

Onkologi i sverige •

den oberoende
tidningen för
svensk cancervård

MALIGNT MELANOM
Nya vägar för
individualiserad
behandling

MR PÅ VÄG IN I
strålbehandlingen

**Transarteriell
RADIOLOGISK**
behandling av
lvertumörer

SoTA HER2

**Fokus på biomarkörer och
neoadjuvant behandling**



Ett år går fortare nuförtiden ...

Jag misstänker att det inte bara är jag som upplever att det snurrar på i allt snabbare takt i dagens samhälle. Paradoxalt nog förändras inte alltid just det som borde förändras. Åtminstone inte tillräckligt snabbt. Då är det bra med avstämningar där man faktiskt visar vad som händer.

Cancerdagen häromveckan var ett bra exempel på en sådan avstämning. Där fick deltagarna bland annat en lägesrapport från arbetet med cancerstrategin. Marie Lawrence, enhetschef på Socialstyrelsen, presenterade under rubriken "Ett år med regionala cancercentrum" de framsteg som gjorts hittills och lyfte särskilt fram arbetet med Nationella vårdprogram som en "fantastisk framgång".

Gunilla Gunnarsson presenterade fokusområden för nästa års arbete, varav några är: Långsiktig utvecklingsplan för regionens cancervård, Plan för nivåstrukturering och Plan för psykosocialt stöd, rehabilitering och palliativ vård. Så visst händer det saker!

En diskussion hölls om den framtida tillgången på medarbetare och specialistkunskap. Ett område som många brottas med är kompetensförsörjning och hur den ska tillgodoses i framtiden. Bristen på specialister både bland läkare, sjuksköterskor, patologer, biomedicinska analytiker med flera är stor inom många specialistområden.

Det gäller att hitta vägar för att se till att rätt person är på rätt ställe och gör rätt saker. Enkelt att säga men ack så svårt att genomföra. Ett exempel på det var diskussionen om tumörkirurger som går på akutmottagningen när de rimligen skulle göra större nytta i operationssalen. Men vem ska då vara på akuten?

Ordnat införande av nya läkemedel har diskuterats ett bra tag. Ämnet blir alltmer aktuellt inom cancerområdet där det bara i år tillkommit ett antal nya behandlingsmöjligheter och många fler står och stampar i farstun. För närvarande finns bortåt 1 000 substanser i kliniska prövningar för olika cancerindikationer. Fler röster hörs för en nationell finansiering, vi får se hur det blir med den saken ...

I detta nummer av OiS kan du bland annat läsa om hur man på Sahlgrenska universitetssjukhuset och Akademien arbetar med patientens egen tumör som biomarkör för val av framtida behandling vid malignt melanom. Som sagt, det händer saker.

Trevlig läsning!

Patrik Gustavsson
Chefredaktör

redaktionsråd



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



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



Elisabet Lidbrink
Överläkare
Radiumhemmet
Karolinska Universitets-
sjukhuset

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

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



Onkologi i Sverige är TS-kontrollerad
Upplaga 9200 exemplar



Strålbehandling

MR på väg in i strålbehandling
Joakim Jonsson 14

Pankreascancer

Diabetes och Pankreascancer, vad är hönan, vad är ägget?
Åke Andrén-Sandberg 18

Malignt melanom

Nya vägar för individualiserad behandling
Jonas Nilsson och Lars Ny 24

RCC

Bröstcentrum för jämlik vård och bättre forskning
Kjell Bergfeldt 30

Neuroblastom

Liten molekyll hämmar MYCN-proteinet i neuroblastom
Hanna Zirath och Marie Arsenian-Henriksson 36

Sarkom

Ökande kunskap leder till effektivare läkemedel
Elisabet Lidbrink och Hanjing Xie 42

Levercancer

Transarteriell radiologisk behandling av levertumörer
Charlotte Ebeling Barbier 50

KLL

Alternativ vaccincell lovande i kombination med antikroppar
Katarina Junevik 58

Forskning

Nya läkemedel på ASCO
Arne Östman 64

SoTA HER2

Fokus på biomarkörer och neoadjuvant behandling
Johan Lundberg 70

Utbildning/ Kongress

G I- Ronden 83
HEM 2014 84
Nordic Peer Melanoma Nationell konferens 85
Palliativ vård 86

Redaktörens rader

3

Redaktionsråd

4

Notiser

8

Forskare delar på rekordutdelning från Cancerfonden

Det blir en rekordutdelning på 355 miljoner kronor när Cancerfonden presenterar vilka forskningsprojekt och forskare som får anslag nästa år. 132 miljoner kronor går till nya forskningsprojekt, en ökning med tre miljoner sedan föregående år. Resterande 223 miljoner går till forskningsprojekt som Cancerfonden beviljat sedan tidigare år. Merparten av de forskningsprojekt Cancerfonden finansierar löper över tre år.

– Det är tack vare gåvor från privatpersoner och företag som vi kan finansiera 450 forskningsprojekt om året. Det är extra glädjande att i år se att så många unga forskares forskningsprojekt håller en så hög kvalitet. I år är det 49 nykomlingar som får anslag från Cancerfonden. Det är ett styrkeskud från svensk cancerforskning, säger Klas Kärre, ordförande för Cancerfondens forskningsnämnd.

Forskningsmedlen fördelas som följer:

50,7 procent till grundforskning – forskning som har betydelse för cancerens grundläggande mekanismer.

28,9 procent till translationell forskning – forskning som överbryggar grundforskning och klinisk forskning.

11,5 procent till klinisk forskning – patientnära forskning.

6,5 procent till epidemiologisk forskning – forskning kring sjukdomsorsaker och riskfaktorer.

2,4 procent till vårdforskning – forskning om bland annat prevention, vård och rehabilitering.

Fördelningen ovan är beräknad på de nya ansökningar som beviljades i år.

Lungcancerförbundet Stödets stipendium till Anders Vikström



Varje år delar Lungcancerförbundet Stödet med stöd av Roche ut ett stipendium för att uppmärksamma insatser som leder till att lungcancer upptäcks och behandlas tidigare. I år går detta stipendium på 50 000 kronor till **Anders Vikström**, överläkare på Lungkliniken vid Universitetssjukhuset i Linköping.

Anders Vikström får stipendiet utifrån följande motivering:

"Han har ett humanistiskt synsätt och tar inte hänsyn till patienters socialgrupp eller utbildningsnivå. För Anders är livskvalitet centralt. Han har bidragit till att användning av LCSS-formuläret – Lung Cancer Symptom Scale – blivit rutin på kliniken något som annars bara är en del i kliniska studier. Anders och medarbetare har tack vare snabb handläggning, registeruppföljning och individualiserat förhållningssätt lyckats uppnå överlevnadsnivåer som ligger i toppskiktet i svensk jämförelse. Anders är en mycket uppskattad läkare av patienterna."



Årets rosa hjältar finns i Västra Götaland

BRO:s utmärkelse 2013 går i år till **Marie Kristiansen**, psykolog på Södra Älvsborgs sjukhus. Utmärkelsen, som ges i samarbete mellan BRO och AstraZeneca, får hon för sitt engagemang och sitt ledarskap i arbetet med att stödja bröstcancerbehandlade. Hon har under många år stöttat bröstcancerpatienter genom samtalsstöd och har även engagerat sig i utbildningen av de kontaktpersoner som utgör den stabila grunden i BRO:s arbete över hela landet.

I motiveringen betonas också hennes insatser för patientföreningens verksamhet:

"... för sin sällsynta förmåga att ge stöd och kraft samt för sin långa erfarenhet och sitt mångaåriga ledarskap i utbildning av BRO:s kontaktpersoner."

Samtidigt utses Årets bröstsjuksköterska 2013. Priset har instiftats av BRO i samarbete med Novartis för att uppmärksamma bröstsjuksköterskornas viktiga arbete.

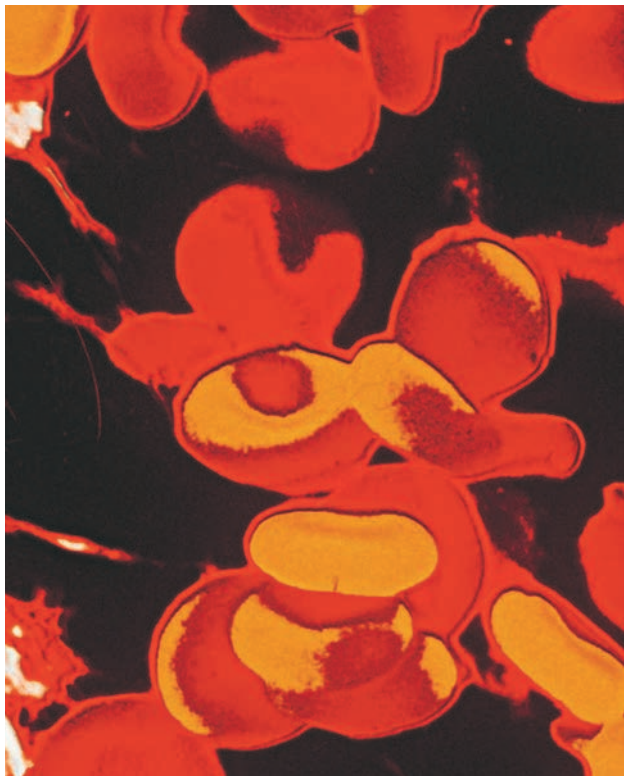
I år tilldelas priset **Åsa Johansson**, verksam vid Borås lasarett. Hon får priset för sitt patientfokus och sin betydelse som forskande sjuksköterska. I motiveringen framhålls att hon får priset för

"... ett mycket engagerat, förtroendeingivande och positivt intresse för den lilla människan bakom sjukdomen och för noggrannhet och precision i sin nyckelroll som forskningssköterska."

Foto: Bosse Johansson

Ny behandling förlänger överlevnaden vid spridd prostatacancer

Europeiska kommissionen har godkänt Xofigo en helt ny typ av behandling mot kastrationsresistent prostatacancer med spridning till skelettet. Behandlingen utgörs av radioaktiv strålning med alfapartiklar som effektivt slår mot cancerceller, samtidigt som påverkan på omkringliggande vävnad blir mycket liten. ALSYMPCA-studien, som ligger till grund för godkännandet, visar på förlängd överlevnad med det nya läkemedlet Xofigo, jämfört med placebo. (Källa: Bayer)



Gavyza ger längre progressionsfri överlevnad vid KLL

Patienter med tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som fick behandling med den nya målriktade monoklonala antikroppen GA101 (obinutuzumab) i kombination med ett välkänt cytostatikum, klorambucil, levde ett år längre utan sjukdomsåterfall jämfört med patienter som behandlades med antikroppen MabThera (rituximab) och klorambucil. Det visar resultaten från del två av fas III-studien CLL11.

Den första november godkände den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA obinutuzumab, med läkemedelsnamnet Gazyva, för behandling av KLL. Ansökan om godkännande hade av FDA fått en särskilt hög prioritet. Ansökan för godkännande i EU är inskickad och behandlas för närvarande. Den typiska KLL-patienten är äldre och multisjuk och i CLL11 har man, till skillnad mot i flertalet andra studier, fokuserat på just denna stora patientgrupp.

Tidigare i år presenterades resultaten från den första delen av den registreringsgrundande fas III-studien CLL11. Dessa visade att patienter med KLL som fick kombinationsbehandling med obinutuzumab levde längre utan att deras sjukdom försämrades (så kallad progressionsfri överlevnad, PFS) jämfört med enbart cytostatika.

– Det är glädjande att resultaten från en stor fas III-studie nu visar att behandling med en antikropp i kombination med cytostatika förlänger tiden till återfall också hos den stora gruppen äldre och multisjuka KLL-patienter. Dessutom visar resultaten från del två i studien att den nya antikroppen i kombination med klorambucil tycks effektivare än kombinationen rituximab och klorambucil, säger professor Eva Kimby vid Karolinska universitetssjukhuset i Stockholm. (Källa: Roche)

Guldpillret 2013 till Skånes onkologiska klinik

För fjärde året i rad har Läkemedelsförsäkringen i samarbete med Dagens Medicin och Dagens Apotek delat ut Guldpillret. Årets vinnare är Skånes onkologiska klinik, Skånes universitetssjukhus i Lund, för deras forskning kring hur tumörmarkören AIB1 påverkar prognos och behandlingssvar på en viss läkemedelsbehandling vid behandling av bröstcancer.

Förutom åran tilldelas vinnaren ett utbildningsstipendium på 50 000 kronor och ett hederspris under den årliga Apoteksdagen. Totalt mottogs 14 nomineringar och i år var det en ovanligt stor bredd på de nominerade bidragen.

– Årets pristagare har presenterat mycket intressant forskning som ger förutsättningar att skräddarsy bröstcancerbehandling så att bara de som har nytta av behandlingen får den medan de som inte har någon nytta av behandlingen slipper. På detta sätt kan onödigt behandling undvikas och antalet läkemedelsskador minska, vilket även innebär insparade kostnader för samhället, säger Anders Öhlén, verkställande direktör för Läkemedelsförsäkringen och juryns ordförande.

Ipilimumab som första linjens behandling av avancerat melanom hos vuxna

Europeiska kommissionen har godkänt Yervoy (ipilimumab), en innovativ onkologisk immunterapi med bevisad effekt på överlevnad. Det innebär att den nu kommer att finnas tillgänglig tidigare än beräknat för obehandlade vuxna patienter med avancerat melanom.

Ipilimumab godkändes redan i juli 2011 av den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA för behandling hos vuxna som tidigare fått annan behandling mot avancerat melanom, så kallad andra linjens behandling. De positiva resultaten från en randomiserad fas III-studie av ipilimumab är för närvarande de enda som visat effekt på långtidsöverlevnad för tidigare behandlade patienter med avancerad metastaserande melanom. (Källa: BMS)



Tobiaspriset till forskning om reglering av blodbildning

Kungliga vetenskapsakademien, som utdelar Tobias Priset enligt överenskommelse med Tobiasstiftelsen, har beslutat utdela 2014 års pris till **Sten Eirik Waelgaard Jacobsen**, Karolinska institutet och University of Oxford, Storbritannien

"... för hans banbrytande forskningsinsatser inom området blodcellsnybildning, särskilt identifiering av faktorer som reglerar blodbildande stamcellers mognadsprocess, vilket har stor betydelse för resultaten vid stamcellstransplantation."

(Källa: Kungl. Vetenskapsakademien)



Mikro-RNA framtidshopp vid prostatacancer

Genom att mäta kroppens halter av utvalda mikro-RNA finns förutsättningar att ställa diagnos och prognostisera sjukdomsutveckling vid bland annat prostatacancer.

Intresset i forskarvärlden kring mikro-RNA är stort. Ett nytt bidrag är en avhandling från **Olivia Larne**, doktorand vid institutionen för laboriemedicin i Malmö vid Lunds universitet. Mikro-RNA är små molekyler som finns i kroppens celler med förmåga att påverka bland annat generna. Upp-täckten ägde rum i början av 1990-talet och i dagsläget är cirka 2 000 humana mikro-RNA kända.

I sin avhandling har Olivia Larne studerat ett urval mikro-RNA med syftet att undersöka om det finns några samband mellan nivåerna av dessa och utveckling av prostatacancer. I ett av avhandlingens arbeten provades en mätmodell som kunde förutspå metastaser och aggressivitet bättre än det så kallade PSA-test som nu är standard inom hälso- och sjukvården för att diagnostisera prostatacancer. Modellen innebär att man beräknar ett värde som bygger på en kombination av nivåerna hos fyra olika mikro-RNA.

– Den nya modellen med mikro-RNA skulle kunna bli ett befogat komplement till ett PSA-test så att prognos kan ställas. Och förhoppningsvis utvecklas mättekniken över tid så att det kan bli enklare att mäta via ett vanligt blodprov, säger Olivia Larne.

I avhandlingen framkommer också att ett enskilt mikro-RNA, miR-183, påverkar PSA-nivån och att detta eventuellt påverkar PSA-testet. I undantagsfall är PSA-nivån låg trots att det finns en tumör. Detta kan bero på låg nivå av miR-183. (Källa: Lunds universitet)

Proteinkodande "skräpgener" kan vara kopplade till cancer

Med hjälp av en ny analysmetod har forskare vid Karolinska institutet och Science for Life Laboratory (SciLifeLab) hittat närmare hundra nya proteinkodande regioner i arvsmassan hos människa. Ett antal av dessa är så kallade pseudogener som misstänks ha en koppling till cancer. Förhoppningen är nu att den proteinanalysmetod som forskarna utvecklat och som presenteras i vetenskapstidskriften *Nature Methods* ska öppna för ett helt nytt forskningsfält.

Den fullständiga informationen om människans arvsanlag eller gener finns lagrad i DNA-sekvensen i cellkärnan och kartlades i början av 2000-talet. Gener är definierade avsnitt av DNA som kodar för (ger upphov till) olika typer av proteiner. Med hjälp av bland annat DNA-analyser har man på senare år kunnat definiera runt 21 000 proteinkodande gener. I kroppens olika celltyper är olika proteinproducerande gener aktiva eller inaktiva och många sjukdomstillstånd beror dessutom på förändrad aktivitet hos specifika gener.

Hos människan är det bara cirka 1,5 procent av arvsmassan eller DNA som faktiskt kodar för proteiner. Av resterande DNA används en del för att reglera produktionen av protein från gener, men den stora bulken av DNA anses inte ha någon funktion och refereras ofta till som "skräp-DNA". I detta skräp-DNA finns även så kallade pseudogener, icke-funktionella gener som har ansetts vara någon form av rest som blivit kvar under evolutionens gång. Forskningen visar nu bland annat att vissa pseudogener är proteinproducerande och därför funktionella.

– Vi matchade experimentell data för peptidsekvenser mot miljontals möjliga ställen i hela genomet. Det krävdes både nya laborativa och bioinformatiska metoder för att möjliggöra detta. Men när vi väl hade metoden och arbetsflödet på plats kändes det som ett Jules Verne-äventyr i arvsanlaget, säger docent **Janne Lehtiö**, som lett arbetet med studien.

Forskarna hittade bevis för nästan hundra nya proteinkodande regioner i genomet. Liknande fynd gjordes även i celler från möss. Många av de proteiner som kodas av pseudogener kunde dessutom spåras i andra cancercellinjer. Nästa punkt på forskarnas agenda är nu att ta reda på om generna i arvsmassans "skräpkammare" kan ligga bakom cancer eller andra sjukdomar. (Källa: KI)



MR på väg in i strålbehandlingen

Modern strålbehandling av cancer baseras i dag på dator-tomografiska bilder (CT). Men nu håller nya metoder på att utvecklas för att använda MR-bilder i stället. MR-bildernas goda mjukdelskontrast kan öka precisionen i definitionen av tumörens utbredning. Dessutom kan funktionell bildtagning användas för att tillföra ytterligare information om tumören, liksom för att kartlägga dess respons under behandlingens gång. Sjukhusfysiker **Joakim Jonsson**, Centrum för medicinsk teknik och strålningsfysik, Norrlands universitetssjukhus, Umeå skriver här om de nya metoder som kan ta MR-kameran in i strålterapi.

Kurativt syftande radioterapi ges i regel fem dagar i veckan under en period av fyra till åtta veckor i en process som kallas fraktionerad strålbehandling. Detta behandlingsmönster ökar effekten av terapin genom att förstärka skillnader i responsen för strålning mellan tumör och omkringliggande frisk vävnad. För att behandlingen skall bli framgångsrik måste tumören träffas av behandlingsfälten vid varje fraktion.

Med hjälp av speciell fixeringsutrustning, laserlinjer, hudmarkeringar och avancerad bildtagning i behandlingsrummen kan patienten noggrant positioneras enligt planeringen vid varje behandlingstillfälle. Det är därför särskilt viktigt att undvika systematiska fel, det vill säga fel som introduceras i planeringsstadiet och sedan påverkar alla fraktioner på samma sätt. Ett sådant fel kan innebära att en del av tumören konsekvent hamnar utanför strålfältet, vilket drastiskt minskar chansen för bot.

