

The background of the cover is a photograph of an elderly man with white hair lying in a hospital bed, wearing a blue striped hospital gown. The image is slightly out of focus, emphasizing the text.

Onkologi

i sverige •

den oberoende
tidningen för
svensk cancervård

PATIENTLOTSAR GER
KORTARE VÄNTETIDER

BEHANDLING
efter trombos
och lungemboli

SARKOMMÖTET
2015

Ny **prognostisk faktor**
vid **njurcancer** upptäckt

**Vi tillmötesgår patienters behov
genom forskning.**

**För att tillhandahålla
livsavgörande läkemedel.**



Nya läkemedel, nya patientlotsar och nya medlemmar i redaktionsrådet!

Vi är inne i en period där många nya läkemedel har fått och kommer att få godkänt för nya indikationer vilket självklart är positivt för de som insjuknar och för er som behandlar. Mer anpassade läkemedel vid rätt tillfälle, till rätt patient och till rimlig kostnad är väl något de flesta skriver under på. Det finns en del kvar att göra innan målet är nått. Alla nyheter medför utmaningar för sjukvårdssystemet och det gäller bland annat att organisationen fungerar på bästa sätt. Detta är något som SKL och de regionala cancercentra arbetar med och ett övergripande mål har varit att förkorta väntetiderna för cancerpatienterna under åren 2015-2018. Ett försök som genomförts inom Uppsala/Örebroregionen med stöd av RCC Uppsala, visar att patientlotsar kan minska väntetiderna för lungcancerpatienter. Troligen kan patientlotsar användas för fler cancerdiagnoser med liknande resultat. Läs om hur de gjorde.

Olle Björk har ägnat hela yrkeslivet åt sjuka barn. I porträttet får ni veta mer om professorn som nu byter epost mot kompost när han slutar som generalsekreterare för Barncancerfonden.

I detta nummer hittar ni även en artikel om behandling av trombos och lungemboli med de "nya" antikoagulationshämmarna som jag hoppas kan vara användbar i kliniken. Vi har ett par artiklar om bröstcancer, screening av prostatacancer, tumörmarkör för pankreascancer och lite till.

Jag har även glädjen att meddela att vi har två nya medlemmar i redaktionsrådet. Ola Bratt, urolog, docent vid Lunds Universitet och nu Consultant Urological Surgeon vid Cambridge University Hospital, UK och Hans Hägglund, överläkare, docent och verksamhetschef för Blod- och tumörsjukdomar på Akademiska sjukhuset i Uppsala. Vi hälsar båda varmt välkomna och ser fram emot ett givande samarbete.

Om du vill kan du även få tidningen som en blädderbar version direkt i din dator eller läsplatta. Mejla på: ois@pharma-industry.se så ser vi till att den kommer framöver.

Trevlig läsning!

Patrik Gustavsson
chefredaktör

redaktionsråd



Hans Häggglund
Överläkare, Docent
Verksamhetschef Blod-
och tumörsjukdomar
Akademiska sjukhuset
Uppsala



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



Elisabet Lidbrink
Överläkare
Radiumhemmet
Karolinska Universitets-
sjukhuset



Michael Bergqvist
Adjungerad Professor
Överläkare vid
sektionen för onkologi
Gävle lasarett



Ola Bratt
Docent
Lunds universitet
Consultant Urological Surgeon
Cambridge University
Hospital, UK

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

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



Onkologi i Sverige är TS-kontrollerad
Upplaga 9200 exemplar



THERE'S A
NATURAL KILLER
INSIDE EVERYONE

WITH THE POTENTIAL TO TAKE ON
MULTIPLE MYELOMA

14



30



66



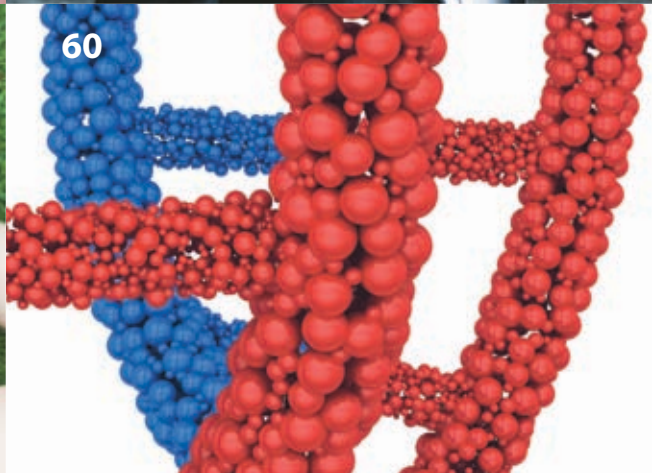
34



24



60



Lungcancer

Patientlotsar ger kortare väntetider 14
Georg Holgersson

Pankreascancer

Diabetes, pankreascancer och screening 34
Åke Andrén-Sandberg

Njurcancer

Ny prognostisk faktor vid njurcancer upptäckt 60
Helena Fritz

Komplikation

Behandling efter trombos och lungemboli 18
Hans Johnsson

Referat

Sarkommötet 2015 Norra Latin 38
Elisabet Lidbrink

Porträtt

Hoppas Barncancerfonden inte finns om 40 år 66
Malin Byström Sjödin

Bröstcancer

Orsaker till behandlingsresistens i bröstcancer 24
Susann Busch, Hanna Jacobsson och Göran Landberg

Forskning

Nya forskningsfynd visar hur bröstcancer sprider sig via lymfsystemet 44
Jonas Fuxe och Mikael Karlsson

Utbildning

Immunterapi i klinisk praxis 70

Ny patientlag är en utmaning för vården 30
Annelie Lagerqvist och Carin Lundgren

Prostatacancer

På väg mot en effektivare screening för PC 50
Anna Grenabo-Bergdahl

Redaktörens rader

3

Redaktionsråd

4

Notiser

8

Hon är fortfarande här.

Avastin förlänger överlevnaden
vid avancerad cervixcancer.

3,9 månader förlängd överlevnad.¹

Kemoterapi + Avastin vs Kemoterapi:

- OS: +3,9 månader (16,8 vs 12,9 p=0,01), HR: 0,74
- PFS: +2,3 månader (8,3 vs 6,0 p<0,001), HR: 0,66
- RR: 45 % vs 34 %, p=0,01

Referenser:

1. Avastin Produktresumé

Avastin® (bevacizumab)

Indikationer: Som första linjens behandling av patienter med metastaserad Kolorektalcancer – Avastin i kombination med fluoropyrimidin-baserad kemoterapi. Bröstcancer – Avastin i kombination med paklitaxel eller capecitabin. Njurcancer – Avastin i kombination med interferon alfa-2a. Lungecancer – Avastin i tillägg till platinabaserad kemoterapi, undantaget histologi som domineras av skivepitelcancer. Ovarialcancer – Avastin i kombination med karboplatin och paklitaxel är indicerat vid front line-behandling av ovarialcancer. Avastin i kombination med karboplatin och gemcitabin är indicerat vid första återfall av platinumkänslig ovarialcancer. Avastin i kombination med paklitaxel, topotekan eller pegylerat liposomalt doxorubicin är indicerat vid platinumresistent ovarialcancer. Cervixcancer – Avastin i kombination med paklitaxel och cisplatin, eller alternativt med paklitaxel och topotekan hos patienter som inte kan få platinumbaserad behandling, är indicerat för behandling av vuxna patienter med kvarvarande, recidiverande eller metastaserad cervixcancer. **Dosering:** 5, 7,5, 10 eller 15 mg/kg i.v. var 2–3:e vecka beroende på indikation. **Beredningsform och förpackningar:** Koncentrat till infusionsvätska, lösning 25 mg/ml, 4 ml och 16 ml. **Varningar och försiktighet:** GI-perforation, fistlar, sår, läkning, hypertension, proteinuri, tromboemboli, neutropeni, hjärtinsufficiens, blödning. **Kontraindikationer:** Graviditet.

För mer information: www.fass.se, Roche AB, www.roche.se, tel 08-726 12 00. Produktresumé uppdaterad 23 juli 2015. (L01XC07, Rx, EF).

SE.AVA.1509.04



AVASTIN®
bevacizumab



Blodprov ny möjlighet för lungcancerpatienter

Nu lanseras den första mutationsanalysen för användning i både plasma- och vävnadsprov. För patienter med lungcancer är valet av vilken behandling de ska få till mycket stor del beroende av vilken typ av tumör de har. Noggranna och snabba verktyg för diagnostik är avgörande för en god cancerbehandling. Med det nya testet som är godkänt för både vävnad och plasma så kan patienter som tidigare inte kunnat genomgå en biopsi nu också få möjlighet att få testet genom ett enkelt blodprov. Därmed ökar möjligheten för patienten att också få den mest effektiva behandlingen.

Det nya testet (cobasEGFR Mutation Testv2) är den första metoden som möjliggör användning av plasma (blodprov) eller tumörvävnad som provmaterial. Testet identifierar 42 olika mutationer i den så kallade epidermala tillväxfaktor-genen. Detta är fler än något annat test hittills klarat inom den så kallade in-vitrodiagnostiken. Testet kan användas hos patienter med icke-småcellig lungcancer (NSCLC) för att välja ut de patienter som är lämpliga för behandling med EGFR tyrokinashämmare (TKI).

Källa: Roche

Ny effekt visad för Giotrif vid lungcancer

För patienter med spridd skivepitelcancer tar det längre tid innan sjukdomen förvärras om de behandlas med Giotrif än med Tarceva. Dessutom förlängs överlevnaden och patienterna upplever högre livskvalitet. Omkring 85 procent av all lungcancer är icke-småcellig lungcancer. Av dessa är runt 30 procent så kallad skivepitelcancer som utvecklas i bronkerna. Prognosen är dålig och medianöverlevnaden är runt ett år hos de patienter där sjukdomen hunnit sprida sig. I fas III-studien LUX-Lung 8 fick patienter med tidigare behandlad avancerad skivepitelcancer antingen Giotrif (afatinib) eller Tarceva (erlotinib). Resultaten visar att överlevnaden hos dem som fick Giotrif förlängdes med 18 procent. I denna patientgrupp fördröjdes även tiden innan sjukdomen förvärrades med 19 procent. Patienterna upplevde också högre livskvalitet liksom lindring av vissa symtom. Resultaten är publicerade i The Lancet.

Giotrif är sedan tidigare godkänt för behandling av icke-småcellig lungcancer hos patienter med en specifik genetisk förändring (EGFR-mutation).

Resultaten från LUX-Lung 8-studien visar att behandlingen har effekt även på patienter med spridd skivepitelcancer utan någon EGFR-mutation. En ansökan om godkännande av Giotrif för behandling även av denna grupp patienter granskas för närvarande både av den europeiska läkemedelsmyndigheten och FDA.

Källa: Boehringer-Ingelheim

Ny metod att förutsäga ökad risk för bröstcancer

I västvärlden utvecklar ungefär en av tio kvinnor bröstcancer någon gång i livet. I de allra flesta fallen rör det sig om så kallad sporadisk bröstcancer som inte är ärftlig och som orsakas av mutationer som uppkommit efter hand under kvinnans livstid.

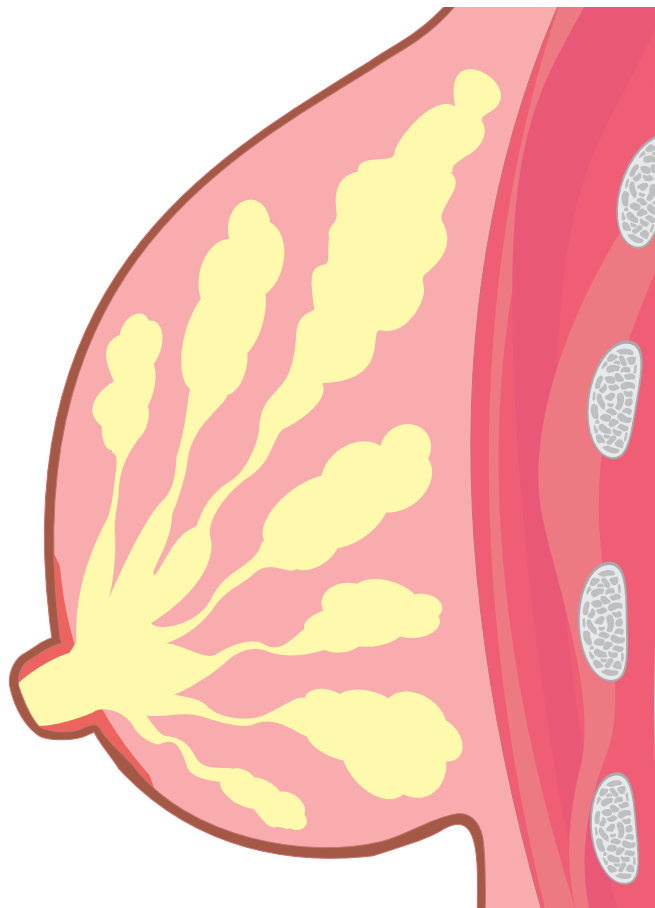
Tidig upptäckt är avgörande för hur framgångsrikt en tumör kan behandlas. Sporadisk bröstcancer upptäcks oftast av kvinnan själv som en knöl i bröstet eller vid en mammografiundersökning. Till skillnad mot ärftlig bröstcancer, där ett fåtal gener kan analyseras och kopplas till sjukdomsutvecklingen, finns det i dagsläget inget pålitligt sätt att förutse vilka kvinnor som riskerar att utveckla sporadisk bröstcancer senare i livet.

Nu visar nya fynd från en internationell grupp forskare, under ledning av Jan Dumanski vid Uppsala universitet, att genetiska förändringar i till synes friska bröstceller kan kopplas till en ökad risk för sporadisk bröstcancer.

– Vi undersökte vävnadsbitar som låg långt ifrån tumören och som tagits ut i samband med att en brösttumör hade opererats bort. Vävnaderna innehöll inga tumörceller och såg ut som normal bröstvävnad. Men när vi analyserade arvsmassan i dessa vävnader såg vi att de innehöll genetiska förändringar i välkända cancergener. Trots att de i mikroskopet såg helt normala ut, säger Jan Dumanski, professor vid institutionen för immunologi, genetik och patologi.

Studien visar på uppkomsten av sporadisk bröstcancer som en process som pågår under många år och som slutligen resulterar i en tumör. De genetiska förändringarna i de friska cellerna utgör en sorts genetisk "signatur" som antyder att det finns en ökad risk att utveckla icke-ärftlig bröstcancer och denna kunskap kan i framtiden utnyttjas för bättre diagnostik.

Källa: Uppsala Universitet



Magkänsla: Novartis inom NET

Den första godkända
somatostatinanalogen
med tumörkontroll.¹



Signifikant förlängd
PFS vid behandling
av avancerad NET
i pankreas.²



Referenser: 1. FASS.se – Sandostatin LAR. 2. FASS.se – Afinitor.

Sandostatin LAR (oktreotid, Rx, F). **Indikation:** Behandling av patienter med avancerad neuroendokrin tumör utgående från midgut eller med okänd primär lokalisering där tumör av icke midgut typ har utesluts. Behandling av patienter med symptom associerade med funktionella gastroenteropankreatiska endokrina tumörer, t.ex. karcinoidtumörer med samtidigt karcinoidsyndrom. Behandling av patienter med akromegali när kirurgisk behandling är olämplig eller ineffektiv, samt under interimsperioden till dess strålbehandling fått full effekt. Behandling av TSH-utsöndrande hypofysadenom, när utsöndring inte har normaliserats efter kirurgi och/eller strålbehandling, hos patienter för vilka kirurgi är olämplig, hos patienter som strålas, till dess att strålbehandlingen fått effekt. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne. **Dosering:** Får endast ges som djup intragluteal injektion. Vid upprepade injektioner alterneras mellan höger och vänster sida. Initialdos 20 mg med 4 veckors intervall i 3 mån. För patienter som inte tidigare behandlats med Sandostatin LAR rekommenderas en kort testperiod med subkutant Sandostatin för att säkerställa att patienten tolererar oktreotid. Dosen justeras därefter beroende på serumkoncentration av tillväxthormon, IGF-I och kliniska symtom. Om symptom vid akromegali inte är adekvat kontrollerade efter 3 månader med en dos på 30 mg, kan dosen ökas till 40 mg var fjärde vecka. För tumörkontroll vid NET rekommenderas 30 mg var fjärde vecka. **Varningar och försiktighet:** Oktreotid kan bland annat påverka leverfunktion, glukosmetabolism, hjärta-kärl, gallblåsan, fertilitet. För fullständig information se kapitel 4.4 i produktresumé. **Förpackning:** Pulver (10, 20 och 30 mg) och vätska till injektionsvätska, suspension. För pris, se www.fass.se. Produktresumén uppdaterad 2015-02-12. ATC-kod H01CB02. För fullständig information se www.fass.se.

Afinitor (everolimus). **Beredning:** Tablett 2,5 mg, 5 mg och 10 mg. **Aktiv substans:** Everolimus. R F ATC kod: L01XE10. **Indikationer:** Hormonreceptorpositiv avancerad bröstcancer. Afinitor är indicerat för behandling av hormonreceptorpositiv och HER2/neu-negativ avancerad bröstcancer hos postmenopausala kvinnor utan symtomatisk visceral sjukdom i kombination med exemestan i samband med recidiv eller sjukdomsprogress efter tidigare behandling med en icke-steroid aromatshämmare. Neuroendokrina tumörer med ursprung från pankreas. Afinitor är indicerat för behandling av inoperabel eller metastaserande, väl eller måttligt differentierade, neuroendokrina tumörer med ursprung från pankreas hos vuxna med progredierad sjukdom. **Njurcellscancer.** Afinitor är indicerat för behandling av patienter med avancerad njurcellscancer, där sjukdomen har progredierat under eller efter behandling med VEGF-hämmare. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot rapamycinderivat. **Graviditet:** Everolimus rekommenderas inte under graviditet och hos kvinnor i fertil ålder som inte använder preventivmedel. **Varningar och försiktighet:** Afinitor har immunosuppressiva egenskaper. Dosjustering bör ske vid nedsatt leverfunktion. För ytterligare information se www.fass.se. Afinitor ska ej ges vid samtidig behandling med levande vaccin. Hos patienter med galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption bör Afinitor undvikas. Försiktighet bör iakttas före och efter kirurgiskt ingrepp pga. försämrad sårhäkning. Njurfunktionen bör kontrolleras, särskilt hos patienter med andra riskfaktorer. För fullständig produktinformation och aktuellt pris se www.fass.se. Senaste översyn av produktresumé 2015-02-26.

Nivolumab visar överlevnadsvinst vid njurcellscancer

En fas 3-studie visar att Nivolumab ger överlevnadsvinst jämfört med standardbehandling hos patienter med njurcellscancer som fått tidigare behandling.

Mediantiden för totalöverlevnad var 25 månader för de patienter som behandlades med nivolumab. Det är drygt fem månaders förbättring jämfört med everolimus, nuvarande standardbehandling för denna patientgrupp. Säkerhetsprofilen var jämförbar med resultat som rapporterats i tidigare kliniska utvecklingsprogram för nivolumab.

Resultat från CheckMate -025 presenterades vid en "Presidential Session" på European Cancer Congress och har publicerats i New England Journal of Medicine.

Källa: Bristol-Myers Squibb

Tafinlar/Mekinist förlänger överlevnad vid aggressivt melanom

Patienter med BRAF-muterat metastaserat malignt melanom som behandlas med Tafinlar (dabrafenib) i kombination med Mekinist (trametinib) lever i genomsnitt signifikant längre tid än patienter som får vemurafenib. Efter två år levde 52 procent av de patienter som behandlats med dabrafenib/trametinib mot 38 procent av patienterna i kontrollgruppen.

– De nya överlevnadsdata bekräftar ytterligare att kombinationen dabrafenib/trametinib är en effektiv behandling som förlänger livet för patienter med BRAF-muterat metastaserat melanom, säger professor Johan Hansson, överläkare vid Karolinska Universitetssjukhuset och en av landets ledande experter på området.

Metastaserat malignt melanom är den allvarligaste formen av hudcancer och drabbar ofta människor i 40-50-årsåldern. Bara en av fem av dem som får diagnosen metastaserat melanom överlever i mer än fem år. Varje år diagnostiseras cirka 3 300 personer med malignt melanom i Sverige, varav ungefär 500 insjuknar i spridd sjukdom. Omkring hälften av dessa har en genmutation i ett protein som styr cancercellen och som kallas BRAF. Mutationen leder till att cellsignaleringen blir onormal, vilket i sin tur gör att mängden cancerceller växer till och överlever i okontrollerad omfattning. Det innebär att patienter med den BRAF-muterade formen av malignt melanom har en mer aggressiv sjukdom som påverkar prognosen negativt. Med hjälp av gentest kan man fastställa om en tumör är BRAF-positiv och beroende på resultatet, välja den behandling som är mest lämplig.

Källa: Novartis Onkologi

Ny märkning inför bröstcanceroperation

Som första sjukhus i Sverige har Akademiska infört ett skoningsammare sätt att märka ut portvaktskörteln i armhålan i samband med bröstcanceroperation. Körteln undersöks för att se om cancer spridits till lymfkörtlarna. I stället för bläck och en radioaktiv substans används järnoxid vilket innebär att man slipper risken för allergisk chock.

– Att slippa risken för allergisk chock innebär en klar fördel för patienterna även om det bara är en på tusen som drabbas. Tidigare sprutade man in en radioaktiv substans på avdelningen för nukleär medicin inför operation, vilket var en komplicerad procedur med resor och extra besök för patienterna. Det nya medlet innehåller en järnoxid som kan ge en övergående brunaktig missfärgning i huden men är ofarligt, säger Fredrik Wärnberg, överläkare inom bröstcancerkirurgi.

Källa: Akademiska sjukhuset



Kontaktterapi vid ändtarmscancer

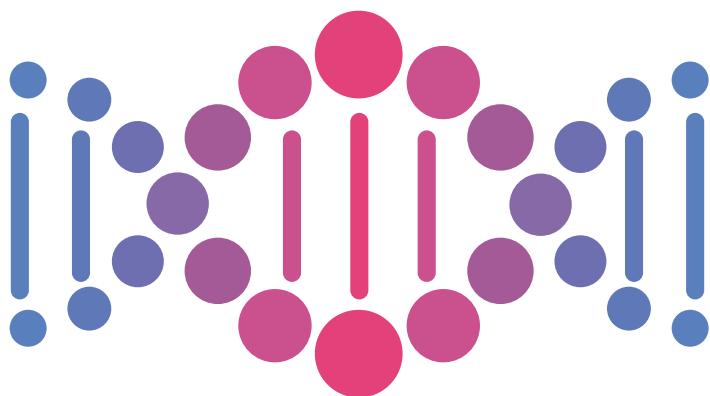
Från oktober inför Akademiska som första sjukhus i Sverige en ny form av brachyterapi vid ändtarmscancer. Brachyterapi innebär att strålkällan läggs nära tumören. Det nya är att patienterna strålas lokalt med fotoner med låg energi vilket ger högre precision på ytliga tumörer.

– Både jämfört med extern strålbehandling och traditionell brachyterapi, är fördelen högre precision på mindre, ytliga tumörer i ändtarmen. Behandlingen kan ges med god effekt på en centimeters djup. Man kan däremot inte behandla större eller djupare tumörer. Metoden är särskilt gynnsam för äldre som inte kan opereras eller patienter som inte önskar stomi. Patienterna strålas tre, fyra gånger och erfarenheten är att den synliga tumören i mycket hög utsträckning försvinner, säger Calin Radu, överläkare och chef för strålbehandlingen på Akademiska sjukhuset.

Den nya metoden som också kallas kontaktterapi, innebär att tumören strålbehandlas genom ett rektoskop med fotoner, en form av röntgenstrålar med låg energi, istället för via radioaktivt inlägg. Eftersom man befinner sig i kontakt med tumören får den en tillräckligt hög dos strålning.

– Vi räknar med att behandla cirka 20-30 patienter per år, främst patienter som remitteras hit från andra regioner. Målgruppen är i första hand äldre patienter med mindre tumörer som annars inte kan opereras. I flertalet fall blir behandlingen ett komplement efter att tumören krympts med traditionell strålbehandling, säger Calin Radu.

Källa: Akademiska sjukhuset



ACT IN TIME

Vid mCRC:

- Till patienter med PS 0–1¹
- Signifikant överlevnadsvinst i två fas III-studier^{2,3}
- Hanterbar biverkningsprofil vid noggrann monitorering och proaktiv hantering^{2,4}
- För mCRC rekommenderat i 3:e (4:e) linjen⁵

Vid GIST:

- Till patienter med PS 0–1¹
- Signifikant PFS vinst i en fas III-studie⁶
- Hanterbar biverkningsprofil vid noggrann monitorering och proaktiv hantering⁶
- För GIST rekommenderat i 3:e linjen⁷

- a. Metastaserad kolorektal cancer.
b. Gastrointestinal stromatumör.

Stivarga (regorafenib) 40 mg filmdragerad tablett. **Rx. Indikationer:** Stivarga är indicerat för behandling av vuxna patienter med: - metastaserad kolorektal cancer som tidigare har behandlats med, eller inte anses vara lämpade för, tillgängliga behandlingar. Till dessa hör fluoropyrimidinbaserad kemoterapi, anti-VEGF-behandling, och en anti-EGFR-behandling. - icke resektabla eller metastaserande gastrointestinala stromacellstumörer (GIST) som har progredierat under eller varit intoleranta mot tidigare behandling med imatinib eller sunitinib. **Varning och försiktighet:** Hand-fot-hudreaktion, fatigue, illamående, diarré och hypertoni är de vanligaste biverkningarna med Stivarga. Allvarliga biverkningar av Stivarga är blödningar, leverpåverkan, gastrointestinal perforation, myokardischemi- och infarkt. **Farmakoterapeutisk grupp:** Cytostatiska/cytotoxiska medel, proteinkinas-hämmare, ATC-kod: L01XE05. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. Läs produktresumén för fullständig information. **Pris:** Stivarga ingår ej i läkemedelsförmånen. **Kontaktuppgifter:** Bayer AB, Box 606, 169 26 Solna, tfn 08-580 223 00. **Datum för senaste översyn av SPC:** juni 2015. För övrig information se www.fass.se

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

L.SE.MKT.06.2015.1710

Referenser: 1. Stivarga produktresumé, 2014. 2. Grothey A et al. Lancet. 2013 Jan 26;381(9863):303–12. 3. Li et al. Annals of Oncology 25 (2):ii105–ii117, 2014 doi:10.1093/annonc/mdl 193.232. 4. De Wit M. et al. Support Care Cancer (2014) 22:837–846. 5. Van Cutsem E et al. Ann Oncol (2014) 25 (suppl 3): iii1–iii9. 6. Demetri G. et al. Lancet. 2013 Jan 26;381(9863):295–302. 7. Annals of Oncology 25 (Supplement 3): iii21–iii26, 2014.



Bayer HealthCare

Bayer AB. Box 606. 169 26 Solna. Tel. 08-580 223 00.

Stivarga®
(regorafenib) tablets



Foto: Bosse Johansson

Håkan Mogrens pris till Elisabet Lidbrink

Håkan Mogrens Stiftelse har utsett överläkaren i onkologi, Elisabet Lidbrink, till 2015 års mottagare av stiftelsens stipendium inom medicin. Hon får priset för och till sina insatser för mänskligt välbefinnande.

Elisabet Lidbrink, överläkare i onkologi vid Karolinska Universitetssjukhuset, får priset för sitt starka engagemang för kvinnor som drabbas av bröstcancer, samt för att hon ger stöd till och agerar förebild för yngre kolleger med sitt medmänskliga förhållningssätt till patienterna.

– Elisabet Lidbrink har ett brinnande patientfokus. Hon ger fantastiskt stöd till yngre kollegor på kliniken och är en ledstjärna inom svensk cancervård, säger Håkan Mogren om valet av pristagare.

Håkan Mogrens Stiftelse bildades 2012 och har till ändamål dels att främja utbildning och forskning inom det medicinska området, dels att främja utbildning av musiker inom den klassiska musiken, främst sång. Inom området medicin är syftet med stipendiet att ge möjlighet för välmeriterade, vetenskapligt skickliga och kliniskt verksamma läkare att förkovra sig eller bedriva forskning inom något område som intresserar dem. För att komma ifråga för stipendium ur Håkan Mogrens Stiftelse ska mottagarna ha gjort sig kända för att ta hand om sina patienter med empati och passion. De bör också verka aktivt eller komma att verka för att sprida sina kunskaper genom föreläsningar eller handledning av andra. Stipendiet består av ett diplom och ett personligt pris om 250 000 kronor.

Källa: Karolinska Institutet

Nyheter varje vecka

Om du vill hålla koll på nyheter inom cancerområdet ska du anmäla att du vill ha Cancernyheter från Onkologi i Sverige. Du får på ett överskådligt sätt information om nya forskningsrön, avhandlingar, rapporter, läkemedelsnyheter mm. Anmäl intresse genom att mejla namn, befattning och tjänsteställe till redaktionen@pharma-industry.se

VGR storsatsar för effektivare cancervård

Västra Götalandsregionen (VGR) ska som första region i landet inrätta ett samordnat och heltäckande digitalt verksamhetsstöd för sin patologiverksamhet. Syftet är att digitalisera och effektivisera diagnostik av cancersjukdomar, kvalitets-säkra analyser och att väsentligt förkorta väntetider från remiss till svar.

Samarbetet mellan Tieto och VGR går ut på att digitalisera hela patologiprocessen och leverera en samordnad lösning som kallas Patos. Avtalet sträcker sig över tio år med ett värde på 431 miljoner kronor. Det finns även en option för VGR att förlänga samarbetet med ytterligare tio år.

– Vi genomför ett paradigmskifte inom den kliniska patologin i regionen. Ingen patologiverksamhet har tidigare samordnat digitalisering av hela produktionsprocessen med själva diagnostiken. Vi ser en mycket stor kvalitetsförbättring för våra patienter som slipper vänta längre än absolut nödvändigt på sitt provsvar, säger Mikael Wintell, verksamhetsutvecklare inom VGRs hälso- och sjukvårdsavdelning.

Källa: Tieto



Samverkan kortade tiden för urologipatienter

Från 58 till 17 dagar. Så mycket har handläggningstiden för gävleborgspatienter med synligt blod i urinen minskat sedan januari i år. Bättre samordning, patientmedverkan och kommunikation mellan vårdkedjans alla delar är förklaringen.

En av de första saker som slog Johan Hansson när han tillträdde som verksamhetschef för kirurgkliniken i Gävle och Hudiksvall var de extremt långa utredningstiderna för patienter med synligt blod i urinen. Blod i urinen är ett alarmsymtom för misstanke om urinblåsecancer och ska utredas snabbt.

– Det var en kontinuerlig kamp mot kalendern som orsakade både oro hos patienterna och stress hos personalen, säger han. Vi började titta på hur vi skulle kunna korta väntetiderna till bedömning och behandling, utan att tillföra ytterligare resurser. Målet är att förbättra patienternas prognos för överlevnad och öka deras livskvalitet.

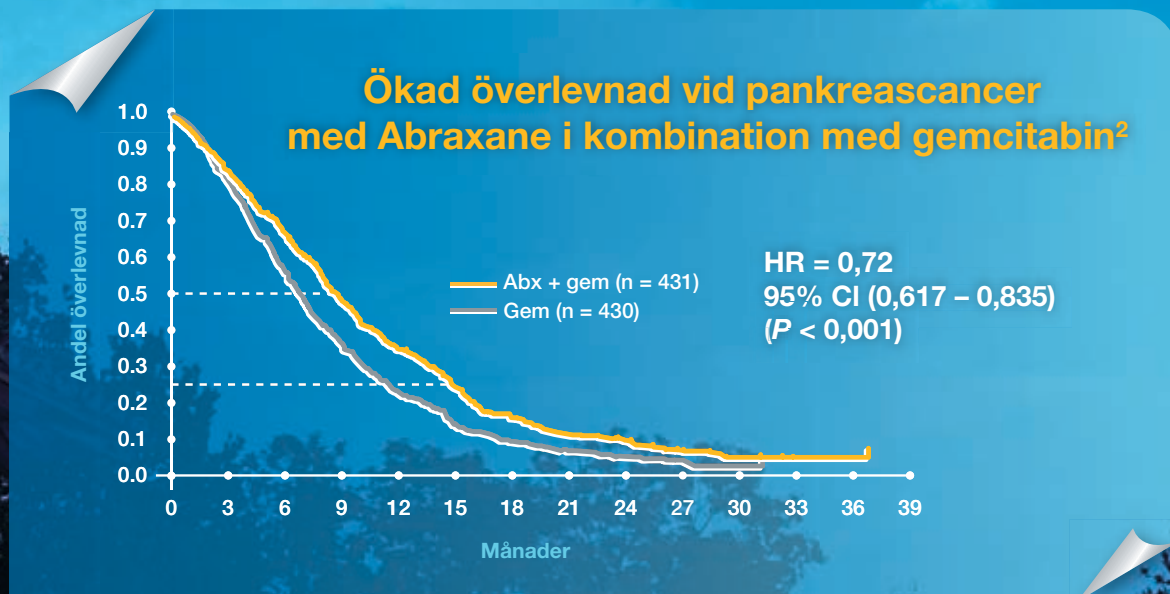
Precis som för de flesta cancerdiagnoser är det många olika delar av vården som är inblandade i utredningen av patienter med misstänkt cancer i urinblåsan. Primärvård, urolog/kirurgi, radiologi, anestesi och i förlängningen även patologi och onkologi.

