisciplinära modell som Bröstmottagningen vid Onkologikliniken på Södra Älvsborgs sjukhus i Borås jobbar efter.

På en och samma dag genomförs en trippeldiagnos: en klinisk, en mammografi-/ultraljuds- och en cytologisk/patologisk undersökning. Patienten får besked samma dag om hon har eller inte har bröstcancer.

Denna dag, alltid en tisdag, tas de oroliga kvinnorna (någon enstaka gång en man) emot. Det brukar bli mellan femton och tjugo, som antingen tagit kontakt direkt med mottagningen eller fått remiss dit.

– Alla får en tid mellan åtta och tio på morgonen. Då är flera läkare, onkologer och kirurger i tjänst här, berättar Margareta Wass, avdelningschef på bröstmottagningen.

Man lägger stor vikt vid den psykologiska aspekten: att skapa trygghet, att dämpa oron.

– Vi måste vara beredda på alla frågor och kunna ge raka svar, förklarar bröstsjuksköterskan Ann Gustafsson.

För de patienter som får en cancerdiagnos är det också Ann och hennes två kollegor som är kontaktpersoner i den svåra process som följer.

KÄNNER TACKSAMHET

I Kerstin Öbergs fall konstaterade läkaren en knöl i höger bröst. Kerstin sändes vidare till mammografi och ultraljud, där tumören, tre centimeter i omkrets, identifierades. En finnålspunktion genomfördes. Provet gick till patologilaboratoriet.

– Klockan 15.40 samma dag fick jag träffa läkaren igen. Då var svaret klart: tumören var elakartad och måste opereras, berättar Kerstin.

I dag, tre år senare, kan Kerstin se tillbaka på den mest dramatiska tiden i sitt liv. Och hon gör det med tacksamhet.

– Jag önskar att alla cancerpatienter fick samma fina vård, stöd och uppbackning som jag har fått, säger hon.

Efter det tunga beskedet bestämdes ett operationsdatum, tre veckor senare. Under den perioden isolerade sig Kerstin.

– Det var en fruktansvärd tid. Jag gick inte ur huset, ville inte träffa någon. Men jag ringde flera gånger till bröstmottagningen och fick svar på alla mina frågor. Det kändes aldrig som att jag besvärade.

Operationen gick bra. Höger bröst och alla lymfkörtlar i höger armhåla avlägsnades.

Sedan dess har hon gått på regelbundna cellgiftsbehandlingar och halvårskontroller på mottagningen. Vid en av dessa klagade Kerstin över smärtor i vänster arm.

– Det var ett förstadium till en ny tumör som jag fick strålbehandling mot. Nu har jag fått ytterligare två cellgiftsbehandlingar och den är borta.

– I dag är jag frisk, det är bara håret som inte vill växa ut ordentligt. Men det kan visst bli så. Det betyder mindre: jag njuter av tillvaron och värdesätter livet på ett helt nytt sätt i dag.

ALLA FÅR SVAR DIREKT

Bröstmottagningen tar emot mellan 800 och 1 000 patienter varje år. Till skillnad från Kerstin går de allra flesta däri-



Bröstmottagningen i Borås

- Initierades 1984 av dåvarande klinikchefen Sune Ahlström.
- I fjol besökte 820 nya patienter Bröstmottagningen i Borås.
- Upptagningsområdet är södra Älvsborg med 280 000 invånare.
- Över 20 000 kvinnor har undersökts sedan mottagningen startade.
- Cirka 2 500 kvinnor och ett 30-tal män har opererats för bröstcancer.
- 91 procent av cancerpatienterna lever fem år efter operationen.
- Bröstmottagningens överlevnadsresultatet är det bästa i Västra Götaland.

Bo Nordenskjöld överläkare och professor



Teamet på bröstmottagningen – en sammanlänkad "vårdkedja" – fr v avdelningschef Margareta Wass, bröstsjuksköterskan Ann Gustafsson, överläkare och professor Bo Nordenskjöld, mammografiläkare Jolanta Jonsson, patologen Roman Krenz och kirurgen Gunilla Hedbäck

från med lättat hjärta. Alla får svar samma dag.

– I genomsnitt upptäcker vi två cancerfall varje gång. I fjol upptäcktes 99 fall här på mottagningen, berättar Bo Nordenskjöld, överläkare på kliniken och professor i onkologi.

Den unika multidisciplinära modellen har använts sedan 1984. Genom åren har både modellen och tekniken förfinats – i dag kan man identifiera tre millimeter små tumörer.

Så små tumörer känns inte, de kan bara upptäckas med mammografi och ultraljud.

– Att upptäcka tidiga tumörer är förstås grundläggande och en av de viktigaste orsakerna till det goda överlevnadsresultatet, säger Bo Nordenskjöld.

Färsch statistik visar att 91 procent av patienter lever fem år efter operation. Genomsnittet i Västra Götaland är 87 procent.



Klockslaget 15.15 varje tisdag är heligt. Då samlas hela teamet för en diagnoskonferens.”

En annan grundläggande tanke är att patienten ska sättas i centrum – i detta fall ingen sliten fräs, utan ett sätt att samla resurserna runt patienten.

Däriigenom slipper hon väntetider, slipper slussas runt mellan olika avdelningar, slipper att själv ringa runt och söka besked. När hon kommer på tisdag morgon finns alla specialister redan samlade.

– Utmärkande för vår modell är just samarbetet mellan disciplinerna och den gemensamma diagnos som ställs, menar Bo Nordenskjöld.

TEAMET SAMLAS

Klockslaget 15.15 varje tisdag är heligt. Då samlas hela teamet för en diagnoskonferens. Vid det laget har alla inkommande patienter undersökts av läkare, alla mammografi- och ultraljudsundersökningar är klara, liksom alla provsvar.

Där och då ställs diagnoserna. I de flesta fall råder ingen tveksamhet.

– Men det händer att vi inte är helt säkra, utan behöver göra en kompletterande undersökning. Till exempel en biopsi för att få mer information, säger Bo Nordenskjöld.



Margareta Wass avd.chef



Ann Gustavsson, bröstsjuksköterska



Under eftermiddagen får alla patienter besked. En del kan ha fått det redan tidigare, under mammografi- och ultraljudsundersökningen.

– Ser bröstet helt normalt ut kan jag ge svar direkt, förklarar Jolanta Jonsson, medicinskt ansvarig på mammografiavdelningen.

– Finns det kvar en tumörmisstanke gör vi en punktion av knölen med en fin nål.

Vävnadsprovet skickas direkt vidare till laboratoriet för klinisk cytologi och patologi, där det undersöks med cytodiagnostik. Två timmar senare vet man om provet är malignt eller inte.

Mammografiavdelningen, strax intill bröstmottagningen, drivs sedan åtta år av privata Unilabs (före detta Capio) och

Mitt under pågående operation undersöks fryssnitt från en lymfkörtel. 15 minuter senare kan patologen Roman Krenz avgöra om körteln är angripen eller inte.



Jolanta Johnsson, mammografiläkare



Gunilla Hedbäck, kirurg



Bröstmottagningen tar emot mellan 800 och 1 000 patienter varje år. Alla får svar samma dag.”

ingår alltså inte i landstingets organisation. Men det verkar inte ha rubbat sättet att jobba.

– Nej, samarbetet fungerar perfekt, säger Jolanta Jonsson och får instämmande nickar av de övriga i teamet.