Modern strålbehandling av cancer planeras i dag i stor utsträckning på datortomografiska bilder (CT). Dessa utnyttjas dels för att identifiera tumörens position inför behandlingen, men också för att kunna utföra noggranna beräkningar av hur strålning absorberas i kroppen – sådana simuleringar, som också kallas dosplanering, är nödvändiga för att bestämma hur behandlingen skall ges för att åstadkomma bästa möjliga resultat.

Vid en datortomografi mäts röntgenstrålningens absorption, eller attenuering, i kroppen, vilket är precis den information som behövs för att kunna göra en noggrann dosberäkning.

MR I DOSPLANERINGSPROCESSEN

Det är allmänt accepterat att magnetkameraundersökningar (MR) ger bättre information än CT-undersökningar om tumörens utbredning vid ett flertal cancerdiagnoser, och det skulle därför vara önskvärt att utnyttja dessa bilder som underlag för strålbehandling. CT-bilder har sämre mjukvävnadskontrast i förhållande till MR, och studier har också visat att bestämningen av tumörens utbredning blir säkrare då den utförs på MR-underlag.

En noggrannare bestämning av tumörens position och storlek skulle dels öka chansen för bot genom att säkerställa att ingen del av tumören hamnar utanför strålfältet, dels minska biverkningar av behandlingen eftersom de säkerhetsmarginaler som läggs till runt tumören kan minskas i storlek då tumörbestämningen blir säkrare. Då strålfältet minskar i storlek bestrålas självklart mindre omkringliggande frisk vävnad.

Att inkludera magnetkameraundersökningar i dosplaneringsprocessen innebär dock vissa problem. Bilderna kan vara rumsligt förvrängda, eller distorderade, på grund av magnet-

fältets egenskaper. Detta problem var särskilt uttalat förr, men moderna MR-kameror kan producera anatomiska bilder som inte är distorderade i någon större utsträckning (det finns dock fortfarande avsevärda problem med vissa funktionella bildtagningsmetoder).

Kamerorna levereras också i regel med programvara som kan korrigera för eventuell kvarvarande distorsion. Förutom problemet med distorsion återger MR-data ingen information om hur strålning absorberas i kroppen, då magnetkameran utnyttjar kroppens magnetiska egenskaper i stället för röntgenstrålning för att skapa en bild. Avsaknaden av sådan information medför att enbart MR-bilder inte kan användas för hela planeringsprocessen, eftersom tillräckligt noggranna dosberäkningar inte kan utföras.

För att ändå tillvarata magnetkamerans fördelar vid dosplanering utnyttjas ofta så kallad bildregistrering, vilket innebär att bilderna från de olika undersökningarna med hjälp av matematiska metoder matchas så att de ligger så exakt som möjligt över varandra. Då kan man använda magnetkamerabilder vid bestämning av tumörens position och skiktröntgenbilder för att beräkna stråldosen.

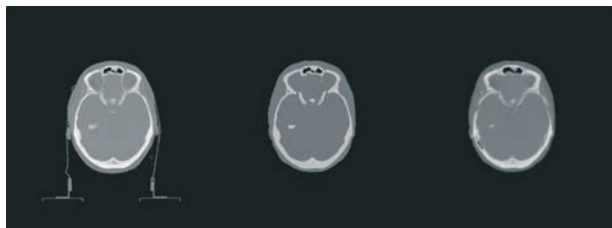
Sådana matchningar blir dock sällan perfekta och man riskerar därför att ersätta ett systematiskt fel, beroende på den dåliga mjukdelskontrasten i CT, med ett annat som härrör från bildregistreringen.

”I takt med att datorer och MR-kameror vidareutvecklats har nya metoder för att skapa s-CT-bilder framställts och testats.”

MR-BASERAD STRÅLBEHANDLING

För att undvika bildregistreringar, och därmed minimera risken för systematiska geometriska fel, pågår arbete runt om i världen med att utveckla metoder för att kunna utföra dosberäkningar enbart på MR-bilder. För att kunna göra detta måste man på något sätt relatera MR-bildernas gråskala till den som CT-bilder uppvisar, vilken är proportionell mot elektrondensiteten i det avbildade objektet.

CT-BILD JÄMFÖRT MED DENSITETSANSATT BILD OCH S-CT-BILD



Figur 1. Längst till vänster syns en traditionell CT-bild. I mitten en bild med ansatta elektrondensiteter för mjukvävnad och skelett och till höger visas en s-CT-bild skapad med statistiska metoder. Inga påtagliga skillnader av betydelse för dosberäkningar syns mellan de tre, även om s-CT-bilden är något oskarp jämfört med CT.

Det är denna information om elektrondensitet som medger noggranna dosberäkningar. En metod som tidigt undersöktes var att rita ut patientens externa kontur på en MR-bild och ansätta en elektrondensitet motsvarande mjukvävnad till all volym innanför denna kontur och därigenom skapa en sorts syntetisk CT (s-CT). Att ansätta en elektrondensitet innebär helt enkelt att man manuellt talar om för systemet vilket material som finns i ett område.

Med hjälp av dessa bilder kunde dosberäkningar utföras utan CT-bilder, och med relativt god noggrannhet. I studier påvisades skillnader av ungefär 2 procent mellan beräkningar som utförts på s-CT-bilder och beräkningar som utförts på riktiga CT-bilder. Detta är inte en särskilt betydande skillnad då det endast innebär en marginell ökning av den totala, sammanräknade osäkerheten för hela strålbehandlingsprocessen.

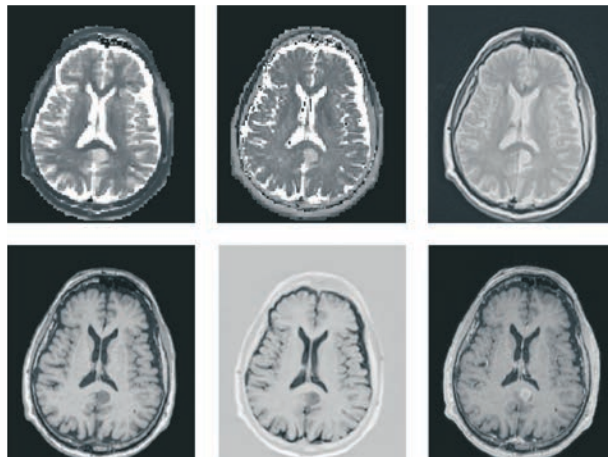
Problemet med denna metod är i stället att ingen intern anatomi, och då framförallt ingen skelettanatomi, finns i dessa s-CT-bilder. Skelettet används ofta för att positionera patienten vid behandling, genom att jämföra projektioner skapade från dosplaneringsbilderna med slätröntgenbilder som tas vid behandlingstillfället.

För att komma tillrätta med detta problem utfördes också ett flertal studier där även skelettet ritades ut och ansattes med en elektrondensitet motsvarande ben. Detta ledde till att skillnaden mellan dosberäkningar utförda på s-CT-bilder och vanliga CT-bilder minskade ytterligare, och dessutom möjliggjorde positionering av patienten med hjälp av röntgenbilder tagna vid behandlingstillfället. Denna metod har dock aldrig använts kliniskt i någon större utsträckning eftersom utlinjeringen av skelettet på MR-bilderna är väldigt tidskrävande.

I takt med att datorer och MR-kameror vidareutvecklats har nya metoder för att skapa s-CT-bilder framställts och testats. Genom att deformera ett så kallat "atlasdataset", där elektrondensitetsdata för en standardpatient finns representerat, så att det anatomiskt överensstämmer med MR-bilder för en ny patient kan CT-bildtagning helt undvikas. Deformerad atlasdata kan då användas för både dosplanering och patientpositionering.

Dosberäkningsmässigt visar sådana metoder god överensstämmelse med beräkningar utförda på traditionellt CT-underlag – dessutom kräver det ingen manuell arbetsinsats och

MR-BILDER MED OLIKA KONTRAST



Figur 2. I bilden visas några av de många olika kontraster som MR-kameran kan skapa av samma patient. Genom att utnyttja informationen från många olika kontraster samtidigt, kan läkaren med större noggrannhet avgöra vad som är tumör och inte.

"MR använder ingen joniserande strålning för att skapa bilder, och kan därför användas för att undersöka samma patient ett flertal gånger utan risk för biverkningar."

är därför bättre lämpat för rutinmässig användning i kliniken jämfört med manuell densitetsansättning. Problemet med denna metod är att den är känslig för patientanatomi som avviker alltför mycket från atlasdatasetet. Sådana avvikelser kan till exempel vara kraftig övervikt eller proteser.

En annan modern variant för att skapa s-CT-bilder är att direkt konvertera gråskalan i en MR-bild till en som liknar CT med hjälp av statistiska metoder. Detta har tidigare varit omöjligt på grund av att det inte gått att skilja på luft och ben, då dessa båda material inte har gett någon signal i MR-bilder. Under de senaste åren har dock speciella MR-sekvenser utvecklats som ger en svag signal från ben, vilken kan utnyttjas för att automatiskt skapa en s-CT som inte är känslig för avvikande anatomi.

Dosberäkningar på sådana bilder har även dessa visat goda resultat. Problemet som fortfarande kvarstår med denna metod är att den ännu inte fungerar tillfredställande på alla positioner i kroppen – studier har endast publicerats för huvudet.

ANDRA FÖRDELAR MED MR

Förutom att MR uppvisar bättre mjukdelskontrast än CT finns även andra egenskaper som är önskvärda vid strålbehandling av cancer. Eftersom kontrasten i MR-bilder kan ändras nästan i det oändliga, kan man få mycket information som kan hjälpa läkaren vid planering av behandling. Dessutom erbjuder MR möjligheter till så kallad funktionell bildtagning.

Funktionell bildtagning innebär, som namnet antyder, att man avbildar en vävnads funktion i stället för att avbilda dess utseende. Till exempel kan man titta på tumörens diffusions-egenskaper, blodvolym, blodflöde och så vidare. Genom att samla in sådan information och sammanställa den kan man identifiera biomarkörer som möjligen kan hjälpa till att utvärdera hur tumören svarar redan tidigt under behandlingen.

Detta område är just nu fokus för en hel del forskning. Till exempel kan sådan information utnyttjas för att byta behandlingsstrategi om tumören inte svarar tillfredställande på strålning. Dessutom använder MR ingen joniserande strålning för att skapa bilder, och kan därför användas för att undersöka samma patient ett flertal gånger utan risk för biverkningar.

JOAKIM JONSSON, SJUKHUSFYSIKER, CENTRUM FÖR MEDICINSK TEKNIK OCH STRÅLNINGSFYSIK,
NORRLANDS UNIVERSITETSSJUKHUS, UMEÅ, JOAKIM.JONSSON@VLL.SE



BEHANDLING AV VUXNA PATIENTER MED mCRC* MED VILDTYP RAS

- i kombination med kemoterapi och som monoterapi¹



*metastaserande kolorektalcancer

AMGEN® www.amgen.se

 **Vectibix**®
(panitumumab)

Vectibix® (panitumumab) R, EF, ATC-kod L01XC08 Indikation: Vectibix® är indicerat som behandling av vuxna patienter med metastaserande kolorektalcancer (mCRC) med vildtyp RAS: • i första linjens behandling i kombination med FOLFOX • i andra linjens behandling i kombination med FOLFIRI för patienter som har fått fluoropyrimidinbaserad kemoterapi (exklusive irinotekan) som första linjens behandling • som monoterapi efter behandlingssvikt med kemoterapiregimer innehållande fluoropyrimidin, oxaliplatin och irinotekan. **Kontraindikation:** Kombinationen av Vectibix® och kemoterapi som innehåller oxaliplatin är kontraindicerat för • patienter med mCRC med mutant RAS eller för vilka RAS-status inte är känt • patienter med interstitiell pneumoni eller lungfibros. Koncentrat till infusionsvätska, lösning 20mg/ml. Injektionsflaska. Datum för översyn av produktresumén: 07/2013. För fullständig information vid förskrivning, produktresumé och aktuella priser, se www.fass.se. ▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. PMO-SWE-AMG-223-2013- November-P

1) Vectibix® produktresumé, Amgen 07/2013 www.fass.se

Sedan lång tid tillbaka är det känt att det finns ett statistisk samband mellan symtom som tyder på exokrin pankreascancer och debut av diabetes. Däremot är det svårare att fastställa vad som är orsak och vad som är verkan. I denna hönan-eller-ägget-diskussion finns nya fakta som är värda att belysa. Dessutom har frågan uppkommit huruvida det senaste tillskottet av diabetesmediciner kan leda till eller förvärra pankreascancer. Här uppdaterar överläkare **Åke Andrén-Sandberg**, Gastrocentrum kirurgi, Karolinska universitetssjukhuset, Solna forskningsläget.

Pankreas är ett organ med en underlig embryogenes och en osannolik blandning av funktioner. Först anläggs två pankreasanlag, ett ventralt och ett dorsalt, där det ventrala skall vandra 180 grader runt duodenum för att sedan på duodenums vänstra sida smälta ihop med det dorsala anlaget (som under tiden blivit ett medialt anlag eftersom tolvfingertarmen lägger sig ned mot retroperitoneum åt höger).

Det ventrala anlagets utförgång smälter ihop med det dorsala anlagets gång och tillsammans bildar de pankreas huvudutförgång (Wirsüngi) medan en rest av det dorsala (mediala) anlagets utförgång blir en separat gång (Santorini). Det är uppenbart att det då är upplagt för anläggningsrubbningar som pankreas annulare, pankreas divisum och mängder av gängenomalier.

Det räcker emellertid inte med denna komplicerade anläggning av organet. Dessutom skall de endokrina cellöarna (mellan 1 och 2 miljoner) placeras in mellan de acinära och duktala cellerna, vilka förses med ett eget litet portaliskt blodflödessystem. Denna konstruktion gör det rimligt att de endokrina och exokrina delarna av pankreas influerar varandra – och med tiden har man kunnat påvisa ett intrikat samspel, vilket kan sägas vara både på gott och ont.

DIABETES OCH PANKREASCANCER

Sedan lång tid är det känt att det finns ett statistiskt samband mellan diabetes mellitus och pankreascancer som ger en minst dubblad risk för pankreascancer hos diabetikerna, ett samband som gäller hela populationen. Delar man upp patienterna med avseende på hur länge de haft diabetes finner man att det är ett tydligt samband mellan debut av diabetes i åldrarna 50–70 år och pankreascancer; cancer påvisas ofta några månader eller ett halvår efter diabetesdebuten.

Sambandet är mycket starkt, men frekvenserna 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 (cirka 950 nyinsjuknade per år i Sverige).

I den medicinska litteraturen har man under de 50 senaste åren försökt

finna de kausala orsaksförhållandena mellan diabetes och pankreascancer utan att säkerställa vad som är hönan och vad som är ägget.

Man vet emellertid att:

1. Acini som ligger nära de Langerhanska öarna är mycket större och enzymrika 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 insulin 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 beta-cellerna, även i humanstudier är det extremt ovanligt att diabetiker med typ 1 drabbas av pankreascancer.

”Det är klarlagt att pankreascancer kan utlösa diabetes, och att behandlingen av denna kan påverka cancers utvecklingsgrad och -hastighet.”

DIABETES och **PANKREAS-**
CANCER, vad är hönan, vad
är ägget?



”Det finns mycket som tyder på att metformin faktiskt skyddar mot exokrin pankreascancer, medan man skall vara vaksam avseende de nya inkretinbase-rade läkemedlen.”

Hos icke rökare (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 pankreascancer. Hos amerikanska sjuksköterskor vet man att stillasittande överviktiga individer – vilka med all sannolikhet har höga insulinhalter runt sina cellöar – har en kraftigt ökad risk för pankreascancer. Man har också klart visat att finska rökare 50–69 år har en kraftigt ökad risk för pankreascancer, och att denna ökar ytterligare vid diabetes.

2. Vid pankreascancerdebut har minst 80 procent av patienterna en glukosomsättning som är störd, mätt som glukosbelastning. Om man radikalopererar pankreascancer händer det att tidigare insulinbehandlad diabetes helt reverseras, vilket innebär att patienten klarar sig helt utan diabetesmediciner. Detta skulle kunna tala för att cancer i sig utsöndrar någon substans som är diabetogen – men trots omfattande forskning har man inte kunnat säkerställa vilken kemisk förening detta skulle vara.

3. En tredje möjlighet – kanske den troligaste – är att det finns en faktor som inducerar både pankreascancer och diabetes eftersom vi vet att pankreascancer tar 10–15 år att utveckla från första mutation till spridd, dödlig cancer och att också diabetes typ 2 har en lång presymtomatisk patogenes.

I dag är det inte säkerställt vilken av hypoteserna som skall lämnas företräde, och – vilket gör det mer komplicerat – det finns indicier som talar för att åtminstone punkt 1 och punkt 2 ovan kan gälla samtidigt, och det är teoretiskt möjligt att alla tre punkterna kan samverka. Klarlagt är att pankreascancer kan utlösa diabetes, och att behandling-

en av denna kan påverka cancers utvecklingsgrad och -hastighet. Det är också tydligt att diabetes påverkar många av riskfaktorerna för att utveckla pankreascancer, respektive att föra över förstadier (PanIN) från ett lägre till ett högre stadium, med större risk för pankreascancer.

METFORMIN OCH PANKREASCANCER

Metformin är ett biguanidderivat som har använts för behandling av typ 2-diabetes i mer än 50 år. Dess primära anti-diabetesverkan är sannolikt att hämma produktionen av glukos från levern. Dessutom tycks metforminet öka den perifera känsligheten för insulin. Av intresse i cancersammanhang är att metforminet aktiverar leverkinaset B1-adenyl-monofosfat (LKB1)-proteinaktiverat kinas (AMPK), vilket inte bara minskar produktionen av glukos från levern och minskar behovet av insulinmedierad glukostransport, utan också minskar de signalsubstanter som reglerar cellproliferationen.

Redan 2005 rapporterades om metformin-användningen hos diabetiker som behandlades för cancer vid ett skotskt sjukhus 1993–2001 och patienterna jämfördes med en kohort diabetiker utan cancer. Man fann då att användning av metformin var associerat med en signifikant minskad risk (relativ risk 0,77) för cancer överhuvudtaget och att risken minskade proportionellt med den tid metformin använts. I en annan studie av nästan 5 000 diabetiker som använde metformin och 4 000 som använde insulin eller sulfunylurea var risken minskad för metformin-användarna (relativ risk 0,63), men med tendens för ökad risk (över 1,0) för de övriga.

Det finns i dag tre större retrospektiva kohortstudier av diabetespatienter och tre stora fallkontrollstudier av patienter med pankreascancer där det i alla

finns en signifikant minskad risk hos patienter som tagit metformin att få pankreascancer. Den relativa risken ligger någonstans mellan 0,15 och 0,73 med en vägd genomsnittlig risk på 0,54 (95% CI 0,35–0,83) i en metaanalys av studierna. Därutöver finns det två studier av patienter med redan påvisad pankreascancer och diabetes som visar att de som fick metformin levde längre.

I djurförsök (hamster som givits kost med högt fetthinnehåll eller carcinogena kemikalier) har man kunnat visa att inducerade förstadier till pankreascancer (gångproliferationer och öcellshyperplasi) minskade och att cancerutvecklingen totalt hämmades av metformin. Man har förklarat metforminets effekt med en hämning av betacellernas gradvisa ersättning (turn over), minskade kommunikation mellan insulinreceptor och G-proteinberoende receptorer (cross talk) tillsammans med en antiinflammatorisk verkan via minskande NF- κ B och STAT3-fosforylering. Dessutom har metformin visats reglera uttrycket av vissa mikro-RNA på ett i huvudsak anticancerogent sätt och minska uttrycket av cancerstamcellspecifika gener i pankreascancer.