– Utredningen av patienten är beroende av helt olika verksamhetsområden även i det första skedet, säger Johan Hansson.

Källa: Regionala cancercentrum i samverkan

Rekomenderas
nu av NLT-
gruppen!³

Abraxane® (nab-paklitaxel) är nu godkänt
i kombination med gemcitabin som första linjens
behandling vid metastaserande pankreascancer.¹



Anpassad efter Von Hoff DD, et al.¹

Abraxane® i kombination med gemcitabin gav signifikant förlängd överlevnad,
progressionsfri överlevnad samt högre respons.²

Referenser: 1. Abraxane, Summary of Product Characteristics. 2. Von Hoff DD, et al. N Engl J Med. 2013;369(18):1691-703. 3. www.janusinfo.se

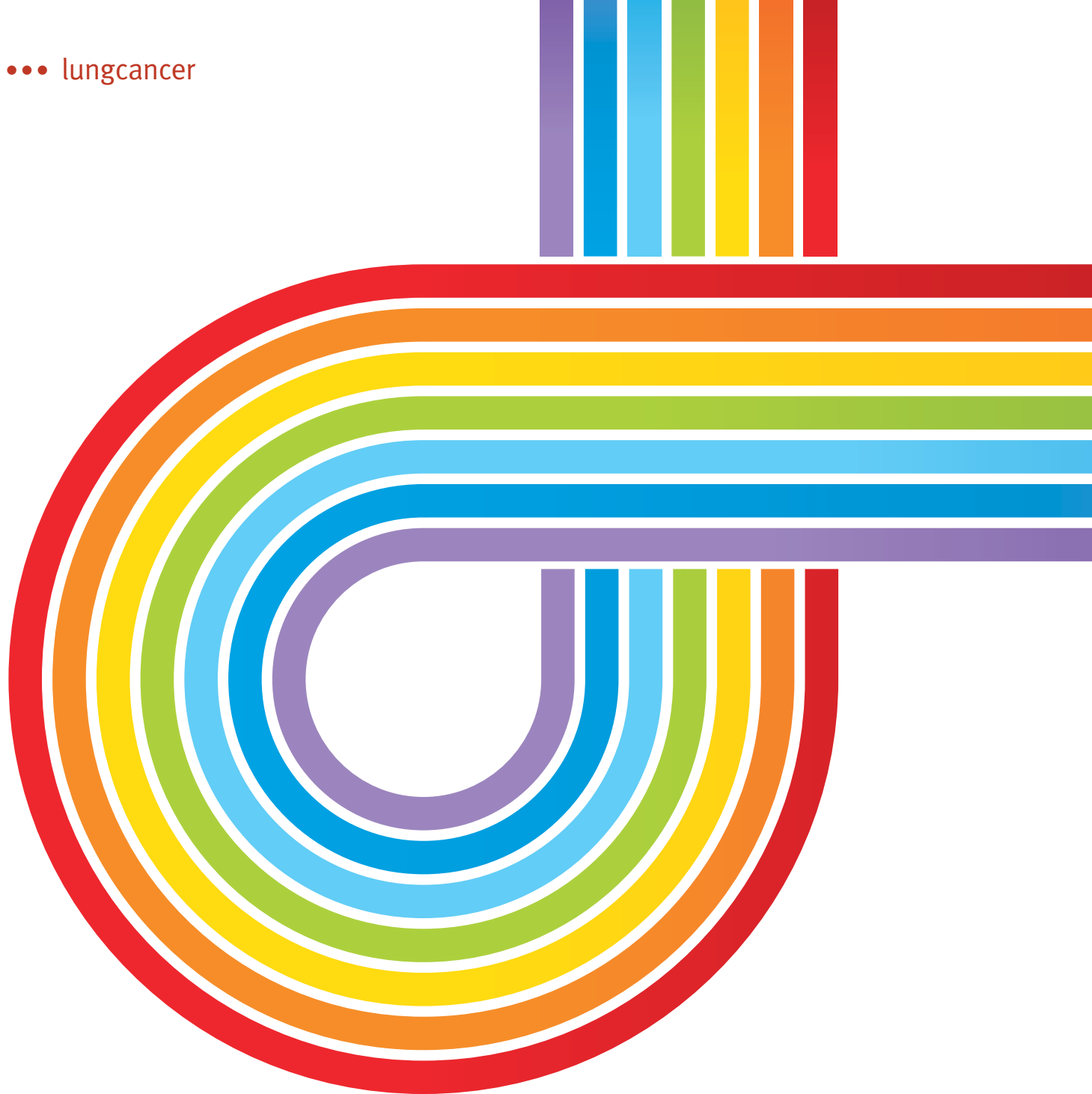
Abraxane 5 mg/ml pulver till infusionsvätska, suspension. Innehåller paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar. **ATC-kod:** L01CD01. **Rx.** EF. **Indikation:** Abraxane är indicerat som monoterapi för behandling av metastaserande bröstcancer hos vuxna vid terapivikt efter första linjens behandling eller då standardbehandling innehållande antracyklin inte är lämplig. Indicerat i kombination med gemcitabin för första linjens behandling av vuxna patienter med metastaserande adenocarcinom i pankreas. Indicerat i kombination med karboplatin för första linjens behandling av icke små-cellig lungcancer hos vuxna patienter som inte är kandidater för potentiellt kurativ kirurgi och/eller strålbehandling. **Dosering:** Abraxane bör endast ges under överinseende av kvalificerad onkolog som är specialiserad på cytostatikabehandling. Abraxane ska inte ersätta eller ersättas med andra formuleringar av paklitaxel. Se produktinformation för dosering. **Kontraindicerat** vid överkänslighet mot paklitaxel, amning och hos patienter som har ett neutrofilantal på <1,5 x 10⁹/L före behandlingsstart. **Fertilitet, graviditet och amning:** Risk för bestående infertilitet hos män, bör inte användas under graviditet, kontraindicerat under amning. **Biverkningar:** Vanligt förekommande neutropeni, leukopeni, anemi, perifer neuropati, illamående, diarré, alopeci, artralgi. Överkänslighetsreaktioner, sepsis. Asteni/trötthet har rapporterats, att beakta vid bilkörning. Förpackningar: 1 injektionsflaska å 100 mg eller 250 mg paklitaxel. Datum för senaste översyn av produktresumé: 2015-07-28. För fullständig produktinformation, dosering och pris, se www.fass.se.



Celgene AB

Kista Science Tower | Besöksadress: Färögatan 33 | 164 51 Kista
Tel: 08-703 16 00 | E-post: medinfo.se@celgene.com | www.celgene.se

Abraxane®
nanoparticle albumin
bound paclitaxel



KRAVSPECIFIKATION SAMT UPPDRAGSBESKRIVNING FÖR PATIENTLOTSAR

- Legitimerad sjuksköterska med erfarenhet av lungcancervård samt behandlingsrutiner och utredningsgång vid lungcancer
- Lotsens övergripande syfte är att förkorta ledtiderna genom att koordinera utredningsinsatserna från diagnos till behandlingsstart vilket innefattar följande arbetsmoment:
 - Samordna undersökningar, boka in tider och bevaka dessa inför specialistbesök
 - Intern kontakt med röntgen-, patologi- och skönheter. Extern kontakt med thoraxkirurg, PET-enhet och onkologkliniker
- Bevaka att en individuell vårdplan tas fram, medverka vid MDT-konferenser och ansvara för informationsöverföring om patienten flyttas till annan klinik/sjukhus
- Delta i projektmöten i Uppsala 1 gång/halvår med regionens alla koordinators
- En sekundäruppgift i mån av tid är att utgöra patientens primära kontaktperson med sjukvården. Lotsen ska om möjligt även närvara vid diagnosbeskedet

”Vi kan konstatera att väntetiderna för lungcancerpatienter har förbättrats och att patientlotsar förefaller kunna minska väntetiderna för den del av utredningen som sker inom sjukhusets väggar.”



PATIENTLOTSAR *ger kortare väntetider*

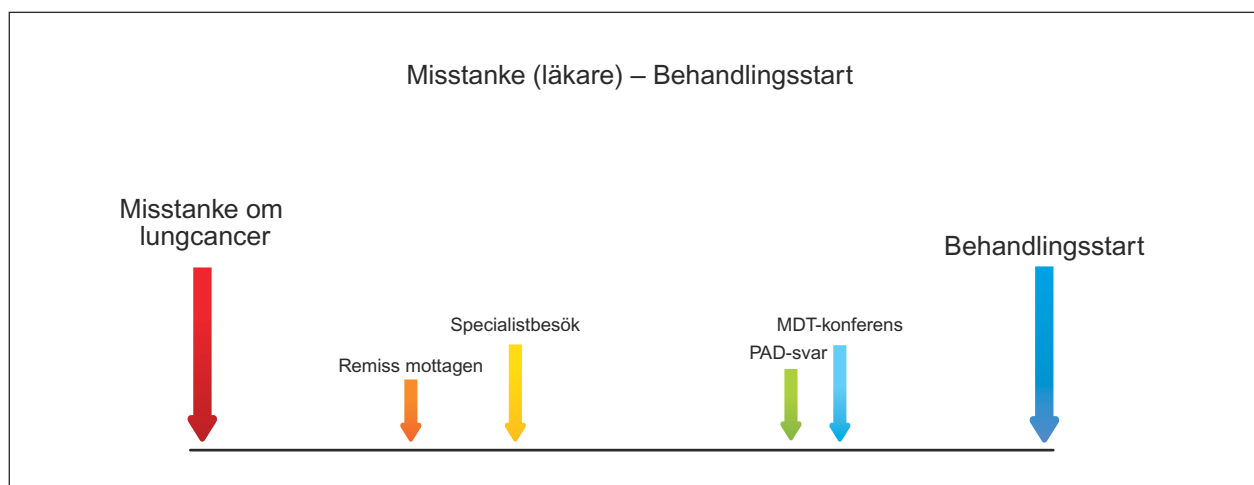
Försök med patientlotsar inom lungcancervården i Uppsala/Örebroregionen gav goda resultat. Väntetiden förkortades i alla län, mest inom den sjukhusbundna tiden. **Georg Holgersson**, doktorand, ST-läkare, Onkologkliniken Gävle Sjukhus berättar om studien, som är gjord i samarbete mellan onkologikliniken och lungkliniken i Gävle och RCC i Uppsala.

I Sverige insjuknar varje år cirka 3200 människor i lungcancer, varav 700 i Uppsala/Örebroregionen. Lungcancer är den tumörsjukdom med högst mortalitet i Sverige, både bland kvinnor och män¹. Prognosen är i hög grad beroende av i vilket stadium sjukdomen upptäckts. Tidiga stadier har en relativt gynnsam prognos, medan den är betydligt sämre vid avancerad sjukdom. Det är därför viktigt att ställa en diagnos så tidigt som möjligt. Den svenska lungcancerstudiegruppen (SLUSG) har angett som målsättning att minst 80 % av alla lungcancerpatienter ska behöva vänta max 21 dagar från första specialistbesök till beslut om behandling². I 2014 års vårbudget öronmärktes två miljarder kronor till att förkorta väntetiderna inom cancervården under perioden 2015-2018. Detta skulle ske genom att införa standardiserade vårdförlopp för att minska ledtider mellan remiss, diagnos och behandlingsstart³.

I Sverige finns sedan 2002 ett nationellt kvalitetsregister för lungcancer som innehåller uppgifter om drygt 36 000 patienter med diagnosen lungcancer mellan 2002 och 2012⁴. Data från registret visar att ingen region når upp till målet att 80 % av patienterna ska få ett behandlingsbeslut inom en månad efter första besöket hos specialistläkare. I Uppsala-Örebroregionen ligger siffran på drygt 50 %, med stora skillnader mellan landstingen i regionen⁵.

För att förbättra omhändertagandet av lungcancerpatienter har ett försök med så kallade patientlotsar genomförts i den specialiserade vården i Uppsala-Örebroregionen. Projektet finansierades av Sveriges Kommuner och Landsting. Lotsarnas uppdrag var att minska väntetider och på sikt minimera skillnader i utredningsintensitet genom att påskynda och bevaka vårdprocessen inom sjukhusets väggar samt att ordna tider för punktioner, bronkoskopier, PET/CT m.m. För kravspecifikation och uppdragsbeskrivning för patientlotsar se faktaruta 1.

FLÖDESSCHEMA FÖR UTREDNINGSPROCESSEN AV LUNGCANCER



LOTSSTUDIEN

Med data från det nationella kvalitetsregistret för lungcancer identifierades alla lungcancerpatienter i Uppsala-Örebroregionen som diagnostiserats mellan 2007-2009. Från varje lungklinik i samtliga län i regionen, identifierades 20 patienter under perioden. Hälften var i ett tidigt stadium av sjukdomen (I-II) och hälften i ett sent stadium (III-IV). Sammanlagt blev det 416 patienter som hade journaler tillgängliga för genomgång. En baslinjemätning gjordes genom att data från journaler som rörde tidpunkten för den första misstanken om lungcancer samlades in, remisser från vårdcentral till lungklinik, genomförda undersökningar (bronkoskopi, transthorakal biopsi, PET-CT), PAD-svar, MDT-konferens och behandlingsstart. Med hjälp av journaldata hittades tidpunkter i utredningsprocessen som inte återfinns i kvalitetsregistret (Figur 1). Som jämförelse registrerades motsvarande väntetider för patienter som tilldelades patientlotsar och som behandlades under åren 2011-2012, sammanlagt 546 patienter. Dessa patienter inkluderades konsekutivt utan stadieselektering vilket ledde till en övervikt av sena stadier (75%), vilket avspeglar den kliniska verkligheten. Väntetiderna är angivna som mediantider med nedre och övre kvartiler inom parentes.

RESULTAT

För samtliga patienter var mediantiden från misstanke om lungcancer till behandlingsstart vid baslinjemätningen 71 (41-108) dagar. Efter införandet av patientlotsar hade denna väntetid minskat till 44 (27-70) dagar ($p < 0,001$). En förbättring sågs i samtliga sju län i regionen och för både sena och tidiga stadier. Mediantiden från det att patienten remitterats till första specialistbesök på lungklinik var 8 (3-18) dagar. Denna väntetid skilde sig endast marginellt mellan tidiga och sena sjukdomsstadier och påverkades inte av införandet av patientlotsar. Tiden från första besök hos specialistläkare till PAD-/cytologisvar var dubbelt så lång, 27 (11-48) dagar för tidiga jämfört med 13 (6-27) dagar för sena stadier. Efter införande av lotsar minskade denna väntetid till 20 (11-37) dagar för tidiga stadier, men var oförändrad i sena stadier. Vän-

MEDIANVÄNTETIDER

UPPSALA-ÖREBROREGIONEN				
Tid mellan	Stadium	Före LOTS	Efter LOTS	p-värde
Misstanke om lungcancer - Behandlingsstart	IA-IV	71 (41-108)	44 (27-70)	<0,001
	IA-IIIB	89 (61-139)	64 (44-93)	<0,001
	IIIA-IV	56 (32-95)	39 (22-61)	<0,001
Remiss mottagen - specialistbesök	IA-IV	8 (3-18)	8 (3-13)	0,163
	IA-IIIB	9 (4-19)	11 (6-15)	0,599
	IIIA-IV	7 (2-16)	7 (2-13)	0,853
Specialistbesök - PAD	IA-IV	16 (7-37)	14 (7-28)	0,012
	IA-IIIB	27 (11-48)	20 (11-37)	0,146
	IIIA-IV	13 (6-27)	13 (6-23)	0,318
Specialistbesök - MDT	IA-IV	23 (11-46)	16 (8-29)	<0,001
	IA-IIIB	34 (15-56)	26 (15-43)	0,048
	IIIA-IV	18 (9-37)	14 (8-26)	0,356
Specialistbesök - Behandling	IA-IV	42 (24-73)	33 (18-53)	<0,001
	IA-IIIB	56 (37-86)	52 (37-70)	0,252
	IIIA-IV	30 (17-57)	27 (14-44)	0,886
PAD - Behandlingsstart	IA-IV	20 (7-40)	14 (6-27)	<0,001
	IA-IIIB	28 (7-48)	29 (17-45)	0,469
	IIIA-IV	15 (7-33)	12 (5-22)	0,199

Medianväntetider före och efter införande av lotsar på de olika sjukhusen i regionen. Lila bakgrund indikerar signifikant kortare väntetid efter införande av lotsar.

tetiden från PAD-/cytologisvar till start av behandlingen, var nästan dubbelt så lång, 28 (7-48) dagar för patienter i tidigt sjukdomsstadium jämfört med 15 (7-33) dagar för patienter i avancerat stadium. Efter införande av patientlotsar sjönk väntetiden för patienter i sent stadium till 12 (5-22) dagar medan väntetiden för patienter i tidigt stadium var oförändrad. Tiden mellan specialistbesök och behandlingsstart var nästan dubbelt så lång, 56 (37-86) dagar för tidiga stadier jämfört med 30 (17-57) dagar för sena stadier vid baslinjemätningen. Efter införandet av lotsar minskade tiden till 52 (37-70) dagar för tidiga stadier och till 27 (14-44) dagar för sena stadier. En minskning av väntetiden sågs i samtliga län. En sammanfattning av medianväntetiderna före och efter införande av lotsar visas i tabell 1. Användandet av PET/CT i lungcancerutredningen ökade från 15% vid baslinjemätningen till 43% efter införande av patientlotsar. En ökad användning av PET/CT sågs i samtliga landsting med den största ökningen i Gävleborg där andelen ökade från 0 till 39%. Andelen patienter som genomgått transtorakal biopsi i regionen minskade samtidigt något från 49% till 41%. Minskningen sågs i samtliga landsting utom Södermanland och Västmanland där det sågs en liten ökning av antalet transtorakala biopsier.

”I 2014 års vårbudget öronmärktes två miljarder kronor till att förkorta väntetiderna inom cancervården under perioden 2015-2018.”

DISKUSSION

Resultaten från studien visar att efter införandet av patientlotsar, har väntetiderna för lungcancerpatienter förkortats i samtliga landsting för nästan samtliga steg i utredningskedjan. Störst skillnad sågs för tiden mellan specialistbesök och behandlingsstart vilket sammanfattar den klinikbundna väntetiden. Den innefattar tiden från specialistbesök till PAD-/cytologisvar samt tiden från PAD-/cytologisvar till behandlingsstart. Dessa processer är de som lotsarna har varit mest involverade i, därför kan de förbättrade väntetiderna tolkas som ett resultat av deras arbete.

Minst skillnad i väntetid sågs för tiden från remissmottagande till specialistbesök. Denna tid har generellt varit relativt kort i samtliga län och lotsarna har inte varit aktivt involverade i detta steg. Överlag sågs längre väntetider i tidiga stadier jämfört med sena, både före och efter införande av patientlotsar. Detta beror sannolikt på att dessa patienter kräver en mer omfattande utredning som underlag för behandlingsval och resultatet är således förväntat. Viktigt att notera är också den kraftigt ökade användningen av PET/CT, vilket gör att de minskade väntetiderna under studieperioden inte kan förklaras av en minskad utredningsintensitet.

Ett landsting, Örebro, går emot det generella mönstret och uppvisar förlängda ledtider för vissa steg i den sjukhusbundna vården efter införande av patientlotsar. Men den sammanlagda tiden från misstanke om lungcancer till behandlingsstart minskade. En förklaring till de längre tiderna kan vara att Örebro hade den kortaste tiden från misstanke till behandling innan införandet av lotsar, varför förbättringspotentialen var mindre. Dessutom fanns det färre läkare än vanligt i Örebro under studieperioden.

Det finns relativt få studier som specifikt har undersökt väntetider inom lungcancervården. Koyi et al. fann att medianväntetiden från första symtom till behandling var 189 dagar bland patienter som behandlats för lungcancer i Gävleborgs län mellan åren 1997-1998⁶. Av detta utgjordes dock 21 dagar av ”patient delay”, tiden från symtom till att patienten sökte till primärvården, vilket är en period som inte omfattas i vår studie. Även om dessa 21 dagar inte räknas med har dock väntetiden förkortats markant för patienter i Gävleborg om man jämför våra resultat med motsvarande väntetider i Koyis studie.

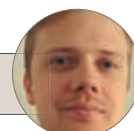
Försök att förkorta väntetiderna hos lungcancerpatienter har genomförts på andra håll. På Karolinska universitetssjukhuset har man tagit fram ett schemalagt utredningsprogram, Snabbspår Karolinska⁷. Principen för detta var att inkomna remisser granskades av en erfaren lungspecialist och om patienten bedömdes som aktuell för snabbspåret ansvarade en sköterska för inbokning av besök, bokning av ingrepp och bilddiagnostik inom en vecka. Det resulterade i en mediantid från remissankomst till behandlingsbeslut på 17 dagar vilket är något kortare än i vår studie.

SLUTSATS

Vi kan konstatera att väntetiderna för lungcancerpatienter har förbättrats och att patientlotsar förefaller kunna minska väntetiderna för den del av utredningen som sker inom sjukhusets väggar. Våra resultat pekar indirekt på att en modell med patientlotsar också skulle kunna förkorta handläggningstiderna för patienter med andra cancerdiagnoser som involverar flera utredningssteg. Det bör i sammanhanget påpekas att en stor del av väntetiden i vårdkedjan utgörs av tiden mellan första symtom till att patienten söker till primärvården, samt tiden från första besöket hos familjeläkare till dess att remiss skickas till specialist. För att dessa väntetider ska bli kortare krävs mer information till såväl allmänhet som primärvård om symtom som bör leda till utredning om lungcancer. Ett försök att effektivisera denna process har genomförts i Landstinget Dalarna inom ramen för det så kallade Lucas-projektet⁸.

Tack till våra medförfattare Michael Bergqvist, Professor, Överläkare, Onkologikliniken Gävle, Institutionen för strålningsvetenskap Umeå Universitet, Hirsh Koyi, Med dr, överläkare, lungkliniken, Gävle sjukhus, Anders Berglund, Ph.d., statistiker, RCC, Uppsala, Mats Lambe, professor, RCC, Uppsala.

GEORG HOLGERSSON, DOKTORAND, ST-LÄKARE, ONKOLOGIKLINIKEN, GÄVLE SJUKHUS,
GEORG.HOLGERSSON@REGIONGAVLEBORG.SE



Behandling efter

TROMBOS OCH LUNGEMBOLI

Behandlingen av cancerrelaterad trombos, som ofta är komplicerad, har en hel del brister. Vilket blodförtunnande medel ska vi använda vid blodpropp? Och hur länge ska vi behandla? **Hans Johnsson**, docent, överläkare, Akutkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna, resonerar och rekommenderar behandling nedan.

Sedan närmare 70 år har behandling av venös trombos och lungemboli med heparin, sedan 25 år i form av lågmolekylärt heparin tillsammans med warfarin, varit standard.

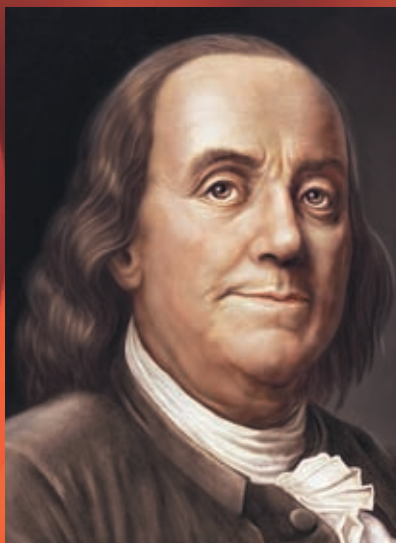
Nya orala, direktverkande antikoagulantia (NOAK) har successivt tillkommit under det senaste årtiondet. De används nu i behandlingen av venös trombos i benen (DVT) och för

lungemboli (LE). För många patienter är NOAK säkrare, enklare och lika effektiva som warfarin.

För närvarande finns tre NOAK godkända för behandling och ytterligare ett par beräknas bli registrerade inom de närmaste åren. De har vissa likheter gemensamt men också olikheter och begränsningar vilket man måste ta hänsyn till.

Acetylsalicylsyra (ASA) i låg dos (75 mg) har visat en viss förbyggande effekt mot venös tromboemboli (VTE), men effekten är sämre än för antikoagulantia (AK) och mindre utprövad².

Att kombinera ASA med ett AK kan hypotetiskt låta tilltalande för patienter med trombos eller trombostillväxt, trots "optimal" AK behandling. Kombinationen ökar emellertid risken för blödning signifikant och någon positiv effekt av denna kombination finns ännu inte visad vid VTE.



"... an ounce of prevention is worth a pound of cure"³

Benjamin Franklin 1706- 1790, framträdande amerikansk statsman och fysiker.

VTE ÄR ETT GLOBALT PROBLEM

Mindre tromber och subsegmentella lungembolier kan förekomma fysiologiskt. De löses upp spontant utan att bli symtomgivande.

Större tromber i buk- och iliakakärl och i mer centrala lungartärer som påträffas tillfälligtvis i samband med CT eller MR undersökningar som gjorts av helt annan anledning (3-5%), kräver däremot vanligtvis behandling.

Endast 10-15 % av all DVT och LE som upptäcks vid screeningundersökningar, till exempel i kliniska behandlingsstudier, har varit symtomgivande.

Förekomsten av symtomgivande diagnostiserad VTE (2/3 DVT, 1/3 LE) uppskattas till närmare 2.5/1000/år med stark relation till stigande ålder och 25-30 % är recidiv.

Dödlighet relaterad till VTE (diagnostiserad, upptäckt accidentellt eller vid obduktion) har uppskattats till närmare 1 % / år varav 60-70 % är relaterad till sjukhusvård och en betydande andel (>20%) till cancer^{4,5}.

Detta ställer krav på att rekommendationer för förebyggande behandling verkligen fullföljs, vilket inte alltid är fallet.

Behandlingen av cancerrelaterad trombos, som ofta är komplicerad, har en hel del brister.

Sambandet mellan cancer och trombosjukdom är komplext. Vissa

••• komplikation

maligna cancertyper frisätter kontinuerligt prokoagulatoriska substanser och mikropartiklar. Aktiva koagulationsfaktorer som vävnadsfaktor och trombin kan i sin tur stimulera till cancertilväxt⁶.

Inte sällan sviktar behandling med AK i doseringar som i andra fall är tillfyllest. Samtidigt innebär AK en extra ökad blödningsrisk och ytterligare försämrad livskvalitet. Förhoppningar om att långtidsbehandling med AK kan påverka överlevnaden för patienter med cancer, har hittills inte infriats.

KONSEKVENSER AV DVT OCH LE^{7,8}

Posttrombotisk claudikatio och venös insufficiens drabbar cirka 5-10% efter proximal DVT. VTE får betraktas som ett kroniskt tillstånd där vissa individer har större andra mindre, bestående risk för återfall (< 1 % - > 10 % per år).

I genomsnitt är dödligheten inom ett år efter en venös trombos eller lungemboli 10-20 %, den är starkt relaterad till ålder och annan samtidig sjukdom.

Pulmonell hypertension på grund av kronisk lungemboli är ytterligare en konsekvens som förekommer hos 3-5 % av patienterna efter en lungemboli.

avslutas under förutsättning att risken för ny VTE är eliminerad eller åtminstone mindre än risken för allvarlig blödning med fortsatt behandling.

REKOMMENDERADE BEHANDLINGSA- TERNATIV MED AK^{7,8}.

- LMH i terapeutisk dos s.c. x 1 tills uppnådd terapeutisk effekt av warfarin (PK INR 2-3).

- LMH i terapeutisk dos s.c. x 1 under 1 månad och sedan antingen fortsatt full eller med 75 % reducerad dos.

NOAK

- LMH minst 5 dagar följt av dabigatran (Pradaxa®) 150 mg x 2

- Rivaroxaban (Xarelto®) 15 mg x 2 i tre veckor följt av 20 mg x 1

- Apixaban (Eliquis®) 10 mg x 2 i en vecka följt av 5 mg x 2 som kan reduceras till 2,5 mg x 2, med lägre risk för blödning efter sex månader vid tills vidare behandling.

NOAK har prövats i kliniska studier i jämförelse med warfarin, huvudsakligen

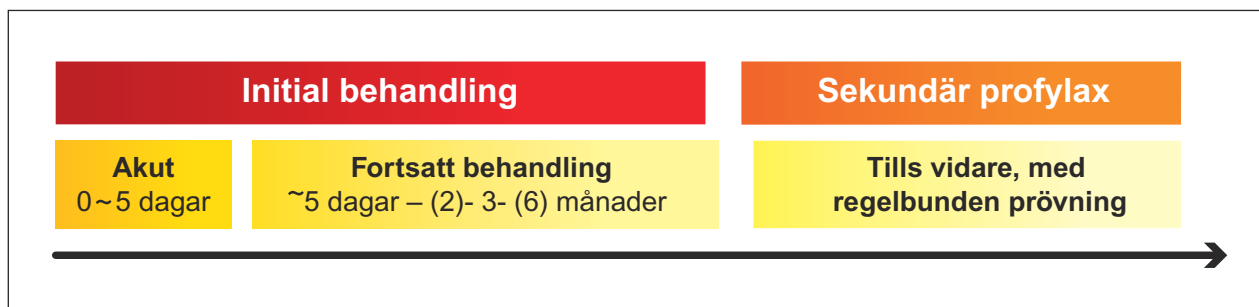
Risken för återfall i VTE och död har varit likvärdig, oavsett vilket NOAK medan risken för blödning genomgående har varit lägre Fig.⁹

NOAK är ett bra alternativ vid okomplicerad VTE, med lägre blödningsrisk men bör, åtminstone tills vidare inte användas vid:

- Nedsatt njurfunktion, eGFR < 50 ml/min, låg kroppsvikt och hög ålder (osäker dosering)
- Tillsammans med interagerande läkemedel (p-glykoprotein, Cyp 3A4)
- Nedsatt leverfunktion/levercirrhos
- Mekanisk hjärklaffprotes
- Under graviditet och amning
- Kronisk lungemboli med pulmonell hypertension eller VTE i ovanlig lokalisering (inte prövat)
- Potentiell allvarlig blödningsrisk, uttalad anemi eller trombocytopeni (antidoter finns ännu inte tillgängliga)

BEHANDLINGSTIDENS LÄNGD¹⁰.

Behandlingstidens längd får avgöras utifrån om VTE varit provocerad (40- 60 %) eller inte, lokalisering och svårighetsgrad, blödningsrisk och patientens egen inställning. Sekundärprofylax, tills vi-



Akut behandling vid massiv DVT/LE sker på akut- eller intensivvårdsavdelning, med möjlighet till kontinuerlig övervakning av vitala funktioner, trombolys, endovaskulär intervention eller kirurgi. I det akuta skedet är den trombogena aktiviteten i tromben hög med hög risk för tillväxt och embolisering utan AK behandling (> 40 %).

Successivt avtar den trombogena aktiviteten och därmed risken för tillväxt. Denna akuta fas varar vanligen i 3-6 månader. AK behandling kan därefter

på patienter med okomplicerad VTE. Behandlingen har inletts antingen med en högre dos under de första dagarna eller att NOAK påbörjas först efter några dagars initial behandling med LMH. Endast 3-5 % av studerade patienter har samtidigt haft cancersjukdom eller massiv VTE som krävt inläggande sjukhusvård. Patienter med nedsatt njurfunktion, nedsatt leversjukdom, annan allvarlig sjukdom och speciell blödningsrisk har exkluderats.

dare med regelbunden omprövning är starkt indicerad hos patienter med provocerad VTE, samtidig cancer eller med tidigare VTE episoder.