FÅR TID ATT SAMLA SIG

Efter diagnoskonferensen får patienten träffa läkaren som lämnar besked.

Bröstsjuksköterskan finns med hela tiden. Hon stannar kvar hos patienten efter att hon fått det, för många, chockartade beskedet.

– Är det en malign tumör som måste opereras är det viktigt att patienten får

veta det direkt. Det är bättre att ge raka besked än att försöka linda in sanningen, säger kirurgen Gunilla Hedbäck, sektionsansvarig inom bröstkirurgi.

Numera ger man patienten ett par dagar på sig att smälta beskedet.

– Jag träffar patienten igen på torsdagen, två dagar senare. Då går vi igenom vad som måste göras och de alternativ som kan finnas, berättar Gunilla Hedbäck.

– I vissa fall kan patienten själv ha ett inflytande över om vi ska göra en bröstbevarande kirurgi kombinerad med strålbehandling eller en mastektomi, där hela bröstet amputeras.

Att man med den nya rutinen förlorar två dygn i planeringen av operationen spelar mindre roll, enligt Gunilla Hedbäck.

– Huvudsaken är att operationen görs inom fyra veckor från det diagnosen ställs. Och det har vi alltid klarat.

Fram till den utsatta operationsdagen har patienten rätt att ändra sig.

– Hon kan alltid ge besked till sin kontaktperson eller ändra sig vid det preoperativa samtal vi har på kirurgen före operationen.

TEAMWORK VID OPERATIONEN

Själva operationen är ett annat exempel på samarbetet. För att minska problemet med ”tjocka armar”, tillämpar svenska bröstkirurger en metod för att undvika att operera bort fler lymfkörtlar än nödvändigt.

Tumören markeras med en röntgentät tråd på mammografiavdelningen. På nuklearmedicinska avdelningen läggs, precis vid tumören, en radioaktiv isotop



och ett blåfärgat ämne som tas upp i och följer lymfbanorna.

– Vid operationen identifieras sedan portvaktsskörteln som vi börjar med att plocka ut. Den skickas för undersökning till patologen. Sedan avvaktar vi svaret innan vi plockar ut fler lymfkörtlar, förklarar Gunilla Hedbäck.

På patologilaboratoriet står man i beredskap.

– Vi gör ett fryssnitt, ett tunt skikt, av körteln som vi undersöker direkt, förklarar patologen Roman Krenz.

– Finns ingen cancer i körteln kan operationen avslutas. Finns det cancer måste ytterligare åtta till 20 körtlar opereras bort.

Efter operationen undersöker mamмоgrafiavdelningen den bortopererade vävnaden för att säkerställa att den maligna delen sitter centralt i preparatet. Sitter det i ytterkant måste man överväga ett nytt ingrepp.

Den bortopererade vävnaden skickas sedan till patologilaboratoriet för definitiv diagnos: typ av cancertumör, spridning av lymfkörtlar, etc.

En vecka efter operationen får alla patienter tid hos en sårsköterska. Tre veckor efter operationen hålls en multidisciplinär konferens, där man går igenom vad som hänt, planerar fortsatt behandling och fastställer kontrollprogram.

Ibland följer sex cystostatikabehandlingar med dropp, med tre veckors mellanrum. Alla som opererats med bröstbevarande kirurgi får dessutom strålbehandling för att minska återfallsrisken. De flesta får dessutom hormonell behandling som återfallsskydd.

SVÄRT BYGGA UPP

Fördelarna med Boråsmodellen kan synas uppenbara. Liknande verksamhet finns numera på flera sjukhus, bland annat i Halmstad. Men man kan fråga sig varför den inte tagits efter på fler ställen.

– En förklaring är säkert att det är svårt att bygga upp en sådan här verksamhet i dagens slimmade organisationer, tror avdelningschefen Margareta Wass.

– De flesta professioner inom vården är så inrutade i sin verksamhet att det

skulle te sig omöjligt att avsätta en hel dag i veckan.

Ja, vilka för- eller nackdelar innebär modellen egentligen för professionerna?

– Jag ser nästan bara fördelar, säger kirurgen Gunilla Hedbäck.

– Det är ett effektivt arbetssätt. Patienterna får snabba besked och vet hela tiden vart hon ska vända sig. Alla de som friskförklaras varje tisdag slipper ringa eller springa runt i korridorer för att få reda på svaret. Och vi slipper bli störda i arbetet.

För bröstsjuksköterskan Ann Gustafsson är fördelarna av ett annat slag:

– Vi får så otroligt mycket beröm. Varje tisdag möter jag oroliga människor, senare samma dag går de flesta av dem härifrån glädjestrålade, tackar för fantastisk service och tycker att livet är underbart. Då känns det att vi gjort något bra.

TEXT: BJÖRN HULTMAN, FRILANSJOURNALIST,
FOTO: JORMA VALKONEN



Retacrit® är ett nytt erythropoietin läkemedel

– Hospiras första biosimilar



retacrit
epoetin zeta

Retacrit är ett rekombinant humant erythropoietin läkemedel.

Sortiment

Retacrit 1000 IE/0,3 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta, Retacrit 2000 IE/0,6 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta, Retacrit 3000 IE/0,9 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta, Retacrit 4000 IE/0,4 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta, Retacrit 5000 IE/0,5 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta, Retacrit 6000 IE/0,6 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta, Retacrit 8000 IE/0,8 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta, Retacrit 10000 IE/1,0 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta, Retacrit 20000 IE/0,5 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta, (finns tillgänglig fr. o m. nov 2008), Retacrit 30000 IE/0,75 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta, (finns tillgänglig fr. o m. nov 2008), Retacrit 40000 IE/1,0 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Indikationer

- Behandling av anemi vid kronisk njursvikt hos vuxna och pediatrika patienter i hemodialys samt vuxna patienter i peritoneal dialys.
- Behandling av svår anemi av renalt ursprung åtföljt av kliniska symptom hos vuxna patienter med njurinsufficiens som ännu ej påbörjat dialys.
- Behandling av anemi och reducering av transfusionsbehovet hos vuxna patienter som genomgår kemoterapi för solida tumörer, malignt lymfom eller multipelt myelom och som bedöms löpa risk för behov av transfusion utifrån allmäntillståndet (t.ex. hjärt-/kärlstatus eller anemistillstånd före kemoterapis början).
- Retacrit kan användas för att öka uttaget av eget (autologt) blod hos patienter vid förbehandling inför donation. Sådan användning måste vägas mot den rapporterade risken för tromboembolier. Behandling bör endast ges till patienter med måttlig anemi (hemoglobin (Hb) 10-13g/dl [6,2-8,1 mmol/l], utan järnbrist) och då blodsparande åtgärder ej finns tillgängliga eller anses otillräckliga inför planerad större elektiv kirurgi som bedöms kräva stor mängd blod (4 eller fler enheter blod för kvinnor och 5 eller fler enheter för män).

För ytterligare information se: www.fass.se

Den första nationella konferensen om **PSYKOSOCIAL ONKOLOGI**

Behovet av rehabilitering efter genomgången cancervård ökar i takt med att allt fler botas eller lever längre med cancersjukdom. Ändå saknas ett eget avsnitt om rehabilitering i den nationella cancerstrategin. Detta var en av de viktigaste diskussionspunkterna på Svensk förening för psykosocial onkologis första nationella konferens i slutet av april. Föreningens ordförande **Pia Dellson** och vice ordförande **Maria Hellbom** sammanfattar konferensen.