De grundläggande mekanismerna för metforminets verkan tycks vara två: minskad mängd cirkulerande insulin och insulinliknande tillväxtfaktorer i blodet samt hämning av mitokondriell oxidativ fosforylering, vilket leder till energistress, AMPK-aktivering och hämning av mTOR. Det har också visats att metformin akut ökar plasmanivåerna av glukagonlik peptid-1 (GLP-1) hos möss. Därutöver ökar metformin uttrycket av gener som kodar för receptorer för GLP-1 och glukosberoende insulinotrop polypeptid (GIP) på öceller hos möss, vilket ökar effekterna av GIP och GLP-1 på insulininsöndringen från betacellerna¹.

Det finns således betydande indicier för att metformin minskar risken för utveckling av cancer, i synnerhet pankreascancer, men samtliga här rapporterade studier har svagheter av betydelse varför man önskar att de randomiserade studier som pågår snart skall ge säkrare resultat.

INKRETINBASERADE ANTIDIABETIKA

GLP-1 och GIP är intestinala peptidhormoner, de så kallade inkretinhormoner-

na. Båda insöndras till blodbanan som svar på oralt intag av näringsämnen, varvid fett och enkla kolhydrater är de starkaste stimulatorerna. Inkretinhormonerna svarar för upp till 70 procent av insulinsekretionen vid intag av socker. GLP-1 utsöndras från tarmens endokrina L-celler, vilka huvudsakligen finns i den distala delen av tunntarmen, medan GIP frisätts från endokrina K-celler, som i första hand finns i duodenum och proximala jejunum.

Redan 1980 visade Ebert och Creutzfeldt att substitution med pankreasenzymer kunde öka måltidssvaret av GIP hos patienter med kronisk pankreatit och kronisk exokrin pankreasinsufficiens, vilket indikerar en samverkan mellan digestion och absorption av näringsämnen och sekretion av GIP. Detta kan förklara åtminstone en del av utvecklingen av diabetes vid kronisk pankreatit².

GLP-1-medierade effekter har rapporterats öka hastigheten av betacellsproliferation och hämma apoptos. Långtidsbehandling av både normala och diabetiska gnagare med GLP-1R-agonister stimulerade betacellsproliferation och neogenes och förlängde hastigheten av betacellens apoptos, vilket sammanlagt ger en expansion av betacellsmassan. Det tycks som om GLP-1:s trofiska effekter förutsätter att signalvägen Gs-alfa/PI-3K/PKB är intakt för att stimulera betacellernas proliferaion och överlevnad. GLP-1R-aktivering reducerar betacellens apoptos i både gnagar- och humana öceller, liksom i betacellinjier efter att de utsatts för proapoptotiska substanser.

Samma typ av aktivering gör också att betacellsmassan vid både typ 1- och typ 2-diabetes på möss bibehålles, vilket talar för ett skydd mot "diabetiska" cytokiner, glukostoxicitet och lipotoxicitet. Dessutom kan man visa att GLP-1R-agonister skyddar betacellerna från proinflammatorisk cytokininducerad apoptos genom vägar som är klarlagda (hämmning av c-Jun NH2-terminalkinas). Om således GLP-1R-agonister används kontinuerligt kan ökad (okontrollerad) betacellsproliferation bli ett problem. Det finns dock indikationer att GLP-1

har ett eget feedbacksystem som skall förhindra detta.

Det har diskuterats huruvida den nya inkretinbaserade diabetesmedicinerna skulle ge en ökad risk för tillväxt av både exokrina och endokrina pankreas och därigenom ge en ökad risk för pankreascancer. Ett problem är emellertid att flera av medicinerna verkar olika på olika substrat, och att den sammanlagda vetenskapliga bilden därför blir splittad. I princip finns det emellertid två olika klasser av inkretinbaserade diabetesmediciner.

En typ är då GLP-1-mimetika som avses interagera med GLP-1-receptorer i farmakologiska koncentrationer (till exempel exenatid och liraglutid). En andra typ hindrar nedbrytningen av endogent GLP-1 genom att blockera ett nedbrytande enzym, dipeptidylpeptidas-4 (DPP4) (till exempel sitagliptin, saxagliptin och linagliptin). De flesta, men inte alla, prekliniska försök med dessa substanser ger en ökning av pankreas-cellmassan. På människa har man också visat att GLP-1-receptor uttrycks på pankreascancers förstadier PanIN (pancreatic intraepithelial neoplasia).

En lätt reproducerbar effekt av alla inkretinläkemedel är deras effekt på öcellernas alfaceller – de som utsöndrar glukagon. Alfacellerna kan visas bli hyperplastiska, ge mikroadenom och till och med bilda neuroendokrina tumörer i pankreas och insöndra glukagon.

Engelsmannen Peter Butler, som forskar kring inkretinhormonerna i Los Angeles, har redovisat en ökad frekvens av denna typ av tumörer samt en ökad

risk för akut pankreatit och blev då stämd inför amerikansk domstol av flera läkemedelsfirmor med motiveringen att detta skadade försäljningen och att de redovisade resultaten inte var adekvata ur humansynpunkt. Förhandlingar pågår.

SAMMANFATTNING

Efter många års forskning kring dels endokrina och exokrina interaktioner i pankreas, dels den statistiska korrelationen mellan diabetes och pankreascancer, har nu studierna kommit in i ett nytt skede genom att förståelsen ökar för de nya antidiabetikamedicinernas verkningssmekanismer.

Det finns mycket som tyder på att metformin faktiskt skyddar mot exokrin pankreascancer, medan man skall vara vaksam avseende de nya inkretinbaserade läkemedlen eftersom de i djurförsök ger en ökad risk för exokrin pankreascancer – där man rimligt kan förklara de molekylärbiologiska skeendena – och farhågor har rests om att de kan vara skadliga också för människa (en liten riskökning visserligen, men med ett stort antal användare kan även denna lilla riskökning vara relevant).

REFERENSER

1. Cui YF, Andersen DK. Pancreatogenic diabetes: special considerations for management. *Pancreatology* 2011; 11: 279–294
2. Knop FK, Vilsbøll T, Larsen S, Højberg PV, Völund A, Madsbad S, Holst JJ, Krarup T. Increased postprandial responses of GLP-1 and GIP in patients with chronic pancreatitis and steatorrhea following pancreatic enzyme substitution. *Am J Physiol Endocrinol Metabol* 2007; 292: E324–30



ÅKE ANDRÉN-SANDBERG, ÖVERLÄKARE, GASTROCENTRUM KIRURGI, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, SOLNA
AKE.ANDREN-SANDBERG@KAROLINSKA.SE



Vid Sahlgrenska universitetssjukhuset och Sahlgrenska Akademien pågår utveckling av en ny analysplattform där patientens egen tumör är den biomarkör som avgör val av framtida behandling. För att uppnå detta arbetar forskargruppen med att skapa en cancermodell utanför patienten för att sedan kunna erbjuda patienten en unik kombinationsbehandling. Plattformen fungerar bäst för melanom eftersom den sjukdomen anses som relativt klonal och dessutom växer bra i möss. Här presenterar docent **Jonas Nilsson**, forskningsledare vid Sahlgrenska Cancer Center och docent **Lars Ny**, överläkare vid Onkologikliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset, gruppens forskning.



MALIGNT MELANOM

NYA VÄGAR FÖR

INDIVIDUALISERAD

Individanpassad behandling av tumörsjukdomar har sedan länge diskuterats inom onkologin. I den kliniska vardagen används i dag i en del fall enstaka tumör genetiska markörer för att välja lämplig terapi i såväl tilläggsbe-

handlingar som vid generaliserad sjukdom. Framträdande exempel på detta är användningen av trastuzumab vid HER2-positiv bröstcancer eller imatinib vid BCR-ABL-driven kronisk myeloisk leukemi.

Ett än mer förfinat sätt att studera tumörkänslighet är att analysera multipla biomarkörer i tumören och koppla uttrycket av dessa till effekt av olika cancerläkemedel. Denna typ av studier genomfördes på 1990-talet för olika typer



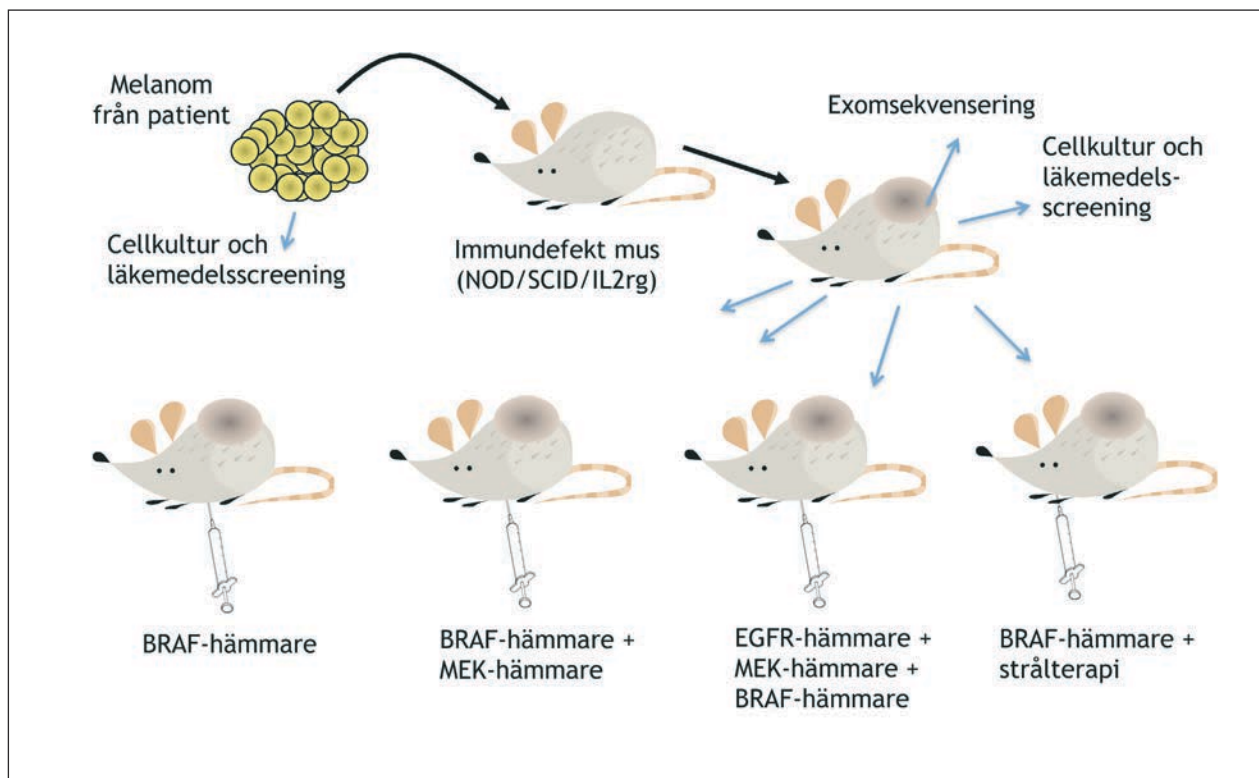
BEHANDLING

av cellgifter och vid olika typer av tumörsjukdomar. Betydelsen av de observationer som gjordes i dessa experimentella modeller på cellkultur och i djur blev dock begränsade då effekten hos människa ofta var annorlunda.

Sedan dessa studier genomfördes har emellertid många nya tekniker introducerats i den moderna cancerforskningen, parallellt med att många nya typer av målriktade läkemedel utvecklats. Detta har gjort att många av de signaturer i

Nyckelpersoner i forskargruppen Sahlgrenska Translational Melanoma Group. Bakre raden: Lars Ny (onkolog), Jonas Nilsson (tumörbiolog och forskningsledare) och Roger Olofsson (kirurg). Främre raden: Ulrika Stierner (onkolog) och Berglind Einarsdottir (doktorand).

PLATTFORM FÖR INDIVIDUALISERAD BEHANDLING



Figur 2. Schematisk bild som visar hur plattformen används för att ta fram bästa möjliga behandling eller för att utvärdera vilken klinisk prövning som passar bäst för den patienten.

form av markörmönster som framtagits för prognos och behandling i stort sett blivit inaktuella, vilket kräver ny forskning.

RESISTENSPROBLEMATIK

Melanom är i dag den sjätte vanligaste cancerformen i Sverige med cirka 2 800 nya fall årligen. Ungefär 500 människor dör varje år på grund av maligt melanom, ca 40% av dessa är över 75 år.

Maligt melanom är en cancerform som uppstår från kroppens melaninproducerande celler, melanocyter. Tumörer uppstår vanligen i huden men kan också uppträda i slemhinnor och i ögat. Melanom är en tumörform som oftast kan botas genom kirurgi. I vissa fall är detta inte möjligt vilket resulterar i en sjukdom med en påtagligt sämre prognos, där patienter som sedermera får fjärrmetastaserad sjukdom (stadium IV) endast har en femårsöverlevnad på cirka 10–15 procent.

Flera olika typer av genetiska mutationer hos hudmelanom har relativt nyligen identifierats. Mutationer i genen

”Projektet syftar till att utveckla en metod där patientens egen tumör är den biomarkör som avgör val av framtida behandling.”

BRAF som kodar för ett proteinkinas, finns i melanomcellerna hos cirka 50 procent av alla patienter och har visat sig särskilt viktig i sjukdomsutvecklingen. Två nya läkemedel, vemurafenib och dabrafenib mot maligt melanom finns i dag registrerade i Sverige som direkt hämmar *BRAF*-kinaset och därmed cancertillväxten.

Introduktionen av dessa läkemedel har utgjort ett paradigmskifte i behandlingen av avancerat melanom. Kliniska studier med *BRAF*-hämmare har visat effekter på både progressionsfri överlevnad och total överlevnad.

Men det finns problem. En tydlig problematik med användning av *BRAF*-hämmare är resistensutveckling hos tu-

mören, det vill säga att en behandling som initialt varit mycket framgångsrik slutar fungera. Denna resistens kan komma relativt snabbt men kan också ta flera år innan den utvecklas.

Med en förhoppning om att minska denna risk med tumörresistens pågår i dag kliniska studier med kombinationer av *BRAF*-hämmare tillsammans med en annan typ av läkemedel, *MEK*-hämmare, som också påverkar tumörens tillväxtförmåga.

Parallellt med introduktionen av dessa målriktade läkemedel har även immunterapi fått en ökad betydelse vid behandlingen av maligt melanom genom införandet av läkemedlet ipilimumab. Detta läkemedel har en helt annan verk-



I plattformen används en speciell immundefekt musstam som möjliggör tillväxt av mänskliga tumörer. Här syns doktoranden Berglind Einarsdottir tillsammans med Jonas Nilsson i det för ändamålet nyinredda sterillabbet.

ningsmekanism och påverkar en del av kroppens egna vita blodkroppar så att de kan angripa tumörcellerna. Flera andra typer av läkemedel som också påverkar immunsystemet är under utveckling.

PATIENTENS TUMÖRKARAKTÄRISTIKA

I Västra sjukvårdsregionen är frekvensen av malignt melanom högst i landet med en befolkning motsvarande cirka 20 procent av landets totala, men med cirka 25 procent av alla melanom. I Göteborg pågår sedan knappt två år tillbaka ett forskningsprojekt på malignt melanom med syfte att identifiera den mest lämpliga behandlingen av patienter med generaliserad sjukdom baserat på patientens egna tumörkaraktäristika. Målsättningen med projektet är att skapa en ny typ av analysplattform där observationer från experimentell miljö av patientens egen tumör kan användas i valet av patientens egna framtida behandling.

Projektets övergripande hypotes är att behandling av malignt melanom inte kräver ett läkemedel, utan en kombination av olika läkemedel med olika typer

av verkningsmekanismer för att uppnå mer långvariga effekter. Dessa läkemedelskombinationer kan på individnivå vara mycket olika och att studera dem i kliniska studier på sedvanligt sätt, med begränsade uppgifter om tumörkaraktäristika, torde vara närmast omöjligt.

I stället syftar projektet till att utveckla en metod där patientens egen tumör är den biomarkör som avgör val av framtida behandling. För att uppnå detta arbetar forskargruppen med att skapa en cancermodell utanför patienten och att utnyttja denna för att erbjuda patienten en unik kombinationsbehandling, företrädesvis i en framtida situation med en ny typ av klinisk prövningsmetodik än dagens för att kunna studera såväl effekt som tolerabilitet och biverkningar.

I korthet ingår följande moment i analysplattformen (figur 1):

- Insamling av tumörmaterial från metastaser hos patienter med stadium III- och IV-sjukdom det vill säga med lymfkörtelspridning alternativt generaliserad sjukdom.

- Tumörmaterial dissekeras och används för DNA-analys, cellkultur och för implantation i möss.

- När tumör utvecklats hos en mus (patient-derived xenograft; PDX) används dess tumörmaterial för implantation i ytterligare möss.

- Parallell analys i cellkultur av effekter från läkemedelsbibliotek (mer än 300 olika typer av läkemedel i utveckling eller som redan används vid cancersjukdom).

- Test av en eller flera läkemedelskombination(er) med bäst respons i cellkultur eller på grund av att viss genmutation sker i PDX-mössen.

- Resultatstöd inför val av terapi till patient.

INDIVIDBASERAD ANALYS

Denna nya modellplattform erbjuder nya möjligheter genom en specifikt individbaserad analys.

... malignt melanom



För att identifiera nya läkemedelsmål och för att validera nya läkemedel krävs grundforskning. Arbetet med att ta fram nya genetiska musmodeller för melanom utförs bland annat av forskaren Lisa Nilsson.

Dagens behandlingar och patienters deltagande i kliniska studier är i många fall mycket förenklad och grundar sig på erfarenheter och analyser på gruppnivå av enskilda biomarkörer med ibland relativt stora variationer. I slutändan betyder detta att mycket stora variationer i behandlingsrespons kan bli fallet. Med andra ord, enskilda observationer med goda behandlingsresultat på individnivå försvinner i den övergripande analysen.

Med dagens utveckling med immunterapi erbjuder plattformen också nya unika möjligheter att studera dessa typer av läkemedel i relation till målriktad terapi. Detsamma kan gälla relationen mellan radioterapi och målriktade läkemedel.

Sedan etiskt godkännande för projektet inhämtades april 2012 har tumörmaterial från 30 patienter inkluderats med såväl stadium III- och stadium IV-sjukdom.

FORSKARGRUPPEN SATMEG (SAHLGRENSKA TRANSLATIONAL MELANOMA GROUP)

Projektet genomförs i samarbete mellan läkarna Roger Olofsson och Jan Mattsson, Kirurgkliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Lars Ny och Ulrika Stierner, Onkologkliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset och forskaren Jonas Nilssons grupp på Sahlgrenska Cancer Center vid Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet.

Framöver är projektets målsättning att fokusera på tumöranalys från patienter med stadium III sjukdom. Det tar nämligen cirka 4–6 mån att gå igenom alla steg i plattformen.

Tanken är att om en patient med stadium III-sjukdom senare utvecklar stadium IV-sjukdom skall vi ha tagit fram evidens för vilken klinisk prövning eller

behandling som passar bäst för den patienten. Plattformen fungerar troligtvis bäst för just melanom eftersom sjukdomen anses som relativt klonal och dessutom växer bra i möss.

I detta läge har inga kliniska studier på patienter initierats baserat på observationer i den nya plattformen. Emellertid har tillfälliga omständigheter givit exempel på metodologins möjligheter genom att patienter deltagit i kliniska prövningar samtidigt som analys av deras tumörmaterial skett i den nya plattformen. Dessa resultat har visat förvånansvärt god samstämmighet mellan klinisk effekt och resultat från musmodellen (PDX).

SAMMANFATTNING

Sammanfattningsvis har den nya analysplattformen för melanom redan i dag visat på nya möjligheter som ett diagnostiskt verktyg för validering av nya cancerläkemedel och kombinationer av nya och gamla läkemedel. Huruvida modellen framöver även kommer att fungera som ett lämpligt selektionsverktyg för val av en individualiserad läkemedelste-

rapi återstår att undersöka. En spin-off-effekt av projektet är också utvecklingen av hur regionens multidisciplinära melanomkonferens i dag engageras i forskningsfrågeställningar inom melanom som en konkret illustration av hur värdefull interaktionen mellan forskning och klinik kan vara om den sker i lämpligt forum.