AK minskar effektivt risken för ny VTE (>90 %). Risken för ny VTE under AK behandling är generellt sett låg (5 %) och förekommer huvudsakligen vid samtidig cancer.

Risken för allvarlig blödning under AK behandling varierar mellan 2-5 %/år varav 5-10 % kan vara fatal. Risken är genomgående 30-50% lägre med NOAK.

Resultat av studier med NOAK vid akut venös trombos eller lungemboli

VS Waran	VTE återfall %	Hazard Ratio*	Blödning %	HR*
dabigatran	2,3 – 2,4	1,1	1,2 – 1,9	0,7 – 0,8
rivaroxaban	2,1 – 2,1	0,7 – 1,1	0,8 – 1,1	0,7 – 0,5
apixaban	2,3	0,8	0,6	0,3
edoxaban	3,2	0,9	1,4	0,3

Valierade score för att värdera risken för allvarlig blödning hos den enskilde patienten under AK behandling saknas. Risken får därför bedömas individuellt.

Betydelsen av ärftlig koagulationsrubbning (trombofili) hos personer över 40 år, har jämförelsevis låg betydelse för ny VTE (<5%).

Förvärvad hyperkoagulation; kardiopilin syndrom, cancer, graviditet, inflammatorisk tarmsjukdom (IBD), nefrotiskt syndrom, östrogenbehandling, metabolt syndrom och andra kardiovaskulära riskfaktorer är mer betydande riskfaktorer.

Symtomgivande LE recidiverar i 60 % som LE medan DVT endast i 20 % recidiverar som LE.

Oprovocerad VTE recidiverar dubbelt så ofta som provocerad VTE efter avslutad AK.

Dödlighet vid ny DVT är låg (<5%) och långtidsbehandling, efter 3-6 månader med AK efter DVT, har inte påverkat dödligheten. Däremot är dödlighet vid ny LE hög. Uppskattningsvis 10 % i form av plötslig död och i 5 % som sjukhusdöd efter diagnos.

Recidivrisken efter oprovocerad VTE är hög efter avslutad AK behandling, ca 30 % efter 5 år. Detta oavsett om behandling pågått under 3, 6, 12 eller 24 månader^{4,7,8}.

Möjligen kan sex månaders behandling innebära en något lägre recidivrisk än tre månaders, men innebär samtidigt högre blödningsrisk. Praxis varierar i Sverige.

REKOMMENDATIONER (7-12).

Standardbehandling

Standardbehandling av VTE är AK behandling i 3-6 månader. Efter 3-6 månader görs en bedömning om fortsatt behandling eller inte. Misstänker man kronisk lungemboli och proximal trombos med invalidiserande claudicatio som kan kräva endovaskulär behandling eller vidare utredning, ges fortsatt AK.

”För många patienter är anti-koagulantia (NOAK) säkrare, enklare och lika effektiva som warfarin.”

Provocerad VTE

Risken för ny VTE efter avslutad AK behandling som provocerats av exempelvis kirurgi, trauma eller benbrott är låg, < 3 % /år och motiverar inte fortsatt, sekundär preventiv behandling med AK.

Patienter med svagare provokation såsom VTE i samband med graviditet, östrogenbehandling, lång (> 3 timmar) flygresor, lång tids stillsittande och liknade har en lägre risk för recidiv än helt oprovocerad, men högre än VTE efter

kirurgi. Cirka 5 % första året efter avslutad behandling och cirka 15 % efter 5 år. Fortsatt AK behandling får vägas mot dess risker och patientens egen inställning.

Andra riskfaktorer som motiverar fortsatt AK är, IBD, nefrotiskt syndrom och kardiopilinsyndrom.

Övervikt, sömnapne, högt blodtryck, KOL och metabolt syndrom bör i görligaste mån åtgärdas.

Oprovocerad VTE

Oprovocerad symtomgivande lungemboli¹¹, framför allt massiv LE bör enligt de flesta rekommendationer ges AK behandling tills vidare och i minst ett år.

Risken för återfall vid oprovocerad DVT motiverar fortsatt behandling tills vidare under förutsättning att den sker utan påtagligt ökad blödningsrisk.

Alternativt förlängs behandlingen efter proximal DVT 6 månader till ett år och efter distal DVT till minst tre månader. Därefter bör en ny bedömning göras där patientens egen inställning har betydelse.

Många gånger (cirka 10 %) framkommer under det första halvåret efter en VTE en bakomliggande orsak, t ex cancer.

Cancerrelaterad VTE

Risken för ny VTE efter avslutad behandling är hög hos patienter med aktiv cancer (10-20 % redan under första året) och behandling bör fortsätta tills vidare eller tills canceren är behandlad.¹²

I första hand ges vid cancerrelaterad VTE initialt sex månaders behandling med LMH. Risken för recidiv under denna tid är dubbelt så hög med warfarin. Långtidsbehandling med AK som sekundärprofylax får bedömas individuellt utifrån typ av cancer, tumörmassa, metastaser, förekomst av direkt utlösande moment till VTE, blödningsrisk och patientens egen inställning.

För många patienter blir fortsatta injektioner med LMH besvärande. Behandling med warfarin kan bli svårstyrd och behandling med NOAK kan bli omöjlig att genomföra p g a illamående, viknedgång, interaktion med läkemedel mot cancer, strålterapi och operationer. NOAK kan emellertid vara ett behandlingsalternativ efter avslutad cancerbehandling. I de relativt små subgruppsanalyser från gjorda studier har NOAK visat likvärdig effekt som warfarin även hos patienter med cancer.

Vid recidiv eller trombostillväxt under behandling med LMH får man pröva att stegvis öka dygnsdosen 25 % och/eller temporärt fördela dygnsdosen på två injektioner dagligen och se över och, om möjligt intensifiera pågående cancerbehandling.

”NOAK är ett bra alternativ vid okomplicerad venös tromboemboli (VTE).”

DVT i arm

Venös trombos i vena axillaris, subclavia eller mer proximal ven behandlas i tre månader oavsett förekomst av till exempel pacemaker kabel.

Vid kvarvarande, fungerande central kateter för infusion/injektioner bör AK behandling fortsätta tills vidare.

Venös trombos med annan lokalisation

Vid akut trombos i cerebrala ven sinus, bukvenor (mesenterial ven, vena porta, lever- mjält- eller njurven)¹⁴ är standardbehandling AK (LMH/ warfarin) 3- 6 månader, ibland kombinerad med trombolys eller endovaskulär intervention. Fortsatt behandling styrs sedan utifrån individuella riskfaktorer.

REFERENSER

1. Gómez-Outes R, Suárez-Gea ML, Lecumberri R, Terleira AL and Vargas-Constrillón E (2015) Direct-acting oral anticoagulants: pharmacology, indications, management and future perspectives. Eur J Haematol. June 19. doi: 10.1111/ejh. 12610 (Epub ahead of print).

2. Sobieraj DM, Coleman CI, Pasupuleti V, Deshpande A, Kaw R and Hernandez AV (2015). Comparative efficacy and safety of anticoagulants and aspirin for extended treatment of venous thromboembolism: A network metaanalysis. Throm Res 135, 888-896.

3. Goldhaber SZ and Ageno W (2015). Venous thromboembolism: “... an ounce of prevention is worth a pound of cure”. Thromb Haemost 113, 1174-1175.

4. Cohen A, Agnelli G, Anderson F, Arcelus J, Bergqvist D, Brecht J, Greer I, Heit J, Hutchinson J, Kakkar AK, Mottier D, Oger E, Samama MM and Spannagl M (2007) for the VTE Impact Assessment Group In Europe (VI-TAE). Thromb Haemost 98,756-764.

5. Khalil J, Bensaid B, Elkacemi H, Afif M, Bensaid Y, Kebdani T and Benjaafar N (2015). Venous thromboembolism in cancer patients: an underestimated major health problem World J Surg Oncol. 13, 204-221.

6. D'Asti E, Magnus M, Meehan B, Garnier D and Rak J (2014). Genetic basis of thrombosis and cancer. Semin Thromb Hemost 40, 284-295.

7. Konstantinidis S and Torbicki A (2014) Management of venous thrombo-embolism: an update. Eur Heart J 35, 2855-2863.

8. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, Nelson ME, Wells PS, Gould MK, Dentali F, Crowther M and Kahn SR (2012). Antithrombotic Therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest, 141, (2 Suppl), 19S-94S

9. Fontana P, Goldhaber SZ and Bounameaux H (2014). Direct oral anticoagulants in the treatment and long-term prevention of venous thrombo-embolism. Eur Heart J, 35, 1836-43

10. Kearon C and Akl E (2014). Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: Blood, 123, 1794-1801.

11. Couturaud F, Sanchez O, Pernod G, Mismetti P, Jegou P, Duhamel E, Provost K, dit Sollier CB, Presles E, Castellani P, Parent F, Salaun PY, Bressollette L, Nonent M, Lorillon P, Girard P, Lacut K, Giégan M, Bosson JL, Laporte S, Décousus H, Meyer G and Mottier D, PADISA-PE investigators (2015). Six months vs extended oral anticoagulation after a first episode of pulmonary embolism: The PADIS-PE randomized clinical trial. JAMA, 314,31-40

12. Carrier M, Lazo-Langner A, Shivakumar S, Tagalakakis V, Gross PL, Blais N, Butts CA and Crowther M (2015). Clinical challenges in patients with cancer-associated thrombosis: Canadian expert consensus recommendations. Current oncology 22, 49-59

13. Décousus H, Bertolotti L and Frappe P (2015) Spontaneous acute superficial vein thrombosis of the legs: do we really need to treat? J Thromb Haemostas, 13 (Suppl 1), S230-S237

14. Tait C, Baglin T, Watson H, Laffan M, Makris M, Perry D and Keeling D (2012) on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. BJH, 159, 28-38.



**NU
FINNS**

OPDIVO® (nivolumab)



OPDIVO är indicerat som monoterapi för behandling av avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom hos vuxna.

73 % 1-ÅRSÖVERLEVNAD (95% CI: 66-79)
i första linjen med konsekvent och väldokumenterad dosering¹

40 % OBJEKTIVA RESPONSER
i första linjen och 8 % kompletta responser¹

41 % 3-ÅRSÖVERLEVNAD (95% CI: 31-51)
hos tidigare behandlade patienter i en fas I-studie²

**ENDA PD-1-HÄMMAREN MED VISAD EFFEKT OCH SÄKERHET
I TVÅ FAS III-STUDIER**
vid avancerat melanom, Checkmate 066 och Checkmate 037^{1,3}

¹ Robert C, Long GV, Brady B *et al.* Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. N Engl J Med 22nd January 2015;372(4):320-30.2.

² Hodi S, Kluger H, Sznol M *et al.* SMR 2014.

³ Weber J, D'Angelo SP, Minor D *et al.* A randomised, controlled, open-label, phase 3 trial of nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 therapy (CheckMate 037). The Lancet Oncology. Published online on the 18th March 2015.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

OPDIVO® (nivolumab) 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar, ATC kod: L01XC17. **Dosering:** 3 mg/kg administrerat intravenöst under 60 minuter varannan vecka. **Indikation:** OPDIVO® är indicerat som monoterapi för behandling av avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom hos vuxna. **Varningar och försiktighet:** OPDIVO® är associerat med immunrelaterade biverkningar. Tidig diagnos av dessa och lämplig behandling är nödvändig för att minimera livshotande komplikationer. Behandling ska initieras och övervakas av specialtläkare med erfarenhet av cancerbehandling. Patienter bör övervakas kontinuerligt (i minst 5 månader efter sista dosen) då en biverkning av nivolumab kan ske när som helst under eller efter avslutad av behandlingen med nivolumab. **Förpackningar:** 1 injektionsflaska om 10 ml eller 40 ml. **Övrig information:** Rx, EF. För fullständig information, se www.fass.se. Texten är baserad på produktresumé: 19 juni 2015. Bristol Myers Squibb AB, Tel. 08-704 71 00, www.bms.se



Orsaker till behandlingsresistens i bröstcancer

En ny studie från Göteborg visar att förlust av TGF-beta-receptor typ 2 i bröstcancer kan bidra till resistens mot antiöstrogenet tamoxifen. Endokrin behandling med exempelvis tamoxifen är en vanlig och ofta effektiv tilläggsbehandling för hormonpositiv bröstcancer. **Susann Busch**, PhD, **Hanna Jacobsson** PhD, och **Göran Landberg**, professor MD PhD, Sahlgrenska Cancer Center, Göteborgs Universitet redogör för den aktuella studien och dess resultat.



*"I denna studie
visar vi för första
gången att förlus-
ten av TGFBR2
uttryck är en pre-
dikator för tam-
oxifenresistens i
ER α -positiv
bröstcancer."*

Bröstcancer är den vanligaste cancerformen hos kvinnor i västvärlden. Det finns flera olika former av bröstcancer, definierade av histologiskt utseende och exempelvis uttryck av specifika markörer som Östrogenreceptor-alpha (ER α). Informationen om tumören påverkar sedan valet av vilken behandling som skall erbjudas patienten. Östrogen är ett viktigt kvinnligt könshormon och anti-östrogenet tamoxifen är en av de vanligaste adjuvanta endokrinterapier för ER α -positiv bröstcancer. Tyvärr kommer många av de patienter som får tamoxifen inte svara på behandlingen eller utveckla läkemedelsresistens och få återfall i sin cancersjukdom. Upptäckten av nya biomarkörer som klassificerar subgrupper av patienter med potentiell läkemedelsresistens har därför blivit allt viktigare¹.

Transforming growth factor-beta (TGF β) är en viktig signalmolekyl som tros byta från tillväxthämmande funktioner under normala förhållanden, till en tumörframkallande roll i cancer. TGFBR2 är den enda ligandbindande receptorn i TGF β -familjen och dess uttrycksnivå har i tidigare studier kopplats till tumöraggressivitet och kliniskt utfall².

ER α och TGF β signaleringsvägarna samspelar ofta i olika biologiska system. Anti-östrogeninducerad tillväxthämning i bröstcancerceller har visat sig vara medierad via TGF β -signalering³. Det exakta samspillet mellan ER α - och TGF β -signalering i bröstcancer och betydelsen för utveckling av behandlingsresistens är dock fortfarande oklart.

I denna studie visar vi för första gången att förlust av TGFBR2 uttryck är en

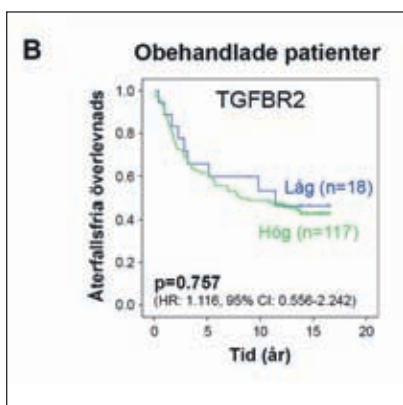
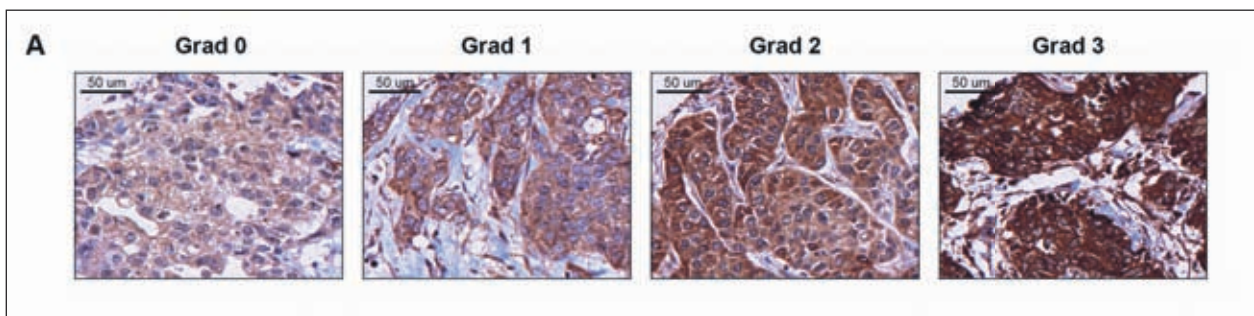
predikator för tamoxifenresistens i ER α -positiv bröstcancer⁴. I experimentella modellsystem visar vi också att shRNA medierad nedreglering av TGFBR2 i ER α -positiva bröstcancercellinjer ger förändrat svar på östrogen och tamoxifen och påverkad cellcykelsignalering och apoptosinduktion. I linje med dessa resultat visade detaljerade analyser av en tamoxifen-resistent cellinje lågt TGFBR2 uttryck och förändrad TGF β transkriptionsaktivering. Det stärker ytterligare betydelsen av TGF β -signalering för endokrinrespons i bröstcancer.

STUDIEN

I studien analyserades cancerspecifikt uttryck av TGF-beta-receptor typ 2 (TGFBR2) i en kohort bestående av 564 patienter med bröstcancer som randomiserats till tamoxifenbehandling eller ingen tilläggsbehandling (adjuvant). Vi analyserade även fyra andra patientgrupper med bröstcancer med tillgänglig information om TGFBR2uttryck på RNA-nivå samt behandlingsinformation. Studierna av patientmaterial kombinerades sedan med experimentella modellsystem där vi kunde manipulera nivåer av TGFBR2 och undersöka potentiella effekter på viktiga tumörbiologiska parametrar som proliferation och celledöd, såväl som svar på östrogen- eller tamoxifen-behandling. Vi detaljstuderade också en cellinje som utvecklat tamoxifenresistens under långtidsbehandling med antiöstrogener avseende TGFBR2-nivåer och signalering.

Sammanfattningsvis, visar våra resultat en central roll för TGF β -signalering i endokrinresistens i bröstcancer. Data indikerar också att TGFBR2 kan använ-

LÅGT TGFB2 UTTRYCK ASSOCIERAS MED TAMOXIFENRESISTENS I BRÖSTCANCER



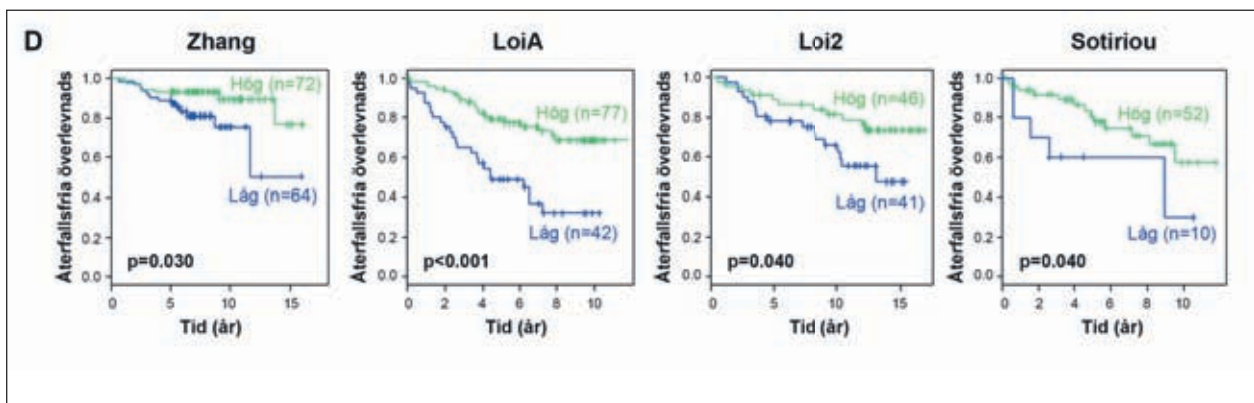
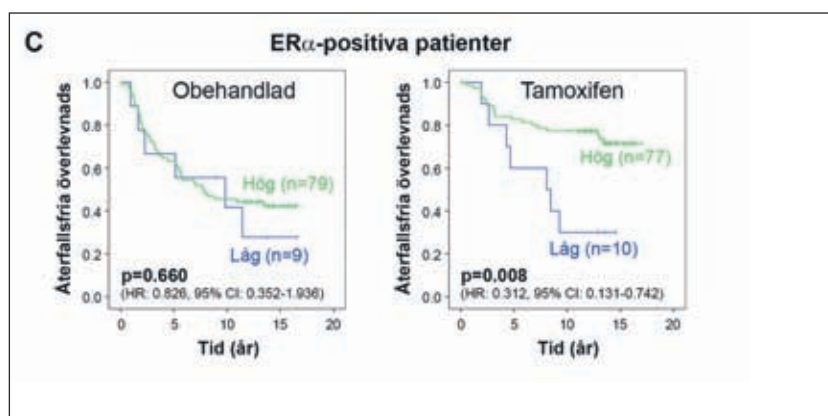
das som biomarkör för att förutsäga behandlingsresultat i ER α -positiv bröstcancer.

RESULTAT

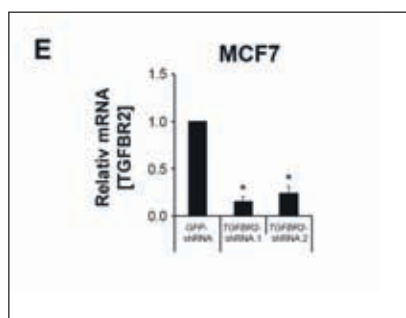
Lågt TGFBR2 uttryck associeras med tamoxifenresistens i bröstcancer.

Graden av TGFBR2 uttryck i tumörvävnad från patienter med bröstcancer, bestämdes med hjälp av immunohistochemisk färgning och analys. Patientmaterialet bestod av 564 pre-menopausala bröstcancerpatienter som ingick i en ti-

dig studie kring tamoxifenbehandling. Patienterna randomiserades till antingen två års adjuvant tamoxifebehandling (n = 276) eller ingen systemisk tilläggsbehandling (n = 288). Intensiteten av infärgningen av tumörcellerna delades in i fyra kategorier från svag (Grad 0), svagt mellan (Grad 1), medium (Grad 2) till stark (Grad 3). Representativa bilder av varje färgningskategori av TGFBR2s expressionsnivåer visas i Figur A. Statistiska analyser för att utvärdera korrelationerna till klinisk-patologiska markörer visade att TGFBR2 var signifikant kopplade till ER α uttryck. Överlevnadsanalyser visade ingen skillnad i tid till återfall mellan patienter med låg eller hög TGFBR2-expression i den obehandlade kontrollgruppen (Figur B). Stratifieringen av ER α -positiva patienter enligt behandlingsalternativen visade dock en betydligt förkortad sjukdomsfri överlevnad för tamoxifenbehandlade patienter med låg TGFBR2 uttryck (Figur C). En multivariat interaktionsanalys validerade TGFBR2 som en behandlingsprediktiv biomarkör oberoende av andra

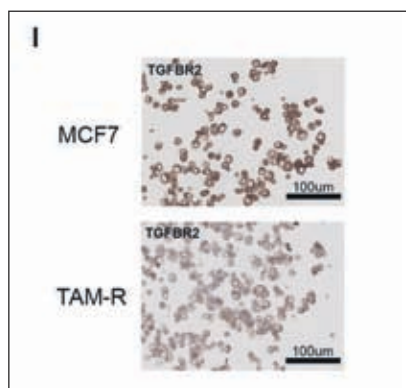
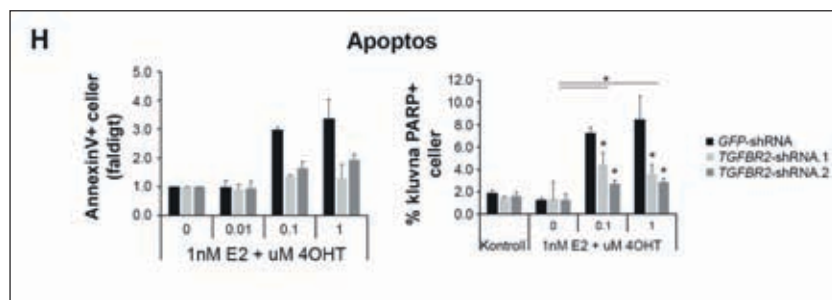
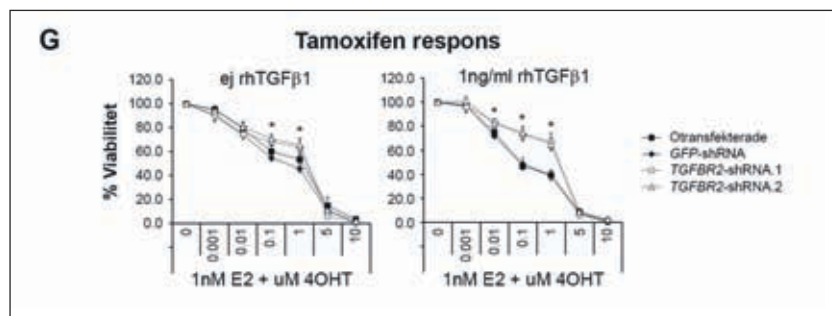
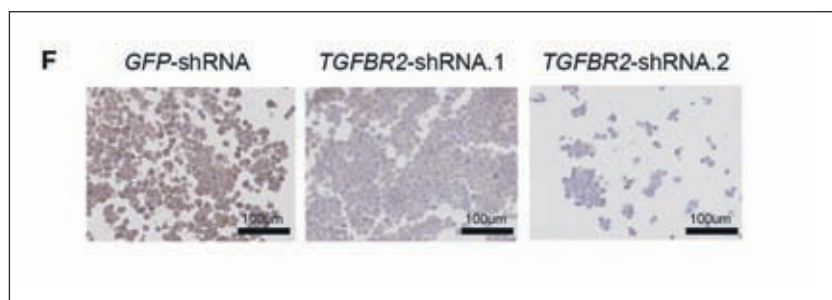


REDUCERAT TGFB2 UTTRYCK LEDER TILL MINSKAD ANTI-ÖSTROGEN KÄNSLIGHET OCH NEDSATT APOPTOSINDUKTION.



kända prognostiska och prediktiva markörer. Analyser av fyra andra cancerspecifika genuttrycksdataset inkluderande tamoxifenbehandlade bröstcancerpatienter visade på en avsevärt förkortad sjukdomsfri överlevnad i patientgrupper med lågt TGFB2 uttryck (Figur D).

REDUCERAT TGFB2 UTTRYCK LEDER



TILL MINSKAD ANTI-ÖSTROGEN KÄNSLIGHET OCH NEDSATT APOPTOSINDUKTION.

För att ytterligare undersöka vilken roll TGFB2 har i tamoxifenrespons i ER α -positiva bröstcancercellinjer (MCF7, T47D), använde vi två oberoende TGFB2-specifika shRNA konstruktioner (TGFB2-shRNA.1 och -shRNA.2) för att nedreglera uttrycket av TGFB2. Sänkningen av TGFB2 bekräftades på RNA och proteinnivå (Figur E-F). För

prövning av läkemedelstoxicitet och nedströms funktionsanalyser, behandlades cellerna med den aktiva tamoxifenmetaboliten 4-hydroxy-tamoxifen (4OHT) i hormonfritt medium, som på ett dosberoende sätt minskade cancercellernas tillväxt. Denna respons var signifikant dämpad i TGFB2 nedreglerade celler vid fysiologiskt relevanta koncentrationer av tamoxifen (0.1 och 1 μ M 4OHT), men var ännu mer framträdande i närvaro av TGF β 1 och en lägre koncentration av tamoxifen (0.01 μ M 4OHT) (Figur G). TGFB2 nedregelring i T47D-celler resulterade också i minskad känslighet för tamoxifen (data visas ej).

Behandling av TGFB2-nedreglerade celler med en alternativ antiöstrogen drog, Fulvestrant, resulterade också i en förändrad respons vilket tyder på att bristen på TGFB2 kan påverka behandlingssvaret av flera olika typer av endokrin bröstcancer behandling (data ej visade).

Proliferation och programmerad celledöd (apoptos) analyserades vidare för att avgöra om de observerade effekterna av TGFB2 och tamoxifen beror på förändringar i celltillväxt eller celledöd. Proliferationen, analyserat med DNA-celcykel-fas analys av DNA-färgningar eller Ki67-färgningar, var samma i kontroll- och TGFB2-nedreglerade celler vid tamoxifenbehandling (data ej visade). Flödescytometrisk analys av AnnexinV och immunfärgning av klivet PARP som indikatorer för celledöd, avslöjade dock att tamoxifen-inducerad apoptos minskade i TGFB2-låga celler (Figur H).

Dessutom observerade vi en signifikant induktion av TGF β transkriptionsaktivitet efter tamoxifenbehandling jämfört med östrogenbehandling där reglering av TGF β var helt frånvarande i TGFB2 nedreglerade celler (data visas ej).

En jämförelse mellan en väletablerad, tamoxifen-resistent cellinje (TAM-R) och tamoxifenkänsliga ursprung MCF7-celler påvisade reducerade nivåer av TGFB2 i TAM-R (Figur I). Generering av långtidsbehandlade TAM-R har beskrivits tidigare³. Sammantaget visar våra data att tamoxifenresistens i celler som saknar TGFB2 sannolikt

beror på en försämrad förmåga att inducera apoptos genom aktivering av TGFβ-signalering.

TGFBR2 ÄR OBEROENDE ENDOKRIN

”Sammantaget visar våra data att tamoxifenresistens i celler som saknar TGFBR2 sannolikt beror på en försämrad förmåga att inducera apoptos genom aktivering av TGFβ-signalering.”

BEHANDLINGSPREDIKTIV MARKÖR FÖR BRÖSTCANCER

Våra data tyder på att förlust av TGFBR2-uttryck förutspår tamoxifenresistens i pre-menopausal bröstcancer oberoende av andra kända prognostiska eller prediktiva faktorer. Till stöd för våra slutsatser påvisade vi vidare liknande fynd från fyra oberoende genuttrycksdataset inkluderande tamoxifenbehandlade bröstcancerpatienter. I linje med våra data, har Vendrell och kollegor publicerat en artikel där en 47-gensignatur predikterar för dålig tamoxifenrespons och TGFBR2 var en de identifierade generna⁶. En annan studie har påvisat mutationer som hämmar funktionen av TGFBR2 i bröstcancer celler från bröstcancerrecidiv⁷. Alla tumörprover i denna studie kom från patienter som hade genomgått adjuvant tamoxifenbehandling vilket antyder att det inte bara är uttrycksnivåer men också mutationsinaktivering av TGFBR2 som kan bidra till tamoxifenresistens.

FÖRLUST AV TGFBR2 UTTRYCK I ERAPPOSITIVA BRÖSTCANCERCELLER LE- DER TILL TAMOXIFENRESISTENS GENOM FÖRSÄMRAD TGFβ-FÖRMEDLAD CELLDÖD.

Våra data som påvisar nedreglerade uttrycksnivåer av TGFBR2 i en tamoxi-

fen-resistent cellinje (TAM-Rs) stöder betydelsen av TGFBR2 i endokrin behandlingsresistens i bröstcancer. Vi visar också att experimentellt shRNA-inducerad nedreglering av TGFBR2 i endokrint känsliga ERα-positiva bröstcancer celler ger upphov till en försämrad respons mot tamoxifen genom påverkan på induktion av apoptos. Flera studier har beskrivit ett samband mellan anti-östrogener och TGFβ-signalering. Den kliniska effekten av tamoxifen vid bröstcancer har kopplats till en tillväxthämning och induktion av apoptos⁸ vilket också kan medieras via TGFβ-signalering⁹. Våra data tyder även på att tamoxifeninducerad apoptos delvis induceras via den kanoniska TGFβ signaleringsvägen.

Sammanfattningsvis ger vår studie ytterligare bevis för en koppling mellan ERα och TGFβ och att båda påverkar endokrin resistens i bröstcancer. Vi visar vidare att TGFBR2 är en oberoende behandlingsprediktiv biomarkör i bröstcancer och illustrerar experimentellt att förlust av TGFBR2 direkt bidrar till resistensmekanismer. Vår studie fördjupar inte bara förståelsen för tamoxifenresistens i bröstcancer utan väcker också frågor om användningen av TGFβ-inriktade terapier för att specifikt behandla ERα-positiv bröstcancer. Våra data tyder på att avbrott i TGFβ-signalering kan generera endokrin resistens.