Varför har psykosocial onkologi och rehabilitering inget eget avsnitt i den nationella cancerstrategin? Vad ska den Svenska föreningen för psykosocial onkologi göra åt det? Detta var två av de stora frågorna som diskuterades då företrädare för svensk psykosocial onkologi och rehabilitering samlades på Sänga-Säby konfe-

rensanläggning utanför Stockholm den 23–24 april.

OTILLRÄCKLIGA RESURSER

Behovet av onkologisk rehabilitering ökar. Fler och fler människor lever under allt längre tid med en cancersjukdom eller i en konvalescens efter en cancersjukdom. Vilka skyldigheter har svensk

sjukvård och samhället i stort att hjälpa dem tillbaka till en fungerande vardag?

Här finns en diskrepans: Den nationella cancerstrategin har inget eget avsnitt om rehabilitering, medan den tunga och inflytelserika Cancerfundsrapporten år 2009 har ett helt kapitel om rehabilitering. I detta konstaterar man



**"Fler och fler människor
lever under allt längre tid
med en cancersjukdom
eller i en konvalescens
efter en cancersjukdom."**



att behoven är stora, men resurserna otillräckliga och ojämnt spridda över landet.

Ett sätt att göra rehabilitering mer tillgänglig är internetbaserade interventioner för cancerpatienter. Gerhard Andersson, professor i psykologi vid Linköpings universitet och Karolinska insti-

tutet, föreläste under konferensen om ett projekt där internetbaserade interventioner provats för kvinnor som genomgått behandling för bröstcancer. Resultaten är lovande och kvinnorna som fått tillgång till rehabiliteringsprogrammet mådde psykiskt bättre än en kontrollgrupp som bestod av bröstcancerdrabbade kvinnor som deltagit i en diskussionsgrupp på nätet.

Gerhard Anderssons presentation följdes av professor Louise von Essen från Uppsala universitet som föreläste på temat "konsekvenser av att ha behandlats för cancersjukdom som barn". I sitt forskningsarbete har hon och hennes forskargrupp under snart tio år följt en grupp barncancerpatienter under deras uppväxt. De kunde konstatera att en del av dessa barn periodvis upplevde bättre livskvalitet än jämnåriga kontroller.

Konferensens andra dag inleddes med ett symposium kring närstående med docent Carl Johan Fürst från Stockholms sjukhem som moderator. Professor Gunnar Steineck från Karolinska institutet redogjorde för forskningsmetoder och resultat med fokus på psykologiska problem som en följd av bristfälligt omhändertagande i samband med cancerbesked och dödsfall.

Ulrika Kreicbergs, sjuksköterska och doktorand vid Karolinska institutet, berättade mycket gripande om sitt uppmärksammade avhandlingsarbete om föräldrars upplevelser av att förlora ett barn i cancer. Tvärtemot vad många tror visar hennes studier bland annat att föräldrar som mist ett barn tycker att det är mycket positivt att få berätta om det för forskare.

Psykologen Tove Bylund Grenklo berättade om sitt forskningsarbete kring tonåringars upplevelse av att mista en förälder i cancer, och Carl Johan Fürst och Tove Bylund-Grenklo avslutade med en presentation av ett Cancerfondsfinansierat vårdutvecklingsprojekt kring omhändertagande av närstående i samband med palliativ vård. De har skapat en

checklista för sårbarhetsbedömning av närstående för att upptäcka dem som behöver extra stöd. Rapporten kan läsas på www.cancerfonden.se

AVLUTANDE WORKSHOPAR

Konferensen avslutades med fyra parallella workshopar. Den isländske sjukhusprästen Bragi Skulasson höll en mycket uppskattad workshop med utgångspunkt från sitt avhandlingsarbete kring "deathtalk", hur patienter och personal närmar sig att samtala om döden. Sjuksköterskan Margareta Hedström från Karolinska universitetssjukhuset och Carl Johan Fürst höll en workshop om barnfamiljen i cancervården. Sjukgymnasten Marita Dahl från Lydiagårdens cancerrehabilitering i Höör tog upp temat Kropp och själ i cancervården, och Maria Hellbom, psykolog från Lund, och Rut Flensmark, kurator från Kristianstad, samlade en panel för diskussion om det multiprofessionella teamet.

Under dagarna på Sänga-Säby höll Svensk förening för psykosocial onkologi sitt årsmöte och enades där om att inkomma med ett remissvar till den nationella cancerstrategin, med krav på att onkologisk rehabilitering uppmärksammas tydligare som en del av vårdkedjan för cancerpatienter. Föreningen ska fortsätta att driva arbetet för nationella kliniska riktlinjer, kvalitetsregister och nationellt övergripande utbildning i psykosocial onkologi.

Årsmötet beslöt också att starta två nya arbetsgrupper – en om forskningsfrågor inom psykosocial onkologi och en för kommunikation med andra föreningar och samarbetspartner.

Pia Dellson, onkolog och psykiater, Universitetssjukhuset i Lund, fortsätter ytterligare ett år som ordförande och nya styrelsemedlemmar är professor Gunnar Steineck, Karolinska institutet, psykiater Eleonor Uddbom, Karolinska universitetssjukhuset, och socionom Barb Karlsson, Sahlgrenska universitetssjukhuset.

PIA DELLSON, ORDFÖRANDE, SVENSK FÖRENING FÖR PSYKOSOCIAL ONKOLOGI



MARIA HELLBOM, VICE ORDFÖRANDE, SVENSK FÖRENING FÖR PSYKOSOCIAL ONKOLOGI





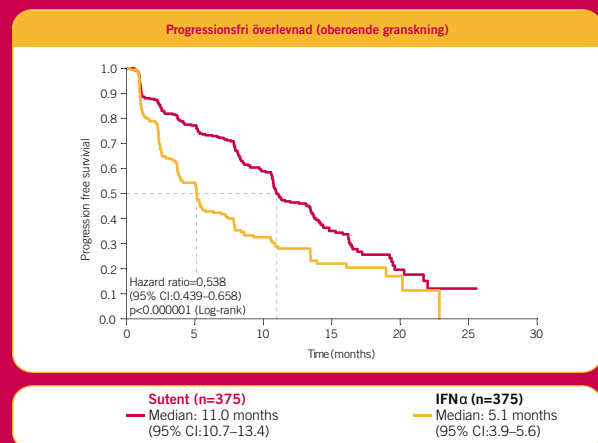
Svenska nationella riktlinjer för behandling av njurcancer

Sutent® är den perorala tyrosinkinashämmaren som rekommenderas av såväl EAU som den svenska vårdprogramgruppen i monoterapi vid första linjens behandling av spridd njurcancer med god/intermediär prognos¹

Studiedesign²:

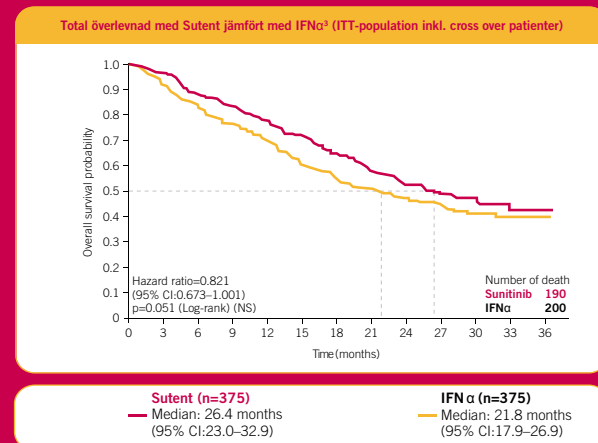
- En randomiserad, jämförande, internationell multicenterprövning i fas III på tidigare obehandlade patienter med histologiskt bekräftad mRCC. Första linjens behandling med Sutent 50mg (oralt) en gång om dagen (4/2 Schema) v.s. IFN α 3 x per vecka (subkutant) Vecka 1: 3 ME, vecka 2: 6 ME, vecka 3 och vidare: 9 ME. (n. 750)
- Behandlingssvar bedömt av en oberoende central granskningskommitté

Primär endpoint: progressionsfri överlevnad



- Sutent ökar den progressionsfria överlevnaden jämfört med interferon alfa vid metastatisk klarcellig njurcancer hos patienter som är obehandlade och med god/intermediär prognos (11 månader, mot 5 månader för interferon alfa $p<0.001$).¹
- Livskvaliteten i sutentgruppen avseende skalorna FCSI, FACT-G rapporterades också som högre än livskvaliteten i IFN α gruppen ($p<0.001$).²

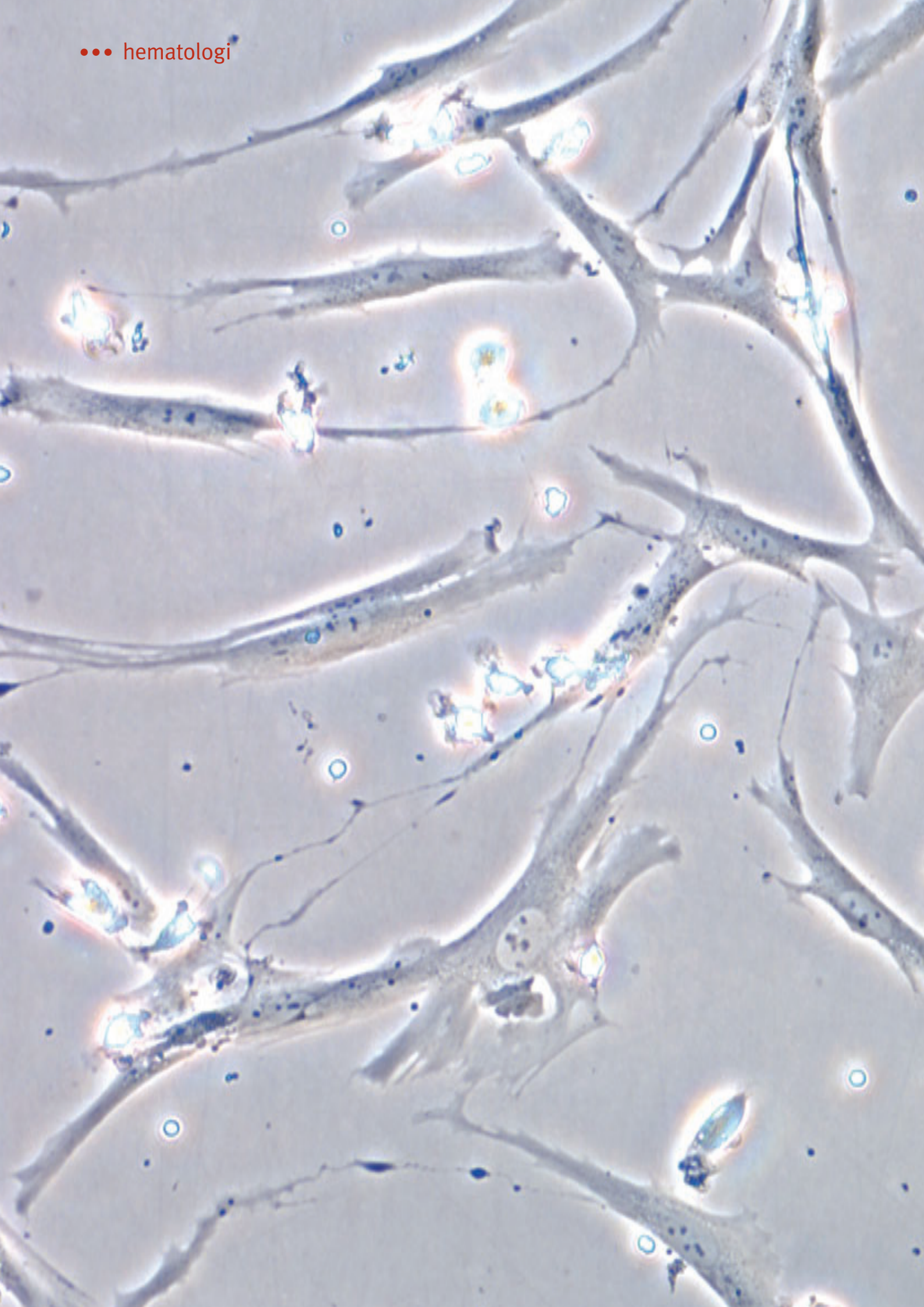
Sekundär endpoint: total överlevnad



- Överlevnadsanalysen inkluderar patienter som randomiserades till IFN α och som efter progredierande sjukdom bytte till Sutent enligt studieprotokollets anvisningar.³
- Patienter som fick Sutent i första linjen hade en median total överlevnad på 26,4 månader.³

Referenser: 1) Svenska nationella riktlinjerna för njurcancer samt EAU riktlinjer. 2) Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356:115-24. 3) Hutson et al. Sunitinib (SUTENT) for the treatment of metastatic renal cell carcinoma. Expert Rev. Anticancer Ther. 8(11), 1723-1731 (2008).
Sutent (sunitinibmalat). Rx. Ingår i läkemedelsförmåner. 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". 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. November 2007.

... hematologi



Mesenkymala stamceller som cellterapi

Mesenkymala stamceller kan i dag användas både i immunmodulerande och regenerativt syfte. Sedan ett par år används dessa stamceller kliniskt vid Karolinska universitetssjukhuset i Huddinge för behandling av komplikationer i samband med benmärgstransplantationer. Med. dr. **Mikael Sundin** och professor **Katarina Le Blanc**, Karolinska universitetssjukhuset skriver här om forskningsläget för mesenkymala stamceller som nästa generation cellterapi.