JONAS NILSSON, DOCENT, SAHLGRENSKA CANCER CENTER, GÖTEBORGS UNIVERSITET

LARS NY, DOCENT, ÖVERLÄKARE, SAHLGRENSKA AKADEMIN, GÖTEBORGS UNIVERSITET OCH SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, GÖTEBORG

FOTO: LENNART WIMAN, KIRURGIKLINIKEN SAHLGRENSKA



Bröstcentrum för jämlik vård



och bättre forskning

Framtiden för bröstcancervården i region Stockholm-Gotland är tre Bröstcentrum med fokus på patienten i alla led. Detta efter att politikerna i landstinget i Stockholm och Region Gotland i juni i år beslutat om en ny vårdkarta för den framtida cancervården i Stockholm. Syftet är att förbättra kvaliteten i vården. Dessutom ingår en riktad satsning på att utveckla den kliniska forskningen i alla led av patientens väg genom vården. Regionalt Cancercentrum Stockholm-Gotland ska leda arbetet med att etablera bröstcentrumen.

Bröstcancervården i Sverige håller i dag en hög och jämn kvalitet. Den relativa femårsöverlevnaden är nära 90 procent, vilket är mycket bra även ur ett internationellt perspektiv. Bröstcancervården i Stockholm kännetecknas av ett väl utvecklat multiprofessionellt samarbete, hög kompetens och engagerade patientföreträdare.

Trots alla framgångar finns det utrymme för förbättringar. Kvinnors väg in i vården kan skilja sig åt och vårdprocessen kan uppfattas som fragmenterad. Exempelvis kan en kvinna göra sin mammografi i Tumba, få sin diagnos på Capio Sankt Göran, opereras på Karolinska universitetssjukhuset i Solna och få sin onkologiska behandling på Södersjukhuset. En sådan ordning kan sägas vara ett uttryck för bristande patientfokus samtidigt som patienterna kan uppleva övergångarna mellan olika vårdgivare som otrygga.

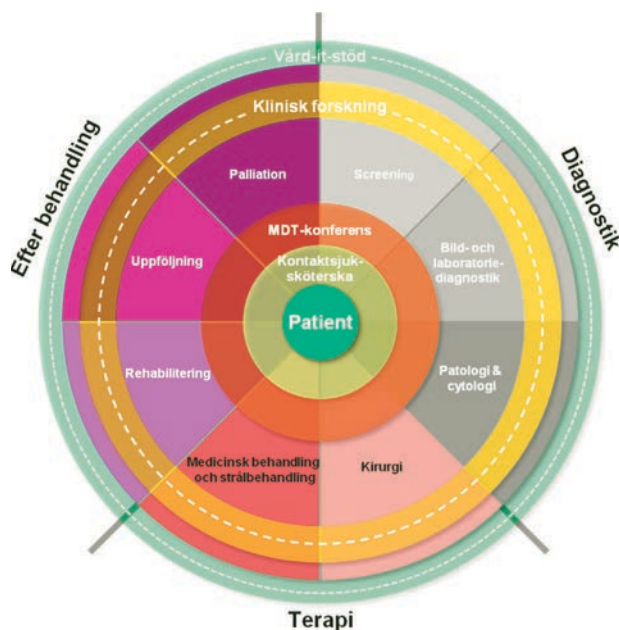
Det saknas även kontaktsjuksköterskor i delar av vården. Kontinuitet och tillgänglighet liksom väntetiderna i många delar av bröstcancervården behöver förbättras. Det finns ojämlikhet och olikheter i dagens bröstcancervård. Därtill finns en hotande kompetensbrist, framförallt inom bröststradiologi och patologi. Den kliniska forskningen inom bröstcancer behöver också stärkas, inte minst ur patientens perspektiv då endast cirka sju procent av patienterna deltar i kliniska studier.

BRÖSTCANCER I CANCERPLAN

Mot denna bakgrund har en del av den cancerplan som tagits fram av Regionalt Cancercentrum Stockholm-Gotland, i nära samarbete med företrädare för cancervårdens alla delar, kommit att ägnas åt bröstcancer. Cancerplanen, som antagits av politikerna i Stockholms läns landsting och i Region Gotland, utgår från att vården ska formas utifrån patientens perspektiv (figur 1).

För bröstcancervården betyder det att den ska bedrivas utifrån tre Bröstcentrum, som ska etableras vid Södersjukhuset,

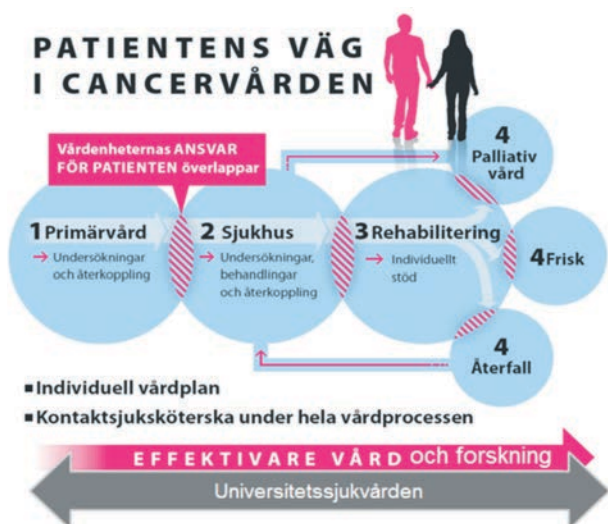
SAMMANHÅLLEN VÅRD I NYA BRÖSTCENTRUM



Figur 1. Målet för framtidens Bröstcentrum kan illustreras i denna bild. Patienten ska uppleva att alla de nödvändiga funktionerna, kompetenserna och specialisterna ska finnas samlade runt henne. Kvinnans väg genom vården ska hållas ihop genom multidisciplinär samverkan, kontaktsjuksköterska och ett utvecklat it-stöd. Dessutom ska tillgång till klinisk forskning finnas kring patienten oavsett var hon befinner sig i vårdprocessen.

Källa: Regionalt Cancercentrum Stockholm-Gotland

Karolinska universitetssjukhuset i Solna och vid Capio Sankt Göran. Dessa bröstcentrum planeras vara i drift i slutet av 2015. Regionalt Cancercentrum Stockholm-Gotland ska leda arbetet med att etablera bröstcentrumen.



Figur 2. Målet för verksamheten i ett bröstcentrum är att skapa en enhetlig process som innebär att alla delar av patientens väg genom vården ska hänga ihop och vara trygg och säker, både genom att ansvaret är samlat och genom att alla kvinnor har en vårdplan och en kontaktsjuksköterska som stöd. Samtidigt ska den kliniska forskningen finnas närvarande i alla delar, oberoende av var man befinner sig, och alla kvinnor ska ha möjlighet att vara del av den.

Källa: Regionalt Cancercentrum Stockholm-Gotland

Utmärkande för varje Bröstcentrum är att man där har ett samlat ansvar för alla delar av patientens väg genom vården. Det ska gälla alla delar av processen, från screening och klinisk diagnostik, genom kirurgisk och onkologisk behandling till rehabilitering och uppföljning. Även om en kvinna drabbas av återfall är hon en del av bröstcentrumets ansvar och uppdrag.

Oberoende av vem kvinnan är eller var hon bor i regionen ska vården vara trygg, säker, likvärdig och av samma höga kvalitet. Viktiga funktioner för att skapa detta är en utveckling av kontaktsjuksköterskans arbetsuppgifter och fortsatt fokus på utveckling av multidisciplinär bedömning för beslut om behandling som ska ingå i de individuella vårdplaner, som varje patient ska ha tillgång till (figur 2).

DEN KLINISKA FORSKNINGEN

Sverige har mycket goda förutsättningar för att bedriva klinisk forskning. Faktorer som ett skattefinansierat sjukvårdssystem, sjukvård av hög internationell standard, tillgång till journaluppgifter och kvalitetsregister, undersökningsresultat och vävnadsprover, möjlighet till uppföljning via nationella register, grundforskning av världsklass och en allmänhet som är positivt inställd till forskning skapar förutsättningar för en medicinsk forskning av hög internationell standard.

I Stockholmsregionen finns också möjligheten till interaktion med grundforskare vid Karolinska institutet och andra universitet och högskolor. Tyvärr utnyttjas inte dessa förutsättningar till fullo. Resurserna för forskning, som registerdata, blod och tumörvävnad, är fragmenterade, svåröverskåd-

liga och svårtillgängliga för de flesta forskare. Det är oklart vilka material som finns att tillgå, hur de är strukturerade och vad som krävs för att få tillgång till dem. Det finns exempelvis ingen heltäckande och strukturerad insamling av blod och tumörvävnad för nydiagnostiserade bröstcancerpatienter.

Dagens vårdorganisation försvårar dessutom god forskning eftersom bröstcancer vården är spridd på många vårdgivare och lokaler. År 2010 granskades och utvärderades forskningen vid Karolinska institutet externt (ERA) och företrädare för mer än 500 forskargrupper intervjuades. I rapporten underströks att många forskargrupper höll hög internationell klass men att infrastrukturen för forskning behövde förbättras. Det betonades att forskningen behövde en närmare koppling till den kliniska verksamheten och att en satsning på translationell forskning var nödvändig. Det saknas en sjukvårdsorganisation som kan erbjuda en infrastruktur som möjliggör högkvalitativ forskning. Framtidens kliniska forskning kräver därför en tydligare koppling till vårdprocessen och även här främjar en enhetlig process – via bröstcentrum – kopplingen till och utvecklingen av den kliniska forskningen.

Det innebär att den kliniska forskningen blir en integrerad del av vårdprocessen och en naturlig del i multidisciplinär samverkan, även utanför universitetssjukhusen, vilket också är innehållet i begreppet universitetssjukvård som myntas i cancerplanen.

Vidare är bröstcancer en av fyra diagnoser i samverkansprojektet 4D (övriga är diabetes, hjärtsvikt och artrit, samtliga folksjukdomar) mellan landstinget i Stockholm och Karolinska institutet, med målet att utveckla en struktur för intensifierad forskning som når ut till alla kvinnor i alla delar av bröstcancer vården. I projektet ingår också att utveckla en modell för hur forskningsresultat snabbare ska nå ut och börja tillämpas i vården, det kan gälla både nya behandlingar och nya arbetssätt. I den beskrivning av den framtida bröstcancer vården som finns i cancerplanen formuleras ingående vad som kan göras för att stärka den kliniska forskningen.

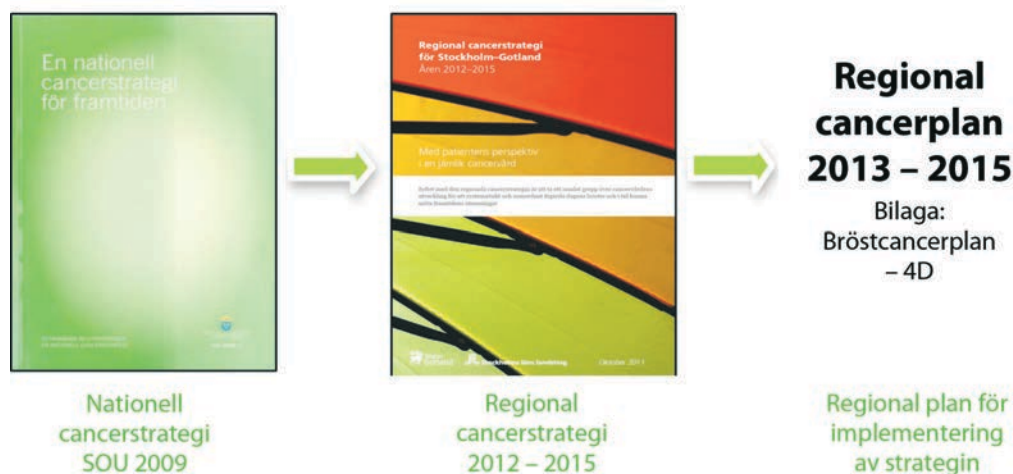
”Utmärkande för varje Bröstcentrum är att man där har ett samlat ansvar för alla delar av patientens väg genom vården.”

FORSKNING OCH UTVECKLING

Med målet att utveckla bröstcancer vården och förbättra överlevnaden måste forskning och utveckling ske på flera områden, satsningar behövs på forskning kring primär prevention, tidig upptäckt och utveckling av individualiserade behandlingsmetoder. Likaså bör en satsning göras på forskning kring omvårdnad, psykosocialt omhändertagande och rehabilitering.

Cancerplanen lyfter fram tre huvudområden som behöver utvecklas för att nå dessa mål:

REGIONALT CANCERCENTRUM STOCKHOLM-GOTLAND



Allt fler cancerpatienter botas eller lever länge med en diagnos, något som ställer nya krav på vården. Statistiskt beräknas var tredje person i Sverige få cancer under sin livstid. Det gör att cancer räknas som en folksjukdom.

Med stöd av den nationella cancerstrategin 2009, som beslutats av riksdagen, har sex regionala cancercentrum startats i Sverige med syftet att utveckla cancervården i hela landet. Den nationella cancerstrategins lyfter fram fem övergripande mål som Regionala cancercentrum ska verka för och utgå från:

- Minska risken att insjukna och dö i cancer.
- Förbättra omhändertagandet av patienter med cancer.
- Förlänga överlevnad och förbättra livskvaliteten efter diagnos.
- Minska regionala skillnader i överlevnad.
- Minska skillnader mellan befolkningsgrupper i insjuknande och överlevnad.

Regionalt Cancercentrum Stockholm-Gotland har varit i full aktivitet sedan början av 2012.

Baserat på den regionala cancerstrategin som antogs för Stockholm-Gotland 2011 har RCC Stockholm-Gotland tagit fram en cancerplan, inklusive en plan för bröstcancervården, som fastställdes av landstingsfullmäktige i juni i år. Den innehåller en beskrivning av så gott som alla delar av dagens cancervård, dess styrkor och svagheter, samt närmare 150 olika punkter som med utgångspunkt från patientens perspektiv ska utveckla och förbättra alla delar av cancervården i regionen.

- Utveckling av en biobank för blod och tumörvävnad som omfattar alla patienter i regionen oberoende av var man utreds och behandlas.

- Kvalitetsregister med alla relevanta parametrar för uppföljning, inklusive tumördata, behandling och patientrelaterade mått.

- En klinisk nära infrastruktur som skapar möjlighet för forskning i alla delar av vårdprocessen, inklusive radiologi, patologi, behandling, rehabilitering och vårdforskning.

TRE BRÖSTCENTRUM

I juni i år beslutade landstingsfullmäktige om vårdkartan för den framtida cancervården i Stockholm. För bröstcancervården i Stockholm-Gotland ska den alltså bedrivas vid tre Bröstcentrum och utformas enligt den modell som anges i cancerplanen. RCC har efter sommaren tillsatt en projektor-

ganisation som tillsammans med företrädare för de tre sjukhusen ska etablera bröstcentrumen. Arbetet planeras ske i nära samarbete med företrädare för alla ingående specialiteter och professioner, sjukhusledning, landstingsförvaltning och patientföreträdare. I arbetet har redan ett antal utvecklingsprojekt startats, och flera är på väg.

Här några av de projekt som ingår i utvecklingen av bröstcancervården i Stockholm:

- "Flygledartornet" är ett projekt som ska ge kontaktsjuksköterskor och forskningskoordinatorer ett verktyg som gör det möjligt att följa patienten genom vården. Syftet är att skapa en överblick över alla kontakter som patienten har på sin väg genom vården.

- "Strukturerad vårddokumentation", ett projekt som ger möjlighet att länka data direkt från journal till kvalitetsregister.

- Biobank för alla bröstcancerpatienter där både blod och tumörvävnad samlas och hanteras på ett professionellt sätt.

- Användande av läsplattor för inhämtning och registrering av informerat samtycke i kliniska studier.

- Utveckling av e-tjänster för patienter som innehåller bland annat individuella vårdplaner.

Dagens bröstcancervård är inte organiserad utifrån patientens perspektiv i sin helhet. Jämlig vård, kontinuitet, tillgänglighet, ledtider och patientsäkerhet kan förbättras. Grunden till dessa brister är huvudsakligen organisatoriska – det saknas ett övergripande ansvar för patientens väg genom vården, men är till viss del även resursmässiga. Målet för RCC i Stockholm-Gotland är att skapa en enhetlig vårdprocess under ett samlat ansvar, inrättad i tre Bröstcentrum, som ska vara i drift i slutet av 2015.

BRÖSTCANCER

DEN VANLIGASTE CANCERFORMEN BLAND KVINNOR

- Nära 8 000 kvinnor i Sverige får varje år diagnosen bröstcancer

- I Stockholm och på Gotland diagnostiseras varje år cirka 1800 kvinnor med bröstcancer

- Antalet kvinnor som insjuknar fortsätter öka

- Dödligheten har minskat och relativa 5-årsöverlevnaden är idag nära 90 procent

- Cirka 19 000 kvinnor i Stockholmsregionen lever med en bröstcancerdiagnos

KJELL BERGFELDT, ÖVERLÄKARE, PROJEKTLEDARE BRÖSTCANCERPLAN, REGIONALT CANCERCENTRUM STOCKHOLM-GOTLAND, STOCKHOLM, KJELL.BERGFELDT@SLL.SE



Har du mCRC* patienter som progredierat efter 1L FOLFOX?

Har du mCRC patienter som skall få 2L FOLFIRI?

Lägg då till ZALTRAP® (aflibercept) som på denna patientgrupp 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



Tel 08-634 50 00 | www.sanofi.se

SANOFI ONCOLOGY

* mCRC = Metastaserande kolorektalcancer, OS = Total överlevnad, PFS = Progressionsfri överlevnad, ORR = Fullständig respons + partiell respons | Referens: 1. Produktresumé ZALTRAP® 2013-06-21
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: 2013-06-21. Vid frågor om våra läkemedel kontakta: infoavd@sanofi.com

LITEN MOLEKYL HÄMMAR MYCN-proteinet i neuroblastom

Amplifiering av onkogenen **MYCN** är starkt förknippat med låg överlevnad hos neuroblastopatients. Marie Arsenian Henrikssons forskargrupp på Karolinska institutet har upptäckt att en liten kemisk molekyl, kallad F4, på ett direkt vis hämmar MYCN-proteinet i neuroblastomceller och ger ökad överlevnad hos tumörbärande möss.

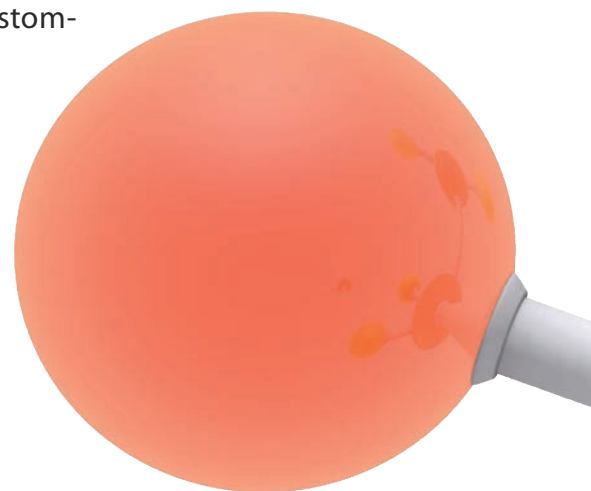
Gruppen har också funnit att MYCN-överuttryckande neuroblastomceller har en hög mitokondriemetabolism som verkar vara viktig för tumöraggressiviteten. Här beskriver doktoranden **Hanna Zirath** och professor **Marie Arsenian-Henriksson** dessa upptäckter och ger bakgrunden till studien.