Denna studie utfördes i samarbete med Andrew H. Sims (Edinburgh University), Olle Stål (Linköping University), Mårten Fernö (Lund University) och Sydsvenska Bröstcancergruppen samt med stöd av Biocare, en nationell Strategic Research Program vid Göteborgs universitet, Cancerfonden och Breakthrough Breast Cancer Storbritannien.

REFERENSER

1. C. K. Osborne, R. Schiff, Mechanisms of endocrine resistance in breast cancer. *Annu Rev Med* 62, 233 (2011).

2. E. Forrester et al., Effect of conditional knockout of the type II TGF-beta receptor gene in mammary epithelia on mammary gland development and polyomavirus middle T antigen induced tumor formation and metastasis. *Cancer Res* 65, 2296 (Mar 15, 2005).

3. M. B. Buck, K. Pfizenmaier, C. Knabbe, Anti-estrogens induce growth inhibition by sequential activation of p38 mitogen-activated protein kinase and transforming growth factor-beta pathways in human breast cancer cells. *Mol Endocrinol* 18, 1643 (Jul, 2004).

4. S. Busch, A. H. Sims, O. Stal, M. Ferno, G. Landberg, Loss of TGFbeta Receptor Type 2 Expression Impairs Estrogen Response and Confers Tamoxifen Resistance. *Cancer Res* 75, 1457 (Apr 1, 2015).

5. J. M. Knowlden et al., Elevated levels of epidermal growth factor receptor/c-erbB2 heterodimers mediate an autocrine growth regulatory pathway in tamoxifen-resistant MCF-7 cells. *Endocrinology* 144, 1032 (Mar, 2003).

6. J. A. Vendrell et al., A candidate molecular signature associated with tamoxifen failure in primary breast cancer. *Breast cancer research : BCR* 10, R88 (2008).

7. C. D. Lucke et al., Inhibiting mutations in the transforming growth factor beta type 2 receptor in recurrent human breast cancer. *Cancer Res* 61, 482 (Jan 15, 2001).

8. P. A. Ellis et al., Induction of apoptosis by tamoxifen and ICI 182780 in primary breast cancer. *International journal of cancer. Journal international du cancer* 72, 608 (Aug 7, 1997).

9. R. R. Perry, Y. Kang, B. R. Greaves, Relationship between tamoxifen-induced transforming growth factor beta 1 expression, cytostasis and apoptosis in human breast cancer cells. *British journal of cancer* 72, 1441 (Dec, 1995).

SUSANN BUSCH, PHD, SAHLGRENSKA CANCER CENTER, GÖTEBORGS UNIVERSITET
SUSANN.BUSCH@GU.SE



HANNA JACOBSSON PHD, PROFESSOR SAHLGRENSKA CANCER CENTER,
GÖTEBORGS UNIVERSITET



GÖRAN LANDBERG, PROFESSOR SAHLGRENSKA CANCER CENTER,
GÖTEBORGS UNIVERSITET





NY INDIKATION

*Life doesn't have to change
when prostate cancer does*

Xtandi® (enzalutamid) är nu även indicerat för behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos vuxna män som är asymtomatiska eller har milda symtom efter svikt på androgen deprivationsterapi och hos vilka kemoterapi ännu inte är kliniskt indicerat.^{1,2}

 **Xtandi**[®]
enzalutamid

For what matters in mCRPC

Referenser: 1. Xtandi® SPC 22.06.2015. 2. Beer et al. N Engl J Med 2014;371(5):424–433. ▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. **Xtandi 40 mg kapslar** (enzalutamid), 160 mg enzalutamid (fyra 40 mg kapslar) dagligen som en peroral engångsdos. **Farmakoterapeutisk grupp:** androgenreceptorantagonist (ATC-kod: L02BB04). **Indikationer:** för behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos vuxna män som är asymtomatiska eller har milda symtom efter svikt på androgen deprivationsterapi och hos vilka kemoterapi ännu inte är kliniskt indicerat. Gäller även för behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos vuxna män vars sjukdom har progredierat under eller efter docetaxelbehandling. **Kontraindikationer:** överkänslighet mot den aktiva substansen eller något hjälpämne. Kvinnor som är eller kan bli gravida. **Varningar och försiktighet:** *risk för krampfall:* försiktighet bör iaktas vid administrering av Xtandi till patienter med en anamnes av krampfall eller andra predisponerande faktorer inkluderande, men ej begränsat till, underliggande hjärnskada, stroke, primära hjärntumörer eller hjärnmetastaser eller alkoholism. Risken för krampfall kan öka hos patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som sänker tröskeln för krampfall. *Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES):* det har förekommit sällsynta rapporter av PRES hos patienter som fått Xtandi. Det är en sällsynt, reversibel, neurologisk sjukdom som kännetecknas av snabbt uppkommande symtom inklusive krampfall, huvudvärk, förvirring, blindhet och andra syn- och neurologiska störningar, med eller utan åtföljande hypertoni. Utsättning av Xtandi hos patienter som utvecklar PRES rekommenderas. *Samtidig behandling med andra läkemedel:* enzalutamid är en potent enzyminducerare och kan ge upphov till effektminskning för många vanligen använda läkemedel. Samtidig administrering med warfarin och kumarinliknande antikoagulantia bör undvikas. *Androgen deprivationsterapi kan förlänga QT intervallet:* för patienter med QT-förlängning i anamnesen eller med riskfaktorer för QT-förlängning samt för patienter som samtidigt behandlas med andra läkemedel som kan förlänga QT-intervallet, bör forskrivare bedöma nytta/risk-balansen inklusive risken för torsade de pointes, innan behandling med Xtandi påbörjas. **Recept- och förmånsstatus:** receptbelagt. Ingår i läkemedelsförmånen. **Innehavare av godkännande för försäljning:** Astellas Pharma Europe B.V., Nederländerna. **Svensk representant:** Astellas Pharma AB, Box 21046, 200 21 Malmö. Texten är senast uppdaterad 02.07.2015 och baserad på produktresumé daterad 22.06.2015. För ytterligare information, se www.fass.se. XTA-141825-SE 07.2015

Astellas Pharma AB | Box 21046 | 200 21 Malmö | Telefon 040-650 15 00 | Fax 040-650 15 01 | info.se@astellas.com | www.astellas.se



NY PATIENTLAG ÄR EN UTMANING FÖR VÅRDEN

Att ge patienter möjlighet att vara delaktiga i beslut om sin vård ger bättre vårdresultat. För att skapa förutsättningar för detta krävs informerade och uppmärksamma vårdgivare. **Annelie Lagerquist**, leg sjuksköterska och **Carin Lundgren**, specialistsjuksköterska, onkologiska kliniken, Gävle sjukhus redogör för sin litteraturstudie om vikten av patienters delaktighet i sina vårdbeslut.

En ny patientlag trädde i kraft 1 januari 2015. Den beskriver professionens skyldighet att göra patienten delaktig i sin vård, med syfte att stärka patientens ställning¹. I vårt arbete som kliniskt verksamma sjuksköterskor på en onkologisk klinik träffar vi ofta patienter som blir föreslagna olika behandlingsstrategier mot bröstcancer. Vår upplevelse är att patienten inte alltid är delaktig vid behandlingsbeslutet. Vi gjorde därför en litteraturstudie för att undersöka bröstcancerpatienters upplevelse av delat beslutsfattande vid val av behandling.

Vi har sett att patienter som är delaktiga vid sitt behandlingsval ges större möjlighet att påverka sin situation, det kan handla om hur de ska pendla till en långvarig behandling, vilka likvärdiga behandlingar som finns och vilka biverkningar de har eller hur de ska kunna ha en god livskvalité under behandlingstiden. Detta leder i sin tur till att patienten känner sig trygg och behandlingsresultatet blir bättre. Delaktighet motiverar och underlättar för patienten att vara följsam i föreslagen behandling vilket säkrar kvaliteten². En förutsättning för det är att alla professioner runt patienten har

insikt och kunskap om hur patienten ska göras delaktig i behandlingsvalet när det ska genomföras. Det är därför viktigt att undersöka patienters upplevelser av delaktighet för att utarbeta arbetssätt som stödjer detta. I vår litteraturstudie har vi gjort just det.

BAKGRUND

Forskning och dokumentation om cancerpatienters upplevelse av delaktighet har pågått länge. Ofta får bröstcancerpatienter information om sin behandling vid diagnostillfället, vilket inte är optimalt. Patienten befinner sig ofta i kris med ångest och/eller depressiva besvär som följd³. De individuella förutsättningarna för att vara delaktig i beslutsfattandet varierar. Socioekonomiska förhållanden, utbildningsnivå och ålder har stor betydelse. För att vara delaktig vid val av behandling behöver vårdgivaren ge patienten beslutsstöd. Det kan ske genom muntlig eller skriftlig information, bildmedia, via internet eller stödgrupper. Patienten behöver också få information om behandlingsalternativ utifrån aktuell evidens⁴. De flesta patienter vill vara delaktiga och påverka sin vård, men i olika grad. Viljan att vara delaktig kan förändras under sjukdomsförloppet, vilket bör beaktas⁵. Vårdgivare bör också ta hänsyn till patientens ålder, eftersom det som upplevs vara viktigt initialt kan minska i betydelse i ett senare skede.⁶ Patienter som upplevde att de inte fått tillräcklig information om sjukdomen vid diagnostillfället och kvinnor som upplevde att de fick ta för stort ansvar för behandlingsbeslutet, ångrade beslutet i hög grad⁷.

BESLUTSSTÖD

Olika typer av beslutsstöd är betydelsefulla för att patienten ska kunna vara delaktig i beslut om sin behandling⁸. I en rapport från Myndigheten för vård- och omsorgsanalys "Patientcentrerad i svensk hälso- och sjukvård - en extern utvärdering" 2013, beskrivs att Sverige brister i involvering av patienterna och att de inte får den information som krävs för delaktighet.

Resultatet i vår litteraturstudie bearbetades utifrån ramverket SDM -Shared Decision Making⁹. I detta ramverk beskrivs tre viktiga steg för att nå delat beslutsfattande i klinisk

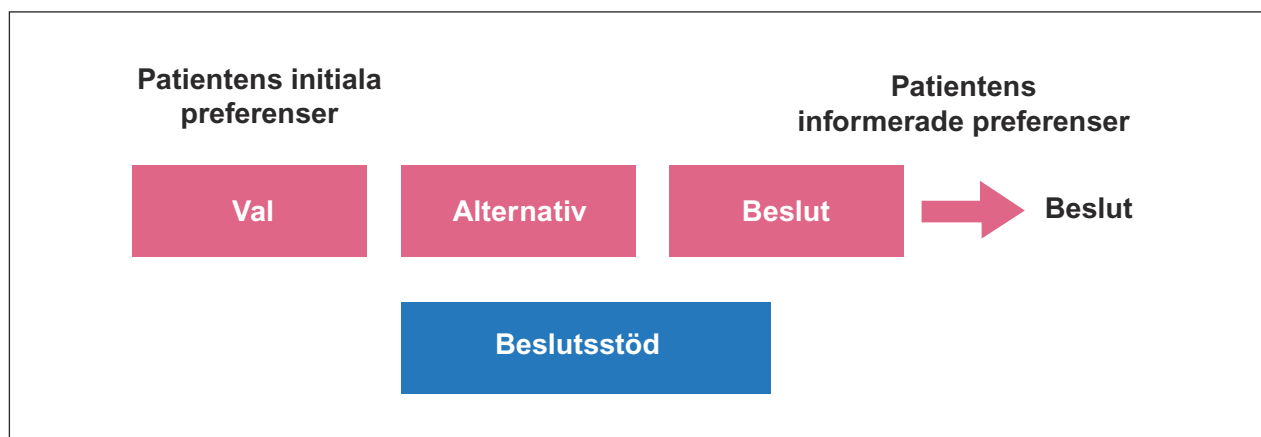
praxis: choice talk (val), option talk (alternativ) och decision talk (beslut). Det är en väldokumenterad modell, som bland annat belyser bristen på tidigare beskrivningar av hur delat beslutsfattande nås. Ramverkets syfte är att skapa förslag om hur man använder delat beslutsfattande i den kliniska vardagen, att integrera god kommunikationsförmåga med hjälp av beslutsstöd.

"Politiker och beslutsfattare måste medvetande göras om att det behövs mer resurser för att detta ska komma till stånd. Uteblir utökade resurser blir det svårt för vårdgivarna att följa lagen."

Vid granskningen av artiklarna framkom upprepade upplevelser som sorterades in i följande kategorier: information, emotioner, kommunikation och psykosocialt stöd. Betydelsen av kategorierna växlade mellan de olika begreppen i trestegsmodellen. Faktorer som påverkade val av behandling beskrevs som viktigast i början av beslutsprocessen. Tydliga skillnader framkom i beskrivningarna av kvinnornas upplevelser av delaktighet i de olika faserna i trestegsmodellen.

Resultatet visade att det varierade i vilken utsträckning kvinnorna ville informera sig inför behandlingsvalet. Behovet av att vara informerad var tydligast i alternativfasen. En del kvinnor ville inte vara delaktiga utan de överlämnade behandlingsbeslutet till vårdgivaren. Vissa kvinnor använde beslutsstödet och sin relation till vårdgivaren som ett sätt att få kontroll, vilket var tydligast i alternativ och beslutsfasen. I be-

DELAT BESLUTSFATTANDE



Figur 1. Trestegsmodell för delat beslutsfattande, processbeskrivning fritt efter SDM beskrivning i Elwyn et al. 2012.

STUDIENS RESULTAT

Hur bröstcancerpatienter vill vara informerade

	Val	Alternativ	Beslut
	Beslutsstöd		
Information	få förberedande information	få utbildande information	få förankrande information
Emotioner	individuella preferenser	hämmande/stärkande preferenser	bekräftade preferenser
Kommunikation		uppleva bekräftande kommunikation	uppleva stödande kommunikation
Psykosocialt stöd	få inledande stöd	få bekräftande stöd	stärkande relationer

Hur bröstcancerpatienter upplever delaktighet vid val av behandling.

	Val	Alternativ	Beslut
	Beslutsstöd		
Information	få förväntad information	få beskrivande information	
Emotioner	sårbarhet	bekräftande relation	självbekräftelse
Kommunikation	styrd kommunikation	bekräftande dialog	stärkande dialog
Psykosocialt stöd	villkorslöst stöd	bekräftande stöd	beslutsstärkande stöd

slutsfasen hade kvinnorna oftast inhämtat den information de behövde för att nå ett beslut. Därför beskrev de inte någon upplevelse av information.

Den emotionella upplevelsen var mångfasetterad och påverkade i vilken utsträckning kvinnorna ville förbereda sig. Kvinnorna uttryckte tillit och bekräftelse av vårdgivaren som viktiga faktorer för att kunna vara delaktig.

Upplevelsen av kommunikation beskrevs tydligast i alternativfasen vid förberedelse inför behandlingsbeslut. Att ha en god kommunikation med vårdgivaren, där bekräftelse och bemötande var viktigt, underlättade när kvinnorna skulle välja behandling.

Kvinnorna upplevde att de fick stöd av andra som hade liknande erfarenheter, eller från vårdgivaren för att kunna uttrycka relevanta frågor vid beslutsfattandet. Inhämtandet av stöd från både närstående och vårdgivare var tydligast i beslutsfasen.

Utifrån resultatet i litteraturstudien vet vi att specifika beslutsstöd behöver utformas för att ge patienter möjlighet till evidensbaserad och standardiserad information. Beslutsstöden bör vara utformade på olika sätt, så att det möter patientens behov.

Det finns begränsad kunskap hos dem som informerar patienterna om hur de ska gå till väga för att göra patienterna delaktiga. En satsning behöver göras för att öka kompetensen och medvetenheten hos vårdgivaren, om att vara

uppmärksam på den enskilde patientens specifika förutsättningar samt vilka faktorer som gör att patienten upplever delaktighet.

Verksamheterna behöver skapa tid för att ge patienten möjlighet till reflektion och återkoppling med vårdgivaren. Detta skulle kunna ske genom kontaktsjuksköterska eller sjuksköterskemottagning för att effektivt utnyttja befintlig kompetens.

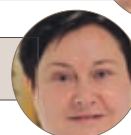
Politiker och beslutsfattare måste medvetandegöras om att det behövs mer resurser för att detta ska komma till stånd. Uteblir ökade resurser blir det svårt för vårdgivarna att följa lagen.

REFERENSER

1. Sverige. Socialstyrelsen 2015).
2. Brown, Butow et al. 2012
3. Ivanauskiene, Padaiga et al. 2014, Keyzer-Dekker, de Vries et al. 2014
4. (Mac Bride, Neal et al. 2013, Hawley, Lantz et al. 2007)
5. (Brom, Pasman et al. 2014)
6. (Sio, Chang et al. 2014)
7. Livaudais, Franco et al. 2013 ska vara 5.
8. (Hollen, Gralla et al. 2013) ska vara 6.
9. (Elwyn, Frosch et al. 2012)

ANNELIE LAGERQUIST, LEG SJUKSKÖTERSKA ONKOLOGISKA KLINIKEN, GÄVLE SJUKHUS,
ANNELIE.LAGERQUIST@REGIONGAVLEBORG.SE

CARIN LUNDGREN, SPECIALISTSJUKSKÖTERSKA ONKOLOGI/VÅRDENHETSCHEF, GÄVLE SJUKHUS,
CARIN.LUNDGREN@REGIONGAVLEBORG.SE





Upptäck hur långt behandlingen kan nå

IMBRUVICA® är indicerat för behandling av vuxna patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som har fått minst en tidigare behandling, eller som första linjens behandling vid förekomst av 17p-deletion eller TP53-mutation hos patienter som är olämpliga för immunkemoterapi. IMBRUVICA® är indicerat för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt mantelcellslymfom (MCL). IMBRUVICA® är indicerat för behandling av vuxna patienter med Waldenströms makroglobulinemi (WM) som har fått minst en tidigare behandling, eller som första linjens behandling hos patienter som är olämpliga för immunkemoterapi.

imbruvica®
(ibrutinib)

IMBRUVICA® (ibrutinib)

⚠ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning.

Proteinkinashämmare. ATC kod: L01XE27. Receptbelagt (Rx). **Beredningsform och styrka:** Vit, ogenomskinlig, hård kapsel, 22 mm lång, märkt med "ibr 140 mg" i svart bläck. Varje kapsel innehåller 140mg ibrutinib. **Indikationer:** IMBRUVICA® är indicerat för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt mantelcellslymfom (MCL). IMBRUVICA® är indicerat för behandling av vuxna patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som har fått minst en tidigare behandling, eller som första linjens behandling vid förekomst av 17p deletion eller TP53 mutation hos patienter som är olämpliga för immunkemoterapi. IMBRUVICA är indicerat för behandling av vuxna patienter med Waldenströms makroglobulinemi (WM) som har fått minst en tidigare behandling, eller som första linjens behandling hos patienter som är olämpliga för immunkemoterapi. **Dosering och administreringssätt:** Rekommenderad dos för behandling av MCL är 560 mg (fyra kapslar) en gång dagligen. Rekommenderad dos för behandling av KLL/WM är 420 mg (tre kapslar) en gång dagligen. Kapslarna ska sväljas hela och tas vid ungefär samma tid varje dag. Behandlingen är kontinuerlig och ska fortsätta till sjukdomsprogression eller tills den inte längre tolereras av patienten. **Trafikvarning:** Trötthet, yrsel och asteni har rapporterats hos en del patienter som tagit IMBRUVICA och bör beaktas vid bedömning av en patients förmåga att framföra fordon eller använda maskiner. För fullständig SPC och pris se www.fass.se. Läkemedlet ingår i förmånen för KLL (F). Datum för senaste översyn av SPC 23/07/2015. För fullständig produktinformation kontakta Janssen-Cilag AB, www.janssen.se.

IMBRUVICA® har utvecklats i samarbete med Pharmacyclics. Janssen-Cilag AB innehar godkännande för försäljning och Janssen-Cilag AB är ansvarig redaktör av detta dokument.

Janssen-Cilag AB Box 7073, SE-192 07 Sollentuna, Sweden, Tel +46 8 626 50 00, Fax +46 8 626 51 00, www.janssen.se



“ Diabetesdebut har framkastats som en möjlig utgångspunkt för screening av pankreascancer. “

Nya forskningsresultat kan leda till bättre diabetesbehandling, mätning av tumörmarkörer för pankreascancer, kanske till och med screening för individer i åldern 50-70 år inom en snar framtid. **Åke Andrén-Sandberg**, Professor emeritus i kirurgi, Gastrocentrum, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm förklarar vad den nya forskningen innebär.

I denna tidning redovisade jag i nummer 5/2013 det kliniska och vetenskapliga läget för samvariationen mellan diabetes och pankreascancer. Detta har intresserat såväl diabetologer som pankreatologer de senaste 100 åren. Nu har det tillkommit resultat av ny, spännande forskning, som kan förklara åtminstone det viktigaste av vad som utlöser diabetes vid pankreascancer. Detta ger en kunskap som kanske kan användas också för förståelse av andra delar av patofysiologin vid diabetes och som kanske kan användas vid tidigare diagnostik av pankreascancer än vad som är möjligt idag.

Pankreascancern saknar tidiga symtom i så gott som samtliga fall. Eftersom de första symtomen vanligen är en måttlig (eftersträvensvärd?) viktförlust och diffusa men inte oroväckande obehag från buken, kommer dessa patienter oftast inte till läkare förrän tumören trycker på omkringliggande organ. Tryck på gemensamma gallgången kan orsaka gulsot eller buksmärta (tryck på retropankreatiska nerver och nervplexa). Diabetesdebut har därför framkastats som en möjlig utgångspunkt för screening av pankreascancer.

Kostnadseffektiviteten visar sig emellertid bli förfärande dålig. Det stora antalet nyttillkommande diabetespatienter i de aktuella ålderna, i förhållande till det begränsade antal fall av pankreascancer hos patienter i en ålder då de kan förväntas tåla radikal kirurgi. De metoder som kunnat påvisa små pankreascancer – datortomografi och magnetkamera men knappast ultraljud – har både varit dyra och med begränsad sensitivitet, varför pankreascancer-screening hittills inte varit praktiskt genomförbar.

PREVALENS AV DIABETES TYP 3C

Det uppges i amerikansk litteratur att 0,5 till 1,5 procent av alla som behandlas för diabetes har diabetessjukdom av typ 3c, medan preva-

Diabetes, Pankreascancer och screening

lensen i exempelvis Indien med mycket tropisk ("fibrocalcific") pankreatit uppges vara 15-20 procent av alla diabetiker. I Europa (och möjligen även på andra håll i världen) kan man utgå från att den angivna frekvensen i mycket hög grad beror på vilka definitioner man har och i vilken grad detta påverkar behandlingen¹.

I en studie från tyska Giessen, har man ägnat stora forskningsinsatser åt just diabetes typ 3c. Där fann man att bland nästan 1900 diabetespatienter borde knappt 10 procent av samtliga vara klassade till gruppen 3c, men patienternas ordinarie läkare hade i verkligheten gjort det i endast 5 procent av fallen. Fyra av fem av de aktuella patien-



terna hade diagnosen diabetes tillsammans med diagnosen kronisk pankreatit².

Det är emellertid sannolikt att det finns ett stort mörkertal avseende diabetes 3c-prevalens. Det beror på diabetesbehandlarnas okunskap kombinerat med svårigheterna att rent teoretiskt och praktiskt skilja typ 3c från typ 2. Eftersom man nuförtiden ofta gör röntgenundersökningar (samt MR och ultraljud) av bukens övre del kan man förvänta sig att antalet patienter med diagnostiserad pankreassjukdom kommer att öka och att även diagnosen diabetes 3c då kommer att öka (utan att fler patienter insjuknat)³.

“Det föreligger minst en dubblad risk för pankreascancer hos diabetikerna.”

DIABETES OCH PANKREASCANCER

Sedan lång tid är det känt att det finns ett statistiskt samband mellan diabetes mellitus och pankreascancer i hela populationen. Det föreligger minst en dubblad risk för pankreascancer hos diabetikerna. Delar man upp patienterna utifrån hur länge de haft diabetes finner man att det är ett tydligt samband mellan debut av diabetes i åldrarna 50–70 år och pankreascancer; canceren påvisas ofta några månader eller ett halvår efter diabetesdebuten. Sambandet är mycket starkt, men frekvenserna är fortfarande så låga att det inte blir kostnadseffektivt med screening (exempelvis med ultraljud, CT eller MR) eftersom diabetes typ 2 är så vanligt och pankreascancer så ovanligt (knappt 1000 nyinsjuknade per år i Sverige)⁴.

Man vet att acini som ligger nära de Langerhanska öarna är mycket större och enzymrikare än de som ligger långt ifrån. Med all sannolikhet är detta en insulineffekt, och det är väl belagt att insulin är ett allmänt anabolt hormon. Det ligger nära till hands att tro att in-

sulin stimulerar till ökad celledelning, vilket ger en ökad risk för att någon celledelning går fel och då leder till cancer. Vid experimentell pankreascancer med nitrosaminer kan man inte få fram någon cancer om man först slår ut betacellerna. Även i humanstudier är det extremt ovanligt att diabetiker med typ 1 drabbas av pankreascancer⁵.

Hos de som inte röker (rökning är en säkerställd stark riskfaktor för pankreascancer) kan man visa att kraftig övervikt (BMI 35 eller högre) är starkt förknippad med både diabetes och pankreascancer⁶. Man har också klart visat att rökare 50–69 år gamla har en kraftigt ökad risk för pankreascancer, och att denna ökar ytterligare vid diabetes⁷. Stillasittande överviktiga individer, vilka med all sannolikhet har höga insulinhalter runt sina cellöar, har en kraftigt ökad risk för pankreascancer⁸.

Vid pankreascancerdebut har minst 80 procent av patienterna en glukosomsättning som är störd, mätt vid glukosbelastning⁹. Om man radikalopererar pankreascancer händer det att tidigare insulinbehandlad diabetes helt går tillbaka, vilket innebär att patienten klarar sig helt utan diabetesmedicin¹⁰. Detta skulle kunna tala för att canceren i sig utsöndrar någon substans som är diabetogen. Trots omfattande forskning har man tidigare inte kunnat säkerställa vilken kemisk förening detta skulle vara.

ADRENOMEDULIN

Adrenomedulin är ett hormon som 1994 isolerades från fäokromocytom som en blodtryckssänkande substans och som sedermera visats sig ha proliferativa och proangiogena effekter men samtidigt också hämmar insulinsekretionen¹¹. Det finns tre olika adrenomedulinreceptorer (ADMR), vilka alla tillhör den 7-transmembrana superfamiljen av G-proteinreceptorer, varvid adrenomedulin binder till den calcitoninreceptorliknande receptorn (CLRL). Exosomer är extracellulära blåsor med ett ”dubbelskal” av lipider, vilka avknoppas från alla celler, helt normalt. De innehåller oftast både proteiner och nukleinsyror. Exosomer från pankreascancer ökade bindningsförmågan och effekten av adrenomedullin, vilket i sin tur kunde minskas av en inhibitorpeptid. Om exosomerna hindrades att internaliseras i betacellerna (ge-

nom amilorid eller nystatin) uteblev effekterna, vilket talar för att adrenomedullin verkar intracellulärt¹².

I en ny studie¹³ visades nu att pankreascancer i första hand frigör exosomer, till skillnad från andra former av extracellulära vesiklar, och att dessa exosomer finns såväl i portalt som perifert (venöst) blod och därifrån internaliserades in i betaceller inom kort tid. Exosomerna inhiberade insulinsekretionen både i normala beta-celler och insulinomceller. Men effekten försvann om adrenomedulinreceptorerna blockerades eller om exosomerna centrifugerades bort.

Studien är viktig av flera olika skäl. För det första visar den hur komplex interaktionen mellan diabetes och pankreascancer är. För det andra har vi nu fått kunskap om vilka vesiklar utgångna från pankreascancer cellerna som är avgörande. Och för det tredje påvisas nu en helt ny mekanism för diabetisinduktion – kanske kan det finnas samma eller likartade mekanismer även vid andra typer av diabetes.

FUTURUM

Avseende diabetes bör mer forskning kunna visa om blockering av adrenomedullin eller exosomer kan bli ytterligare verktyg i behandlingen av diabetes, även annan än 3c, respektive om exempelvis diabetes typ 2 kan visas bestå av ytterligare subklasser som kan behandlas mer specifikt. Inte minst kommer det att bli intressant att få veta om enkla blodprov kommer att skilja ut diabetes hos patienter med kronisk pankreatit i undergrupper och om patienter med diabetes men utan symtomgivande kronisk pankreatit kan visas ha ”mer” typ 3c än typ 2.

Genom förståelsen för verkan av adrenomedullin i plasma och i exosomer på betaceller, finns det möjligheter att kunskapen kan leda till bättre diabetesbehandling, mätning av tumörmarkörer för pankreascancer, kanske till och med som screening för individer i åldern 50–70 år (i Sverige insjuknar var tusende 70-åring i pankreascancer i år). Det är också möjligt att exosomerna från pankreascancer innehåller andra lättmätta substanser och kan användas för någon form av screening med eller utan exempelvis glypican-1 (GPC1), som är en pankreascancerassocierad proteoglycan med

“Det är emellertid sannolikt att det finns ett stort mörkertal avseende diabetes 3c-prevalens.”

hög sensitivitet för pankreascancer,¹⁴ eller något micro-RNA¹⁵.

Utöver detta finns det också en möjlighet att adrenomedullin (och kanske glypican-1) kan användas som preoperativa prognostiska instrument vid pankreascancer, som uppföljning efter förment radikalt opererade tumörer, för dosering vid cytostatikabehandling av irreseckabla cancrar och som uppföljning för att hitta recidiv tidigt – situationer där CA 19-9 ibland används idag trots begränsad sensibilitet och specificitet¹⁶.

Slutligen är förhoppningen att exosommarkörer i plasma skall kunna användas i differentialdiagnostiken mellan kronisk pankreatit och pankreascancer, samt i diagnostiken mellan de andra periampullära cancrarna (utgångna från intrapankreatiska gallgången, papilla Vateri och juxtaapillära duodenum).

REFERENSER

1. Ewald N, Bretzel RG. Diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (Type 3c) – are we neglecting an important disease? *Eur J Intern Med* 2013; 24: 203-6.
2. Hardt PD, Brendel MD, Kloer HU, Bretzel RG. Is pancreatic diabetes (type 3c diabetes) underdiagnosed and misdiagnosed? *Diabetes Care* 2008; 31 Suppl 2: S165-9.
3. Rickels MR, Bellin M, Toledo FG, Robertson RP, Andersen DK, Chari ST, Brand R, Frulloni L, Anderson MA, Whitcomb DC. Detection, evaluation and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis: recommendations from PancreasFest 2012. *Pancreatology* 2013; 13: 336-42.
4. Andersen DK. Diabetes and cancer: placing the association in perspective. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2013; 20: 81-6.
5. Pour PM, Standop J, Batra SK. Are islet cells the gatekeepers of the pancreas? *Pancreatology* 2002; 2: 440-8.
6. Preziosi G, Oben JA, Fusai G. Obesity and pancreatic cancer. *Surg Oncol* 2014; 23: 61-71.
7. Stolzenberg-Solomon RZ, Pietinen P, Taylor PR, Virtamo J, Albanes D. Prospective study of diet and pancreatic cancer in male smokers. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 783-92.
8. Behrens G, Jochem C, Schmid D, Keimling M, Ricci C, Leitzmann MF. Physical activity and risk of pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2015; 30: 279-98.
9. Permert J, Ihse I, Jorfeldt L, von Schenck H, Arnqvist HJ, Larsson J. Pancreatic cancer is associated with impaired glucose metabolism. *Eur J Surg* 1993; 159: 101-7.
10. Permert J, Ihse I, Jorfeldt L, von Schenck H, Arnqvist HJ, Larsson J. Improved glucose metabolism after subtotal pancreatectomy for pancreatic cancer. *Br J Surg* 1993; 80: 1047-50.
11. Ishimitsu T, Nishikimi T, Saito Y, Kitamura K, Eto T, Kangawa K, Matsuo H, Omae T, Matsuo H. Plasma levels of adrenomedullin, a newly identified hypotensive peptide, in patients with hypertension and renal failure. *J Clin Invest* 1994; 94: 2158-61.
12. Korc M. Pancreatic cancer-associated diabetes is an “exosomopathy.” *Clin Cancer Res* 2015; 21: 1508-11.
13. Javeed N, Sagar G, Dutta SK, Smyrk TC, Lau JS, Bhattacharya S, Truty M, Petersen GM, Kaufman RJ, Chari ST, Mukhopadhyay D. Pancreatic cancer-derived exosomes cause paraneoplastic beta-cell dysfunction. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 1722-33.
14. Melo SA, Luecke LB, Kahlert C, Fernandez AF, Gammon ST, Kaye J, LeBleu VS, Mitendorf EA, Weitz J, Rahbari N, Reissfelder C, Pilarsky C, Fraga MF, Piwnica-Worms D, Kalluri R. Glypican-1 identifies cancer exosomes and detects early pancreatic cancer. *Nature* 2015; 523: 177-82.
15. Joshi GK, Deitz-McElyea S, Johnson M, Mali S, Korc M, Sardar R. Highly specific plasmonic biosensors for ultrasensitive microRNA detection in plasma from pancreatic cancer patients. *Nano Lett* 2014; 14: 6955-63.
16. Osayi SN, Bloomston M, Schmidt CM, Ellison EC, Muscarella P. Biomarkers as predictors of recurrence following curative resection for pancreatic ductal adenocarcinoma: a review. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 468959.