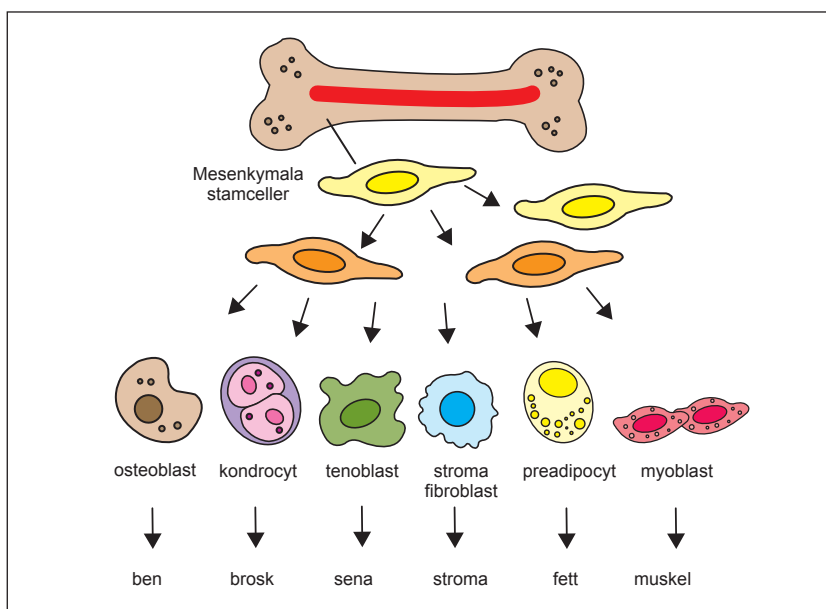
transplantation av blodstamceller, är den enda rutinmässiga behandlingen där man i dag använder stamceller. Sedan ett par år tillbaka har mesenkymala stamceller (MSC) använts kliniskt för behandling av komplikationer i samband med benmärgstransplantationer vid Karolinska universitetssjukhuset i Huddinge. De första experimentella behandlingarna gav lovande resultat och i dag pågår en dubbelblind randomiserad studie.

Stamceller har ägnats mycket uppmärksamhet de senaste åren för sin möjliga användbarhet som cellterapi i så kallad regenerativ medicin. Idén att använda mänskliga celler är gammal. Redan under 1400-talets slut experimenterades det med blodtransfusioner och sedan 1960-talet har det varit möjligt att genomföra benmärgstransplantationer. Just benmärgstransplantation, det vill säga

VAD ÄR MESENKYMALA STAMCELLER?

Mesenkymala stamceller är multipotenta stamceller, vilket innebär att de inte kan ge upphov till alla mänskliga celler som den totipotenta embryonala stamcellen. De kan däremot ge upphov till celler med ursprung i det mesenkymala (mesodermala) groddlagret, som adipocyter, kondrocyter och osteoblaster (figur 1)^{1,2}. Mesenkymala stamceller finns inte

Figur 1. Mesenkymala stamceller kan isoleras från benmärgen, men även från i princip alla kroppens vävnader, då de ger upphov till bindvävsstroma. I laboratoriet odlas cellerna odifferentierade, men med rätt stimuli kan de fås att differentiera till mesenkymala celler som ben, brosk och fett.



bara hos det växande embryot, utan kan också isoleras från adulta vävnader som fett, benmärg och stroma.

I den vuxnas benmärg utgör mesenkymala stamceller 0,001 till 0,01 procent av alla celler. Deras funktion i kroppen anses vara att upprätthålla den normala omsättningen av celler, men också att utgöra ett slags reparationsystem. I benmärgen har de mesenkymala stamcellerna en viktig roll, då de ger upphov till stromat som omger blodstamcellerna och producerar tillväxtfaktorer samt cytokiner, som är viktiga för blodbildningen.

Mesenkymala stamceller har också unika immunologiska egenskaper. Trots att cellerna uttrycker både HLA (human leukocyte antigen) klass I och II känns de inte igen av allogena immunförsvarsceller, utan verkar undkomma avstöttningsreaktioner³. Därtill har mesenkymala stamceller immunhämmande verkan. Om de sätts till en pågående immunreaktion kommer denna att avta.

Mekanismen bakom denna hypoinmunogenicitet och immunmodulering är inte fullt klarlagd, men synes bero på multipla effekter mot immunförsvaret.

Bland annat är det visat att mesenkymala stamceller kan inducera bildning av regulatoriska T-lymfocyter, blockad av både T- och B-lymfocyter och att de utsöndrar immunreglerande substanser som IL-10, TGF β och PGE₂ (figur 2).

STAMCELLER I KLINIKEN

I djurmodeller finns det flera bra exempel på hur mesenkymala stamceller kan användas som behandling. De immunhämmande egenskaperna som först beskrevs *in vitro* har visats ha effekt även *in vivo*. Bland annat har mesenkymala stamceller kunnat förbättra tillståndet hos djuren i en djurmodell av multipel skleros (MS) och förlängt tiden till avstötning av HLA-inkompatibla hudtransplantat hos apor^{4,5}. Därutöver har mesenkymala stamceller kommit in i kliniska försök.

I slutet av 1990-talet visade Lazarus et al. att man kunde överbrygga kemo-terapiens negativa effekter på benmärgstromat med att ge mesenkymala stamceller i samband med återförande av autolog benmärg⁶. Patienterna tillfrisknade snabbt och resultaten var så lovande

att man vågade använda mesenkymala stamceller vid allogen benmärgstransplantation. När detta gjordes såg man ännu en gång ett snabbt tillfriskande, men också mindre besvär av graft-versus-host-disease (GvHD).

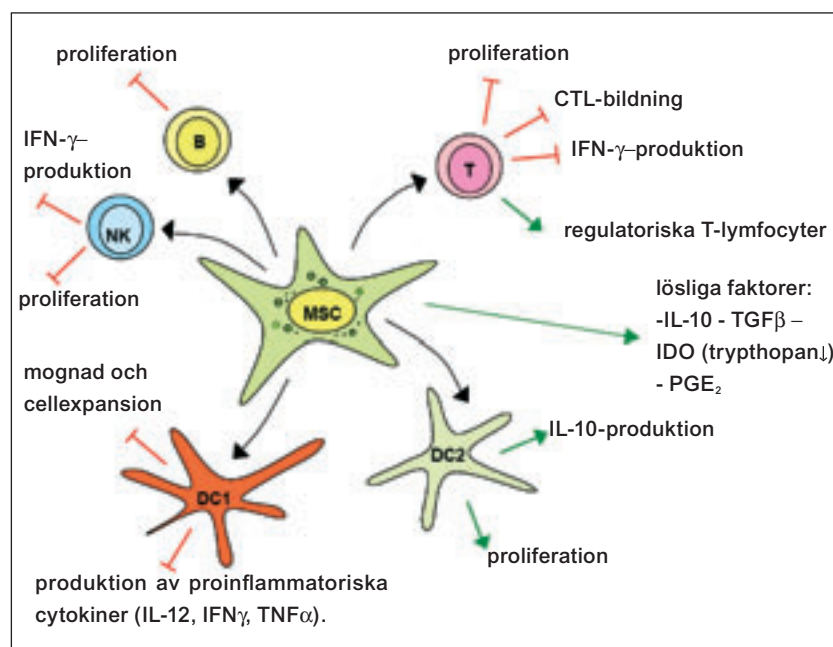
När det gäller den "regenerativa" potentialen hos mesenkymala stamceller är den minst lika kliniskt intressant som immunmoduleringen. Mesenkymala stamceller har använts i småskaliga kliniska försök för att regenerera hjärtmuskeln efter hjärtinfarkt, motverka tandlossning och frakturer samt att förbättra tillväxten hos barn med skelettsjukdomen osteogenesis imperfecta.

MSC PÅ KAROLINSKA I HUDDINGE

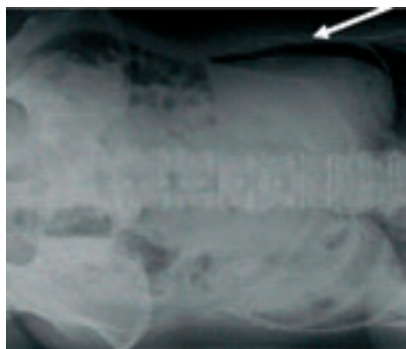
I de kliniska försök som gjorts i vår verksamhet har vi framförallt använt mesenkymala stamceller från vuxna. Vi expanderar stamceller från benmärg. Från donatorn tas ett benmärgsaspirat på cirka 30 ml. De mononukleära cellerna separeras och odlas i plastflaskor med medium. Inom ett par veckor har mesenkymala stamceller växt fram i tillräckliga doser för att användas kliniskt. Eftersom cellerna har den unika immunologi som de har, så har HLA-typning inte genomförts innan de getts till patienterna.