Barncanceren neuroblastom är en ovanlig sjukdom som dels finns i godartad form men som även manifesteras i olika allvarliga former. I en av de senare återfinns *MYCN*-genen i för många kopior (orsakat av så kallad genamplifiering) som leder till höga nivåer av proteinet MYCN i tumörcellerna. Detta resulterar i hög malignitet och en mycket dålig prognos. MYCN-proteinet tillhör MYC-familjen av tumörinducerande proteiner (onkoproteiner) vilken även innefattar proteinerna c-MYC och L-MYC. I dag finns inga mediciner som specifikt hämmar MYC-proteinerna, men ett flertal forskargrupper har identifierat små kemiska föreningar som verkar mot c-MYC proteinet på cellnivå. Den mest studerade molekylen, 10058-F4 (förkortat F4), har i tidigare studier visat sig fungera genom att binda direkt till c-MYC och på så sätt stoppa interaktionen mellan c-MYC och ett annat protein, MAX (Myc-associated factor X). Interaktionen mellan MYC och MAX är helt nödvändig för att MYC-proteinerna ska kunna utföra sina funk-

tioner i celler. F4-molekylen har därför undersökts i en mängd olika cancercellstyper där man kunnat påvisa c-MYC-specifika, anticancerogena effekter på cellnivå.

Vår forskargrupp har nyligen demonstrerat att F4 är potent även mot MYCN-proteinet. Vid behandling av neuroblastomceller med F4 förhindrades MYCN/MAX-interaktionen vilket resulterade i nedreglerade nivåer av MYCN proteinet. Detta i sin tur ledde till selektiv celldöd och/eller utmognad till nervceller i MYCN-överuttryckande neuroblastomceller i cellkultur.

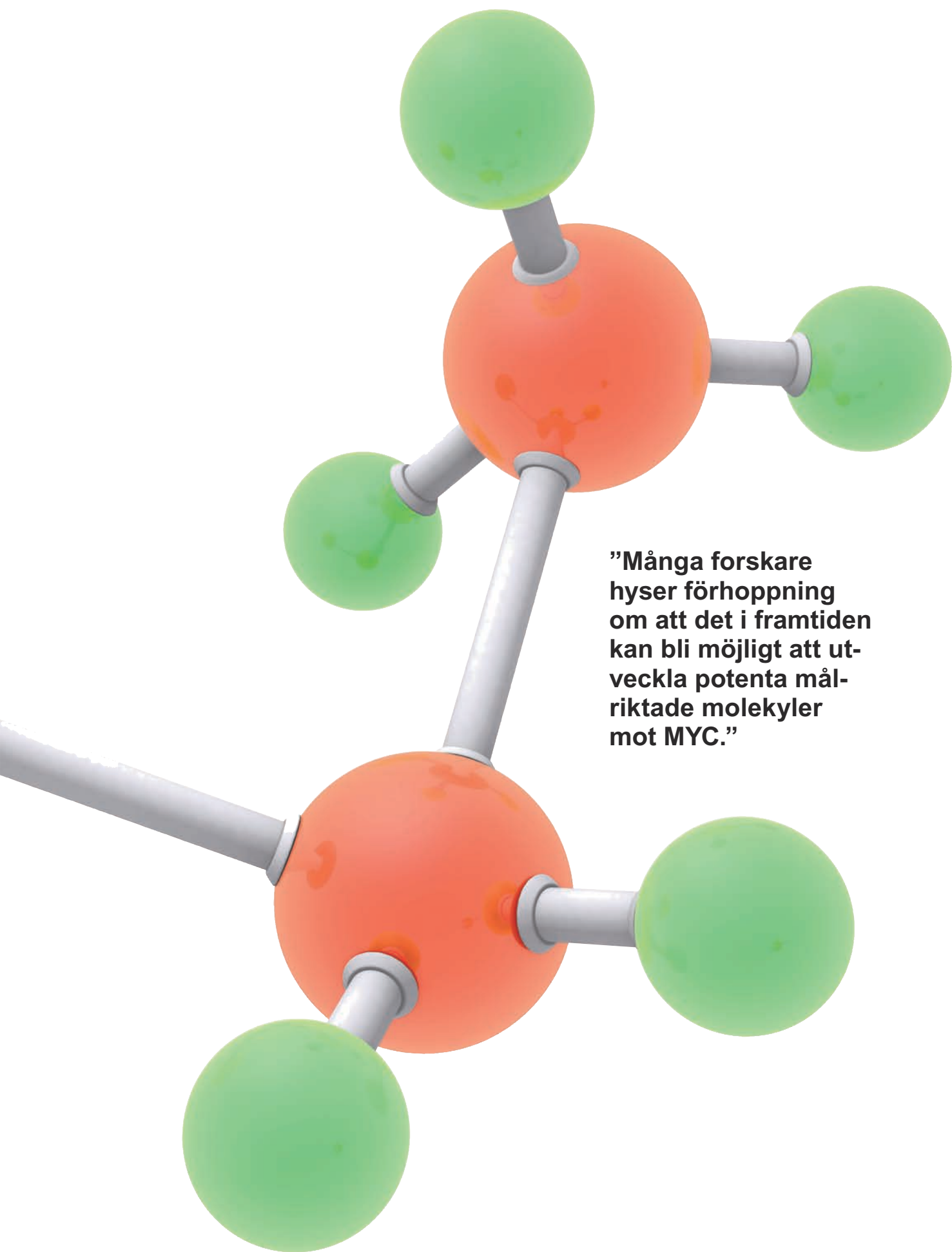
Under arbetet med att studera effekterna av F4 fann vi också att MYCN är kopplat till hög mitokondriefunktion i neuroblastomceller, vilket kan bidra till tumöraggressivitet. Nedreglering av MYCN påverkade mitokondriestrukturen i cellerna och dessa förändringar orsakade en ansamling av fettdroppar i cellernas cytoplasma. Detta var ett oupptäckt fenomen som även verkar gälla vid hämning av c-MYC i andra typer av cancerceller.



En annan viktig aspekt av studien är att den för första gången visar att en liten molekyl som är riktad mot MYC kan ge ökad överlevnad hos tumörbärande möss. Vår studie ger därmed belägg för att själva principen om att utveckla farmakologiska MYC-hämmare kan vara ett realistiskt och viktigt mål inom dagens cancerforskning.

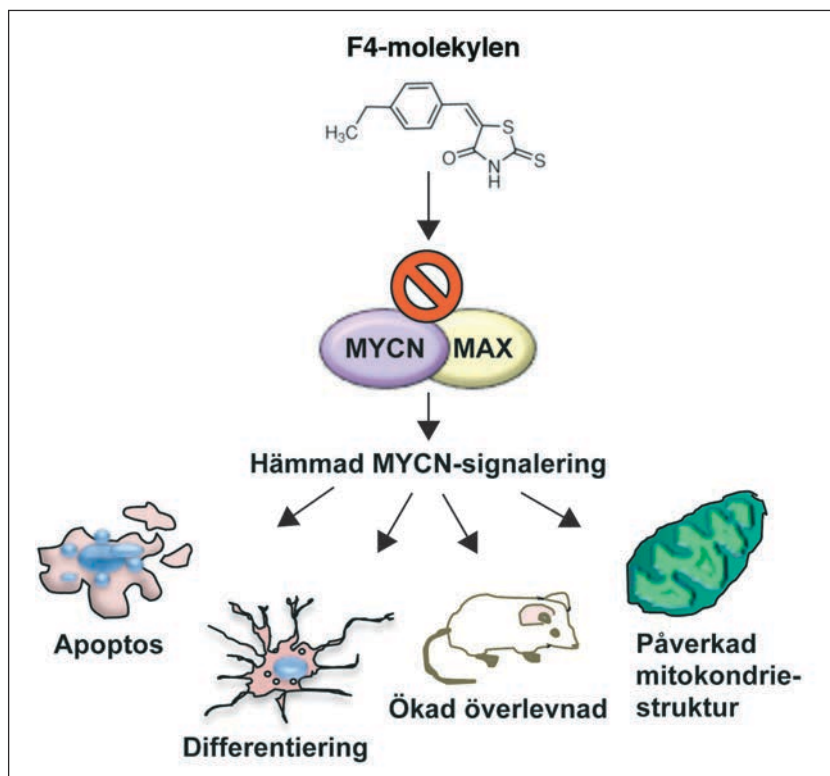
AMPLIFIERING AV MYCN-GENEN

I Sverige diagnostiseras ett tjugotal barn per år med neuroblastom och av dessa har cirka hälften elakartade tumörer och en mycket dålig överlevnad medan andra har en form av sjukdomen där prognosen är god.



**”Många forskare
hyser förhoppning
om att det i framtiden
kan bli möjligt att ut-
veckla potenta mål-
riktade molekyler
mot MYC.”**

BEHANDLING MED F4-MOLEKYLEN



Figur 1. Vi fann att 10058-F4 (F4)-molekylen förhindrade MYCN/MAX-interaktionen i MYCN-amplicerade neuroblastomceller. Med hjälp av kvantitativ proteomik kunde vi visa att detta resulterade i en robust hämning av MYCN-signalering i cellerna. Behandling med F4 resulterade i selektiv celldöd (apoptos) och/eller utmognad till nervceller i MYCN-överuttryckande neuroblastomceller i cellkultur, samtidigt som det ledde till signifikant längre överlevnad hos MYCN-transgena möss med neuroblastom. Vi fann även att nedreglering av MYCN påverkade mitokondriestrukturen i cellerna.

Tumörerna uppkommer ur omogna neuroblaster, det vill säga förstadiet till nervceller. Neuroblastom är dock inte en hjärntumör utan utgår från det sympatiska nervsystemet och uppstår vanligtvis någonstans längs ryggraden, ofta i ena binjuren. Glädjande nog har den totala överlevnaden ökat stadigt under de senaste årtiondena, främst till följd av intensifierad terapi. Samtidigt är dagens behandlingar fortfarande tuffa och kan ge upphov till svåra biverkningar. För den patientgrupp vars tumörceller innehåller extra kopior av *MYCN*-onkogenen är överlevnaden fortfarande mycket dålig. Nya målriktade behandlingsmetoder som specifikt slår mot *MYCN*-överuttryckande celler skulle därför kunna utgöra en framgångsrik terapi för dessa patienter.

SPELAR CENTRAL ROLL I CANCER

MYC-generna (*MYCN*, *c-MYC* och *L-MYC*) är högst relevanta i cancer eftersom de är de mest frekvent aktiverade onkogenerna i humana tumörer. Proteinerna som kodas av *MYC*-generna tillhör gruppen transkriptionsfaktorer och utövar sina funktioner främst genom aktivering av specifika målgener. Detta gör de genom att bilda specifika DNA-bindande komplex tillsammans med ett annat protein som kallas *MAX*.

Uppskattningsvis utgör *MYC*:s målgener hela 10–15 procent av det mänskliga genomet. Faktum är att *MYC*-proteinerna är helt avgörande för normala cellulära betingelser som celldelning (proliferation), celltillväxt, metabolism och kontrollerad celldöd (apoptos), och för att en normal fosterutveckling ska kunna ske.

Trots att överlappningen mellan *c-MYC* och *MYCN*-reglerade målgener är närmast total skiljer sig uttrycksmönstret åt signifikant i normal vävnad. Under fosterutvecklingen uttrycks *MYCN* i specifika vävnader, som det centrala nervsystemet, lunga och mjälte medan uttrycket är lågt eller obefintligt hos vuxna. Däremot finns *c-MYC* i alla prolifererande celler både under fosterutvecklingen och hos vuxna.

På grund av den centrala roll *MYC* spelar för normala cellfunktioner är det kanske inte underligt att ett överuttryck av *MYC*-proteinerna, på grund av amplifiering, translokationer, mutationer eller andra orsaker till felreglering av generna, är involverat i de flesta avseenden av tumörbildning. En viktig aspekt är att alla tillväxtinducerande signalvägar i celler på ett eller annat vis sammanstrålar vid *MYC*, eftersom detta protein behövs för att sätta igång maskineriet för celltillväxt, metabolism och proliferation.

Detta betyder att *MYC* ofta behövs för verkställandet av andra cancersignaler, och att det därför finns få andra signalvägar vars aktivering kan kompensera för *MYC*-hämning i tumörer.

När *MYC*-generna aktiveras på ett felaktigt sätt fungerar de som en slags gaspedal för ökad celldelning och metabolism, vilket leder till en okontrollerad expansion av tumörcellsmassa och medföljande genomisk instabilitet. Höga *MYC*-nivåer i tumörer är därför starkt förknippat med hög malignitet och en dålig prognos i de flesta typer av cancer.

M LRIKTAD TERAPI MOT MYC

Trots att användandet av kemoterapi i dag är helt avgörande för behandling av många cancerformer finns det stora problem med att de har bristande selektivitet i sin verkan på tumörceller. Detta resulterar i allvarliga biverkningar som toxicitet och utveckling av resistens hos vissa patienter.

Man vet sedan länge att blockering av *MYC*-proteinerna med hjälp av genetiska metoder, både på cancercellnivå och i musmodeller av olika tumörformer, ofta är ett effektivt sätt att förhindra cancer-tillväxt. Tidigare har det funnits en oro för att en anti-*MYC*-baserad terapi skulle vara för toxisk som behandlingsmetod eftersom *MYC* är viktigt för alla delande celler i kroppen.

Intressant nog har det visat sig att då MYC stängs av i alla celler i möss leder det till tillbakabildning av tumörer även om de från början inducerats av andra onkogener (som Ras-onkogenen) utan att normala celler och vävnad tar skada. Även om MYC-hämningen visade sig orsaka viss påverkan i vävnader med högprolifererande celler, som tarmar och benmärg, så var dessa symtom fullt tolererbara och fullt reversibla för mössen då behandlingen avstannades.

Sammanfattat svarar normal vävnad och tumörvävnad helt olika på MYC-hämning. På grund av dessa upptäckter, tillsammans med den stora mängd experimentella bevis som ligger till grund för att nedreglering av MYC orsakar tumörregression, finns det ett stort intresse för att hitta målriktade terapier som slår mot MYC och därigenom stoppar MYC-stimulerad celldelning hos cancerpatienter.

En hindrande omständighet är att transkriptionsfaktorer är svåra att hämma på biokemiskt vis. Proteinstrukturen är flexibla och saknar tydliga säten som är lämpliga att hämma med en liten molekyl. Transkriptionsfaktorer fungerar genom att binda specifikt till andra proteiner och/eller till DNA, och dessa interaktioner är energimässigt fördelaktiga och därmed svåra att förhindra eller rubba.

Ämnen som hämmar sådana protein-proteininteraktioner utgör därför en utmanande men önskvärd strategi för cancerterapi, inte minst eftersom många av de vanligaste onkoproteiner utgör just transkriptionsfaktorer.

ANSAMLING AV FETTDROPPAR

Det har trots allt visat sig möjligt, åtminstone på cellnivå, att minska c-MYC:s aktivitet med hjälp av specifika små molekyler som kan binda till c-MYC och därmed blockera interaktionen mellan c-MYC och MAX. Den mest studerade c-MYC-bindande molekylen, 10058-F4 (förkortat till F4), kan på detta sätt hämma tillväxten hos en rad olika cancercellsformer i petriskål, men har inte fungerat i musmodeller på grund av kemisk instabilitet och snabb nedbrytning.

Vår grupp var intresserad av att undersöka om F4-molekylen kunde hämma MYCN:s aktivitet i neuroblastom-

celler. Baserat på likheten mellan c-MYC och MYCN i den proteinsekvens där F4 binder till c-MYC, verkade det troligt att den även var effektiv mot MYCN.

Mycket riktigt fann vi att F4 kunde förhindra interaktionen mellan MYCN och MAX och behandling med F4 resulterade i celldöd eller utmognad (differentiering) till nervceller av MYCN-amplifierade neuroblastomceller.

I de differentierade cellerna kunde vi detektera uppreglerade nivåer av receptormolekylen tyrosinkinas A (TrkA), vilken är en prognostisk markör för godartade tumörer. För första gången kunde vi även visa att behandling med en liten molekyl, F4, som riktar sig mot MYC var en tillräckligt potent metod för att åstadkomma förlängd överlevnad hos möss med cancer. Vi fann nämligen att F4-behandling ledde till signifikant längre överlevnad hos MYCN-transgena möss. I denna väletablerade musmodell för högriskneuroblastom överuttrycks MYCN-genen specifikt i neuroblastceller under den embryonala utvecklingen och mössen utvecklar därför neuroblastom-tumörer efter födseln.

En oväntad upptäckt under studiens gång som aldrig har observerats tidigare var att nedreglering av MYCN visade sig orsaka ansamlingar av fettdroppar i neuroblastomceller. För att få insikt om vilka biologiska förändringar som inträffade i MYCN-amplifierade neuroblastomceller då MYCN-proteinet nedregleras använde vi oss av kvantitativ proteomik. Denna metod kan användas för att upptäcka nya biomarkörer i celler genom att identifiera och kvantifiera deras proteininnehåll.

Vi jämförde på detta sätt proteininnehållet i neuroblastomceller före och efter behandling med F4, samt före och efter genetisk nedreglering av MYCN, som en kontroll för MYCN-specifiteten hos F4. Våra resultat visade att F4 är en hämmare av MYCN-reglerade cellulära processer eftersom behandling ledde till en robust nedreglering av proteiner inom signaleringsvägar förknippade med MYCN.

En observation som var extra slående och därför väckte vårt intresse var att en stor mängd proteiner viktiga för mitokondriell funktion var nedreglerade, vilket kunde tyda på att dessa förändringar

orsakade den observerade lipidackumuleringen.

EN CANCERANPASSAD METABOLISM

En viktig företeelse hos tumörceller är att de genomgår en omprogrammering av den normala cellmetabolismen. På så sätt kan de nya behoven för tillväxt och anpassning till tumöromgivningen tillgodoses.

Under normala förhållanden erhåller celler energi främst genom oxidativ forforylering vilket sker i mitokondrier. Mitokondrier är en typ av cellulära organeller som fungerar som cellens kraftverk eftersom det är här som största mängden av molekylen adenosinfosfat (ATP) tillverkas, vilken används som energikälla i de flesta processer i cellen. I mitokondrierna finns elektrontransportkedjan eller den så kallade andningskedjan. Den består av flera olika komplicerade enzymkomplex som tillsammans verkar för att förbränna syre till vatten, koldioxid och ATP.

Något som kännetecknar tumörceller är deras ökade användning av socker för tillverkning av ATP i stället för genom oxidativ forforylering, trots tillgång på syre (aerob glykolys), ett fenomen som kallas Warbureffekten. Genom Warbureffekten erhåller cancerceller snabb energi från socker samtidigt som en stor mängd kolbaserade byggstenar blir över, vilka kan användas för att syntetisera andra makromolekyler som fetter, proteiner och DNA som behövs för den snabbt expanderande tumören.

Uppfattningen om att tumörceller anpassas metaboliskt främst genom Warbureffekten har dock nyligen ifrågasatts av en mängd rapporter som visar på viktiga samband mellan ökad mitokondriell oxidativ fosforylering och malignitet. Det är därför troligt att cancerceller behöver både aerob glykolys och en effektiv mitokondriell metabolism för att tillgodose de ökade energibehoven. Tillsammans kan dessa förändringar leda till att tumörcellerna kan växa snabbare och stå emot inre och yttre påfrestningar som oxidativ stress i den växande tumören.

En viktig del av MYC:s tumörinducerande egenskaper består i just förmågan att genom genreglering inducera en canceranpassad metabolism. Höga MYC-nivåer är starkt förknippat med

ökad aerob glykolys, men en känd effekt är också att MYC stimulerar till ökad mitokondriell biogenes och funktion.

Vår grupp fann att MYCN-hämning, utöver effekter på glykolysen och andra metabola vägar, ledde till nedreglering av en mängd olika mitokondriella proteiner, omfattande alla komplex i andningskedjan. Vid längre behandling kunde vi se att mitokodriestrukturen i cellerna var starkt påverkad vilket tydde på dysfunktionella mitokondrier.

Vi kunde vidare på experimentell väg visa att dessa förändringar var orsaken till lipidackumuleringen. Vår teori är att nedbrytningen av fettsyror som normalt sett sker inuti mitokondrierna inte kan fortgå då dessa påverkas starkt av MYCN-nedregleringen, vilket i sin tur leder till en ansamling av fett i cellcytoplasman. Analys av kliniska mikroarraydata från neuroblastompatienter visade att höga nivåer av gener som kodar för proteiner som ingår i andningskedjan korrelerar med dålig prognos hos neuroblastompatienter.