ÅKE ANDRÉN-SANDBERG, PROFESSOR EMERITUS I KIRURGI, GASTROCENTRUM, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, STOCKHOLM
AKE.ANDRENSANDBERG@GMAIL.COM



SARKOMMÖTET 2015

Norra Latin



Det är svårt att hitta nya behandlingsmetoder för ovanliga tumörer som sarkom eftersom det är nästan omöjligt att göra både större och randomiserade studier. Under årets Sarkommöte presenterades vägar till att hitta effektiva droger. I år var det Stockholm som var värd för SSG (Scandinavian Sarcoma Group) vetenskapliga möte. **Elisabet Lidbrink**, överläkare, Radiumhemmet, Karolinska universitetssjukhuset presenterar några av årets föredrag här.

Vartannat år arrangerar SSG ett vetenskapligt möte. Organisationskommittén med Otte Brosjö i spetsen, hade gjort ett fantastiskt jobb med att få de allra bästa föreläsarna till Stockholm. Mötet pågick i tre dagar med ett fullmatat program av intressanta föredrag. Mötet hölls i Norra Latins vackra lokaler och någon hade ordnat med gudomligt vackert väder. En liten skärgårdsutflykt med ångbåten Gustafsberg ingick på torsdagskvällen med god mat och en tur in i Skurusundet.

Första dagen handlade om försöken att analysera sarkomgenomet. Det var flera intressanta föredrag som belyste frågan hur man skall utveckla nya behandlingsstrategier för ovanliga tumörer som sarkom. Frågan är mycket relevant då det oftast är omöjligt att genomföra större randomiserade studier på dessa udda tumörer. Sammantaget utgör dock ovanliga tumörer en stor grupp och om man ser till förlorade levnadsår

är det den största gruppen bland alla cancersjukdomar. Ett av problemen är att läkemedelsindustrin inte engagerar sig i någon större grad för dessa tumörer. En väg för att hitta effektiva droger är att identifiera sarkomtargets med hjälp av genomisk profilering och att testa matchande målsökande substans på 12-15 patienter som man identifierat via internationella register. Har man ingen effekt av drogen stoppar man testandet men om man har effekt går man vidare med större studier. Förhoppningsvis kan denna strategi få fram användbara droger snabbare än idag.

Bertha Brodin, Cancercentrum Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm gjorde oss nyfikna på sirtuiner som möjligt terapeutiskt mål för sarkombehandling. Det finns sju olika typer av sirtuiner (SIR). SIR 1 och 2 är associerade till cancer. SIR 1 är kraftigt överuttryckt vid synovialt sarkom. Man kan hämma tumörtillväxt av rabdomyosarkomceller och

synovialsarkomceller med SIR 1-inhibitorer. SIR 1-inhibition leder till minskad autophagisk flux vilket tros ha betydelse för drogrespons.

MYCKET OVANLIGA SARKOM/SEMIMALIGNA BINDVÄVS-TUMÖRER

Lee Jeys, Orthopaedic Oncology Service, Royal Orthopaedic Hospital, Birmingham UK redogjorde för handläggning av aggressiv fibromatos. Hans eget material omfattade 181 patienter varav 161 ingick i en studiegrupp som han följt. Medelåldern var 35,6 år, den yngsta patienten var ett år och den äldsta 96 år. 147 opererades och av dessa fick 41% lokalt återfall. För dem som genomgick operation på grund av recidiv efter tidigare operation var recidivriskerna så höga som 67%. Jeys åsikt var att de kirurgiska marginalerna ej spelar någon roll för recidivriskerna. Något som också andra forskare visat. Strålbehandling i kombination med kirurgi är effektivt, bara 6% recidiverar efter strålbehandling men biverkningarna är påtagliga med fibros, domningar, frakturer och sekundära tumörer. De droger som kan användas är tamoxifen, doxorubicin, metotrexat, vinblastin, vinorelbin och imatinib. Responsraten ligger på 40-50% med medicinsk behandling. Hans viktiga slutord var: Aggressiv fibromatos kan spontant gå tillbaka därför tillräds expectans/avvaktan med medicinering? Avvaktan med behandling (av all typ) om patienten inte har svåra symtom. Undvik behandling som ger kroniska biverkningar och tänk på att en tumör av denna typ alltid är större i verkligheten än på MR.

Mikael Skorpil, radiolog, Sarkomcentrum, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm visade vilken förbättrad diagnostik av lipomatösa tumörer MR tekniken medger. Att skilja ett stort lipom och atypiska lipom från liposarkom är av

klinisk mycket stor vikt, varför detta är betydelsefullt. Med MR kan man uppnå stor säkerhet och välja vilka fall som man skall ta vävnadsprov på och vilka som ska opereras, förutsatt att en erfaren sarkomradiolog tolkar bilderna och använder sig av nya tekniker som Dixon-tekniken för fetttsyre/fettkvantifieringsbedömning och datorstödd analys av formen på tumören (texture and shape).

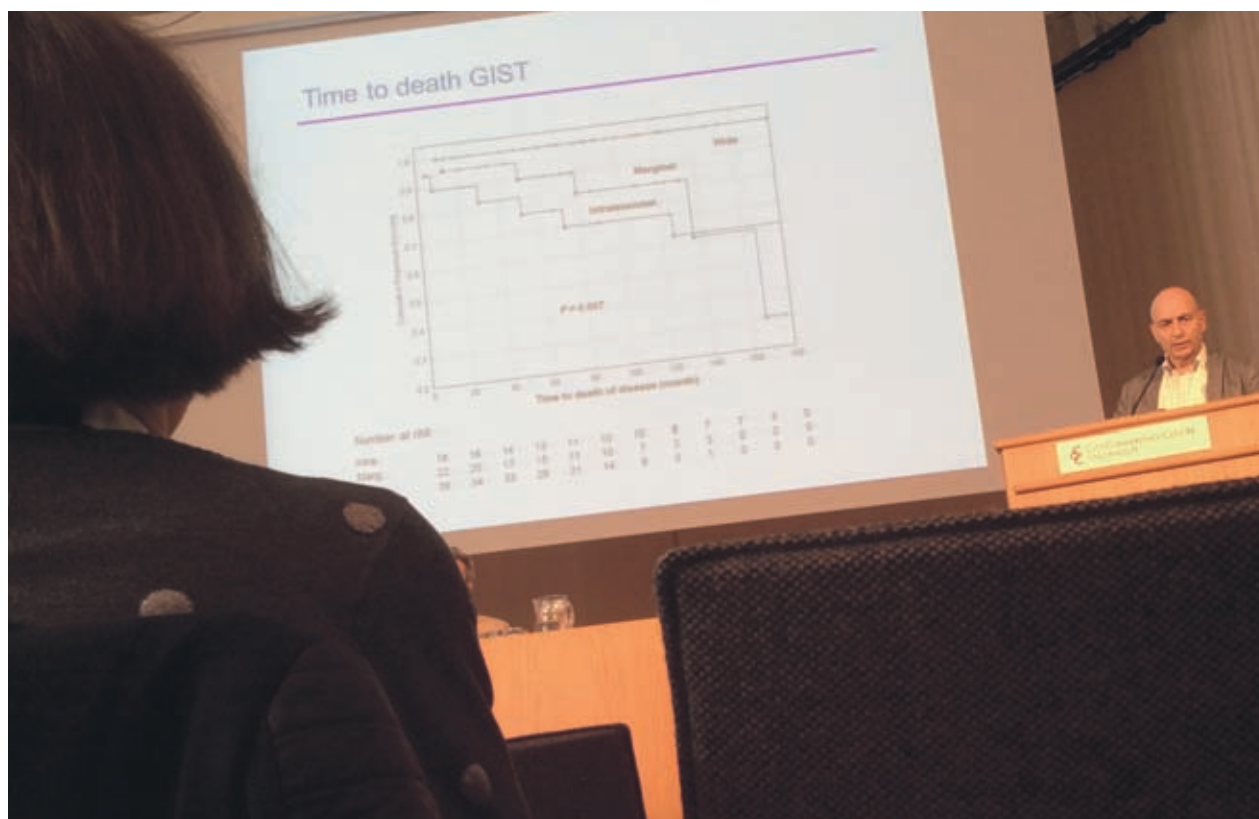
RISKEN FÖR DÖD I GIST SKILJER SIG BEROENDE PÅ MARGINALEN

Den karismatiska Alessandro Gronchi, Instituto Tumori, Milano talade om vikten att erhålla goda marginaler vid kirurgi av retroperitoneala sarkom. Kirurgin skall vara aggressiv även om detta innebär en mortalitetsrisk på 3% och en risk för påtaglig morbiditet på 18% men överlevnaden ökar signifikant. Komplikationer av kirurgin kan vara nedsatt njurfunktion, smärta och domningar i benet. Kirurgin skiljer sig beroende på vilken typ av sarkom det rör sig om. Vid liposarkomkirurgi måste allt retroperitonealt fett avlägsnas eftersom det kan finnas tumör i det som man tror är benigt fett. Tumörer av typen solitary fibrous tumör (som enligt Gronchi är det näst vanligaste retroperitoneala sarkomet) är lättast att avlägsna och omgivande organ kan ibland sparas. Gronchis take home message, var att RPS inte är en och samma sjukdom och att det är absolut nödvändigt att patienten remitteras till ett sarkomcenter för kirurgi.

Jan Åhlen Kirurgkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm höll en föreläsning om kirurgin vid GIST (gastrointestinala stromacellstumörer). Oavsett om patienten erhåller preoperativ behandling med imatinib eller inte, gäller vissa regler vid GIST kirurgi. Preoperativ diagnos skall alltid finnas. Tyvärr är detta ej i överensstämmelse med verklig-



Passagen från Drottninggatan till Norra Latin



Risken för död i GIST skiljer sig avsevärt beroende på marginalen.

heten, en hel del patienter opereras akut utan annan diagnos än ett röntgenfynd. Kirurgin skall vara komplett och lymfkörtelutrymning skall inte utföras. Kirurgisk vid marginal eftersträvas, det innebär minst 2 cm marginal och intakt peritonealyta runt tumören. Tumören skall receseras en bloc dvs. omgivande vävnad och strukturer skall tas bort. Marginell marginal definieras som R= resection (mikroskopisk tumörfria marginaler) men mindre än 2 cm marginal. IntraleSIONELL marginal betyder att R1 resection föreligger, det vill säga, det finns tumörceller i resektionsranden eller så är den peritoneala ytan skadad. Prognosen skiljer sig dramatiskt beroende på marginalen. Kirurgi av metastaser och recidiv är relaterad till god prognos förutsatt att patientens tumör responderat på imatinib.

KAN STRÅLBEHANDLING MINSKA RISK FÖR RECIDIV?

Rick Haas, Department of Radiotherapy, NK-AVL Amsterdam redogjorde för indikationer för strålbehandling av retroperitoneala sarkom. Den lokala recidivrisken är mycket hög efter operation av retroperitoneala sarkom, enligt litteraturen 52 till 60% efter fem år. I hur stor omfattning och till vilket pris kan strålbehandling minska risken för lokalt återfall? Åsikterna om detta skiftar, det finns ännu inget säkert svar på frågan. Den erfarenhet man har rör mest konventionell strålbehandling med fotoner från linjäracceleratorer och även om det finns relativt stora material publicerade finns det inga randomiserade studier. Den sedan några år öppnade EORTC-studien STRASS där patienter med operabla buk-sarkom kan ingå är därför mycket viktig. I studien randomiseras ingå-

ende patienter, hälften direkt till operation och hälften får preoperativ strålbehandling 50 Gy. Alla tänkbara patienter bör screenas för studien som gudskelov så här långt rekryterar bra. Postoperativ strålbehandling bör i möjligaste mån undvikas på grund av stora osäkerhetsfaktorer kring targetinriktning.

SESSION OM JÄTTECELLSTUMÖRER

En stimulerande sampresentation hölls av kollegor från Universitetssjukhuset, Lund. Jacob Engellau, onkolog, Mats Geijer, radiolog, Pehr Rissler, patolog och ortopederna Fredrik Vult von Steyern. Ämnet rörde jättecellstumörer, ovanliga osteolytiska bentumörer som mest drabbar barn och unga vuxna. Tumörerna metastaserar i 1-5% av fallen, de kan skapa mycket stora problem när de sitter på ställen där kirurgi med curettage är svårt att utföra. Denosumab, en human monoklonal antikropp riktad mot den tumördrivande signalvägen RANKL har visat sig vara ett mycket värdefullt tillskott i behandlingen av denna tumör. Denosumab ges preoperativt under nio till tolv månader i syfte att krympa tumören och göra möjligheterna till mindre stympande kirurgi större. PET-CT görs före start av behandling och efter två månaders behandling. Man ser då nästan alltid ett påtagligt minskat upptag efter två månaders behandling. Denosumab har en dramatisk effekt med nästan omedelbar smärtlindring, reduktion av lytiskt ben och bildning av nytt normalt ben. Kirurgi kan utföras med färre problem, tumörerna blöder mindre efter preoperativ denosumab-behandling, histopatologiskt ser man att jättecellerna försvinner men att spindel/tumörcellerna kvarstår.

Patientgruppen med inoperabel sjukdom (till exempel stora bäckenjättecellstumörer) fortsätter med denosumab trots att man inte vet vilka risker detta innebär på lång sikt, men så fort man sätter ut medicinen recidiverar värken och tillväxten av tumören, så man har inte så mycket till val.

SESSION OM BENSARKOM (OSTEOGENA OCH EWING-SARKOM)

Jeremy Whelan, University College London Hospitals, inledde med att diskutera de utmaningar som finns för att skapa nya kliniska studier för bensarkom. De protokoll som används idag är skapade på 80-talet och efter det har inte så mycket hänt. Jeremy beskrev hur EURAMOS kom till och genomfördes.

EURAMOS- studien för osteogent sarkom kom till som ett samarbetsprojekt för sarkomgrupper i USA och Europa i syfte att förbättra överlevnaden för dessa patienter. Första patienten inkluderades 2005 och sista 2011. Norge var bäst på att få in patienter. 2260 patienter rekryterades. Studien var randomiserad så att hälften av patienterna fick tillägg av interferon, både de som responderade bra och dåligt på induktionskemoterapi. Det viktigaste med denna studie var att man visade att det gick att genomföra en stor randomiserad studie på en så ovanlig typ av tumör. Resultaten av studien har inte visat på någon signifikant nytta av tillägget med interferon även om en trend till förbättrad prognos registrerades. Tyvärr var compliance för den tvååriga interferonbehandlingen dålig speciellt utanför Norden.

En stor randomiserad studie för Ewingtumörer har också genomförts i Europa (EUROEWING). Från den studien har man lärt sig att det går att genomföra randomiserade studier även på Ewing, trots många hinder under vägen och att det tog många år. För osteogent sarkom finns inget nytt lovande läkemedel men för Ewing har man via genomanalyser funnit en möjlig behandling i PARP-hämmaren, som nu testas i kombination med kemoterapi i en fas I studie i USA och Europa. Vägen till nya effektiva droger går via den molekylärbiologiska forskningen och genom att man testar i små fas I studier som expanderar om resultaten är lovande.

Otte Brosjö, Sarcoma Center, Karolinska Universitetssjukhuset redogjorde för utmaningarna rörande kirurgi av bensarkom. För osteogent sarkom har kirurgin sin självklara plats och för de tumörer som sitter i knä, överarmsben och proximala femur uppnås lokal kontroll i 90% av fallen med kirurgi. Utmaningen är här mer att utveckla ännu bättre proteser. För Ewingsarkom är inte kirurgin lika självklar och det är tveksamt om kirurgin har något större inflytande på prognosen. Tyvärr saknas randomiserade studier där jämförelse med kirurgi och strålbehandling gjorts. Strålbehandling ger förvisso svåra långtidsbiverkningar men kan vara att föredra framför lemlästade kirurgi.

DATORISERAD NAVIGATION

Kan datorassisterad navigation göra kirurgin säkrare var det ämne som Lee Jeys, Royal Orthopaedic Hospital, Birmingham presenterade. Svaret på frågan var: Ja, det kan den. Det

www.medicininstruktioner.se

**Mer än 130 instruktionsfilmer inom 33 terapiområden*
– tillgängliga 24 timmar om dygnet**

**För dina patienter på
förskriven behandling**

PATIENT

**För er inom vården
vid behandling på klinik**

SJUKVÅRSPERSONAL

* Akne – Akromegali – Akutläkemedel – Anemi – Andningshjälpmedel – Antibiotika – Astma/Kol/Allergi – Bensörhet – Blodpropp
Blödarsjuka – **Cancer** – Diabetes – Fertilitet – Glaukom – Gynkologi – Hudsjukdomar – Immunbrist – Laxermedel
Mage/Tarm – MS – Nagelsvamp – Njursjukvård – Parkinsons sjukdom – Potensproblem – Psoriasis – RA
Schizofreni – Smärta – Spondylartrit – Tillväxtstörning – Urologi – Ögonsjukdomar – Öron/Näsa/Hals





Rick Haas och Alessandro Gronchi

gäller bäckensarkom, första fallet opererades 2010 och 2013 publicerade gruppen resultat från 31 fall. Man lyckades erhålla vida marginaler för alla till skillnad från deras historiska kontroller där 29% av patienternas PAD uppvisade intralesionell marginal. Att Lee själv var övertygad om värdet av metoden var uppenbart. Han berörde dock ej kostnadsfrågan och resursåtgången för metoden.

Radiolog Daniel Vanel, Rizzoliinstitutet, Bologna, sarkomsamhällets briljanta lustigkurre underhöll oss med svårigheterna med diagnostik vid vissa tumörformer. Radiologi är alltid första steget vid utredning av bentumörer. Viss diagnostik är dock oerhört svår som till exempel att skilja på chordom och BNCT (Benign Notochordal Cell Tumor) och chondrom från chondrosarkom. Att biopsa är ett måste men även patologerna har stora svårigheter i vissa av dessa fall. Det kan var ett skäl till att resultatet från olika centra avseende behandling av chondrosarkom skiljer sig så. En del benigna tumörer som chondrom har helt enkelt klassats som chondrosarkom vilket givetvis innebär att prognossiffrorna friserar.

En intressant registerstudie genomförd av företaget Lilly ihop med Cancerepidemiologiska enheten Universitetssjukhuset, Lund presenterades. Det har funnits en misstanke om ökad risk för osteogent sarkom med läkemedlet teriparatid (benstärkande läkemedel). Man letade upp alla vuxenfall (40+) av osteogent sarkom från åren 2004 till och med 2013 via SSG-registret och finska och svenska cancerregistret. Man fann 112 fall men ingen av dessa hade medicinerats med teriparatid. I 22% av fallen fann man radioterapi som möjlig orsak. Man kunde således avskrivna misstanken om teriparatids teratogena effekt.

En annan viktig registerstudie rörande sekundära maligniteter presenterades av Thomas Wiebe, Department of Pediatric Oncology and Hematology, Skånes University Hospital, Lund. Femårsöverlevnaden vid barncancer har ökat till

80% från så lågt som 20% på 60-talet. Risken att utveckla en sekundär malignitet för barncanceröverlevarna är dock tre till fyra gånger förhöjd. För de som haft Hodgkin är risken åtta gånger förhöjd. Strålbehandling är den stora riskfaktorn för sekundär malignitet och om den kombineras med intensiv kemoterapi ökar risken ytterligare. Thomas avslutade med att ställa kravet att cancerbarn som överlevt bör erbjudas livslång uppföljning. En helt rimlig önskan!

Jakten på bättre prognostiska markörer pågår ständigt. N Aggerholm- Pedersen, Department of Experimental Clinical Oncology, Aarhus University Hospital Aarhus, Danmark har funnit ett värde i användningen av den för huvud och nacktumörer validerade hypoxiinducerade genprofilen RT-qPCR. 74 patienter med mjukdelssarkom biopsades och analyserades avseende denna genprofil och delades in i två grupper, de med hypoxiska tumörer och de med mindre hypoxiska tumörer. Fem-årsdödligheten var högre för de med mer hypoxiska tumörer 44% jämfört med 25% för de med mindre hypoxiska tumörer. Hazard ratio 2,3 (1,01-5,1). Kanske något som kan bli användbart?

SESSION OM MEDICINSK BEHANDLING VID MJUKDELS-SARKOM

Peter Reichard, Helioskliniken, Sarcoma Center, Berlin, är en av de mest meriterade och tongivande forskarna avseende gastrointestinala stromacellstumörer (GIST). Han lät oss veta hur avancerad GIST behandlas i östra Tyskland. Framgångarna med imatinib har varit enorma och 22% av patienter med avancerad GIST lever efter tio år tack vare imatinib. 46% lever efter fem år. Behandlingseffekten är störst hos de med Exon 11 mutation. Wild-type GIST (har ej KIT eller PDGFRA mutation) utgör ett problem då de ej responderar på imatinib. Sunitinib är andrahands val vid progressiv sjukdom vid imatinib i hög dos. Peter betonade vikten av att fortsätta med en tyrosinkinashämmare även om sjukdomen ökar då man visat att sjukdomen progredierar snabbare om patienten är utan tyrosinkinashämmare. Regorafenib är det bästa tredjehandsvalet och om sjukdomen progredierat på regorafenib kan man återinsätta imatinib. Sammanfattningsvis kan man säga att behandlingsprinciperna mellan Sverige och Tyskland överensstämmer i stort.

Robert Benjamin, Department of Sarcoma Medical Oncology, Texas är för sarkomintresserade en av de mest välkända och mest hängivna sarkomonkologerna. Hans föreläsning handlade om hur och hur lång tid man skall ge kemoterapi. Robert har en stark tilltro till cytostatika och tycker att man skall ge patienten intensiva kurer så mycket som det bara går. Han presenterade ett antal hopplösa fall från sin verksamhet och för alla dessa hade mirakulöst bot av sjukdomen skett. Ur vetenskaplig synvinkel kan man tycka att det inte var av värde, men den djupt engagerade Benjamin som verkar ha en stark personlig relation till sina patienter, går bara inte att undgå att charmeras av. De droger som används mot de flesta sarkom är de samma som man började använda på 80-talet och genomgående gäller det för alla (D= doxorubicin, I= ifosfamid) att man kan uppnå responsiffror på 50% om man ger riktigt höga doser. En av de få randomiserade studier som publicerats är EORTC studien där D jämfördes mot D+I.

Progressionsfri överlevnad var 7,4 månader för kombinationen jämfört med 4,6 månader för singel-D. Ingen signifikant skillnad sågs dock avseende överlevnad 14,3 versus 12,8 månader. Kombinationskemon innebär flera dagar på sjukhus var tredje vecka och betydligt mer biverkningar men för Benjamin finns inget val, han ger alltid det mesta som går att ge och tycker att singel-D inte har någon plats. För solitary fibrous tumor rekommenderar Benjamin temozolomid i kombination med bevacizumab och för angiosarkom paclitaxel eller VEGF-inhibitorer. För alveolar soft part sarcoma VEGF-inhibitorer och för klarcellssarkom MET inhibitorer. För uterusleiomyosarkom var hans rekommendation DI följt av gemcitabin/ docetaxel och i tredje hand trabectedin. För myxoitt liposarkom var dock trabectedin hans första val följt av D. Med gemcitabin/ docetaxel kan man uppnå en clinical benefit rate på 85% avseende epteloitt sarkom, enligt Benjamin.

Silvia Stacchiotti, Istituto Tumori, Milano gav oss en inblick i hur de använder sig av targeted drugs vid sarkombehandling. Milano med sitt kända tumörinstitut ligger i Lombardiet som har 16% av Italiens befolkning, tio miljoner invånare. Institutet får 10% av sina patienter från andra regioner i Italien. Det finns bara två tyrosinkinashämmare som man får ersättning för inom ramen för sjukvårdssystemet. Det

är Imatinib för dermatofibrosarkoma protuberans (DFSP) och pazopanib som andrahandsbehandling vid generaliserat sarkom av icke lipomatös natur. Imatinib ges till DFSP-patienter om sjukdom är lokalt avancerad eller metastatisk. Syftet med behandlingen vid lokalt avancerad sjukdom är att tumören skall bli operabel. För generaliserat mjukdelssarkom ges behandling med pazopanib som andra handsbehandling alltsedan Palettstudien publicerades. Palettstudien visade på signifikant förlängd tid till död när pazopanib jämfördes med best supportive care. Även om inte andra tyrosinkinaser (TK) hämmare används rutinmässigt så pågår studier med andra TK-hämmare. I en fas II studie testas axitinib och i en annan regorafenib vid avancerat mjukdelssarkom. Preliminära resultat av pazopanib vid alveolar soft part sarcoma och vid extraskelettalt myxoitt chondrosarkom har så här långt tyvärr varit negativa. MET inhibitorer testas i fas II för alveolärt rhabdomyosarkom. Silvias presentation visade tydligt på komplexiteten med hur nya droger skall testas. En sådan mängd av ny droger som finns i pipeline och så udda och få patienter att göra vettiga studier på.

Mötet avslutades i god stämning fredag lunch och deltagarna myllrade ut i ett inbjudande soligt Stockholm. Nu ser vi fram mot nästa möte som är i Århus om två år.

ELISABET LIDBRINK, ÖVERLÄKARE, RADIUMHEMMET, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET,
ELISABET.LIDBRINK@KAROLINSKA.SE



4:E NATIONELLA KONFERENSEN I PALLIATIV VÅRD

MALMÖ 15–16 MARS 2016
www.palliativ2016.se



PALLIATIV
UTVECKLINGS
CENTRUM



Nationella Rådet för Palliativ Vård

••• forskning

*Nya forskningsfynd
visar hur bröstcancer
sprider sig via
lymfsystemet*



Bröstcancer celler sprider sig via lymfsystemet men det är oklart hur detta går till. Ny forskning visar att cancer celler kan förklä sig till immunceller och vandra via lymfsystemet likt immunceller gör vid inflammation. **Jonas Fuxe** och **Mikael Karlsson**, docenter och cancerforskare respektive immunolog vid Karolinska Institutet berättar här om de nya upptäckterna.

Svullna lymfknotor kan vara ett tecken på att cancer har börjat sprida sig. Många cancerformer inklusive bröstcancer och prostatacancer sprider sig just via lymfsystemet och kan bilda lymfmetastaser i närliggande lymfknotor. Det är en av de viktigaste prognostiska markörerna i dessa cancerformer.

Det har länge varit oklart hur cancer celler sprider sig genom lymfsystemet och det finns idag inga läkemedel som kan förhindra det. I en forskningsstudie, som nyligen publicerades i tidskriften *Oncogene*, har vi upptäckt en mekanism för hur bröstcancer celler sprider sig via lymfsystemet genom att förklä sig till immunceller¹.

DRIVKRAFTER TILL ATT CANCERCELLER BÖRJAR SPRIDA SIG

Den absolut största orsaken till att människor dör i cancer är att den sprider sig och bildar metastaser i vitala organ som lungor och lever. Vi vet fortfarande för lite om hur spridningsprocessen går till och kanske framförallt, varför cancer celler sprider sig. Man uppskattar att endast en bråkdel av de cancer celler som ger sig iväg på resa genom kroppen faktiskt överlever och bildar metastaser i ett annat organ². Men, vilka är då de drivkrafter som gör att cancer celler väljer att vandra iväg från den vävnad där de skapades, för att ge sig ut på en osäker vandring genom främmande vävnader och kärl?

En tänkbar orsak är att den lokala miljön blir ogynnsam i takt med att tumören växer okontrollerat. I linje med detta finns det forskningsresultat som visar att tecken på metabolisk obalans som dålig syresättning (hypoxi) och celledöd (apoptos/nekros) är förknippade med spridningsbenägenhet i olika tumörmodeller³. Flykt skulle alltså kunna vara en anledning till att cancer celler sprider sig för att söka sig till en ny, bättre miljö.

Ny forskning visar dock att en tumörs spridningsbenägenhet inte är så nära kopplad till dess tillväxt som man tidigare trott⁴. Det finns inga tydliga linjära samband mellan en tumörs storlek och dess förmåga att sprida sig. Små tumörer kan vara väldigt spridningsbenägna samtidigt som stora tumörer kan vara godartade. Det här antyder att cancer cellers förmåga att sprida sig och bilda metastaser styrs av andra mekanismer än de som styr cellernas tillväxt. Denna teori förstärks av det faktum att de flesta cancerläkemedel som används idag och som är utvecklade för att slå på cancer cellernas tillväxt, har väldigt begränsade effekter på tumörers kapacitet att metastasera.

”Vi hoppas att forskningen ska leda till att vi får fram bättre verktyg både för diagnostik och behandling av metastaserande cancer.”

INFLAMMATIONENS ROLL I CANCERCELLERS SPRIDNINGSBENÄGENHET

En del av förklaringen till varför cancer celler sprider sig kan finnas i den forskning som på senare år har visat att inflammation påverkar tumörers spridningsbenägenhet^{5,6}. Experimentella studier har påvisat att immunceller som infiltrerar tumörer kan frisätta ämnen som ökar spridningen av cancer celler. Dessutom har kliniska studier visat att anti-inflammatoriska läkemedel kan ha en hämmande effekt på spridning-

en av cancer. Vi utgick från dessa rön och frågade oss; hur påverkar inflammatoriska signaler cancercellers förmåga att sprida sig?

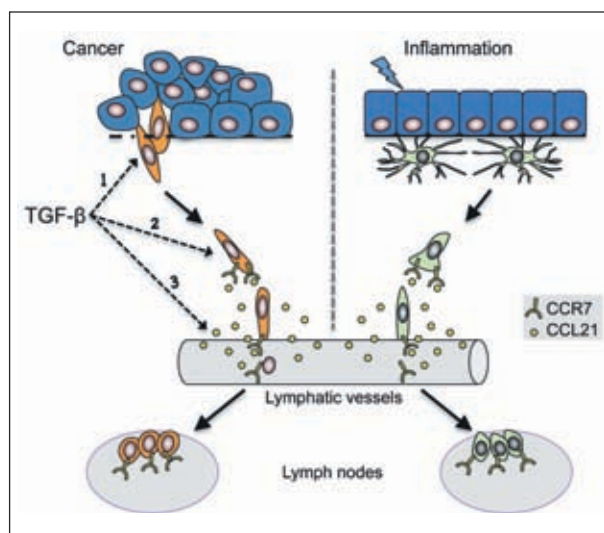
Våra tidigare resultat har visat att bröstcancerceller, som är epitelceller till sitt ursprung, kan omvandlas till mesenky-mala celler genom en process som kallas "Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT)"¹⁷⁻¹⁹. EMT processen är viktig under olika delar av fosterutvecklingen då den bidrar till att epitelceller får kapacitet att vandra från ett område till ett annat för att bilda nya vävnadslager. EMT är aktiv under fosterutvecklingen men inte i normala, färdigutvecklade vävnader. Det som har upptäckts under senare år är dock att EMT kan återuppväckas vid patologiska tillstånd som cancer och inflammation. En bidragande orsak till detta är att faktorer som kan framkalla EMT, såsom Transforming Growth Factor beta (TGF- β), ofta ansamlas i inflammatoriska vävnader och i cancer-tumörer. I bröstcancer är en ökad mängd TGF- β associerat med lymfmetastasering.