De kliniska försöken började 2003 med en 9-årig pojke med svår och terapiresistent GvHD⁷. All tänkbar immunhämning som fanns hade provats och pojken blev bara sjukare och sjukare. Beslutet togs att prova med mesenkymala stamceller, som vid den här tidpunkten studerades flitigt i vårt laboratorium.

Effekterna av de mesenkymala stamcellerna var dramatiska, då pojken förbättrades prompt och avsevärt. Därefter har ytterligare försök till behandling av akut och terapiresistent GvHD genomförts på Huddinge. Detta blev initiativet till en sameuropeisk fas II-studie som nyligen avslutades⁸. Så många som 60 procent vuxna och 80 procent barn, som var svårt sjuka i GvHD och där ingen annan behandling hade hjälpt, uppvissade förbättring efter infusion av mesenkymala stamceller. I dag pågår en fas III-studie, det vill säga dubbelblind och randomiserad, där vi naturligtvis hoppas kunna visa på de mesenkymala stamcellernas positiva effekter vid GvHD.



Figur 2. Mesenkymala stamceller påverkar många av immunsystemets celler och producerar lösliga faktorer som i sin tur kan interagera med immuncellerna via olika mekanismer. Förklaringar: Grön pil visar stimulerande effekt och röd stopplinje visar hämmande effekt; T = T-lymfocyt; CTL = cytotoxisk T-lymfocyt; IF = interferon; B = B-lymfocyt; NK = NK-cell; DC1 = dendritisk cell typ 1; IL = interleukin; TNF = tumor necrosis factor; DC2 = dendritisk cell typ 2; TGF = transforming growth factor; IDO = indoleamin-2,3-deoxigenas; PGE₂ = prostaglandin E₂. Bilden ursprungligen publicerad av Rasmusson et al, Experimental Cell Research, 2006 och här modifierad med författarens tillstånd.



Figur 3. Röntgenbilder av buköversikt hos en medelålders kvinna som utvecklat svår GvHD efter allogen benmärgstransplantation på grund av akut leukemi. 57 dagar efter transplantationen har patienten svår bukmärta och 70 dagar efter transplantationen har besvären tilltagit. Röntgen visar fri gas i buken (pilen i vänstra bilden) och vid 75 dagar ges MSC intravenöst. Redan 82 dagar efter transplantationen har mängden fri gas markant reducerats för att vid 90 dagar efter transplantationen vara helt borta (högra bilden) och patienten har återställts.

Mesenkymala stamceller har också använts som "tissue repair" efter benmärgstransplantation⁹. Transplantation innebär ofta en påtaglig toxicitet, vilket avspeglas i olika vävnadsskador. Därtill gör inflammatoriska och infektiösa processer vävnaderna ändå skörare. På Huddinge har mesenkymala stamceller använts med gott resultat mot hemorragisk cystit, pneumomediastinum och kolonperforation (figur 3).

Man kan förstås fråga sig varför kirurgen inte tog hand om en kolonperforation. Sanningen är att ingen kirurg vill sätta kniven i en svårt sjuk, näst intill IVA-krävande, benmärgstransplanterad patient. Därav tvingades andra vägar fram.

Det av Lazarus et al. påvisade snabba anslaget (tiden till att den nytransplanterade benmärgen börjar producera blodceller) har därefter studerats flitigt i djurmodeller. Mesenkymala stamceller verkar ha en stor betydelse för stromat, som i sin tur är viktigt för blodbildningen. I försök hos oss användes mesenkymala stamceller för att stimulera ett så tidigt anslag som möjligt¹⁰. Två patientgrupper ingick i försöket:

1. Barn sjuka i SCID (svår kombinerad immunbrist) som var koloniserade med opportunistiska patogener, där ett tidigt anslag behövdes för att de inte skulle insjukna i svåra infektioner.

2. Benmärgstransplanterade som tidigare avstött transplanterad benmärg, där man ville åstadkomma immunhämning och tidigt anslag. Samtliga patienter visade tidigare anslag än vad man räknat med och flera av benmärgstransplantationerna blev lyckade.

MSC SOM ONKOLOGISK BEHANDLING

Mesenkymala stamceller kan förstås ha en plats i onkologin, eftersom de verkar ha bra effekter som kan utnyttjas för att förbättra benmärgstransplantationer. Därtill kan mesenkymala stamceller i framtiden komma att användas "regenerativt" för att läka eller lindra skador som uppkommit i samband med onkologiska interventioner. Om mesenkymala stamceller i sig själva skulle kunna vara del i behandlingar mot tumörer får framtiden utvisa, men det finns intressanta *in vitro*-data och djurmodeller som visat att de kan motverka karcinogensen vid lung- och koloncancer och mela-

nom. Tillväxten hos hjärntumörer och Kaposi sarkom förefaller också kunna hämmas av mesenkymala stamceller.

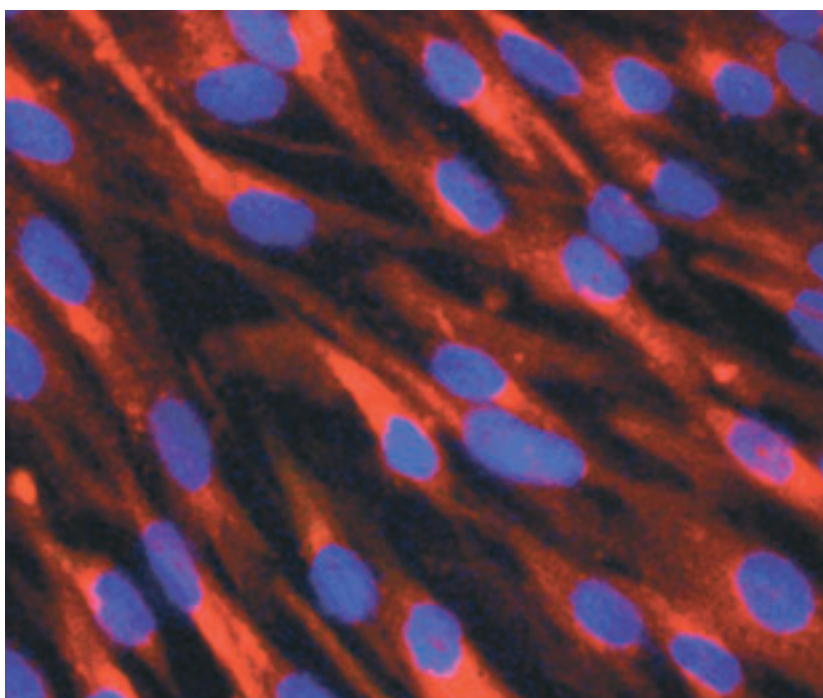
MSC NÄSTA CELL I CELLTERAPIN

Sammantaget finns det förstås mycket som talar för att mesenkymala stamceller skulle kunna ha en plats i den moderna sjukvården, men naturligtvis är vägen lång att gå. Det var ju många år mellan de första transfusionerna och Karl Landsteiners upptäckt av AB0-systemet som revolutionerade transfusionsmedicinen – den allra första cellterapi.