På samma sätt korrelerade uttryck av gener som kodar för flera av de nyckelenzymer som reglerar nedbrytningen av fettsyror till låg överlevnad. Sammanfattningsvis påvisar våra resultat en tidigare upptäckt koppling mellan MYCN och en hög mitokondriell aktivitet som kan vara viktig för aggressiviteten hos neuroblastomtumörer. Dessutom kunde vi för första gången visa att en lipidansamling sker i neuroblastomceller då MYCN hämmas vilket var en oänsad metabol konsekvens till följd av MYC-hämning i cancerceller. Upptäckten av detta fenomen kan i sig leda till nya insikter om hur MYC-proteinerna reglerar metabolismen i cancer.

FRAMTIDA MÖJLIG BEHANDLING

I nuläget går det inte att betrakta existerande MYC-hämmande molekyler som

kliniskt lämpade droggandidater på grund av deras relativt låga effektivitet och stabilitet. Trots det hyser många forskare förhoppning om att det i framtiden kan bli möjligt att utveckla potentiellt målriktade molekyler mot MYC som kan användas i patienter.

Vår studie har, genom att påvisa att behandling med en liten molekyl är tillräckligt effektivt för att förlänga överlevnaden hos möss med cancer, givit ytterligare belägg för denna uppfattning. Flera forskargrupper både här i Sverige och i övriga världen arbetar nu med att identifiera och validera nya molekyler mot MYC.

En annan spännande upptäckt som nyligen väckt mycket uppmärksamhet är att det har visat sig möjligt att hämma MYC på ett mer indirekt vis i cancer med hjälp av inhibitorer mot en grupp kromatinreglerande proteiner som tillhör bromodomänfamiljen. Dessa inhibitorer har visat positiva resultat mot en mängd olika cancerformer i prekliniska studier inklusive mot neuroblastom.

Ytterligare en annan strategi för att ta död på MYC-överuttryckande cancerceller är att identifiera behandlingsbara signalvägar eller processer nedströms MYC, som är oömbärliga för proteinets förmåga att upprätthålla malignitet. Att identifiera lämpliga proteiner i dessa nyckelsignalvägar skulle kunna innebära nya behandlingsmöjligheter.

I detta avseende har ett flertal studier på senare tid visat att tumörmetabolism inte längre kan betraktas som en passiv följdfekt i cancer. I stället har det framkommit att en ändrad metabolism är helt avgörande för cancercellernas malignitet och överlevnadsförmåga, vilket kan utnyttjas för cancerterapi. Baserat på våra resultat kommer vi nu att närmare undersöka vikten av en hög mitokondriell metabolism för aggressivitet hos neuroblastom.

Av samma anledning kan det vara intressant att undersöka MYCN:s roll i reglering av fettmetabolism eftersom våra resultat skulle kunna tyda på att aggressiva neuroblastomceller utnyttjar fettsyror som en energikälla. En ökad förståelse för hur MYC-proteinerna medverkar till cancerutveckling och progression kan förhoppningsvis leda till nya effektiva strategier för att selektivt stoppa dessa proteiners funktion i cancerceller hos patienter i framtiden.

REFERENSER

1. Zirath, H. et al. MYC inhibition induces metabolic changes leading to accumulation of lipid droplets in tumor cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110, 10258-10263.
2. Soucek, L. et al. Modelling Myc inhibition as a cancer therapy. *Nature* 455, 679-683 (2008).
3. Dang, C.V. MYC, metabolism, cell growth, and tumorigenesis. *Cold Spring Harb Perspect Med* 3.
4. Brodeur, G.M. Neuroblastoma: biological insights into a clinical enigma. *Nat Rev Cancer* 3, 203-216 (2003).
5. Yin, X., Giap, C., Lazo, J.S. & Prochownik, E.V. Low molecular weight inhibitors of Myc-Max interaction and function. *Oncogene* 22, 6151-6159 (2003).
6. Prochownik, E.V. & Vogt, P.K. Therapeutic Targeting of Myc. *Genes Cancer* 1, 650-659.
7. Vita, M. & Henriksson, M. The Myc oncoprotein as a therapeutic target for human cancer. *Semin Cancer Biol* 16, 318-330 (2006).

HANNA ZIRATH, DOKTORAND, INSTITUTIONEN FÖR MIKROBIOLOGI, TUMÖR- OCH CELLBIOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET, SOLNA, HANNA.ZIRATH@KI.SE



MARIE-ARSENIAN HENRIKSSON, PROFESSOR, INSTITUTIONEN FÖR MIKROBIOLOGI, TUMÖR- OCH CELLBIOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET, SOLNA, MARIE.HENRIKSSON@KI.SE



"Det är absolut nödvändigt att man centraliserar utredning och behandling av sarkom till större enheter."



SCANDINAVIAN SARCOMA GROUP, HELSINGFORS, 9–11 OKTOBER 2013

Ökande KUNSKAP leder till effektivare LÄKEMEDEL

Årets skandinaviska sarkommöte var intressant och omväxlande. Ökande kunskaper om cancercellens molekylära biologi leder till utveckling av nya effektivare läkemedel. Lee Helman, USA, presenterade sina visioner om detta i en session om rabdomyosarkom. För övrigt kan nämnas en presentation om vikten av att hålla bra register så att man kan redogöra för sitt patientmaterial och praktiska råd om strålbehandling mm. Här refererar **Elisabet Lidbrink** och **Hanjing Xie**, båda från Radiumhemmet, sarkommötet i Helsingfors.

Arets SSG-möte (Skandinaviska sarkomgruppen) i Helsingfors var det 36:e i ordningen. Det är ett viktigt forum för de som sysslar med sarkom. Sarkomsjukdomarna utgör bara en procent av alla cancersjukdomar. Av det skälet är det absolut nödvändigt att man centraliserar utredning och behandling av sarkom till större enheter. Lika viktigt är det att få möta kollegor från andra länder. 1979 bildades Skandinaviska sarkomgruppen och i dess regi sker möten vartannat år. På årets möte deltog fler än 170 sarkomintresserade, framförallt från de skandinaviska länderna, men även från Tyskland, England och USA.

Mötet inleddes med en session om rabdomyosarkom. **Lee Helman**, barnonkolog, National Cancer Institute, Bethesda, USA skulle ha varit närvarande för att tala om nya targets och kombinationsbehandlingar vid denna sarkomtyp. På grund av budgetkonflikten i USA kunde han inte komma utan presenterade sitt föredrag över Skype. Detta var dock den enda malören på detta trevliga möte i Finlands huvudstad som bjöd på både blåst, regn och strålende sol.

GODA REGISTER OCH BRA STUDIER

- Ordföranden för Skandinaviska Sarkomgruppen, **Kirsten Sundby Hall**, onkolog, Radiumhospitalet, Oslo, Norge, redogjorde för de pågående bensarkomstudierna inom ramen för

SSG. Euramos-1 (primära osteogena sarkom för de som är yngre än 40 år) stängdes 2011 och resultatet för de som var "good responders" presenterades på ASCO 2012. Tillägget av interferon till kemoterapi visade inte på signifikant förbättring av sjukdomsfri överlevnad. Resultaten för "bad responders" kommer att presenteras nästa år. Tills vidare har därför interferon ingen säker plats i behandlingen av osteogent sarkom.

Euroboss, den studie som pågår för de få patienter som har osteogent sarkom och som är över 40 år, stänger nästa år. Så här långt har man inkluderat 400 patienter. Interimsanalys visar att de som är "good responders" har en bra femårsöverlevnad (70 procent) och sjukdomsfri överlevnad (49 procent).

EUROLOS är en registerstudie med syfte att registrera hur patienter med generaliserat osteogent sarkom behandlas i Europa. Flera skandinaviska center kommer att tillfrågas om deltagande.

I Skåne startas snart ett pilotprojekt med modufolin, en aktiv metabolit till leukovorin som förväntas minska riskerna med högdosmetotrexat.

- **Mikael Eriksson**, överläkare, Onkologiska kliniken, Skånes universitetssjukhus, Lund, redogjorde för pågående SSG-studier vid mjukdelssarkom. Adjuvant kemoterapi används allt mer för högmaligna sarkom. Tidigare metaanalys har visat



Sarkomteamet från Stockholm, Otte Brosjö, Hanjing Xie, Bodil Söderén, Michael Skorpil och Elisabet Lidbrink.

signifikant klinisk nytta för progressionsfri överlevnad och total överlevnad, dock är dessa effekter marginella. EORTC:s studie om adjuvant kemoterapi är däremot negativ, det vill säga ingen klinisk nytta avseende överlevnad. Patienter som har högriskfaktorer kan betraktas som kandidater för adjuvant kemoterapi.

Än i dag finns det dock ingen konsensus om prognostiska faktorer som betyder att det rör sig om högriskmjukdelssarkom. Därför skall adjuvant kemoterapi bara ges i studieform. Pågående SSG XX är byggd på erfarenhet från en tidigare studie, nämligen SSG XIII som påvisade 68 procent femårsöverlevnad med adjuvant kemoterapi. Riskfaktorer som identifierades som associerade med risk för återfall var: 1. tumör

storlek 8 centimeter eller större, 2. infiltrativ kärlinväxt och 3. tumörnekros.

Tio center från Sverige och Norge är med i den pågående SSG XX-studien som startade 2007. Hittills har 141 patienter av planerade 158 rekryterats i Grupp A (all kemoterapi efter operation). 16 har registrerats i Grupp B (kemoterapi ges före operation). Studien beräknas bli färdigrekryterad 2014. Ingen ytterligare uppföljande adjuvant studie är planerad av SSG. Möjlig rekommendation om adjuvant kemoterapi kommer att diskuteras beroende på studieresultat.

En ny adjuvant studie avseende GIST, SSG XXII, är också under planering. Tanken är att jämföra tre års adjuvant behandling med imatinib, dagens standardterapi, med totalt

fem års behandling. En annan pågående SSG-studie PAGIST för avancerad GIST har för första gången engagerat alla fem nordiska länder och även fått tillskott från tre tyska center. Pazopanib, en TKI-hämmare som är godkänd för mjukdelssarkom efter svikt på tidigare kemoterapi, testas som tredje linjens terapi efter imatinib och sunitinib. Fram till juni har 32 av planerade 72 patienter registrerats i studien.

- I Skåne har man lyckats med något som många inom sjukvården drömmer om, nämligen ett heltäckande register, i det här fallet för barncancer. Pappa till detta viktiga register är **Thomas Wiebe**, barnonkolog, Barnkliniken, Skånes universitetssjukhus, Lund. Registret är döpt till BORISS. Tack vare detta register har flera intressanta avhandlingar om långtidsbiverkningar av kemoterapi för barncancer producerats: *Patrik Romerius* "Reproductive function in male childhood survivors", *Helena Mörse* "Female fertility after childhood cancer", *Cecilia Folin* "Endocrine effects after treatment of childhood leukemia", *Einar-Jon Einarsson* "Impairment of hearing after childhood cancer treatment", *Anna Sällfors Holmquist* "Socio-economic outcome after childhood leukemia treatment" och *Olof Broberg* "Cardiologic late effects after childhood cancer treatment".

VIKTEN AV CENTRALISERAD BEHANDLING

- Professor **Ian Judson**, cancerfarmakolog, Royal Marsden Hospital, London, Storbritannien, bjöd på en intressant presentation om vikten av högspecialiserad och centraliserad sarkombehandling. Enligt NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) rekommendation bör alla sarkompatienter handläggas via ett multidisciplinärt team och alla sarkomdiagnoser bör ställas av ett utnämnt diagnostiskt center.

Ett sarkomcenter bör ha kapacitet att behandla minst 100 nya sarkomfall per år, inklusive 50 skelettsarkom. Sarkomkirurgi bör genomföras av sarkomkirurger. Indikationer för akut remiss till ett sarkomcenter vid misstänkt sarkom är: 1. tumör större än fem cm, 2. snabb tumörtillväxt, 3. tumör nära djup fascia, 4. tumör med smärtor.

Beträffande bilddiagnostik föredras MR vid mjukdelssarkom. Slätröntgen räcker ofta vid skelettsarkom. Datortomografi föredras vid tumörer i bålen och vid stadieindelning. Tumörbiopsi bör genomföras på sarkomcentret, med eller utan röntgenhjälp. Alla sarkomdiagnoser bör ställas av en sarkomspecialiserad cytolog/patolog.

Vad gäller lokaliserat mjukdelssarkom eftersträvas alltid planerad biopsi och planerad kirurgi. Reoperation bör göras efter oplanerad kirurgi utförd av icke sarkomkirurg. Adjuvant alternativt neoadjuvant radioterapi kan bli aktuell. Ingen adjuvant kemoterapi rekommenderas rutinmässigt. Alla patienter bör följas upp enligt standard rutiner.

Retroperitoneala sarkom bör bara opereras av de med hög expertis (speciella buksarkomkirurger), oftast måste multivisceral resektion utföras. Om radioterapi blir aktuellt krävs höga doser 60–66 Gy. Adjuvant radioterapi är oftast aktuellt efter operation av extremitetssarkom. Speciella tekniker behövs vid vissa lokaliseringar som till exempel IMRT som kan minska risken för allvarliga kroniska strålbiverkningar. Preoperativ radioterapi kan bli aktuell i syfte att uppnå vid ki-

rurgisk marginal och kan ha fördelar vid både retroperitonealt sarkom och myxoid liposarkom. Angående kemoterapi för mjukdelssarkom har den en palliativ roll vid lokalt avancerad och vid metastaserande sarkom.

Ska kemoterapi erbjudas neoadjuvant vid stor tumör eller risk för kirurgisk icke-radikalitet? Ska adjuvant kemoterapi erbjudas vid stor tumör eller höggradig tumör i extremiteter? Dessa frågor är än i dag inte säkert besvarade och vi inväntar mer resultat av kliniska prövningar. Mer kunskaper har dock bidragit till att doxorubicin plus ifosfamid inte är det enda alternativet längre. Gemcitabin plus docetaxel, trabectedin, pazopanib eller dakarbazin kan väljas som andra linjens behandling. Paklitaxel och doxorubicinhydroklorid (liposomalt doxorubicin) kan användas vid angiosarkom.

De mest kemokänsliga subtyperna är synovialt sarkom, myxoid-/spolcellsliposarkom och uterusleiomyosarkom. En del sarkom svarar inte alls på kemoterapi, till exempel alveolära sarkom, klarcellssarkom, solitary fibrous tumor, endometrialt stromacellssarkom, kondrosarkom och låggradigt fibromyxoid sarkom. Behovet av nya regimer vid sarkombehandling är stort och allt mer forskningsfokus läggs ner på att identifiera terapeutiska biomarkörer.

Tumörspecifika genmutationer, translokationer, genamplifiering, angiogenes och tumör-stromainteraktioner är några av de bakomliggande molekyllära mekanismerna i sarkom. Pågående kliniska studier har testat olika målriktade läkemedel som PI3K-hämmare, mTOR-hämmare, IGF1-R-hämmare, MET-hämmare, PARP-hämmare, CDK4-hämmare och MDM2-hämmare. Än så länge rör sig alla dessa studier om fas I-, och fas II-prövningar, men resultaten bör kunna presenteras inom en snar framtid och förhoppningsvis leda till intressanta fas III-studier.

BENSARKOM

- **Otte Brosjö**, tumörortoped, Ortopediska kliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm, presenterade data om Ewingtumörer från 123 patienter. Deras tumörer var alla belägna i områden som är svåra att operera (rygg, sakrum och pelvis). Antalet som opererats varierade beroende på läge av tumör: 88 procent av de med sakrala Ewing (22 av 25), 43 procent av de med pelvis-Ewing (31 av 72) och 37 procent (9 av 24) med spinala Ewing. Lokalrecidivfrekvensen var låg, 4 procent för sakrala, 7 procent för pelvis och högst för spinala Ewing, 24 procent.

Strålbehandling gavs i störst utsträckning till sakrala Ewing med 88 procent, motsvarande siffra för pelvis var 43 procent och för spinala 38 procent. Överlevnaden var mycket dålig för de med spinala Ewing, 22 procent. **Otte Brosjö** ställde frågan om man överhuvudtaget skall försöka sig på att operera spinala Ewing. Radikalitet är mycket svår att uppnå med kirurgi. Bättre strålbehandling, som med protoner, kan vara en möjlig väg att förbättra prognosen.

- **Marco Manfrini**, ortoped, Ortopediska kliniken, Rizolliinstitutet, Bologna, Italien, redogjorde för de allt bättre metoder man har för operation av extremitetssarkom hos barn. I Italien sker det mesta av denna kirurgi på Rizolliinstitutet, ändå rör det sig om ett fåtal patienter. Marco Manfrini beto-

nade vikten att följa dessa barn länge och noggrant då alla nya kirurgiska metoder man använder på dessa barn måste betraktas som experimentella.

• **Kristina Nilsson**, onkolog, Onkologiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala, presenterade erfarenheter av protonbehandling av barnsarkom från The Svedbergs laboratorium (TSL). Strålbehandling av barn är oftast krävande eftersom hög stråldos är önskvärd samtidigt som kringliggande vävnader bör ha så låg dos som möjligt. I jämförelsen med vanlig fotonradioterapi har protonstrålning fördelar, det medför en mer optimal distribution av stråldos. På så sätt minskar risken för biverkningar av strålbehandling, både akuta och sena biverkningar som bland annat risken för uppkomst av strålinducerade sekundära tumörer.

Tumörer som är lokaliserade i skallbas, orbita, prostata, columna/sakrum är speciellt lämpade för protonradioterapi. Några andra tumörtyper som också lämpar sig för protontterapi är kondrosarkom, kordom och meningiom. Mellan 1997–2012 har totalt 80 barnpatienter behandlats med protonradioterapi på TSL. Av dessa hade 18 patienter sarkom, varav 12 rabdomyosarkom, 2 Ewings sarkom, 1 osteogent sarkom, 1 synovialt sarkom, 1 fibrosarkom, 1 kondrosarkom. Median uppföljningstid var 30,6 månader (5–70). Man fann komplett remission eller partiell remission hos 10 av 12 rabdomyosarkompatienter. En av patienterna med Ewings sarkom avled av sin sjukdom, den andra som var en dansk pojke saknar man uppföljningsdata om. Alla de övriga patienter uppvisade komplett remission.

CYTOSTATIKA

• **Jean-Yves Blay**, medicinsk onkolog, Onkologiska kliniken, Universitetssjukhuset, Lyon, Frankrike, presenterade resultat av kliniska studier och "real time"-data om trabektedinbehandling av mjukdelssarkom. I de publicerade prospektiva och retrospektiva studierna där patientantalet varierade mellan 300 och 1 800 fall har progressionsfri överlevnad rapporterats till omkring 3,6 månader i median och total överlevnad mellan 12 och 16 månader.

Två regimer har testats i en randomiserad studie, veckovis trabektedin infunderat under 3 timmar jämfört med 24 timmars infusion en gång var tredje vecka. Längre tids infusion gav förbättrat kliniskt utfall men veckovis behandling var mindre toxisk med färre rapporterade biverkningar. Under 2005–2010, har 807 patienter som behandlats med trabektedin i USA utvärderats. Objektiv svarsfrekvens registrerades hos 48 procent av patienterna och total överlevnad var 11,9 månader. Liknande resultat visades i en fransk studie. Totalt 885 patienter från 26 franska center var analyserade. Progressionsfri överlevnad var 3,9 månader och total överlevnad 12,1 månader.

Fortsatt behandling efter sex kurer vid stabil sjukdom är att rekommendera och bättre än att göra behandlingsuppehåll. Myxoidliposarkom med translokation t(12;16) förefaller vara särskilt känsliga för trabektedin i både avancerad och neoadjuvant situation.

Allt fler prekliniska studier har pekat på att trabektedin utövar sin antitumoral aktivitet genom att påverka tumör-cellers mikromiljö och de tumörassocierad makrofager.