"Vi tror att våra resultat är konceptuellt viktiga då de antyder att cancercellers spridningsbenägenhet inte bara är en flyktmekanism utan en aktiv process som drivs av EMT och inflammation."

TVÄRVETENSKAPLIGT PROJEKT

Vi frågade oss om TGF- β faktorn kunde vara sammankopplad med spridning av bröstcancerceller via lymfsystemet genom dess förmåga att framkalla EMT. För att studera detta startade vi ett tvärvetenskapligt projekt uppbyggt på samarbete mellan cancerforskare och immunologer. Vi använde oss av ett modellsystem där vi först märkte in cancercellerna med ett fluorescerande protein och därefter injicerade dem i möss. Genom högupplöst konfokalmikroskopi kunde vi sedan följa hur de fluorescerande cancercellerna vandrade från injektionsplatsen till dränerande lymfknuta. Vi upptäckte ganska snabbt att om vi lät cellerna genomgå EMT genom att förbehandla dem med TGF- β vandrade de mer effektivt till lymfknutorna. Vidare mikroskoperingsstudier visade att EMT cellerna vandrade mot och tog sig in i lymfatiska kärl i området där de hade injicerats. Dessa resultat antydde att EMT cellerna kunde känna igen och specifikt vandra emot lymfkärl.

För att studera detta ytterligare utvecklade vi en ny 3D kultiveringsmetod som bygger på att man låter celler växa på små (mikrometer stora) dextrankulor. Dessa byggs sedan in i en matrixstruktur uppbyggd av fibrin. Vi blandade kulor som var täckta med bröstcancerceller som fluorescerade i grönt tillsammans med kulor täckta med lymfatiska endotelceller som fluorescerade i rött. Genom att filma hur bröstcancer-



Figur 1. Schematiskt diagram som visar hur våra studier påvisade att cancerceller som genomgår EMT via TGF- β (1) (orange färgade) vandrar på ett målsökande sätt in i lymfsystemet likt dendritiska celler (gröna) gör vid inflammation. Detta kunde spåras till att cancercellerna började uttrycka kemokin receptorn CCR7 på cellytan när de genomgick EMT (2). Likt aktiverade dendritiska celler kunde de då känna av och vandra emot en gradient av CCL21 som produceras av lymfatiska endotelceller. TGF- β påverkade även lymfatiska endotelceller att producera CCL21 (3). Resultaten visar hur cancerceller kan erhålla och använda sig av egenskaper som immunceller har för att sprida sig.

lerna vandrade i matrixen kunde vi studera huruvida deras EMT status påverkade migrationen. Vad vi upptäckte var att cancerceller som befann sig i EMT specifikt sökte sig mot kulor täckta med lymfatiska endotelceller. Samma mönster sågs inte när vi kombinerade EMT celler med endotelceller från blodkärl. Totalt sett visade dessa studier att bröstcancer-cellerna som genomgår EMT börjar vandra specifikt mot lymfatiska endotelceller och lymfkärl.

IMMUNCELLER OCH METASTASERANDE CELLER KAN VANDRA IN I LYMFSYSTEMET

För att ta reda på hur detta går till sneglade vi på immunsystemet. Vi utgick från det faktum att immunceller är de enda celler i våra kroppar som har kapacitet att likt metastaserande cancerceller vandra in i lymfsystemet. Framförallt dendritiska celler är specialiserade på att vandra till lymfknutorna där de presenterar antigen för lymfocyterna, vilket startar en immunrespons. Förklaringen till att dendritiska celler vandrar in i lymfsystemet vid inflammation är att de, när de blir aktiverade, börjar uttrycka en receptor som kallas CCR7 på sin yta. Detta gör att de kan känna igen och vandra mot en gradient av CCL21, en CCR7-ligand som utsöndras av lymfatiska endotelceller. Vi spekulerade i att en tänkbar orsak till att bröstcancerceller som genomgår EMT börjar sprida sig via lymfsystemet skulle kunna vara att de också börjar uttrycka CCR7.

Vi testade det och fann att CCR7 uttrycket blev uppreglerat på bröstcancercellerna när vi drev in dem i EMT med TGF- β . Genom att manipulera uttrycket av CCR7 kunde vi

NYTT LÄKEMEDEL FRÅN MSD

KEYTRUDA®

(pembrolizumab)



▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket.

KEYTRUDA® (pembrolizumab) 50 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning, Monoklonal antikropp, PD-1-hämmare, L01XC18, Rx, EF

Indikationer: KEYTRUDA som monoterapi är indicerat för behandling av avancerat (inoperabelt eller metastaserat) malignt melanom hos vuxna.

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

Varningar och försiktighet: De flesta immunrelaterade biverkningar som förekom under behandling med pembrolizumab var reversibla och hanterades med uppehåll i behandlingen med pembrolizumab, administrering av kortikosteroider och/eller understödande behandling. Immunrelaterade biverkningar har också debuterat efter den sista dosen av pembrolizumab.

Immunrelaterade biverkningar som förekommit i samband med behandling inkluderar pneumonit, kolit, hepatit, nefrit och endokrinopatier (såsom hypofysit, typ 1-diabetes mellitus, diabetesketoacidosis, hypotyreos och hypertyreos).

Pembrolizumab måste sättas ut permanent vid alla immunrelaterade grad 3 biverkningar som återkommer och vid varje immunrelaterad grad 4 toxicitet.

Patientkort: Alla förskrivare av KEYTRUDA måste vara insatta i förskrivarformationen och behandlingsriktlinjerna avseende KEYTRUDA.

Förskrivaren måste diskutera riskerna med KEYTRUDA-behandling med patienten. Patienten ska förses med ett patientkort i samband med varje förskrivning.

Interaktioner: Inga formella farmakokinetiska interaktionsstudier har utförts med pembrolizumab. Eftersom pembrolizumab elimineras från cirkulationen genom katabolism förväntas inga metaboliska läkemedelsinteraktioner. Användning av systemiska kortikosteroider eller immunsuppressiva läkemedel före start av pembrolizumab bör undvikas på grund av potentiell påverkan på pembrolizumabs farmakodynamiska aktivitet och effekt.

Fertilitet, graviditet och amning: Det finns inga data från användning av pembrolizumab hos gravida kvinnor. Pembrolizumab ska inte användas under graviditet såvida inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med pembrolizumab. Fertila kvinnor ska använda en effektiv preventivmetod under behandling med pembrolizumab och under minst 4 månader efter den sista dosen av pembrolizumab. Det är okänt om pembrolizumab utsöndras i bröstmjölk. Ett beslut bör fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandling med pembrolizumab efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan. Inga kliniska data finns tillgängliga avseende eventuella effekter av pembrolizumab på fertiliteten.

Datum för översyn av produktresumé: juli 2015 **För fullständig information se www.fass.se**

msd.se 08-578 135 00 08-16-ONCO-1153924-0003 aug 2015



se att CCR7 var viktig för EMT cellernas förmåga att vandra mot lymfatiska endotelceller i vår 3D kultiveringsmetod. CCR7 var också viktigt för spridning av cellerna till lymfknutorna, in vivo. Vi fann även att uttrycket av CCL21 i de lymfatiska endotelcellerna var viktigt för att attrahera EMT cellerna.

”Totalt sett visade dessa studier att bröstcancerceller som genomgår EMT börjar vandra specifikt mot lymfatiska endotelceller och lymfkärl.”

Sammanfattningsvis visar våra resultat att TGF- β -inducerad EMT är en process som aktiverar cancerceller för målstyrd migration genom det lymfatiska systemet, genom att ge dem egenskaper som dendritiska celler har (Figur 1). Vi är entusiastiska över dessa fynd då de visar att cancerceller, när de genomgår EMT, kan börja känna igen inflammatoriska signaler likt aktiverade immunceller.

Parallellt med detta har vi nyligen publicerat en studie där vi har kartlagt en hel uppsättning gener som normalt sett är mest uttryckta i immunceller, men som uppregleras i bröstcancerceller som genomgår EMT¹⁰. I vår pågående och framtida forskning ämnar vi gräva djupare i vilka immuncells-egenskaper cancerceller får när de genomgår EMT och hur dessa används när cancer metastaserar, samt hur de påverkar en immunrespons mot tumören. Vi tror att våra resultat är konceptuellt viktiga då de antyder att cancercellers spridningsbenägenhet inte bara är en flyktmekanism utan en aktiv process som drivs av EMT och inflammation. Vi hoppas att forskningen ska leda till att vi får fram bättre verktyg både för diagnostik och behandling av metastaserande cancer.

Denna studie har gjorts i samarbete mellan oss och forskare vid från Umeå universitet, Louisiana State University Health Sciences Centre, Princeton University i USA och Nihon University School of Medicine i Tokyo, Japan. Studien har finansierats av Svenska Vetenskapsrådet, svenska Cancerfonden, Barncancerfonden, Svensk Förening för medicinsk forskning (SSMF), Karolinska Institutets Strategiska Forskningsprogram inom Cancer (StratCan), och Nordic Cancer Union.

REFERENSER

1. Pang, M.F., Georgoudaki, A.M., Lambut, L., Johansson, J., Tabor, V., Hagikura, K., Jin, Y., Jansson, M., Alexander, J.S., Nelson, C.M., Jakobsson, L., Betsholtz, C., Sund, M., Karlsson, M.C. & Fuxe, J. TGF-beta1-induced EMT promotes targeted migration of breast cancer cells through the lymphatic system by the activation of CCR7/CCL21-mediated chemotaxis. *Oncogene* (2015).
2. Kang, Y. & Pantel, K. Tumor cell dissemination: emerging biological insights from animal models and cancer patients. *Cancer cell* 23, 573-581 (2013).
3. Rundqvist, H. & Johnson, R.S. Hypoxia and metastasis in breast cancer. *Current topics in microbiology and immunology* 345, 121-139 (2010).
4. Comen, E.A., Norton, L. & Massague, J. Breast cancer tumor size, nodal status, and prognosis: biology trumps anatomy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 29, 2610-2612 (2011).
5. Coussens, L.M. & Werb, Z. Inflammation and cancer. *Nature* 420, 860-867 (2002).
6. Mantovani, A., Allavena, P., Sica, A. & Balkwill, F. Cancer-related inflammation. *Nature* 454, 436-444 (2008).
7. Vincent, T., Neve, E.P., Johnson, J.R., Kukalev, A., Rojo, F., Albanell, J., Pietras, K., Virtanen, I., Philipson, L., Leopold, P.L., Crystal, R.G., de Herreros, A.G., Moustakas, A., Pettersson, R.F. & Fuxe, J. A SNAIL1-SMAD3/4 transcriptional repressor complex promotes TGF-beta mediated epithelial-mesenchymal transition. *Nat Cell Biol* 11, 943-950 (2009).
8. Fuxe, J. & Karlsson, M.C. TGF-beta-induced epithelial-mesenchymal transition: a link between cancer and inflammation. *Semin Cancer Biol* 22, 455-461 (2012).
9. Fuxe, J., Vincent, T. & Garcia de Herreros, A. Transcriptional crosstalk between TGF-beta and stem cell pathways in tumor cell invasion: role of EMT promoting Smad complexes. *Cell Cycle* 9, 2363-2374 (2010).
10. Johansson, J., Tabor, V., Wikell, A., Jalkanen, S. & Fuxe, J. TGF-beta1-Induced Epithelial-Mesenchymal Transition Promotes Monocyte/Macrophage Properties in Breast Cancer Cells. *Frontiers in oncology* 5, 3 (2015).

JONAS FUXE, DOCENT, INSTITUTIONEN FÖR MEDICINSK BIOKEMI OCH BIOFYSIK, KAROLINSKA INSTITUTET.
JONAS.FUXE@KI.SE



MIKAEL KARLSSON, DOCENT, INSTITUTIONEN FÖR MIKROBIOLOGI, TUMÖRBIOLOGI OCH CELL BIOLOGI (MTC),
KAROLINSKA INSTITUTET



Det handlar om tid.

Nyhet!



Vargatef® (nintedanib) är en oral trippel angiokinashämmare som i kombination med docetaxel ger en överlevnad på 12,6 månader i andra linjens behandling av adenocarcinom*¹.

Indikation: I kombination med docetaxel för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad, metastaserande eller lokalt recidiverande icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med en tumörhistologi av typen adenocarcinom, efter första linjens kemoterapi.

*Jämfört med 10,3 månader för docetaxel i monoterapi.

 **Vargatef**[®]
nintedanib

Pris- och subventionsansökan handläggs för närvarande av TLV.

Referens: 1. Reck M et al. Lancet Oncol 2014;15:143–55.

Vargatef® (nintedanib), 100 mg och 150 mg, mjuka kapslar. Cytotoxiskt medel, Proteinkinashämmare. Rx, EF. **Indikation:** Vargatef är indicerat i kombination med docetaxel för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad, metastaserande eller lokalt recidiverande icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med en tumörhistologi av typen adenocarcinom, efter första linjens kemoterapi. **Varningar och försiktighet:** Vargatef är kontraindicerat vid jordnötsallergi och sojaprodukter. Diarré, illamående och kräkning var den vanligaste rapporterade gastrointestinala biverkningen, varför noggrann monitorering och behandling är viktigt. Administrering av nintedanib var förenad med en stegring av leverenzymerna (ALAT, ASAT, ALP) eller bilirubin, med en potentiellt högre risk för kvinnliga patienter. Datum för senaste översyn av produktresumén: 2015-03-10. För ytterligare information se www.fass.se. Boehringer Ingelheim Sverige AB 08-721 21 00.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.



PÅ VÄG MOT EFFEKTIVARE

SCREENING FÖR PROSTATACANCER

I Sverige rekommenderas idag inte allmän screening för prostatacancer. Forskning visar att allmän screening minskar dödligheten, men till priset av överdiagnostik och överbehandling. En risk med dagens metoder är också att man missar allvarlig cancer. I en nu aktuell avhandling har möjliga förbättringar av screeningmetoden för prostatacancer undersökts. **Anna Grenabo Bergdahl**, ST-läkare, Urologkliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, redogör för studien.

Det är inte alla cancerformer som ger symtom i ett tidigt stadium. Därför upptäcks en del cancrar för sent, när det inte längre finns någon chans till bot. Syftet med cancerscreening är att upptäcka cancer tidigt, innan den hunnit ge symtom, för att genom tidigt insatt behandling kunna förhindra sjukdomsprogress och död. I Sverige har nationella screeningprogram implementerats för bröst-, cervix- och coloncancer. Men för den vanligaste cancerformen, prostatacancer, finns ingen organiserad screening. Prostatacancer är inte bara den vanligaste canceren utan också den vanligaste cancerrelaterade dödsorsaken bland män. Varje år dör ca 2 400 män av sjukdomen vilket motsvarar en livstidsrisk för död i prostatacancer på 6%¹.

ÖVERDIAGNOSTIK AV LINDRIG PROSTATACANCER

Prostata-specifikt antigen (PSA) introducerades som en tumörmarkör för prostatacancer för över 20 år sedan. Idag vet vi, tack vare stora randomiserade studier, att PSA-screening har potential att minska risken för död i prostatacancer².

³. Screening-frågan är trots detta kontroversiell. Sverige har, liksom andra europeiska länder, gått ut med rekommendationen att screening inte skall erbjudas till den allmänna befolkningen⁴. Motivet till det är den utbredda överdiagnostik och överbehandling som dagens PSA-testning leder till. Det finns flera problem med dagens tidiga diagnostik av prostatacancer. Dels är PSA ospecifikt och kan vara "förhöjt" även vid godartade sjukdomstillstånd i prostata. Det finns heller ingen tydlig gräns för vad som är ett "förhöjt" värde eftersom cancer förekommer även ibland män med "lågt" PSA (<3.0 ng/ml)⁵. Vävnadsproverna som tas för att ställa diagnos har också fallgropar. Provtagningen sker med vägledning av transrektalt ultraljud och punktionen sker genom ändtarmens slemhinna. I regel tas 10-12 mellannålsbiopsier enligt en systematisk mall. En stor nackdel med systematiska biopsier är att de ofta upptäcker små, kliniskt obetydliga tumörer som runt 30-50% av alla män i "screening åldern" (50-70 år) bär på⁶. En annan risk är att potentiellt aggressiv cancer missas genom att provet inte blir representativt.

Särskilt svårt kan det vara att diagnostisera cancer i prostatas anteriora del eftersom biopsinålarna inte når dit lika lätt. Studier visar att runt en tredjedel av alla biopsi-PAD är undergraderade jämfört med det slutgiltiga prostatektomipreparatets PAD^{7,8}.

UNDERDIAGNOSTIK AV DÖDLIG PROSTATACANCER

Innan allmän screening kan bli aktuell måste vi alltså hitta metoder för att minska underdiagnostiken av potentiellt dödlig cancer och överdiagnostiken av obetydliga tumörer. I den aktuella avhandlingen har möjliga förbättringsömråden inom prostatacancerscreening studerats. Särskilt fokus har varit på underdiagnostik av kliniskt signifikant cancer. Under titeln "Characteristics of Screening Failures in Prostate Cancer Screening" undersöker de fyra delarbetena orsaker till varför en del män dör av prostatacancer trots att de inbjudits till screening med PSA.

Avhandlingen baseras på Göteborgs screeningstudie som startade 1995 och där sista screeningomgången ägde rum under 2013-2014. Studien är popula-

tions-baserad, den grundar sig på den totala manliga befolkningen i Göteborg vid studiens start i åldrarna 50 till 64 år. Av dessa randomiserades 20,000 män till att ingå i studien. Hälften randomiserades till en screeninggrupp som bjöds in vart annat år till PSA-screening. Hälften till en kontrollgrupp som inte bjöds in. Huvudsakligt utfallsmått är dödlighet i prostatacancer. Göteborgs screeningstudie är en del av en stor multicenterstudie, The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC).

I Göteborgs screeningstudie var alltså männen mellan 50-64 år vid första inbjudan och 69 år när de bjöds in för sista gången. Vid PSA på 2.5 ng/ml eller mer blev männen erbjudna biopsi. Inom ERSPC har de olika centra använt sig av delvis olika screeningalgoritmer. Holland har till exempel använt ett 4-årigt screeningintervall och en PSA-gräns på 3.0 ng/ml som indikation för biopsi. Finland använde 4.0 ng/ml som gräns och screenade med 4 års intervall. Dessa olikheter i algoritmer har delvis kritiserats men kan också ses som en styrka för ERSPC eftersom det visar på ett robust resultat. Dessutom ges möjligheter att jämföra olika screeningmetoders effektivitet.

FÖRSTA ARBETET

I första arbetet⁹ undersöktes intervallcancer-förekomsten i två ERSPC-centra, Göteborg och Rotterdam. Intervallcancer definieras som en cancer, som av nå-

gon anledning, upptäcks under ett screeningintervall efter en negativ (normal) screeningomgång. I Rotterdam bjöds männen in vart 4:e år och i Göteborg vart annat. Frekvensen intervallcancer är ett etablerat mått på ett screeningprogramms effektivitet och ett välkänt "bekymmer" inom bröstcancerscreening. Bröst-intervallcancer utgörs ofta av aggressiva, snabbväxande tumörer som har sämre prognos än screening-upptäckt bröstcancer¹⁰. Förekomsten av intervallcancer inom prostatacancerscreening var tidigare inte studerat men hypotesen var att variationer i screeningalgoritmen påverkade risken för intervallcancer.

Med hjälp av Kaplan-Meier estimat beräknades andelen män fria från prostatacancer, intervallcancer och aggressiv intervallcancer (M1 eller N1, PSA $\geq$ 20.0 ng/ml eller Gleason score $>$ 7). Det fanns ingen signifikant skillnad mellan de två centren avseende risk för intervallcancer eller aggressiv intervallcancer. Däremot sågs en signifikant ökad risk för screening-upptäckt prostatacancer med ett tätare screeningintervall, 13.1% i Göteborg jämfört med 8.4% i Rotterdam, $p < .001$. Den kumulativa incidensen av intervallcancer och aggressiv intervallcancer var låg i både Göteborg och Rotterdam, 0.74% vs. 0.43%, $p = .51$, och 0.12% vs. 0.11%, $p = .72$ (Tabell 1). Vidare fann vi att prostata intervallcancer oftast var lågrisk tumörer, tvärt emot vad som beskrivits för bröstcancerscreening. Detta talar för att prostata intervallcancer upptäcks till följd av oppor-

tunistisk ("vild") screening snarare än till följd av symptom.

Vi konkluderade att ett intensivare screeningprogram upptäcker fler cancrar (och fler aggressiva cancrar) men att frekvensen intervallcancer inte är något bra sensitivitets-mått i prostatacancer-screening. Screening med start vid 60 års ålder fann många obotliga cancrar. Den gynnsamma effekten av intensiv screening skall vägas mot risken för överdiagnostik och onödigt lidande. Ytterligare studier krävs för att bestämma den optimala screeningalgoritmen.

ANDRA ARBETET

I andra arbetet¹¹ studerades risk för prostatacancer bland de som deltar i screening och de som inte deltar. Även om så kallad intention-to-screen analys är att föredra vid slutgiltig utvärdering av effekten av screening, kan jämförelser av effekt mellan deltagare och icke-deltagare ge värdefull information om hur screeningen fungerar. I denna studie studerades "screening-failures", det vill säga de som dog av prostatacancer i screeninggruppen under studiens 13 första år. Vilka män dör av prostatacancer trots regelbunden inbjudan till screening med PSA?

Vid studier av dessa män fann vi att en stor andel (16/39) aldrig hade deltagit i screening. Av de som deltog och ändå dog av prostatacancer diagnosticerades majoriteten med en avancerad cancer redan vid första screeningtillfället, vid vilket alla var över 60 år. Dödligheten (alla dödsorsaker) var nästan 3 ggr så hög

KUMULATIV INCIDENS AV PROSTATACANCER OCH INTERVALLCANCER

Resultatet efter 10 års screening i Rotterdam och Göteborg, två centra inom ERSPC (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer).

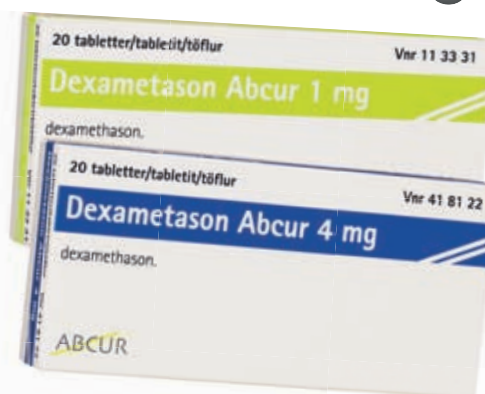
	Rotterdam (n=9,973)		Göteborg (n=4,202)		P
	Antal nya fall	Kumulativ incidens	Antal nya fall	Kumulativ incidens	P
Screening upptäckt					
PC	1.118	8.4%	552	13.1%	<0.001
IC	57	0.43%	31	0.74%	.51
PICR		18%		11%	
Aggressiv IC	15	0.11%	5	0.12%	.72

IC=intervallcancer, Aggressiv IC=intervallcancer med metastas- eller lymfkörtelpositivitet, PSA $\geq$ 20.0 ng/ml eller Gleason score $>$ 7,

PICR=proportionell IC ratio (andelen IC/andelen PC i kontrollgruppen).

P-värden baserade på Log rank test

KEMOTERAPI OCH ILLAMÅENDE. VILKEN STEROID GER DU DIN PATIENT?



DEXAMETASON ABCUR

- Den enda glukokortikoidtablett i Sverige med indikationen "profylax mot kräkning inducerat av kemoterapi med emetisk effekt".
- För profylax och terapi av cytostatikainducerad kräkning ges 8 mg oralt dagen före planerad cytostatikabehandling* vilket motsvarar 2 tabletter Dexametason Abcur 4 mg.
- 8 mg dexametason motsvarar 8 mg betametason.

H02AB02 (dexametason) Rx,F. Subventioneras endast när andra kortikosteroider inte kan användas. Glukokortikoid. Namn: Dexametason Abcur tablett 1mg, 4mg. Indikation: Tillstånd där kortikosteroidernas antiinflammatoriska och immunosuppressiva effekt är önskvärd. Framför allt för intensiv behandling under kortare tid. Hjärnödem eller ökat intrakraniellt tryck till följd av hjärntumör. Vid behandling av bröstcancer, cancer i äggstockar, prostata eller testiklar när kortikosteroidernas effekt är önskvärd. Profylax mot kräkning inducerat av kemoterapi med emetisk effekt. Diagnostiskt test av hypofys och binjurebarkfunktionen. Utsättning: Bör ske successivt efter en längre tids behandling. Hastigt utsättande kan leda till akut binjurebarksinsufficiens. Efter höga doser eller långvarig behandling bör utsättning av kortikosteroider därför endast ske genom nedtrappning av dosen. Produktresuméns senaste översyn 2015-03-11. www.abc.se

* För fullständig information angående dosering och pris etc, var god se www.fass.se

ABCUR  **AMCo**
Amdipharm Mercury
Abcur AB (AMCo Nordics)

••• prostatacancer

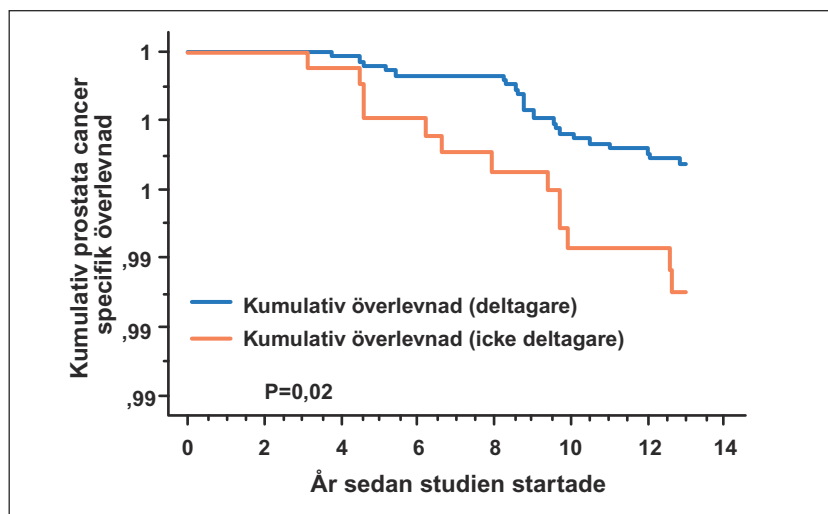
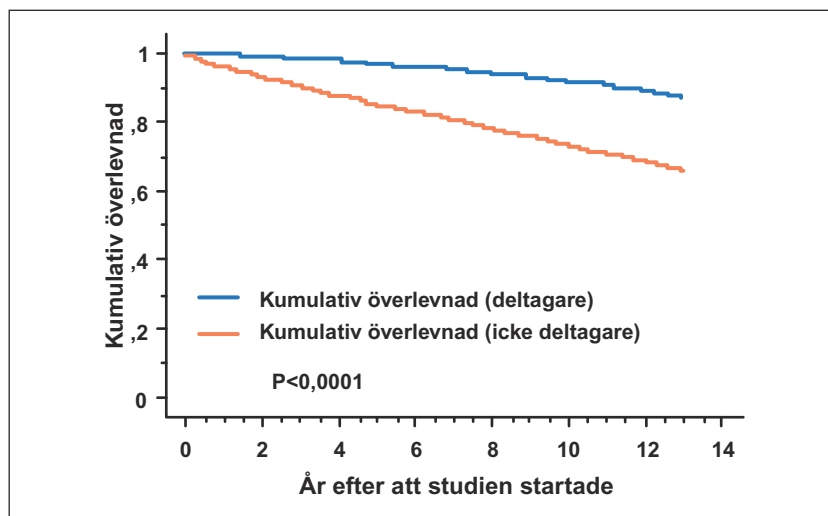
bland icke-deltagare jämfört med deltagare (34% vs. 13%, $p < .001$). Det talar för att icke-deltagare i screening har en sämre hälsa än de som deltar (s.k. "healthy screenee-effekt"). Intressant nog var risken att dö av prostatacancer också kraftigt sänkt bland deltagare jämfört med icke-deltagare (HR 0.375; 95% CI 0.198-0.711, $p < .005$) (Figur 1). Denna gynnsamma mortalitetseffekt kan enligt ovan inte enbart tillskrivas screening men till viss del tolkades dessa resultat som en tidig indikation på att screening är effektivt. Ett år efter publikationen av arbete II kom också 14-års uppföljningen av Göteborg screening studie som visade en 44% lägre prostatacancer-specifik dödlighet i screeninggruppen jämfört med kontrollgruppen. Deltagare i screeninggruppen hade 56% lägre prostatacancer-specifik dödlighet jämfört med kontrollgruppen².

TREDJE ARBETET

I tredje arbetet¹² analyserades prostatacancer incidens och dödlighet efter att screeningen avslutats på grund av övre åldersgränsen. Frågan om hur länge screening skall fortgå upp i åldrarna är kontroversiell. Balansgången ligger mellan att sluta screena för tidigt (med risk för ökad prostatacancer-dödlighet senare i livet) och att sluta för sent (och riskera överdiagnostik av obetydliga tumörer hos äldre män med kort förväntad återstående livstid).

Medianåldern vid sista inbjudan till screening i Göteborgs screening studie

DÖDLIGHET BLAND DELTAGARE OCH ICKE-DELTAGARE I SCREENING



Figur 1. Kaplan-Meier estimat över (a) generell dödlighet och (b) prostatacancer-specifik dödlighet bland deltagare och icke-deltagare i screeninggruppen. P-värden baserade på Log rank test.

PROSTATACANCER INCIDENS EFTER SCREENINGENS SLUT

Screening gruppen			Kontrollgruppen		RR	P
Tids intervall	Antal nya fall	Antal fall per 1000 person-år	Antal nya fall	Antal fall per 1000 person-år	RR	P
0-3	49	3.08	169	9.86	0.31	<.001
3-6	59	5.69	118	10.63	0.54	<.001
6-9	35	5.85	63	9.78	0.60	<.001
9-12	30	10.90	21	7.11	1.53	NS
Total	173	4.94	371	9.86	0.50	

Antal nya fall/1000 person-år diagnosticerade i screening och kontrollgruppen efter screeningens avslut, uppdelat i 3-års intervall.

Har du patienter som har progredierat efter FOLFOX i första linjens behandling?

Har du mCRC* patienter som skall få FOLFIRI i andra linjens behandling?