Likaså var det för den andra cellterapi många år av skepsis och enträget arbete mellan de första benmärgstransplantationerna och den i dag självklara platsen för denna behandling vid maligna blodsjukdomar.

I bästa fall behöver mesenkymala stamceller – som nästa cellterapi – inte fullt lika lång tid ut på den medicinska banan. Tillämpningarna av mesenkymala stamceller synes oändliga och tillgängliga då man verkar kunna bortse från HLA-typ.

Vi liksom många andra med oss fortsätter arbeta med mesenkymala stamceller i laboratoriet och kliniken för att försöka förklara cellens egenskaper och finna nya tillämpningsområden.



Cellerna som är MSC visualiserade med immunfluorescens.

Referenser

1. Friedenstein et al. Heterotopic of bone marrow – analysis of precursor cells for osteogenic and hematopoietic tissues. *Transplantation* 1968; 6: 230-47.
2. Pittenger et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 1999; 284: 143-47.
3. Le Blanc & Ringdén. Immunomodulation by mesenchymal stem cells and clinical experience. *Journal of Internal Medicine* 2007; 262: 509-25.
4. Zappia et al. Mesenchymal stem cells ameliorate experimental autoimmune encephalomyelitis inducing T-cell anergy. *Blood* 2005; 100: 1755-61.
5. Bartholomew et al. Mesenchymal stem cells suppress lymphocyte proliferation in vitro and prolong skin graft survival in vivo. *Experimental Hematology* 2002; 30: 42-8
6. Lazarus et al. Ex vivo expansion and subsequent infusion of human bone-marrow derived stromal progenitor cells (mesenchymal progenitor cells): implications for therapeutic use. *Bone Marrow Transplantation* 1995; 16: 557-64.
7. Le Blanc et al. Treatment of severe acute graft-versus-host disease with third party haploidentical mesenchymal stem cells. *Lancet* 2004; 363: 1439-41.

ORDLISTA

Allogen: Vävnad från annan individ av samma art.

GvHD, graft-versus-host-disease: Immunkompetenta donatorceller från transplanterad benmärg ger upphov till immunreaktioner i mottagarens hud, gastrointestinalkanal eller lever. Den akuta formen graderas från I till IV, där I behandlas men ses som en överlevnadsfördel på grund av effekt mot malign sjukdom medan högre grader är allvarlig sjukdom och grad IV ofta är associerat till en mortalitet runt 90–100 procent.

Hemorragisk cystit: Svårbehandlad blödning från urinvägarna, ses efter benmärgstransplantation på grund av toxicitet eller infektion med BK-virus, cytomegalovirus eller adenovirus.

IL-10, interleukin-10: Immunhämmande cytokin.

PGE₂, prostaglandin E₂: Immunhämmande eikosanoid.

SCID, severe combined immunodeficiency: Svår kombinerad immunbrist, det vill säga defekta T- och B-lymfocyter, som ofta leder till allvarlig sjukdom, där benmärgstransplantation är enda boten.

TGFβ, transforming growth factor β: Immunhämmande cytokin.

8. Le Blanc et al. Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant, severe, acute, graft-versus-host disease: a phase II study. *Lancet* 2008; 371: 1579-86.

9. Ringdén et al. Tissue repair using allogeneic mesenchymal stem cells for hemorrhagic cystitis, pneumomediastinum and perforated colon. *Leukemia* 2007; 21: 2271-76.

10. Le Blanc et al. Transplantation of mesenchymal stem cells to enhance engraftment of hematopoietic stem cells. *Leukemia* 2007; 21: 1733-38.

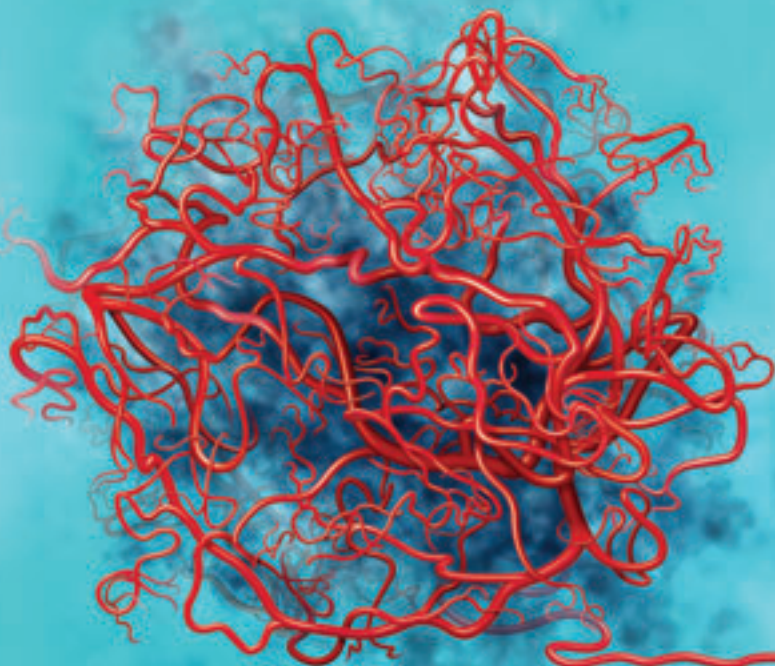
MIKAEL SUNDIN, ST-LÄKARE/ MED. DR., ASTRID LINDGRENS BARNSJUKHUS, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET OCH ENHETEN FÖR PEDIATRIK, INSTITUTIONEN FÖR KLINISK VETENSKAP, INTERVENTION OCH TEKNIK, KAROLINSKA INSTITUTET, MIKAEL.SUNDIN@KI.SE



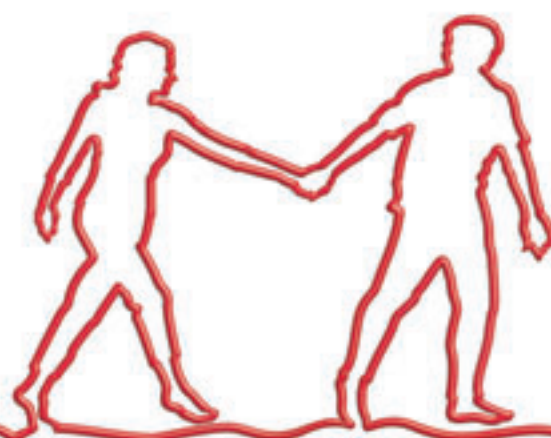
KATARINA LE BLANC, ÖVERLÄKARE/PROFESSOR, HEMATOLOGISKT CENTRUM, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET OCH AVDELNINGEN FÖR KLINISK IMMUNOLOGI, INSTITUTIONEN FÖR LABORATORIEMEDICIN, KAROLINSKA INSTITUTET, KATARINA.LEBLANC@KI.SE



Ta kontroll över angiogenesen



NYHET!
Kontraindikationen "obehandlade
CNS-metastaser" är nu borttagen



Låt livet ta plats

Specifik VEGF-hämning med Avastin

Godkänt som kombinationsbehandling
i första linjen vid metastaserad: kolorektalcancer,
lungcancer, bröstcancer och njurcancer.

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.

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

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

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, sårhäkning, hypertension,
proteinuri, tromboemboli, blödning.

Kontraindikationer: Graviditet.