GASTROINTESTINAL STROMACELLSTUMÖR

• **Heikki Joensuu**, onkolog, Cancerkliniken, Helsingfors universitetssjukhus, Helsingfors, Finland, gav oss en stimulerande genomgång av GIST (gastrointestinal stromacellstumör) och beskrev genombrotten i behandlingen. Cirka 70 procent av GIST har KIT exon 11-mutation, 10 procent har muterat PDGFRA-mutation och 6 procent har KIT exon 9-mutation. KIT exon 13- eller exon 17-mutationer är ovanliga och utgör bara 2 procent. Bland de 12 procent som har KIT vildtyp har en rad andra genmutationer upptäckts, exempelvis, BRAF-mutation, SDH- (Succinate Dehydrogenase), HRAS-, NRAS- eller KRAS-mutationer med mera.

GIST med KIT-mutation i exon 11 kan uppträda vad som helst i GI-kanalen och är vanligtvis känslig för imatinib. GIST med KIT-mutation i exon 9 brukar uppträda utanför ventrikeln, ter sig mer aggressiv och kräver oftast högre imatinibdos för att behandlingseffekt skall uppnås. PDGFRA-muterad GIST är ofta lokaliserad i magsäcken, och om mutationen i exon 18 finns är tumören resistent mot imatinib. Imatinib är standardbehandling i avancerat GIST och används adjuvant för de med högrisk GIST.

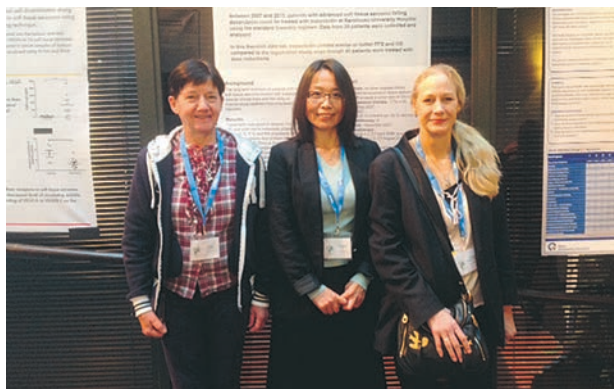
Drogresistens är dock ett betydande problem vid behandling av GIST. Sekundära mutationer kan utvecklas under eller efter imatinibbehandling. Sunitinib ges som andra linjens behandling när GIST-tumörer inte längre svarar på imatinib. Som tredje linjens behandling ges regorafenib. Den pågående PAGIST-studien testar pazopanib som tredje linjens behandling.

Ett tiotal nya preparat som nilotinib, mastinib, vatalanib, dasatinib, dovitinib, sorafenib och crenolanib har testats i kliniska studier vid avancerad GIST och nya randomiserade studier är under planering. Imatinib kan också användas om igen och då som sista linjens behandling. Detta visades i en studie som presenterades på senaste ASCO-mötet 2013. Där fann man att imatinib kan återupptas när preparatet fungerat initialt men sedan sviktat och då patienten fått sunitinib och andra tyrosinkinashämmare.

JÄTTECELLSTUMÖR

• En session ägnades åt jättecellstumörer och **Tom Böhling**, läkare, Patologiska kliniken, Helsingfors universitet, Helsingfors, Finland, inledde med beskrivning av den patofysiologiska forskning som pågår för att bättre förstå vilka jättecellstumörer som löper risk att metastasera trots att sjukdomen betraktas som godartad. Messenger-RNA-profilen hos jättecellstumörer skiljer sig åt mellan de tumörer som metastaserar och de som inte gör det. Överuttryck av miR-136 är en markör som kanske kan bli användbar i detta syfte.

• **Aarne Kivioja**, ortoped, Helsingfors universitetssjukhus, Helsingfors, Finland, redogjorde för kirurgiska aspekter avseende jättecellstumörer. De flesta patienterna blir botade med operation, tumören evakueras och hålan fylls med cement. I vissa fall bör man göra större operation som vid jättecellstumör i distala radius då hela radiushuvudet bör tas bort och ersättas med protes. Om lungmetastaser uppkommer rekommenderas för det mesta kirurgi.



Elisabet Lidbrink, Hanjing Xie och Tina Linder vid deras poster.

• **Carl Blomqvist**, professor i onkologi, Onkologiska kliniken, Helsingfors universitetssjukhus, Helsingfors, Finland, diskuterade strålbehandling i samband med jättecellstumörer. Man försöker i det längsta undvika strålbehandling men ibland har man inget val. Tumörer som sitter så att eventuell kirurgi blir alltför stympande kan strålbehandlas. Man uppnår lokal kontroll.

Det finns dock studier som talar för att man ökar risken för utveckling av osteogent sarkom med strålbehandling av jättecellstumörer. Möjligen medför "modern" strålbehandling mindre risk för utveckling av sekundära maligniteter. En patient som får strålbehandling för en jättecellstumör skall följas livslångt med tanke på detta.

• **Denosumab**, en antikropp mot Rankliganden, som är ett värdefullt tillskott vid behandling av osteoporos och osteopeni har testats som behandling av jättecellstumör. **Jacob Engelau**, onkolog med inriktning radioterapi, Onkologiska kliniken, Skånes universitetssjukhus, Lund, är forskningsledare för den pågående studien (200062004). Han presenterade lite grand av så här långt insamlade data.

Denosumab har snabb effekt mot de oftast svåra skelettsmärter som hör ihop med jättecellstumörer. En injektion räcker oftast för att patienten skall bli smärtbefriad. Denosumab kan precis som bisfosfonater ge upphov till osteonekros av känen och en procent av de i denna studie ingående patienterna råkade ut för denna allvarliga biverkan.

Klinisk nytta registrerades hos 96 procent av de med icke operabel jättecellstumör. Hos 16 av 26 patienter som opererades blev kirurgin mindre expansiv efter behandling med denosumab än vad den blivit om patienterna hade opererats primärt. Biverkningarna av denosumab var inte allvarliga förutom för de som fick käknekros. Tillskott av kalk och D-vitamin var nödvändigt.

SM TT OCH GOTT

• Sessionen med fria föredrag inleddes av **Alicia Gilsenan**, forskare, RTI Health Solutions, Research Triangle Park,

North Carolina, USA. Teriparatid, ett läkemedel som används framförallt i USA mot benskörhet, har varit förknippat med oro för uppkomst av osteogent sarkom hos vuxna. Man har nu gjort en mycket stor registerstudie på 91 fall av osteogent sarkom hos vuxna i Sverige, Danmark, Finland och Norge och 690 fall i USA.

Genomgången av materialet visar inte på ett enda fall av osteosarkom där teriparatid varit inblandat. För Sverige betyder detta inte så mycket eftersom teriparatid inte används mycket, men för USA är det betydelsefullt då drogen används i stor utsträckning.

• **Johnny Keller**, Sarkomcentrum, Århus universitetssjukhus, Århus, Danmark, beskrev den satsning som politikerna gjort i Danmark för att förbättra prognosen vid cancersjukdomar. Man har definierat en utredningsväg för varje typ av misstänkt tumör i syfte att påskynda utredning och upptäckt av tumör. För sarkom gäller att en mjukdelstumör som är större än fem cm, eller om den är snabbväxande eller om man finner en palpabel bentumör eller om patienten har djup kvarstående bensmärta, skall man remittera patienten till ett sarkomcentrum. Implementeringen av dessa riktlinjer har minskat tiden från remittering till start av behandling från 28 till 17 arbetsdagar för mjukdelstumörer och från 31 till 14 dagar för bentumörer.

• **Olga Zaikova**, Radiumhospitalet, Oslo universitetssjukhus, Oslo, Norge, presenterade SSG:s register för bensarkom under tre tidsperioder 1986–1990, 1991–2000 och 2001–2010. Det avsåg enbart norska och svenska patienter. 892 norska och 1 440 svenska patienter ingick i materialet. Diagnoserna fördelade sig på följande sätt: 33 procent kondrosarkom, 29 procent osteogent sarkom, 14 procent Ewings sarkom, 7 procent kordom och 17 procent övriga typer.

Prognosen hade med åren förbättrats för Ewings sarkom men inte för de övriga typerna av bensarkom. Under åren 2001–2010 registrerades fler patienter med metastaser än tidigare år, helt säkert beroende på bättre röntgendiagnostik.

• Från Finland kom en rapport om strålinducerade bröst-sarkom. **Samuli Salminen**, Onkologiska kliniken, Helsingfors universitetssjukhus, Helsingfors, Finland, beskrev ett material på 88 kvinnor med bröstcancer, opererade med bröstbevarande kirurgi med efterföljande strålbehandling. Alla hade utvecklat sarkom i det strålbehandlade bröstet. Tidsintervallet mellan bröstcancer och sarkomet var i median 10 år (1–25 år). Medianåldern för bröstcancerdiagnosen var 57,4 år och medianåldern för sarkominsjuknandet var 67,5 år. Det är känt att strålinducerade sarkom har mycket dålig prognos, prognosen för de här finska kvinnorna presenterades dock inte nu. Vi ser fram mot att få resultaten presenterade inom en snar framtid.

Det här var några axplock från ett mycket trevligt och välordnat möte, nu är det bara att vänta två år på nästa möte!

ELISABET LIDBRINK, ÖVERLÄKARE, BRÖST- OCH SARKOMSEKTIONEN, RADIUMHEMMET, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, STOCKHOLM



HANJING XIE, ÖVERLÄKARE, BRÖST- OCH SARKOMSEKTIONEN, RADIUMHEMMET, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, STOCKHOLM



Transarteriell radiologisk behandling av levertumörer

Genom att med radiologisk interventionell teknik via kateter infundera cytostatika eller radioaktiva mikrosfärer direkt in i en levertumör kan höga behandlingsdoser uppnås och man kan begränsa tumören och öka överlevnaden hos palliativa patienter. Här ger interventionsradiolog **Charlotte Ebeling Barbier** en översikt över området transarteriella onkologiska leverbehandlingar.

Olika typer av tumörer kan behandlas lokalt med radiologisk interventionell teknik. Via punktion av arteria femoralis communis i lumsken tar man sig med hjälp av ledare och kateter fram till det eller de kärl som försörjer tumören och infunderar eller emboliserar det behandlande preparatet direkt in i tumören (figur 1). Man kan därmed administrera högre doser än vad som är möjligt att ge vid systemisk behandling, eftersom de systemiska biverkningarna blir mindre.

Det lämpar sig väl att behandla levertumörer transarteriellt eftersom frisk levervävnad till största delen försörjs från venae portae medan levertumörer har majoriteten av sin försörjning från arteria hepatica¹. Genom att administrera preparatet via artären kan man således åstadkomma en hög koncentration i tumören utan att det får så mycket effekt på det tumörfria leverparenkymet.

INDIKATIONER OCH PATIENTSELEKTION

Kirurgi, transplantation och ultraljudsledd radiofrekvensablation (RFA) är kurativt syftande medan de transarteriella behandlingarna är palliativa. I enstaka fall har behandlingen dock haft så god effekt att patienten blivit operabel och sedermera botad. Det förekommer också att man använder dessa metoder i väntan på transplantation.

För att patienten ska vara aktuell för transarteriell behandling ska tumören eller tumörerna alltså vara irresektabla och större än tre centimeter (det vill säga inte lämpliga för RFA) eller patienten inoperabel av andra skäl. Alltför stor tumörbörda (det vill säga alltför lite tumörfritt leverparenkym) eller riktigt stora tumörer är inte heller lämpligt.

Dessutom ska det tumörfria leverparenkymet fungera tillräckligt väl så att man inte riskerar att behandlingen leder till att patienten drabbas av leversvikt. För att tolerera behandlingen bör patientens allmäntillstånd också vara tillräckligt gott. Patienter med Child-Pugh A och ECOG 1-2 har dokumenterat god behandlingseffekt²⁻⁸.

Portatrombos brukar betraktas som en kontraindikation för transarteriell behandling även om det finns rapporter om att man behandlat patienter med portatrombos med både kemoembolisering^{9,10} och radioembolisering¹¹⁻¹⁴. Det är dock oklart om effekten är densamma^{15,16}.

TRANSARTERIELL EMBOLISERING

Det finns olika sätt att behandla levertumörer transarteriellt. Man kan embolisera med partiklar för att åstadkomma ischemi och därmed försöka kväva tumören. Den tekniken brukar benämnas *bland embolization* eller *transarterial embolization* (TAE).

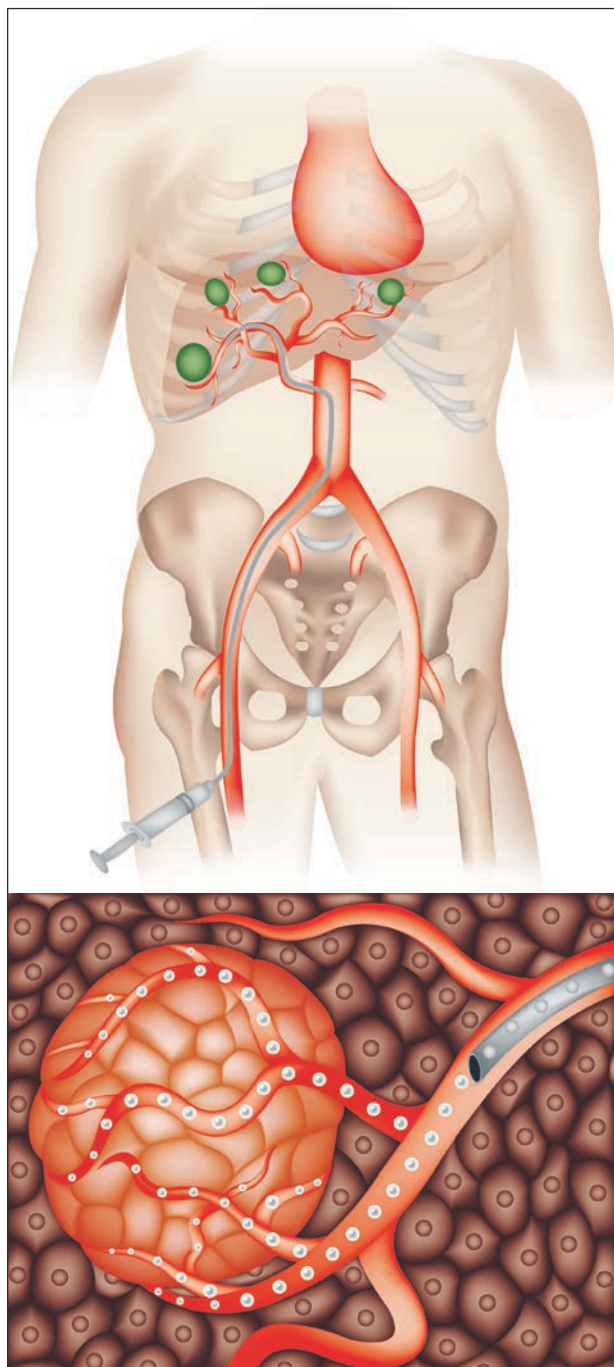
För 30–40 år sedan började man addera ett cytostatikum och benämna behandlingen kemoembolisering eller *transcatheter arterial chemoembolization* alternativt *transarterial chemoembolization* (TACE). Begreppet TACE används ofta även om inga partiklar eller annat emboliseringsmaterial används. I dessa fall förekommer också begreppet transarterial chemo-infusion (TAI). Exakt vilken variant av kemoembolisering (eller infusion) som avses med begreppen varierar dessvärre i litteraturen, vilket gör det svårt att jämföra behandlingsresultat mellan olika studier.

De senaste 5–10 åren har man börjat embolisera med radioaktiva mikrosfärer (Yttrium-90) vilket benämns radioem-



**"Både TACE och SIRT
kan användas i kombina-
tion med olika systemiska
cytostatikaregimer eller
RFA."**

TRANSARTERIELL ONKOLOGISK LEVERBEHANDLING

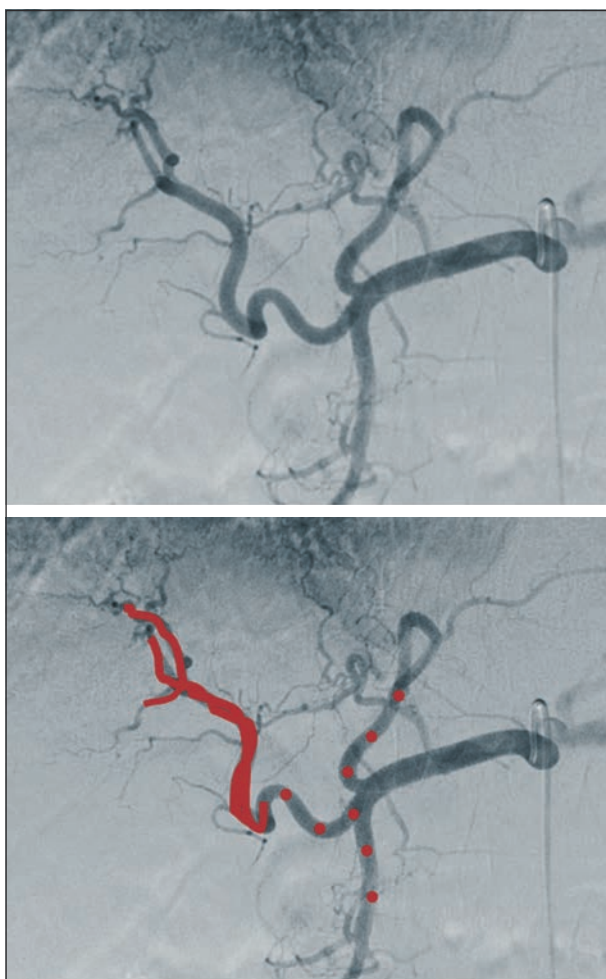


Figur 1. Principen för transarteriell onkologisk leverbehandling. Via punktion av arteria femoralis communis i lumsken tar man sig med hjälp av ledare och kateter fram till det eller de kärl som försörjer tumören och infunderar eller emboliserar det behandlande preparatet direkt in i tumören.

bolisering eller *selective internal radiation therapy* (SIRT), ibland *transarterial radioembolization* (TARE).

Bland embolization (TAE) Att endast embolisera artären för att stänga av blodförsörjningen kan ha viss effekt på tumören men har inte säkert visat någon överlevnadsvinst⁴. Det har också påpekats att hypoxi stimulerar till angiogenes vilket

ANGIOGRAFI AV TRUNCUS COELIACUS



Figur 2. Angiografi av truncus coeliacus med markering av arteria hepatica dextra som man planerar att behandla (heldraget rött) och de kärl där man eventuellt kan riskera spill (röda prickar), det vill säga arteria hepatica sinistra och arteria gastroduodenale. Vid behandling placeras kateterspetsen i detta fall vid den heldragna röda markeringens början.

talar emot att det skulle vara effektivt att sträva efter att enbart skapa ischemi¹⁷.

Kemoembolisering (TACE) Transarteriell infusion eller embolisering av cytostatika (TACE) har använts för behandling av hepatocellulär cancer (HCC) i flera decennier och lokala traditioner har utvecklats så att den exakta tekniken, som behandlingsfrekvens, cytostatikados, hur selektivt cytostatika administreras, förekomsten av avslutande embolisering och i så fall val av emboliseringsmaterial, skiljer sig mer eller mindre från sjukhus till sjukhus. Detta gör det svårt att jämföra behandlingsresultaten, men oavsett variationerna har behandlingen god effekt och medför ökad överlevnad, åtminstone hos HCC-patienter med leverfunktion motsvarande Child-Pugh A och gott allmäntillstånd²⁻⁸.

Patienter med inoperabla HCC som inte lämpar sig för RFA bör erbjudas TACE-behandling enligt Nationellt vårdprogram för levercellscancer 2012.

Teknik

Selektiv angiografi utförs i arteria mesenterica superior och truncus coeliacus för kartläggning av kärlanatomien, varefter det aktuella kärlet katetreras (figur 2).