ZALTRAP® (aflibercept) som tillägg till FOLFIRI i andra linjens behandling har visat;

- ◆ Median OS*; 13,5 månader (vs. 12,1 månader med enbart FOLFIRI)¹
- ◆ Median PFS*; 6,9 månader (vs. 4,7 månader med enbart FOLFIRI)¹
- ◆ ORR*; 19,8 % (vs. 11,1 % med enbart FOLFIRI)¹

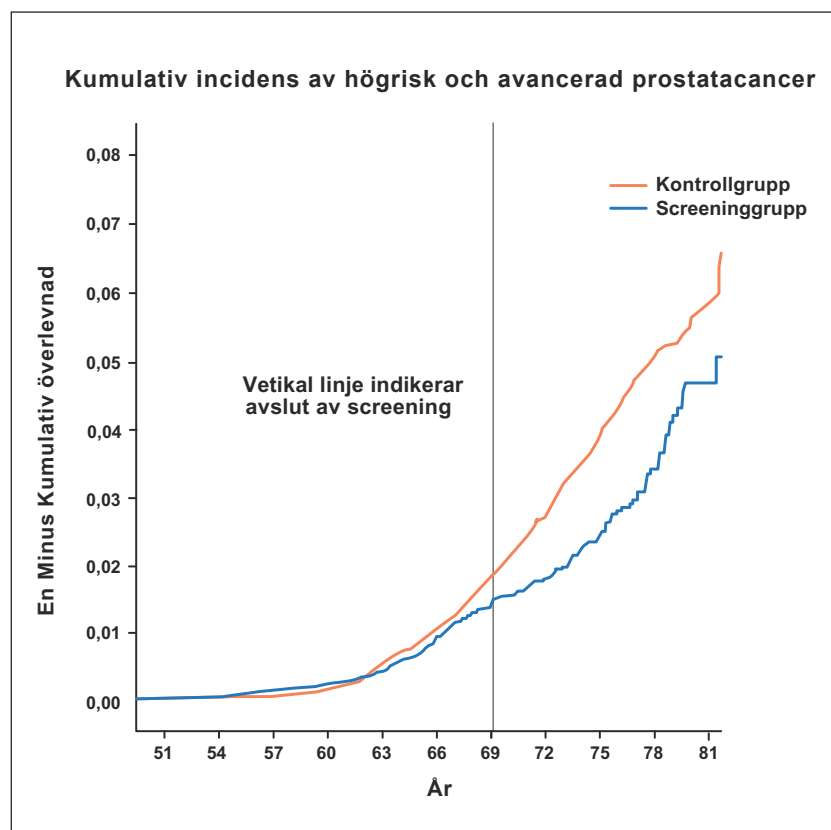
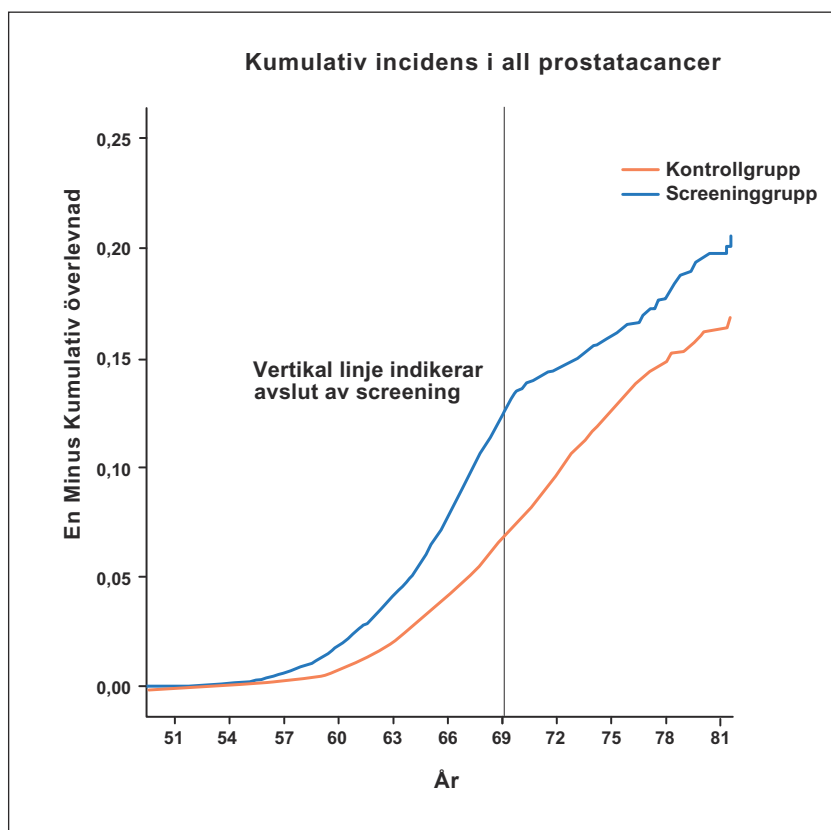
* mCRC = Metastaserande kolorektalcancer, OS = Total överlevnad, PFS = Progressionsfri överlevnad, ORR = Fullständig respons + partiell respons

Referens: 1. Produktresumé ZALTRAP® 2014-11-20

ZALTRAP® (aflibercept), Rx, EF, L01XX44, angiogeneshämmare som ges intravenöst (iv). **Indikation:** ZALTRAP i kombination med irinotekan/5-fluorouracil/folinsyra (FOLFIRI) kemoterapi är indicerat för vuxna patienter med metastatisk kolorektal cancer (mCRC) som är resistent mot eller har progredierat efter oxaliplatinnehållande behandling. **Dosering:** 4 mg/kg kroppsvikt administreras som iv infusion under 1 timme följt av FOLFIRI. Detta ses som en behandlingscykel. **Styrkor och förpackningar:** 4 ml eller 8 ml ZALTRAP koncentrat till infusionsvätska, lösning 25 mg/ml. För varnings- och försiktighetsföreskrifter samt ytterligare information se www.fass.se. ▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Datum för senaste översyn av SPC: 2014-11-20. Vid frågor om våra läkemedel kontakta: infoavd@sanofi.com
Sanofi AB, Box 30052, 104 25 Stockholm, Tel 08-634 50 00, www.sanofi.se





Figur 2. Risk för prostatacancer över tid efter screenings avslut vid 69 års ålder. Figur a) anger all prostatacancer och b) enbart hög-risk och avancerad prostatacancer.

var 68.7 år (67.0-70.8). I samband med den sista inbjudan informerades männen i screeninggruppen om att några ytterligare inbjudningar inte skulle ske eftersom det är osäkert om screening har effekt över 70 års ålder. I denna studie följdes alltså männen från en tidpunkt motsvarande screenings avslut. För screeninggruppen utgjordes denna tidpunkt datum för sista inbjudan. För kontrollgruppen imputerades data baserat på datum för sista inbjudan bland åldersmatchade män i screeninggruppen. På så sätt kunde en "post-screening period" definieras för alla män. Sista uppföljning var något av 1) prostatacancer diagnos, 2) död, 3) emigrering/lost to follow up, 4) 30 juni 2012 eller 5) maximal uppföljningstid 12 år, det som kom först.

Vi fann att screeninggruppen hade en lägre incidens av högrisk cancer i upp till 9 år efter screenings avslut, varefter screeninggruppens risk för denna typ av prostatacancer nådde samma nivå som kontroll gruppens (Tabell 2). Majoriteten av cancrarna som diagnosticerades efter att screeningen hade avslutats var intermediär- eller högrisk cancer. Figur 2 a) och b) visar Kaplan-Meier estimat på kumulativ incidens av prostatacancer och hög-risk prostatacancer över tid. Även prostatacancer-dödligheten uppvisade samma tendens, med en reducerad risk upp till 9 år efter screenings avslut (Tabell 3). Detta arbete styrker tankegångarna som just nu diskuteras mycket, nämligen att screeningen bör stratifieras utifrån riskfaktorer och istället för en generell övre åldersgräns bör tidpunkten för screenings avslut individualiseras.

FJÄRDE ARBETET

I fjärde arbetet (submitted) analyserades magnetkamera (MR) undersökning av prostata som screeningmetod. När det gäller detektion av signifikant cancer, har multiparametrisk MR och riktade biopsier visat sig vara överlägset vanlig diagnostik med systematiska biopsier. Vi utförde därför en pilotstudie inom sista omgången av Göteborgs screening studie, som ägde rum under 2013-2014. Alla män med PSA ≥ 1.8 ng/ml erbjöds MR. Vid tumorsuspekt fynd på MR kallades männen för riktade biopsier mot det suspekta området, utöver de systematiska ultraljudsledda biopsierna.

PROSTATACANCER DÖDLIGHET

Tidsintervall	Screeninggruppen		Kontrollgruppen		RR
	Antal PC-dödsfall	Antal PC-dödsfall per 1000 person-år	Antal PC-dödsfall	Antal PC-dödsfall per 1000 person-år	RR
0-3	0	0	5	0.86	0
3-6	6	1.70	14	3.62	0.43
6-9	6	2.86	13	5.59	0.46
9-12	6	6.23	5	4.63	1.2
Total	18	0.50	37	0.94	0.49

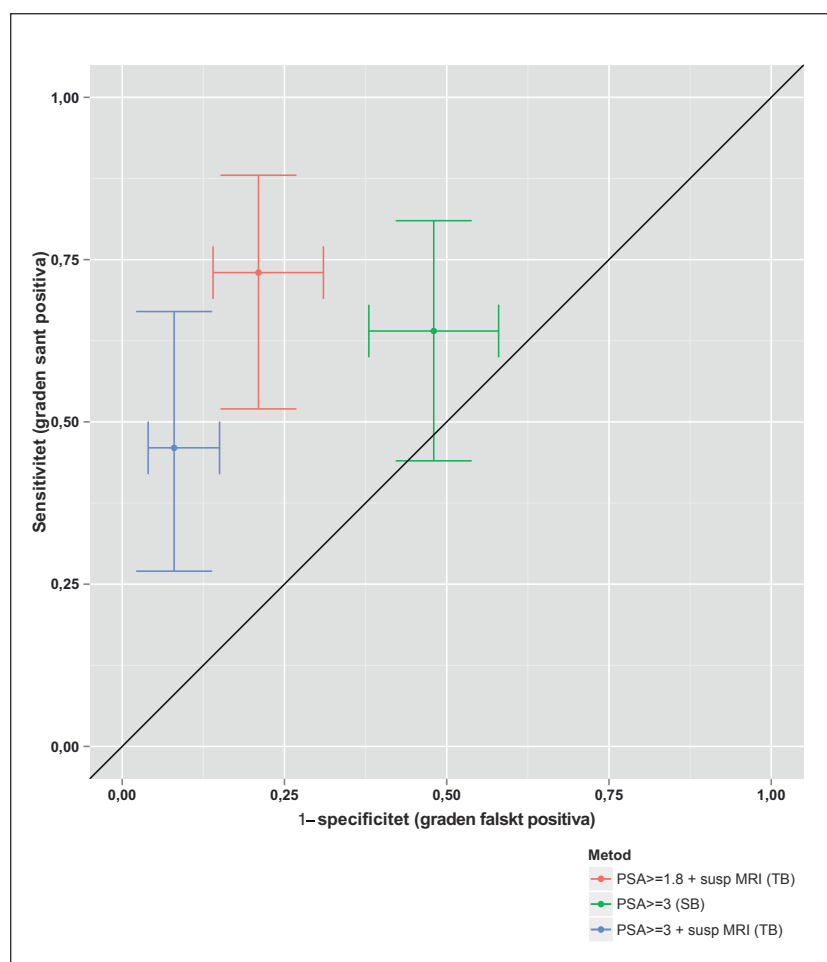
Prostatacancer dödlighet i screening och kontrollgruppen efter screenings avslut, uppdelat i 3-års intervall
PC=prostatacancer, RR=relativ risk

Tre olika screening-strategier jämfördes avseende detektion av signifikant cancer:

1. PSA ≥ 3.0 ng/ml följt av systematiska biopsier (SB)
2. PSA ≥ 3.0 ng/ml + MR följt av riktade biopsier (TB) om suspekt fynd på MR
3. PSA ≥ 1.8 ng/ml + MR följt av riktade biopsier (TB) om suspekt fynd på MR

Vi fann att ett stort antal biopsier kunde undvikas (ökad specificitet) samtidigt som fler potentiellt aggressiva cancrar hittades när MR lades till i screening-algoritmen (Tabell 4). Sensitivitet och specificitet för de tre strategierna visas i Figur 3. Beroende på val av PSA gräns påverkas balansen mellan upptäckt av signifikant/icke-signifikant cancer. Pilotstudien visar på lovande resultat men större studier krävs för att bestämma vilken roll MR skall spela i screening av prostatacancer. Den fullskaliga MR screening studien, Göteborg-2 (G2), är nu igång i Göteborg med avsikt att successivt randomisera 40,000 män. I denna studie kommer olika screening-strategier evalueras inklusive olika biomarkörer och MR med riktade biopsier. Förhoppningen är att studien kan bidra till en mer selektiv och risk-stratifierad screening i framtiden, där den gynnsamma effekten på mortaliteten bibehålls eller ökas samtidigt som överdiagnostiken minskar.

DE TRE SCREENINGSTRATEGIERNA



Test performance för de tre screeningstrategierna (1. PSA ≥ 3.0 ng/ml följt av systematiska biopsier (SB), 2. PSA ≥ 3.0 ng/ml + MR följt av riktade biopsier (TB) om suspekt fynd på MR och 3. PSA ≥ 1.8 ng/ml + MR följt av riktade biopsier (TB) om suspekt fynd på MR)

UPPTÄCKT AV CANCER I DEN SISTA SCREENINGEN I GÖTEBORGSSTUDIEN.

Attendees in the 10th screening round (n=384)	1. PSA ≥ 3 (SB)	2. PSA ≥ 3 + MRI (TB)	3. PSA ≥ 1.8 + MRI (TB)
Proportion with MRI indication (proportion)	0	20%	45%
Proportion of men with biopsy indication	20%	6.5%	15%
Overall PC detection rate	5.2%	3.9%	7.0%
Detection of significant PC	4.0%	3.6%	5.9%
Detection rate of insignificant cancer	1.2%	0.3%	1.1%
Detection rate of GS ≥ 7 PC	2.6%	2.3%	3.7%
Detection rate of GS 6 PC	2.6%	1.6%	3.3%

Cancerdetektion i den tionde och sista omgången i Göteborg screeningstudie, utfallet av tre olika screening-strategier.

”Innan allmän screening kan bli aktuell måste vi alltså hitta metoder för att minska underdiagnostiken av potentiellt dödlig cancer och överdiagnostiken av obetydliga tumörer.”

Vår slutsats är att nuvarande PSA screening för prostatacancer inte är optimal och behöver förbättras. Screening-programmets effektivitet avspeglas inte i frekvensen intervallcancer, som är extremt låg. Screening bör påbörjas innan 60 års ålder och tiden för screeningens avslut bör individualiseras. En intensivare screeningalgoritm ger större effekt på PC-dödligheten, och MR verkar lovande för en ökad detektion av aggressiv cancer.

* Prostate Imaging Reporting and Data System

REFERENSER:

1. Socialstyrelsen. Statistikdatabasen. <http://www.socialstyrelsen.se/statistik/statistikdatabas/dodsorsaker2015>.
2. Hugosson J, Carlsson S, Aus G, et al. Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. The lancet oncology. 2010;11(8):725-32. Epub 2010/07/06.

3. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. Lancet. 2014. Epub 2014/08/12.

4. Socialstyrelsen. Screening för prostatacancer - rekommendation och bedömningsunderlag. 2012.

5. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < 4.0 ng per milliliter. The New England journal of medicine. 2004;350(22):2239-46.

6. Zlotta AR, Egawa S, Pushkar D, et al. Prevalence of prostate cancer on autopsy: cross-sectional study on unscreened Caucasian and Asian men. Journal of the National Cancer Institute. 2013;105(14):1050-8.

7. Epstein JI, Feng Z, Trock BJ, Pierorazio PM. Upgrading and downgrading of prostate cancer from biopsy to radical prostatectomy: incidence and predictive factors using the modified Gleason grading system and factoring in tertiary grades. European urology. 2012;61(5):1019-24. Epub 2012/02/18.

8. Norberg M, Egevad L, Holmberg L, Sparen P, Norlen BJ, Busch C. The sextant protocol for ultrasound-guided core biopsies of the prostate underestimates the presence of cancer. Urology. 1997;50(4):562-6.

9. Roobol MJ, Grenabo A, Schroder FH, Hugosson J. Interval cancers in prostate cancer screening: comparing 2- and 4-year screening intervals in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, Gothenburg and Rotterdam. Journal of the National Cancer Institute. 2007;99(17):1296-303. Epub 2007/08/31.

10. Andersen SB, Tornberg S, Kilpelainen S, Lynge E, Njor SH, Von Euler-Chelpin M. Measuring the burden of interval cancers in long-standing screening mammography programmes. Journal of medical screening. 2015.

11. Grenabo Bergdahl A, Holmberg E, Moss S, Hugosson J. Incidence of Prostate Cancer After Termination of Screening in a Population-based Randomised Screening Trial. European urology. 2013. Epub 2013/06/01.

12. Bergdahl AG, Aus G, Lilja H, Hugosson J. Risk of dying from prostate cancer in men randomized to screening: differences between attendees and nonattendees. Cancer. 2009;115(24):5672-9. Epub 2009/10/09.

ANNA GRENABO BERGDAHL, ST-LÄKARE, UROLOGKLINIKEN, SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, ANNA.GRENABO@VGREGION.SE



Pamorelin är den mest använda GnRH-analogen vid val av administrering var 6:e månad*



Pamorelin finns som:

1 månad	3,75mg
3 månader	11,25mg
6 månader	22,5mg

*IMS jan 2015

Pamorelin (triptorelin) 3,75, 11,25 och 22,5 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension. **Farmakoterapeutisk grupp:** Gonatropinfrisättande hormonanalog. **ATC-kod:** L02AE04. **Indikation:** Pamorelin 3,75 mg är indicerat för behandling av avancerad prostatacancer, central pubertas praecox, symptomlindring vid endometrios och som behandling under och efter strålbehandling av lokalt avancerad hormonberoende prostatacancer. Pamorelin 11,25 mg och 22,5 mg är indicerat för behandling av lokalt avancerad eller metastaserande hormonberoende prostatacancer och som behandling under och efter strålbehandling av lokalt avancerad hormonberoende prostatacancer. **Dosering:** Rekommenderade doser: För 3,75 mg triptorelin; 1 injektionsflaska en gång i månaden. För 11,25 mg triptorelin; 1 injektionsflaska var tolfte vecka. För 22,5 mg triptorelin; 1 injektionsflaska var sjätte månad (24 veckor). Samtliga beredningar ges som en enskild intramuskulär injektion **Status:** Receptbelagt. **Förpackningsstorlek:** Injektionsflaska: 3,75, 11,25 och 22,5 mg. **Förmån:** Ingår i läkemedelsförmånen. **Innehavare av marknadsföringstillstånd:** Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB, Färögatan 33, 164 51 Kista. Texten är baserad på produktresumé för Pamorelin 3,75, 11,25 och 22,5 mg daterade 2013-10-15, 2013-04-11 respektive 2013-04-11. För ytterligare information och prisuppgift se www.fass.se.

PAM-2015-9



*Ny prognostisk
faktor vid njur-
cancer upptäckt*



De patienter som drabbas av metastaserad njurcancer har en dålig prognos. Att hitta de patienter som är riskgruppen för att utveckla metastaser är därför angeläget.

Helena Fritz, PhD, Lunds Universitet, Institutionen för translationell medicin, redogör för studien.

Njurcellskarcinom (Renal Cell Carcinoma, RCC) är den vanligast förekommande typen av njurcancer, och står för cirka 2 % av alla cancerfall hos vuxna. RCC kan i sin tur delas upp i ett antal subtyper. Klarcellig RCC (clear cell RCC, ccRCC) är vanligast och står för cirka 75 % av fallen¹. RCC behandlas vanligen med operation, eftersom RCC generellt är svårbehandlat med hjälp av kemo- och radioterapi. För patienter med lokaliserade tumörer är prognosen god. Runt 70 % av patienterna överlever med en uppföljningstid på fem år¹. För de patienter som drabbas av metastaserande RCC är prognosen betydligt sämre. Överlevnaden för dessa patienter är knappt 10 % över en femårsperiod. Omkring 15-25 % av alla RCC-patienter har metastaser redan då de får sin diagnos. Ytterligare 20-25 % av de patienter som ej har metastaser vid diagnosen utvecklar senare metastaser². Med tanke på den försämrade prognosen för de patienter som får metastaser, skulle det vara fördelaktigt att kunna identifiera dessa patienter med ett prognostiskt verktyg.

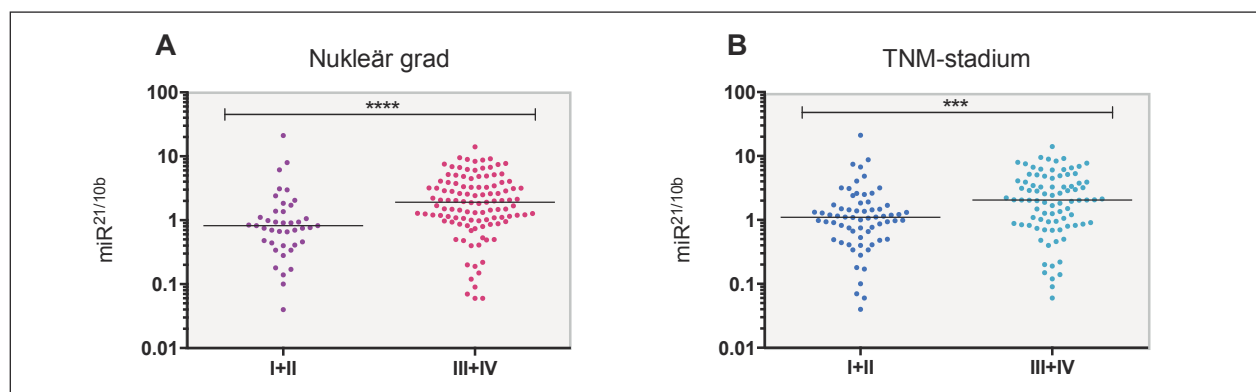
STUDIEN

MikroRNA är korta oligonukleotider, cirka 20 nukleotider långa. De kodar inte för proteiner utan istället verkar de som post-transkriptionella regulatorer genom att binda till messenger RNA

(mRNA)-transkript för specifika målgener. MikroRNA uttrycks under embryogenesen, och har också viktiga funktioner i mogna vävnader. Genom att binda till komplementära sekvenser i mål-mRNA kan mikroRNA reglera proteinuttrycket, vanligtvis genom att degradera mål-mRNA eller genom att blocka proteinsyntesen³. De komplementära sekvenserna mellan mål-mRNA och mikroRNA är mycket korta, omkring 7 nukleotider³, vilket medför att varje enskild mikroRNA kan binda in till ett flertal mål-mRNA.

Trots att mikroRNA inte blev ett allmänt vedertaget koncept förrän 2002, har fältet utvecklats snabbt och idag vet vi att en enda mikroRNA-molekyl kan ha flera hundra mål-mRNA⁴. Studier har även visat att så mycket som 30 % av det mänskliga genomet potentiellt regleras av mikroRNA. Förändrat uttryck av mikroRNA har observerats i ett stort antal sjukdomar, inklusive ett flertal typer av cancer⁵.

2013 presenterade The Cancer Genome Atlas (TCGA) en studie, baserad på ett stort publikt dataset med RCC-prover. Studien identifierade ett flertal prognostiska faktorer, inklusive ett antal mikroRNA⁶. I vår studie⁷, som publicerades i European Journal of Cancer 2014, använde vi oss av TCGA-datasetet för att identifiera kandidat-mikroRNA. Sedan mätte vi dem i en väl karakteriserad ko-



Figur 1. En hög miR21/10b-kvot är associerad med allvarligare sjukdom i ccRCC. A, miR21/10b i tumörer med låg nukleär grad (I + II) jämfört med tumörer med hög nukleär grad (III + IV). B, miR21/10b i tumörer med lågt TNM-stadium (I + II) jämfört med tumörer med högt TNM-stadium (III + IV).

hort bestående av 198 prover från RCC-tumörer, av vilka 152 var ccRCC. Vi utvärderade uttrycket av dessa mikroRNA, deras association till prognostiska faktorer som tumör-nod-metastas (TNM)-stadium, samt deras association till patientöverlevnad. Vi använde oss av ett relativt nytt koncept. Vi tog en mikroRNA-kvot⁸ och formulerade en kvot bestående av två av våra kandidat-mikroRNA, miR^{21/10b}. Vi kunde visa att denna kvot är en självständig prognostisk faktor för ccRCC-patienter som inte har metastas vid diagnostillfället.

MATERIAL OCH METODER

Vi använde oss av data från TCGA, som bestod av normaliserade mikroRNA-uttryck, som mätts på två olika deep sequencing-plattformar samt matchade kliniska uppföljningsdata. I datasetet ingick 284 prover som analyserats med Illumina Genome Analyzer, samt 217 prover som analyserats med Illumina Hi-Seq. Alla prover var från ccRCC-patienter. Vi använde oss av Cox proportional hazard-regressionsanalys för att identifiera kandidat-mikroRNAs effekt på patientöverlevnad.

Utvalda kandidat-mikroRNA mättes sedan med hjälp av RT-qPCR i en intern kohort bestående av 198 RCC-prover, varav 152 var ccRCC, samt 50 normalprover från njurcortex. Av normalproverna var 45 matchade prover för vilka det även fanns ett tumörprov tillgängligt. Uttrycket av mikroRNA analyserades med hjälp av SPSS (IBM). För att analysera skillnad i mikroRNA-uttryck mellan olika grupper användes Mann-

Whitney U-testet. För att analysera mikroRNA-uttryck med avseende på överlevnad användes Kaplan-Meier-metoden i kombination med Log rank-testet. För att analysera miR^{21/10b}-kvotens potential som prognostisk faktor genomfördes multivariat analys med Cox proportional hazard-regressionsmodell med en så kallad stepwise backward likelihood ratio-metod.

RESULTAT

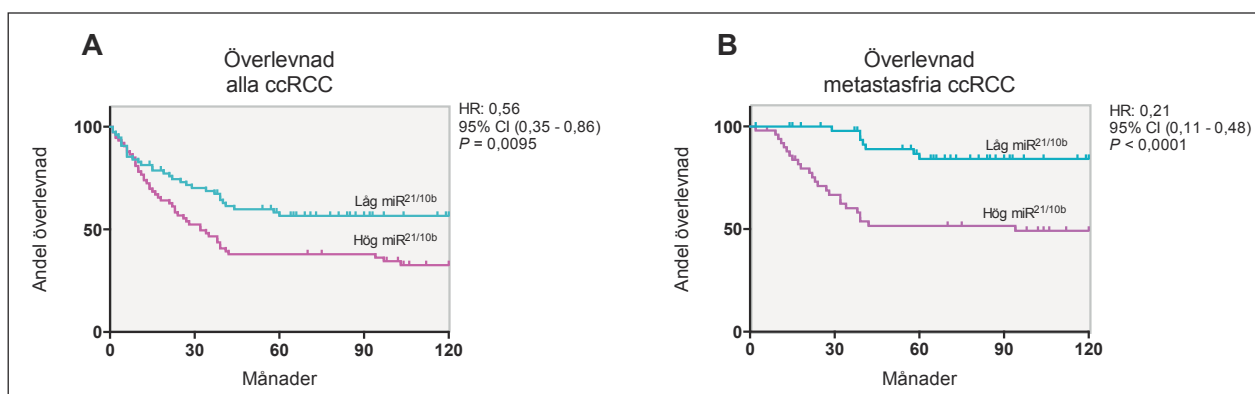
Med hjälp av Cox proportional hazard regressionsanalys använde vi oss av TCGA-gruppen för att identifiera tio kandidat-mikroRNA med stor prediktiv potential, och som hade tillräckligt högt uttryck för att kunna mätas med RT-qPCR i den interna kohorten. Från gruppen av kandidat-mikroRNA valdes fyra mikroRNA ut för att analyseras i den interna kohorten; två mikroRNA för vilka ökat uttryck var associerat med försämrad prognos (miR-21 och miR-223), samt två mikroRNA för vilka minskat uttryck var associerat med försämrad prognos (miR-10b och miR-101). För alla fyra kandidat-mikroRNA fann vi en signifikant skillnad i uttryck mellan tumör- och normalprover. Både miR-21 och miR-223 hade högre uttrycksnivåer i tumörer än i normaler, medan miR-10b och miR-101 hade lägre uttryck i tumörprover jämfört med normalerna. För både miR-10b och miR-21 fann vi dessutom en association till prognostiska faktorer, miR-10b uttrycktes i lägre grad i tumörer med hög nukleär grad eller med högt TNM-stadium. För miR-21 var uttrycket högre i

tumörer med hög nukleär grad jämfört med tumörer med låg nukleär grad.

Då vi kombinerade de normaliserade uttrycksvärdena av miR-21 och miR-10b för att bilda en kvot, miR^{21/10b}, fann vi att kvotens association till nukleär grad samt TNM-stadium var kraftigare än för varje mikroRNA enskilt (Figur 1A, B). Kvoten miR^{21/10b} var signifikant högre i tumörer med hög nukleär grad, och i tumörer med högt TNM-stadium, jämfört med tumörer med lägre nukleär grad eller TNM-stadium.

”Med tanke på den försämrade prognosen för de patienter som får metastaser, skulle det vara fördelaktigt att kunna identifiera dessa patienter med ett prognostiskt verktyg.”

För att utvärdera kvoten miR^{21/10b} med avseende på prognostiskt värde använde vi oss av Kaplan-Meier-överlevnadsanalys samt Log-rank-testet. Vi fann att för patienter med ccRCC var överlevnaden signifikant bättre än för patienter med en miR^{21/10b}-kvot under medianen (Figur



Figur 2. Uttrycket av miR21/10b korrelerar med överlevnad i ccRCC. A, Kaplan-Meier-analys med miR21/10b uppdelad i uttryck under respektive över medianen i patienter med ccRCC, N=152. B, Kaplan-Meier-analys med miR21/10b uppdelad i uttryck under respektive över medianen i metastasfria patienter med ccRCC, N=105.

2A). 172 månader (CI: $\pm 45,6$ månader) jämfört med patienter med en miR^{21/10b}-kvot över medianen som hade en medianöverlevnad på 32 månader (CI: $\pm 6,1$ månader). Även med avseende på 5-års överlevnad skiljde sig grupperna åt. Patienter med en miR^{21/10b}-kvot under hade en 5-års överlevnad på 56,6%, medan patienter med en miR^{21/10b}-kvot över medianen hade en 5-års överlevnad på 37,9%.

I enlighet med våra resultat avseende miR^{21/10b}-kvotens effekt på överlevnad fann vi också att de patienter som överlevde sin sjukdom hade en lägre miR^{21/10b}-kvot än de som inte överlevde sjukdomen. Däremot fann vi ingen

skillnad i miR^{21/10b}-kvot mellan de patienter som hade metastas vid tillfället för diagnos, jämfört med patienter som inte hade metastas. För patienter med metastas vid diagnosen hade miR^{21/10b}-kvoten inget prognostiskt värde. För denna grupp var 5-års överlevnaden lägre än 10 % och alla patienter hade avlidit efter 9 år. Då vi analyserade miR^{21/10b}-kvotens effekt på överlevnad för de patienter som inte hade metastas vid diagnostillfället fann vi att miR^{21/10b}-kvoten hade en signifikant effekt på överlevnaden (Figur 2B). De patienter som hade en miR^{21/10b}-kvot under medianen hade signifikant bättre överlevnad jämfört med de som hade en miR21/10b-kvot

över medianen. För patienter med en låg miR^{21/10b}-kvot var 5-års överlevnaden 84,2 % och medianöverlevnaden var 223 månader (CI: $\pm 37,1$ månader). Patienter med en hög miR^{21/10b}-kvot hade en 5-års överlevnad på 51,6 % och en medianöverlevnad på 94 månader (CI: $\pm 63,8$ månader).

För att utvärdera miR^{21/10b}-kvotens potential som prognostisk faktor, för patienter utan metastas, använde vi oss av multivariat analys (Tabell 1). Vår analys visade att miR^{21/10b}-kvoten är en självständig prognostisk faktor tillsammans med TNM-stadium och tumördiameter. Patienter med en hög miR21/10b-kvot hade 2,6 gånger högre prognostisk risk

Prognostisk faktor	Exp(B)	95% CI av Exp(B)	P-värde
<i>Varabler vid analysstart</i>			
miR21/10b (över medianen mot under medianen)	2.599	1.159 - 5.828	0.02
Ålder (över 65 år mot under 65 år)	1.106	0.522 - 2.343	0.793
Kön (kvinna mot man)	1.471	0.725 - 2.985	0.285
Tumördiameter (över 80mm mot under 80mm)	2.037	0.991 - 4.188	0.053
Nukleär grad (III+IV mot I+II)	2.141	0.848 - 5.405	0.107
TNM-stadium (III+IV mot I+II)	4.048	1.709 - 9.588	0.001
<i>Varabler vid analysstart</i>			
miR21/10b (över medianen mot under medianen)	2.624	1.201 - 5.736	0.016
Tumördiameter (över 80mm mot under 80mm)	2.014	1.011 - 4.013	0.046
TNM-stadium (III+IV mot I+II)	4.313	1.963 - 9.476	<0.0001

Tabell 1. Multivariat analys för prognostiska faktorer i metastasfria patienter med ccRCC.

att dö jämfört med patienter med låg miR^{21/10b}-kvot (Exp(B): 2,624, CI: 1,201-5,736; P = 0,016),

DISKUSSION

I vår studie⁷ presenterade vi en mikroRNA-kvot, miR^{21/10b}, och vi visade att miR^{21/10b}-kvoten är en självständig prognostisk faktor för ccRCC-patienter som inte hade metastas vid diagnostillfället. Konceptet med en mikroRNA-kvot är relativt nytt och medför ett antal fördelar, bland annat eliminerar det behovet av interna kontroller vid RT-qPCR mätningar och är på sätt kostnadseffektivt. Vidare kan skapandet av en mikroRNA-kvot öka robustheten, då flera prognostiska mikroRNA kombinerats blir kvoten mindre känslig för individuell variation, till exempel om en individ har lägre eller högre basnivåuttryck av en faktor i kvoten. Dessutom uttrycks både miR-21 och miR-10b i relativt höga nivåer i njuren vilket är fördelaktigt då de båda kan mätas med pålitlighet med hjälp av RT-qPCR.