För pris och mer information: www.fass.se.

Produktresumé uppdaterad 2009-03-25. (L01XC07R, EF).

AVASTIN®
bevacizumab
Leading angiogenesis
inhibition

Roche AB, Tel 08-726 12 00, www.roche.se

Nordic
HER2
- STATE OF
THE ART

STOCKHOLM
3 SEPTEMBER 2009

For more information about the meeting,
please visit www.her2sota.se

Startdos
100 mg
En gång om dagen

Till patienter med KML i kronisk fas med resistens
eller intolerans mot imatinib

I was
resistant or intolerant

I am

starting with **SPRYCEL®**
100 mg once daily

Jämfört med tidigare dos (2x70 mg
per dag) erbjuder Sprycel 100 mg
en gång per dag:

- Förbättrad biverkningsprofil
med likvärdig effekt¹
- Varaktiga hematologiska och
cytogenetiska responser¹
- Enkel dosering¹

SPRYCEL®
dasatinib

Sprycel® (dasatinib). Cytostatikum, proteinkinashämmare

Indikationer: Sprycel är indicerat för behandling av vuxna med kronisk myeloisk leukemi (KML) i kronisk fas, accelererad fas eller blastkris, med resistens eller intolerans mot tidigare behandling inklusive imatinib mesylat. Sprycel är också indicerat för behandling av vuxna med Philadelphiakromosom-positiv (Ph+) akut lymfatisk leukemi (ALL) och lymfoid blastisk KML med resistens eller intolerans mot tidigare behandling. Varningar/försiktighet: Behandling ska inledas av läkare med erfarenhet av att diagnostisera och behandla patienter med leukemi. Dosminskning kan behövas i vissa fall av påverkan på blodbildningen eller vid svår vätskeretention. Sprycel kan interagera med läkemedel som metaboliseras av CYP3A4.

Styrkor och förpackningar: 20 mg, 50 mg och 70 mg: 60 filmdragerade tabletter/förp. 100 mg: 30 filmdragerade tabletter/förp.

Ytterligare information: Sprycel är receptbelagt och förmånsberättigat. För fullständig information och pris, se www.fass.se

Texten är baserad på produktresumé: Bristol-Myers Squibb, Box 15200, 167 15 Bromma. Februari 2009. Tel. 08-704 71 00

¹ Sprycel produktresumé Feb 2009

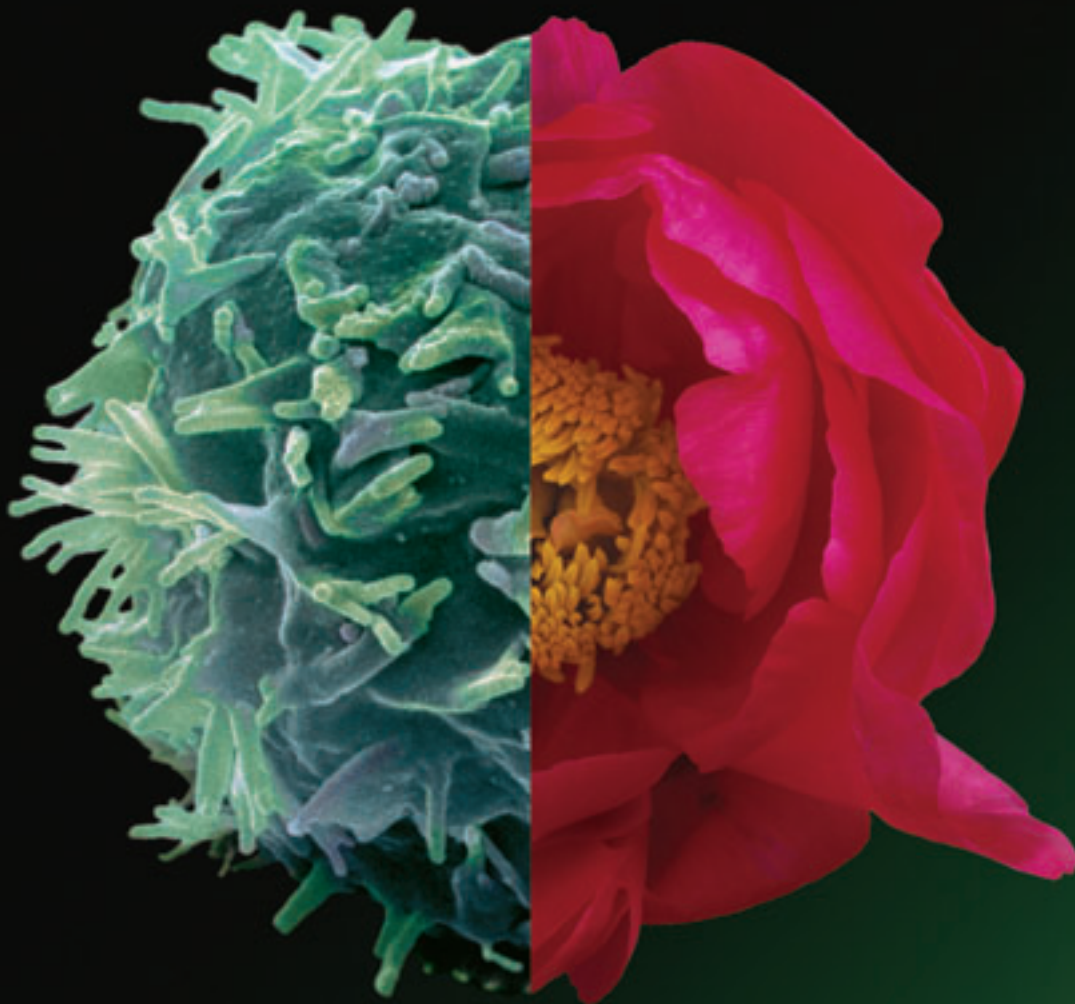


Bristol-Myers Squibb

Tel 08 – 704 71 00 www.bms.se

Nytt läkemedel för
metastaserande ErbB2 (HER2)-
positiv bröstcancer.

Tyverb[®]
lapatinib



Att blockera signalvägar på insidan ger hopp om livet på utsidan

Tyverb i kombination med capecitabin erbjuder en ny behandlingsmöjlighet för ErbB2 (HER2)-positiv avancerad eller metastaserande bröstcancer, där patienten tidigare fått antracyklin och taxan samt trastuzumab behandling vid metastaserad sjukdom.

Tyverb (lapatinib) R_x, EF

Indikation: Tyverb i kombination med capecitabin är indicerat för behandling av patienter med avancerad eller metastaserad bröstcancer, vars tumörer överuttrycker ErbB2 (HER2). Patienterna skall ha progredierat i sin sjukdom efter tidigare behandling som måste ha innehållit antracyklin, taxan och behandling med trastuzumab vid metastaserad sjukdom.

Dosering: 5 tabletter per dag kontinuerligt till progress.

Styrka och förpackning: 250mg per tablett, 70 tabletter per förpackning.

Texten är från produktresumén 080610.

För fullständig information om varningar, föreskrifter och aktuellt pris var god se:
www.fass.se

Referens:

Tyverb produktresumé, SPC 2008



GlaxoSmithKline
Oncology

GlaxoSmithKline AB, Box 516 169 29 SOLNA, Telefon 08-638 93 00, Telefax 08-638 94 60, www.glaxosmithkline.se, info.produkt@gsk.com