Trots att en hög miR^{21/10b}-kvot hade negativ inverkan på patientens överlevnad, verkade inte miR^{21/10b}-kvoten vara associerad med metastas. Däremot indikerar miR^{21/10b}-kvotens prognostiska värde att en hög miR^{21/10b}-kvot kan vara associerad med en ökad risk för utveckling av metastas för patienter som är metastasfria vid diagnosen.

För tillfället har vi liten kännedom om miR-21 och miR-10b, och vilka funktioner de har i njuren. För miR-21 har några studier utförts, där miR-21 verkar fungera som en negativ regulator av tumör-suppressorer, och ökat uttryck av miR-21 är kopplat till ökad proliferation och minskad apoptos i ccRCC-celler. Detta stämmer väl överens med den generella uppfattningen att miR-21 är en så kallad oncomiR vars uttryck ofta är ökat i tumörer⁹. Vidare är det känt att miR-21 uttrycks i ökad grad hos patienter med njurfibros, och miR-21 verkar också ha en koppling till inflammatoriska processer¹⁰. Vad gäller miR-10b och dess roll i njuren, så finns det nästan ingen forskning publicerad för tillfället, bortsett från en studie där man kunde visa att miR-10b uttrycks i lägre grad i rejekterade njur-allograft, samt att ex-

perimentell inhibering av miR-10b i humana glomerulära celler medförde liknande cellulära effekter som allograft-rejektion¹¹. Till skillnad från miR-21 är miR-10b och dess roll i cancer inte lika klar. Uttrycket av miR-10b-uttrycket har rapporterats vara ökat i ett flertal cancertyper, men har också rapporterats vara minskat i ett antal typer av cancer inklusive koloncancer, melanom och ccRCC.

"Njurcellskarcinom (Renal Cell Carcinoma, RCC) är den vanligast förekommande typen av njurcancer, och står för cirka 2 % av alla cancerfall hos vuxna."

SAMMANFATTNING

I vår studie identifierade vi en mikroRNA-kvot, miR^{21/10b}, som är en självständig prognostisk faktor för ccRCC-patienter utan metastas vid diagnosen. Då RT-qPCR är en vanligt förekommande och relativt lättillgänglig teknik, skulle miR^{21/10b}-kvoten kunna vara användbar i klinisk prognosställning för att identifiera metastasfria patienter med ökad risk, vilka skulle kunna dra fördel av intensivare postoperativ uppföljning.

Jag vill tacka mina medförfattare Professor Björn Dahlbäck, MD PhD, Lunds Universitet, Professor Håkan Axelsson, PhD, Lunds Universitet, Professor och överläkare Börje Ljungberg, MD PhD, Umeå Universitet, och David Lindgren, PhD, Lunds Universitet.

REFERENSLISTA

1. Weikert S, Ljungberg B. Contemporary epidemiology of renal cell carcinoma: perspectives of primary prevention. *World J Urol.* 2010;28(3):247-52. Epub 2010/04/15. doi: 10.1007/s00345-010-0555-1. PubMed PMID: 20390283.

2. Thorstenson A, Bergman M, Scherman-Plogell AH, Hosseinnia S, Ljungberg B, Adolfsson J, et al. Tumour characteristics and surgical treatment of renal cell carcinoma in Sweden 2005-2010: a population-based study from the national Swedish kidney cancer register. *Scand J Urol.* 2014;48(3):231-8. doi: 10.3109/21681805.2013.864698. PubMed PMID: 24666102.

3. Mohr AM, Mott JL. Overview of microRNA biology. *Semin Liver Dis.* 2015;35(1):3-11. Epub 2015/01/31. doi: 10.1055/s-0034-1397344. PubMed PMID: 25632930.

4. Selbach M, Schwanhaussner B, Thierfelder N, Fang Z, Khanin R, Rajewsky N. Widespread changes in protein synthesis induced by microRNAs. *Nature.* 2008;455(7209):58-63. Epub 2008/08/01. doi: 10.1038/nature07228. PubMed PMID: 18668040.

5. Hata A, Lieberman J. Dysregulation of microRNA biogenesis and gene silencing in cancer. *Science signaling.* 2015;8(368):re3. Epub 2015/03/19. doi: 10.1126/scisignal.2005825. PubMed PMID: 25783160.

6. Cancer Genome Atlas Research N. Comprehensive molecular characterization of clear cell renal cell carcinoma. *Nature.* 2013;499(7456):43-9. Epub 2013/06/25. doi: 10.1038/nature12222. PubMed PMID: 23792563.

7. Fritz HK, Lindgren D, Ljungberg B, Axelsson H, Dahlbäck B. The miR(21/10b) ratio as a prognostic marker in clear cell renal cell carcinoma. *Eur J Cancer.* 2014;50(10):1758-65. doi: 10.1016/j.ejca.2014.03.281. PubMed PMID: 24793999.

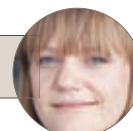
8. Larne O, Martens-Uzunova E, Hagman Z, Edsjo A, Lippolis G, den Berg MS, et al. miQ--a novel microRNA based diagnostic and prognostic tool for prostate cancer. *Int J Cancer.* 2013;132(12):2867-75. Epub 2012/11/28. doi: 10.1002/ijc.27973. PubMed PMID: 23184647.

9. Selcuklu SD, Donoghue MT, Spillane C. miR-21 as a key regulator of oncogenic processes. *Biochem Soc Trans.* 2009;37(Pt 4):918-25. Epub 2009/07/21. doi: 10.1042/bst0370918. PubMed PMID: 19614619.

10. Sheedy FJ. Turning 21: Induction of miR-21 as a Key Switch in the Inflammatory Response. *Front Immunol.* 2015;6:19. Epub 2015/02/18. doi: 10.3389/fimmu.2015.00019. PubMed PMID: 25688245; PubMed Central PMCID: PMC4310327.

11. Liu X, Dong C, Jiang Z, Wu WK, Chan MT, Zhang J, et al. MicroRNA-10b downregulation mediates acute rejection of renal allografts by derepressing BCL2L1. *Exp Cell Res.* 2015;333(1):155-63. doi: 10.1016/j.yexcr.2015.01.018. PubMed PMID: 25659925.

HELENA FRITZ, PHD, LUNDS UNIVERSITET, INSTITUTIONEN FÖR TRANSLATIONELL MEDICIN. HELENAMFRITZ@GMAIL.COM



HÅLL TILLBAKA TUMÖRTILLVÄXTEN

Somatuline® Autogel® 120 mg för behandling av gastroenteropankreatiska neuroendokrina tumörer (GEP-NET), av grad 1 och vissa tumörer av grad 2 (Ki67-värde upp till 10 %), med ursprungslökalisering i midgut, pankreas eller av okänt ursprung, undantaget primärtumör i hindgut, hos vuxna patienter med inoperabel, lokalt avancerad eller metastaserande sjukdom.¹

DEN 1:A OCH ENDA SSA*
GODKÄND FÖR TUMÖRKONTROLL AV
BÅDE PANKREATISK OCH MIDGUT NET



Somatuline® Autogel® 120 mg
kan göra skillnad som
anti-tumoral behandling²



Somatuline® autogel®
lanreotid

*SSA: Somatostatinanalog

Referenser: 1. Somatuline Autogel, Produktresumé 2015-04-09. 2. Caplin M et al., NEJM 2014, 371(3):224–233.

Somatuline® Autogel® (lanreotid) injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 60 mg, 90 mg och 120 mg. Somatuline Autogel är en tillväxthormonhämmerare indicerat för långtidsbehandling av patienter med akromegali då cirkulerande nivåer av tillväxthormon (GH) och/eller insulinliknande tillväxtfaktor-I (IGF-I) förblir onormala efter kirurgiskt ingrepp och/eller strålbehandling eller hos patienter för vilka kirurgi och/eller strålbehandling inte är något alternativ. Symtomlindring i samband med neuroendokrina tumörer och behandling av gastroenteropankreatiska neuroendokrina tumörer (GEP-NET), av grad 1 och vissa tumörer av grad 2 (Ki67-värde upp till 10 %), med ursprungslökalisering i midgut, pankreas eller av okänt ursprung, undantaget primärtumör i hindgut, hos vuxna patienter med inoperabel, lokalt avancerad eller metastaserande sjukdom. Lanreotid kan leda till minskad hjärtfrekvens utan att nödvändigtvis nå tröskeln för bradykardi hos patienter utan underliggande hjärtproblem. Försiktighet ska därför iaktas vid start av lanreotidbehandling av patienter med bradykardi. Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB, Färögatan 33, 164 51 Kista. (Rx; (F); SPC april 2015). För ytterligare information och prisuppgift se www.fass.se.

Ipsen AB, Kista Science Tower, Färögatan 33, 164 51 Kista

IPSEN
Innovation for patient care

"Hoppas Barncancerfonden

Efter nio år lämnar Olle Björk sin roll som generalsekreterare för Barncancerfonden. Hela sitt yrkesverksamma liv har han ägnat åt de sjuka barnen och forskning för bättre behandlingsmetoder och bot. Utmaningarna framåt tror han handlar om att hitta nya metoder för diagnos och skräddarsydda behandlingar.

Han har jobbat som barnonkolog i trettio år och som generalsekreterare i nio. Nu är det dags för Olle Björk att försöka bli pensionär. I höst gör han sina sista dagar som anställd på Barncancerfonden.

– Men jag slutar inte helt. Det här har ju varit hela mitt liv, säger han.

Vi ses på hans kontor på Barncancerfonden i Stockholm. Hit kommer han ofta, pendlandes i bil från Strängnäs där familjen har bott i många år. Gården köptes när Olle Björk kom på att det nog var klokt att bo en bit ifrån Karolinska sjukhuset där han jobbade under många år.

– Mina döttrar ville ha hästar och jag var väldigt snabb att säga ja. När vi bodde en kvart från jobbet var det lätt att gå dit fast jag inte var i tjänst, säger han.

Att utbilda sig till något annat än doktor var aldrig aktuellt. Som son till en läkare och en sjuksköterska var steget givet, menar Olle Björk.

– När jag kom in på medicinska högskolan var det en väldigt lycka för mig. Inte bara för att jag fick läsa det jag hade drömt om utan också för att jag träffade min kära hustru där.

Att han specialiserade sig till barnläkare var också en självklarhet.

– Ibland kan jag tänka på varför jag var så säker på att det var just det jag ville bli. Men jag tror att min handledare under utbildningstiden, som var barnläkare, fick mig att bli intresserad av det.

Under sin utbildning till barnläkare fick Olle Björk, som alla andra, arbeta på olika avdelningar inom barnsjukvården. Av alla små patienter han mötte var det några som fångade honom lite extra.

– Jag gick omkring på sjukhuset och såg att barn med cancer låg lite här och där. Några var på vuxenavdelningarna, andra på en vanlig barnavdelning beroende på vilken tumör de hade. Jag tyckte att det var fel och jag kände väldigt starkt för att samordna vården, jag ville att barnen skulle få samlas på ett ställe.

Drivet blev en bestämd tanke om att bli barnonkolog. För att lära sig mer åkte Olle Björk till USA för att arbeta med cancersjuka barn vid University of Southern California. Det mesta handlade om att vårda döende barn.

– Dödligheten i barncancer var enormt hög och det fanns inte många etablerade behandlingar för bot. Något behövdes. Det var lockande att försöka hjälpa och förändra.

I slutet av 1978 kom Olle Björk hem. Med sig hade han en inspirerande tanke på att göra som i USA: samla barnen vid en och samma avdelning och klinik. Det skulle leda till en bättre vård för barnen.

– Det var brådskanie. Jag och flera kollegor bestämde oss för att gå ihop för att driva frågan. Det fanns inte heller någon forskning i Sverige att tala om. Vi gick i bräsch även för det.

Ett år senare öppnades den första barncanceravdelningen på Karolinska sjukhuset.

– Vi koncentrerade oss på att ge barnen en bra vård, följa upp dem, göra register och se mönster i behandlingen. Plötsligt började vi bota i stället för att vårda döende barn. Från att ha ett döende barn i veckan hade vi ett dödsfall i månaden och sedan ett var femte månad. Något hade hänt.

Olle Björk greppar en svart tuschpenna och ritar en kurva på ett blädderblock. Han skrattar till när han upptäcker små ljusa fläckar på kostymbyxorna. Förklaringen är enkel.

– Yngsta barnbarnet passade på att kräkas på mig innan jag åkte hit. Jag borde kanske ha fattat att det skulle hända. Vad skulle jag visa?

Det svarta strecket pekar uppåt. I stället för en hög dödlighet i barncancer började barnen överleva.

– Brytpunkten är runt 1985. Det som hände var att vi började ge barnen mer cytostatika och kombinera flera sorter. Vi gick från en monoterapi till multidroger. Vi lärde oss också att behandla komplikationer, både under och efter behandlingen. Vi insåg att barn tålde mycket mer än vuxna. Vi utvecklade register där vi förde in allt om barnen och vad man kan ge dem för behandling.

Några år tidigare, 1982, bildades Barncancerfonden. Det möjliggjorde forskning.

– Utan Barncancerfonden hade vi inte kommit så här långt. Dess anslag har varit oerhört avgörande för hela utvecklingen inom barncancer. Den har också stöttat register, det nordiska samarbetet, forskartjänster, biobanken och framtagandet av behandlingsprotokoll.

inte finns om 40 år”



FAKTA BARNCANCER

- Varje år insjuknar drygt 300 barn i cancer i Sverige

- Cancer är den vanligaste dödsorsaken för barn mellan 1 och 14 år i Sverige

- De vanligaste diagnoserna är leukemier och hjärntumörer

- Den genomsnittliga överlevnaden är 80 procent, men det varierar stort beroende på diagnos

- I Sverige finns sex barncancercenter, i Göteborg, Lund, Linköping, Stockholm, Uppsala och Umeå.

Olle Björk är professor i barnonkologi. Den egna forskningen gjorde han vid sidan av arbetet på kliniken. Det vill säga under nätter och helger. Över hundra vetenskapliga arbeten har han publicerat.

– Det var givet att forska och för att bli professor krävs det mycket forskning, säger han och skrattar högt. Min familj har fått stå ut med mycket.

Ett minne fladdrar förbi och Olle skrattar igen.

– När jag skrev min avhandling satt vår äldsta dotter under bordet och ritade. Jag såg sedan att hon hade skrivit och ritat av mina ord och skisser. Hon var bara fem år och hade lyckats skriva ned svåra medicinska ord utan att veta vad det handlade om. I dag är hon själv läkare.

Några 40-timmarsveckor var det aldrig tal om. Olle ville ofta titta upp på avdelningen för att se hur småfolket hade det.

– Att vårda barn med en livshotande sjukdom är givande på flera nivåer. Jag lärde känna familjerna och fick veta allt om dem. Det har varit stimulerande och lett till mycket social samvaro. Med alla. Jag har lärt mig mycket om själen även om det också har krävt mycket.

Olle berättar att han minns alla barn han har behandlat. Några av dem har han träffat långt senare, bortom det uppnådda målet att bota.

– Jag kanske inte känner igen dem, men när de säger sitt namn minns jag.

Han minns den där julen när han meddelade sin familj "att han bara" skulle gå upp på avdelningen för att önska god jul och kontrollera att barnen hade det bra, men kom hem många timmar senare.

– Det var ofta så. Jag fastnade i något viktigt. När jag kom hem var julmaten undanplockad och huset tyst. Mina barn förstod att mitt jobb var viktigt, men ibland tyckte de att det blev för mycket cancer.

Utvecklingen av behandlingarna gick stadigt framåt. På 30 år ökade överlevnaden i barncancer till över 80 procent.

– Men jag ger mig inte förrän alla barn överlever.

Olle reser sig upp och visar den medalj som han fick ta emot av kungen i våras.

– Den har jag fått för mitt jobb med barncancer. Det gjorde mig glad och jag tycker att juryn har sammanfattat mitt arbete bra på några rader.

Han läser högt och säger att jag kan få med en kopia, men glömmer det lika snabbt.

Varför har du varit en bra barnläkare tror du?

– Jag har alltid tagit barnets parti. Och jag lärde mig snabbt hur jag ska närma mig en familj i kris. Det handlar om att lyssna på barnet, även de allra minsta. De kanske uttrycker sig på ett annat sätt, men de ger dig alltid viktig information. Jag var också nog med att informera om och om igen.

En treårig flicka gjorde ett särskilt intryck. Olle berättar att han skulle göra ett ryggstick, en så kallad lumbalpunktion för att ta ryggmärgsvätska, på henne. Men flickan var inte riktigt med på noterna och för att slippa gjorde hon allt annat än att lägga sig till rätta för att ta provet. Hon ritade, gick på toaletten, hämtade saker. Till sist sa Olle till men flickan sa att hon måste göra en sak till innan sticket.

– Hon satte sig på sängkanten med sitt ansikte en centimeter från mitt och sa "din jävla skitgubbe".

Till Barncancerfonden och rollen som generalsekreterare kom Olle Björk för nio år sedan.

– Här har jag fått chans att arbeta med barncancer, fast på ett annat sätt. Det mest spännande har varit att samarbeta med läkare och forskare och att vi har lyckats samla in så otroligt mycket pengar. Vi har 192 projekt igång nu, säger han och sträcker på sig.

Det som krävs för att komma längre och bota fler barn är mer forskning, menar Olle Björk. Framför allt behövs det bättre metoder för diagnos, att kunna precisera vilka tumörer det rör sig om på cellnivå via genteknik. På så vis kan också personliga mediciner bli aktuella.

– Jag är övertygad om att framtidens mediciner är skräddarsydda och sätts in på grundval av individen. Det är inte bristen på frågeställningar som är ett hinder för att komma längre i överlevnad, det är snarare tid och pengar.

Olle Björk slutar som generalsekreterare på Barncancerfonden i höst. Men han släpper inte riktigt allt.

– Jag kommer att bidra med min medicinska kunskap på olika vis och ansvara för kurserna som Barncancerfonden har.

Han hoppas att verksamheten inte finns om 40 år.

– Med det menar jag att barn inte längre ska drabbas av cancer.

Nu väntar pensionärlivet på hästgården i Strängnäs. Rutiner med fodring och mockning. Köra traktor. Lösa partikelfysiska formler. Han är också en populär morfar till sex barnbarn.

– Jag ska byta e-post mot kompost, säger han och ler brett. Sedan ser jag fram mot att få ett socialt liv. Att resa till fjällen. Laga mat till hustrun. Göra sådana saker, som inte är så komplicerade. Ha ett liv i lite mer frihet.

(Artikeln är även publicerad i Barncancerrapporten 2015)

TEXT: MALIN BYSTÖM SJÖDIN
FOTO: MAGNUS GLANS

FAKTA BARNCANCERFONDEN

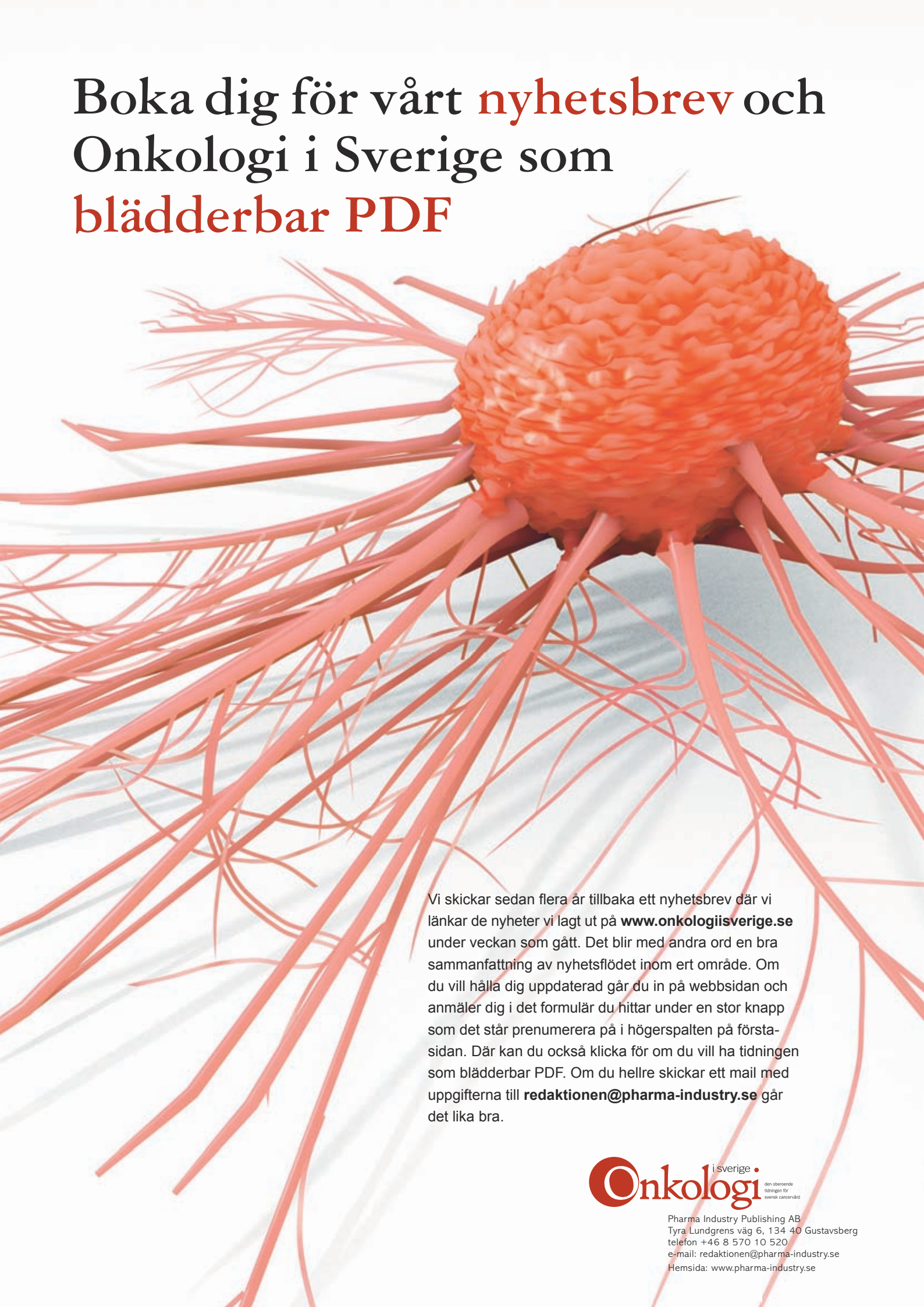
- Barncancerfonden grundades 1982 och har sedan dess delat ut över 2 miljarder kronor till forskning.

- Barncancerfonden arbetar även för att ge stöd till drabbade barn och familjer, samt med att informera och driva opinion kring barncancer.

- Barncancerfonden får inga bidrag från kommun, landsting eller stat, utan är beroende av gåvor från privatpersoner och företag.

- I september varje år uppmärksammas barncancer extra mycket under september – barncancermånaden.

Boka dig för vårt **nyhetsbrev** och Onkologi i Sverige som **blädderbar PDF**



Vi skickar sedan flera år tillbaka ett nyhetsbrev där vi länkar de nyheter vi lagt ut på **www.onkologiisverige.se** under veckan som gått. Det blir med andra ord en bra sammanfattning av nyhetsflödet inom ert område. Om du vill hålla dig uppdaterad går du in på webbsidan och anmäler dig i det formulär du hittar under en stor knapp som det står prenumerera på i högerspalten på förstasidan. Där kan du också klicka för om du vill ha tidningen som blädderbar PDF. Om du hellre skickar ett mail med uppgifterna till **redaktionen@pharma-industry.se** går det lika bra.

Onkologi i Sverige
den oberoende
tidningen för
svensk cancervård

Pharma Industry Publishing AB
Tyra Lundgrens väg 6, 134 40 Gustavsberg
telefon +46 8 570 10 520
e-mail: redaktionen@pharma-industry.se
Hemsida: www.pharma-industry.se

WEBBSÄND TERAPIINRIKTAD UTBILDNING

PD-1-hämmare i klinisk praxis vid avancerat melanom

– framsteg, nya utmaningar och vikten av kunskap
över specialistgränserna nu och i framtiden

Varmt välkommen till en utbildningsserie online om immunterapi sett från olika perspektiv

TORSDAG 10 SEPTEMBER 12.15–13.00

Nivolumab clinical data and learnings from clinical practice

*Georgina Long, Associate Professor of Melanoma Biology and Translational Research,
Melanoma Institute Australia and The University of Sydney*

Moderator: Gustav Ullenhag, Överläkare och Docent vid Onkologikliniken, Akademiska sjukhuset i Uppsala

TISDAG 22 SEPTEMBER 15.30–16.15

Hur kan man med immuncheckpoint-hämmare hjälpa
immunförsvaret att upptäcka och attackera cancer?

Rolf Kiessling, Professor i experimentell onkologi vid Karolinska institutet och Överläkare vid Radiumhemmet, Karolinska sjukhuset i Solna

TORSDAG 8 OKTOBER 15.30–16.15

Identifiera och hantera immunrelaterade gastrointestinala biverkningar

Jan Marsal, Specialistläkare vid Gastrokliniken, SUS i Lund

TORSDAG 5 NOVEMBER 15.30–16.15

Identifiera och hantera immunrelaterade endokrina biverkningar

*Helena Filipsson Nyström, Docent vid Sahlgrenska Akademien Göteborgs Universitet och Överläkare
endokrinologi vid medicinkliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset i Göteborg*

TORSDAG 26 NOVEMBER 15.30–16.15

PD-1-hämmare vid behandling av avancerat melanom

Ana Carneiro, Överläkare vid Skånes Onkologiska Klinik, SUS i Lund



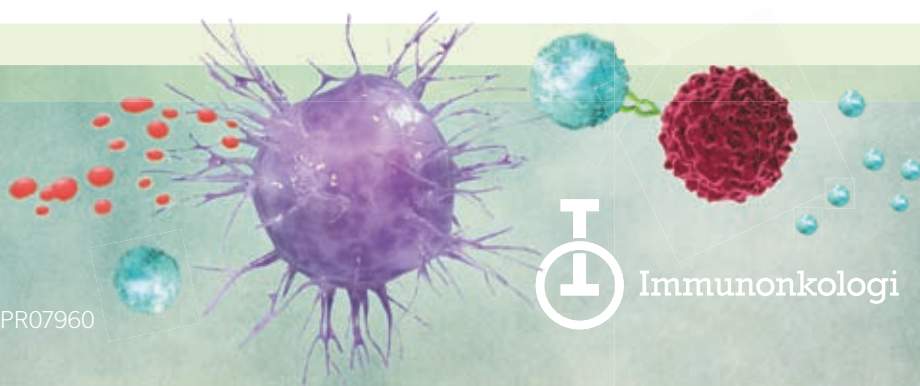
Utbildningen syftar till att besvara frågeställningar kring vilken plats PD-1-hämmare har vid behandling av avancerat melanom, hur den nyligen godkända PD-1-hämmaren OPDIVO (nivolumab) fungerar, vad patienten kan förvänta sig för resultat av behandlingen, hur uppföljning av patienten bör ske för en säker vård och hur samarbete över specialistgränserna kan se ut för hantering av immunrelaterade biverkningar. Utbildningen vänder sig till dig som på något sätt kommer i kontakt med patienter som behandlas med eller kan vara aktuella för en behandling med PD-1-hämmare. Förhoppningen är att du ska få praktiska och konkreta råd som du kan använda i klinisk praxis.



Bristol-Myers Squibb

WWW.BMS.SE

JULI 2015 1506SE15PR07960





Du har väl upptäckt GIOTRIF® (afatinib)?

GIOTRIF är den första irreversibla ErbB-blockeraren för patienter med lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC och finns sedan april 2014 tillgängligt med full subvention.

Vill du veta mer om vilka möjligheter behandlingen innebär är du varmt välkommen att kontakta oss!



Clementine Molin

Medical Manager Oncology
Boehringer Ingelheim AB
0708-582160
clementine.molin@boehringer-ingelheim.com

Henrik Ungerth

Brand Manager Oncology
Boehringer Ingelheim AB
0708-582137
henrik.ungerth@boehringer-ingelheim.com

GIOTRIF® (afatinib), proteinkinashämmare, selektiv, irreversibel blockerare av ErbB familjen. Rx, F. **Indikation:** Monoterapi indicerat vid behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke småcellig lungcancer (NSCLC) med aktiverande mutation(er) av epidermal tillväxtfaktorreceptor (EGFR) och som tidigare inte behandlats med annan EGFR-IKI. **Varningar och försiktighet:** Vid långvariga diarréer finns risk för dehydrering varför noggrann monitorering och behandling är viktigt. Patienter som plötsligt utvecklar lungsymtom såsom andnöd, hosta och feber, ska avbryta behandling med GIOTRIF® under diagnostisk utredning för lungfibros. **Förpackningar och styrkor:** GIOTRIF® ges i tablettform och finns som 20 mg, 30 mg, 40 mg och 50 mg. Rekommenderad dos är 40 mg en gång om dagen. **Datum för senaste översyn av produktresumén:** 17 oktober 2014. För ytterligare information se www.fass.se. **Utgivningsår:** 2015. **Boehringer Ingelheim Sverige AB, 08-721 21 00.**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning för att möjliggöra snabb identifikation av ny säkerhetsinformation.

Ett genombrott för kvinnor med avancerad bröstcancer



Fördubblad PFS till mellan 8 och 11 månader¹

Det blev utfallet i studien BOLERO-2, där Afinitor i kombination med exemestan jämfördes med just exemestan och placebo.^{1,2} Behandlingen visade också signifikanta utfall i studiens alla fördefinierade subgrupper, vilket gör resultaten till något av det största som har hänt inom behandlingsområdet ER+/HER2– bröstcancer på 15 år.

Afinitor är den första godkända mTOR-hämmaren inom området – ett val i behandlingsarsenalen, vid sidan av endokrin terapi och cytostatika. Afinitor har en väl dokumenterad säkerhetsprofil och möjliggör mer värdefull tid att dela med nära och kära, utan att livskvaliteten påverkas negativt av behandlingen.

AFINITOR[®]
(everolimus) tabletter

Afinitor är subventionerat och ingår i Läkemedelsförmånen.

Afinitor (everolimus). Beredning: Tablett 2,5 mg, 5 mg och 10 mg. **Aktiv substans:** Everolimus. R F ATC kod: L01XE10. **Indikationer:** *Hormonreceptorpositiv avancerad bröstcancer.* Afinitor är indicerat för behandling av hormonreceptorpositiv och HER2/neu-negativ avancerad bröstcancer hos postmenopausala kvinnor utan symtomatisk visceral sjukdom i kombination med exemestan i samband med recidiv eller sjukdomsprogress efter tidigare behandling med en icke-steroid aromatashämmare. *Neuroendokrina tumörer med ursprung från pankreas.* Afinitor är indicerat för behandling av inoperabel eller metastaserande, väl eller måttligt differentierade, neuroendokrina tumörer med ursprung från pankreas hos vuxna med progredierad sjukdom. *Njurcellscancer.* Afinitor är indicerat för behandling av patienter med avancerad njurcellscancer, där sjukdomen har progredierat under eller efter behandling med VEGF-hämmare. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot rapamycinderivat. **Graviditet:** Everolimus rekommenderas inte under graviditet och hos kvinnor i fertil ålder som inte använder preventivmedel. **Varningar och försiktighet:** Afinitor har immunosuppressiva egenskaper. Dosjustering bör ske vid nedsatt leverfunktion. För ytterligare information se www.fass.se. Afinitor ska ej ges vid samtidig behandling med levande vaccin. Hos patienter med galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption bör Afinitor undvikas. Försiktighet bör iaktas före och efter kirurgiskt ingrepp pga. försämrad sårhäkning. Njurfunktionen bör kontrolleras, särskilt hos patienter med andra risk faktorer. För fullständig produktinformation och aktuell pris se www.fass.se. Senaste översyn av produktresumé 2015-02-26.

Referens: 1. Piccart M et al. ASCO 2012, Abstract 559 (poster). 2. Baselga J et al. NEJM 2012; 366: 520-529.