Kateterspetsen placeras antingen superselektivt (i den eller de artärgrenar som försörjer tumören) eller mer centralt (i höger eller vänster leverartär beroende på i vilken lob tumören sitter).

Teorin bakom att administrera drogen superselektivt är att spara så mycket frisk levervävnad som möjligt, medan teorin bakom att administrera den mer centralt är att man även uppnår effekt på satellittumörer som är så små att de inte upptäckts vid föregående diagnostik. Det finns inga studier som jämför metoderna, men god antitumoral effekt uppnås med båda^{5, 18}.

Man kontrollerar också att venae portae är öppetstående, antingen med ultraljud innan patienten steriltvättats eller också med indirekt portografi med förlängd bildtagningsserie. Angiografen kan också påvisa arteriovenösa shuntar vilka utgör kontraindikation mot transarteriell behandling.

Det finns två olika sätt att leverera cytostatika till tumören/tumörerna. Den konventionella metoden är i en emulsion med lipiodol (joderad vallmofröolja) som tas upp och retineras i HCC¹⁹. Vanligen används doxorubicin, men även cisplatin och epirubicin förekommer. Behandlingsfrekvens och cytostatikados varierar och det är inte fastställt huruvida det finns någon dos som är optimal²⁰⁻²³. Vissa avslutar cytostatikainfusionen med att embolisera artärgrenen men det är oklart om det påverkar tumörrespons och överlevnad^{24, 25}.

Sedan några år finns en ny administrationsform där doxorubicin är bundet till mikrosfärer (doxorubicin eluting beads, DEB-TACE) i stället för att ingå i en emulsion med lipiodol. Behandling med denna metod ger samma överlevnad som konventionell TACE¹⁸. Metoden har fördelen av att vara mer standardiserad²⁶ och i en studie såg man bättre tumörrespons och färre och mildare biverkningar men bara hos patienter med avancerad sjukdom (det vill säga Child-Pugh B, ECOG 1, recidiv och/eller bilobär sjukdom).

Vilken av administrationssätten som används varierar över världen. Under 2012 var det lika många som använde konventionell TACE som DEB-TACE i Tyskland²⁷, medan 32 procent använde konventionell TACE och 52 procent DEB-TACE i Italien²⁸.

”Utvecklingen av SIRT har inneburit nya framsteg och möjligheter som ännu inte är fullt utforskade.”

TACE-behandlingen sker under genomlysningsskontroll tills full dos administrerats eller till stas. Det är viktigt att avsluta behandlingen före ett eventuellt backflöde för att undvika att cytostatika spillas ut i icke avsedda kärl.

Bieffekter

Det är relativt vanligt att patienten redan under pågående behandling får postemboliseringssyndrom med smärtor och ibland illamående vilket vanligtvis svarar bra på intravenöst morfin och primperan. Postemboliseringssyndromet fortsätter ofta med smärta, illamående och feber i varierande grad under några dagar. Av de patienter som genomgick TACE/TAI i Uppsala mellan 1998 och 2008 var det dock 27 procent som inte fick några biverkningar alls²⁹.

När man upprepar behandlingen ser man efter några behandlingar ofta effekter av arterit i de behandlade kärlen så att allt färre av de ursprungliga tumörförsörjande kärlgrenarna står öppna. I stället kan nya kärlgrenar ha arbetats upp. Behandlingen kan dock upprepas så länge preparatet kan nå tumören.

ANDRA KEMOEMBOLISERINGAR

Det finns även andra typer av kemoemboliseringar som inte är lika vanligt förekommande. Beads laddade med irinotekan används till exempel mot levermetastaser från kolorektalcancer. En nyligen utvecklad metod kallas percutaneous hepatic perfusion (PHP) där man isolerar leverblodflödet, perfunderar levern med mycket höga cytostatikadoser och därefter renar blodet innan man låter det återgå till systemcirkulationen³⁰.

Radioembolisering (SIRT) Embolisering med radioaktiva yttrium-90-mikrosfärer (SIRT), är en teknik som utvecklats relativt nyligen och kan användas på såväl primära levertumörer som metastaser. Studier visar varierande medianöverlevnad för behandlade patienter på upp till 30 månader för patienter med HCC eller levermetastaser från kolorektal cancer eller bröstcancer och upp till 70 månader för patienter med metastaser från neuroendokrina tumörer³¹. Det finns även rapporter om lyckad SIRT-behandling av cholangiocarcinom³² och metastaser från ockulärt melanom³³.

Den första behandlingen i Sverige utfördes 2006 och hittills har drygt 100 behandlingar utförts i Uppsala, Lund och Göteborg, de flesta på levermetastaser från neuroendokrina tumörer.

Det finns två typer av mikrosfärer på marknaden; glasmikrosfärer och resinmikrosfärer. En metaanalys av de vetenskapliga artiklar som publicerades mellan 1986 och 2009 visade bättre respons på HCC vid behandling med resinmikrosfärer³⁴.

Teknik

SIRT kräver mer logistik än TACE. Först utförs en diagnostisk undersökning som inleds på samma sätt som vid TACE. Vid SIRT placeras kateterspetsen centralt i leverartären. Vanligen behandlas en leverlob i taget, men man kan behandla hela levern. Vid den diagnostiska undersökningen tar man ställning till hur nära andra kärlavgångar det önskade emboliseringsstället ligger. Om det föreligger risk för spill över i till exempel arteria gastroduodenale så emboliseras detta kärl



Yttrium-90-mikrosfärer slammas upp i sterilt vatten i denna behållare och infunderas sedan transarteriellt.

permanent med metallcoils för att inte riskera strålskador (i det här fallet i ulcus). Därefter infunderas radioaktivt märkt teknetium (^{99m}Tc -MAA, utan terapeutisk strålningseffekt) som tillhandahålls från närvarande nukleärmedicinsk personal.

Inom 30 minuter från infusionen ska patienten sedan genomgå en gammakameraundersökning (SPECT) där man bedömer fördelningen av preparatet och hur stor del som shuntas till lungan. Om denna undersökning visar gott upptag av preparatet i tumörerna och inga stora shuntar ses bedöms patienten som lämplig för behandling. Dosen räknas då ut av nukleärmedicinare utifrån bland annat tumörbörda och leverstorlek och yttrium-90-mikrosfärerna beställs (från leverantören i Australien).

Cirka två veckor senare, när den patientspecifika dosen mikrosfärer levererats, kommer patienten tillbaka till inter-

ventionslabbet för behandling. Kateterspetsen placeras då på samma plats som vid det diagnostiska ingreppet. De radioaktiva yttrium-90-mikrosfärerna tillhandahålls från närvarande nukleärmedicinsk personal. Sfärerna förvaras i en behållare i en plexiglaslåda och slammas upp i sterilt vatten som långsamt och stötvist infunderas.

Blandningen får inte komma i kontakt med kontrastmedel eller natriumklorid och är inte röntgentät. Därför kontrollerar man flera gånger under proceduren med kontrastmedel att det fortfarande finns flöde in i tumören/tumörerna varefter katetern spolas med sterilt vatten innan man kan fortsätta infusionen. När full dos administrerats genomförs åter en SPECT för att verifiera fördelningen och lungshuntens av mikrosfärerna/strålningen.

Bieffekter

Det brukar anges att postemboliseringssyndrom inte förekommer i samma utsträckning vid SIRT som vid TACE på grund av att mikrosfärerna är så små att de inte förorsakar någon ischemi⁽³¹⁾. Det förekommer dock att patienten upplever smärtor och ibland illamående under behandlingen. Patienter med neuroendokrina hormonproducerande tumörer kan också uppleva flush på grund av hastigt tumörcellssönderfall⁽³¹⁾ och behöva behandlas med sandostatin.

Risken för levertoxicitet vid SIRT bedöms generellt som låg^(31, 35), men ökar med ökande bilirubinvärde⁽³⁶⁾ och med ökande stråldos⁽³⁷⁾. En fruktad men ovanlig komplikation är *radioembolization induced liverdisease* (REILD).

KOMBINATIONSBEHANDLINGAR

Både TACE och SIRT kan användas i kombination med olika systemiska cytostatikaregimer eller RFA. Båda metoderna används också ibland för downstaging inför resektionskirurgi och levertransplantation eller RFA⁽³⁸⁻⁴¹⁾. Det är ännu oklart om överlevnaden påverkas⁽³⁹⁻⁴¹⁾, men flera stora studier pågår för att utvärdera effekten av olika kombinationsbehandlingar (till exempel FOXFIRE, SIFLOX, SOARMIC).

Tidigare behandling med preparat som påverkar mikrovaskulaturen (till exempel avastin) kan försvåra eller omöjliggöra transarteriella behandlingar. Därför diskuteras behandlingsregimer där till exempel SIRT utförs före sådan behandling, men det finns ännu inget vetenskapligt stöd för detta.

EN STÄNDIG UTVECKLING

Inom interventionell radiologi sker en ständig utveckling baserad på såväl tekniska förbättringar som medicinska innovationer. Gamla beprövade metoder som TACE kan varieras och utvecklas men även bana väg för nya metoder som till exempel PHP. Beads skulle teoretiskt sett kunna laddas med vilket preparat som helst men det gäller att de släpper ifrån sig preparatet på rätt ställe och att sjukdomen är känslig för preparatet.

Utvecklingen av SIRT har inneburit nya framsteg och möjligheter som ännu inte är fullt utforskade. Genom denna utveckling och de oändliga kombinationsmöjligheter som dessa palliativa – och potentiellt kurativa – behandlingsmetoder erbjuder kan man i allt större utsträckning skräddarsy behandling efter individuella behov.

REFERENSER (referenser nr 11-41 finns på onkologiisverige.se)

1. Breedis C, Young G. The blood supply of neoplasms in the liver. *Am J Pathol.* 1954; 30(5): 969-77.
2. Dhanasekaran R, Khanna V, Kooby DA, Spivey JR, Parekh S, Knechtle SJ, et al. The effectiveness of locoregional therapies versus supportive care in maintaining survival within the Milan criteria in patients with hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol.* 2010; 21(8): 1197-204; quiz 204.
3. Giannini EG, Bodini G, Corbo M, Savarino V, Risso D, Di Nolfo MA, et al. Impact of evidence-based medicine on the treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010; 31(4): 493-501.
4. Llovet JM, Real MI, Montana X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002; 359(9319): 1734-9.
5. Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2002; 35(5): 1164-71.
6. Mabel M, Esmaeel M, El-Khodary T, Awad M, Amer T. A randomized controlled trial of transcatheter arterial chemoembolization with lipiodol, doxorubicin and cisplatin versus intravenous doxorubicin for patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2009; 18(5): 492-9.
7. Poon RT, Fan ST, O'Suilleabhain CB, Wong J. Aggressive management of patients with extrahepatic and intrahepatic recurrences of hepatocellular carcinoma by combined resection and locoregional therapy. *J Am Coll Surg.* 2002; 195(3): 311-8.
8. Shibata T, Isoda H, Hirokawa Y, Arizono S, Shimada K, Togashi K. Small hepatocellular carcinoma: is radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization more effective than radiofrequency ablation alone for treatment? *Radiology.* 2009; 252(3): 905-13.
9. Xue TC, Xie XY, Zhang L, Yin X, Zhang BH, Ren ZG. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: a meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2013; 13: 60.
10. Georgiades CS, Hong K, D'Angelo M, Geschwind JF. Safety and efficacy of transarterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma and portal vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol.* 2005; 16(12): 1653-9.

CHARLOTTE EBELING BARBIER, ÖVERLÄKARE, INTERVENTIONELL RADIOLOGI, BILD- OCH FUNKTIONSMEDICINSKT CENTRUM, AKADEMISKA SJUKHUSET, UPPSALA





FÖREBYGG SKELETTKOMPLIKATIONER HOS PATIENTER MED SOLIDA TUMÖRER¹

- XGEVA® (denosumab) minskade risken för att utveckla en första och efterföljande skelettrelaterade händelser jämfört med zoledronsyra $p < 0,001^{1,2}$

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

INDIKATION: Förebyggande av skelettrelaterade händelser (patologisk fraktur, strålbehandling av skelettet, ryggmärgskompression eller skelettkirurgi) hos vuxna med skelettmetastaser från solida tumörer. För fullständig information vid förskrivning och produktresumé se www.fass.se. Datum för godkännande av produktresumén; september 2013

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

AMGEN

Oncology

1) XGEVA® Produktresumé, Amgen september 2013, www.fass.se 2) Lipton A, et al. Eur J Cancer 2012;48, 3082– 3092, DMO-SWE-AMG-188-2013- September-P

www.amgen.se

XGEVA®
(denosumab)

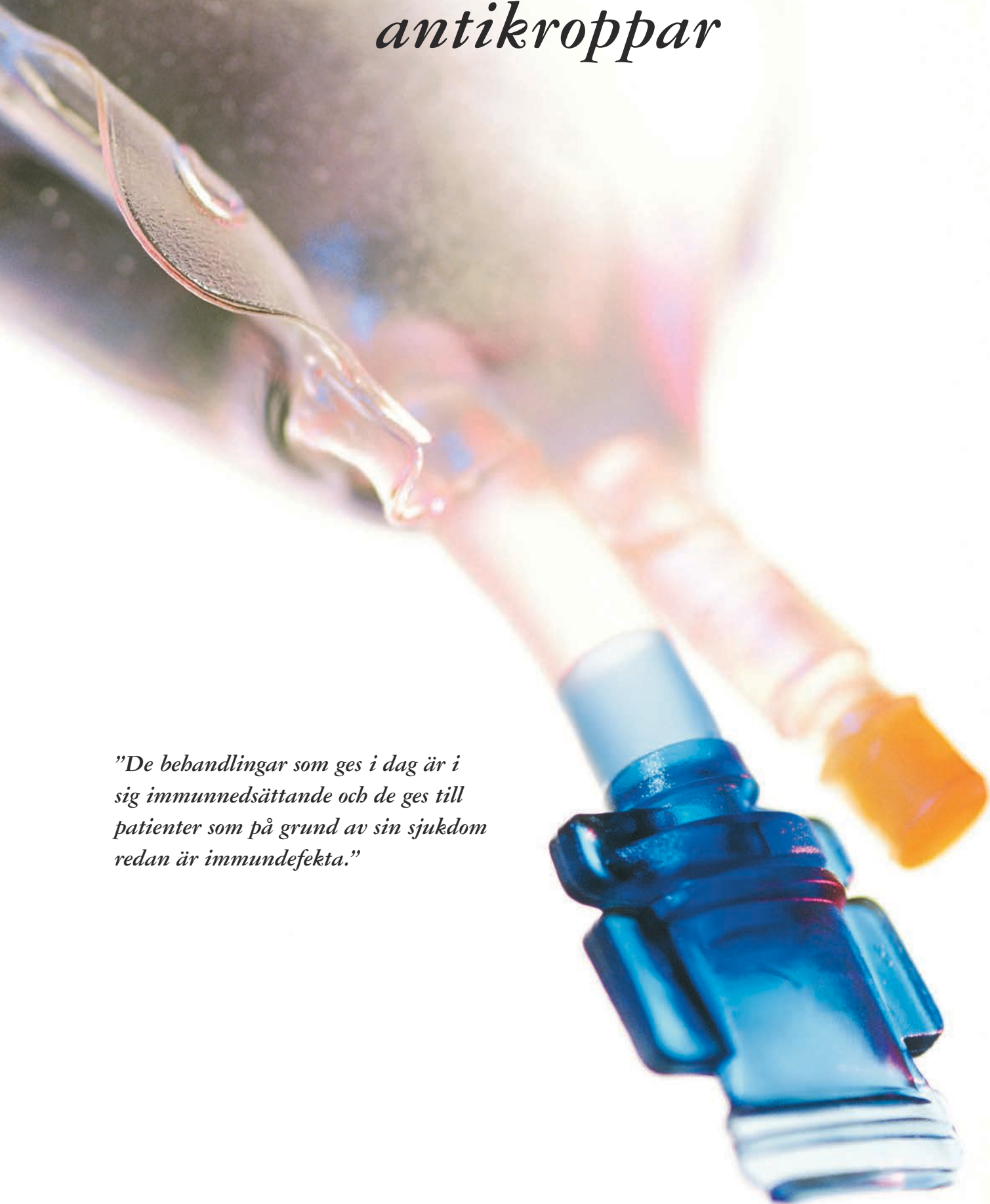


00F01134

KRONISK LYMFATISK LEUKEMI

Alternativ vaccincell antikroppar

"De behandlingar som ges i dag är i sig immunnedsättande och de ges till patienter som på grund av sin sjukdom redan är immundefekta."



lovande i kombination med

Alltsedan Ralph Steinmanns upptäckt av dendritcellen på 1970-talet har det gjorts försök att använda den i ett terapeutiskt syfte som "vaccincell". Dessvärre har de försöken inte gett några uppenbara fördelar mot konventionell behandling. En av de sjukdomar där kliniska studier gjorts med dendritceller är KLL. Här skriver biomedicinska analytikern **Katarina Junevik**, Sahlgrenska universitetssjukhuset, om hur de försöker få fram en mer effektiv vaccincell som i kombination med nya antikroppar skulle ge en mer skonsam behandling vid KLL.

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) är en blodsjukdom som drabbar cirka 500 svenskar per år, där stora mängder sjuka B-celler ansamlas i blod, benmärg och lymfkörtlar. KLL är en sjukdom där förloppet kan vara mycket olikartat, vissa patienter kan leva symtomfria i decennier, medan andra

behöver behandling inom bara några år. De vanligaste behandlingsformerna som finns i dag är cytostatika och antikropppar riktade mot tumörcellerna.

Även om en del patienter kan bli friskförklarade efter en stamcellstransplantation, anses sjukdomen fortfarande vara obotlig. Till en stamcellstransplan-

tation kan dock endast ett fåtal patienter bli aktuella eftersom de flesta som drabbas är äldre personer, hälften av patienterna är över 70 år, och kan ha svårt att klara av en alltför intensiv behandling.

Vid dessa transplantationer har man kunnat se en immunologisk graft-versus-leukemiaeffekt som uppmuntrat till att leta efter andra immunologiska behandlingsformer till denna patientgrupp.

STIMULERA IMMUNFÖRSVARET

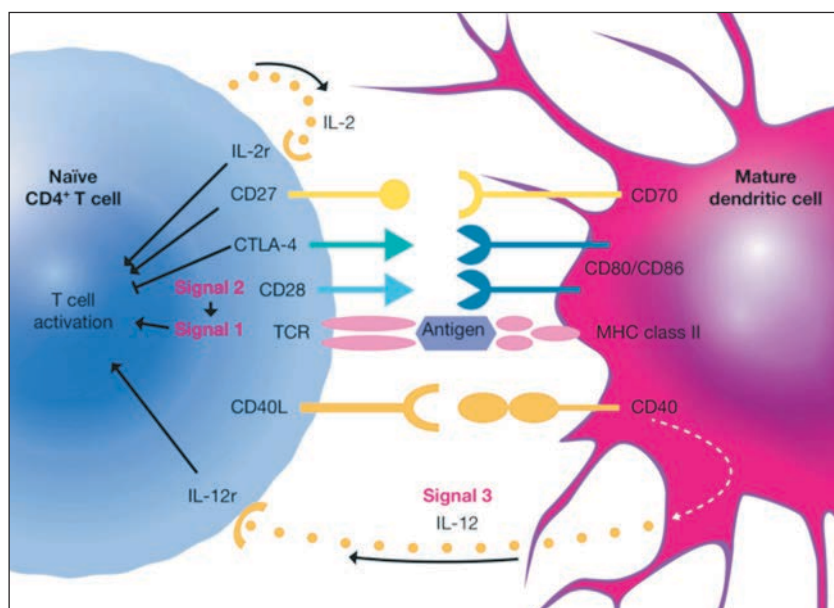
De behandlingar som ges i dag är i sig immundsättande och de ges till patienter som på grund av sin sjukdom redan är immundefekta. På grund av denna immundefekt uppnås troligen ingen komplett eliminering av tumörcellerna och därmed ingen komplett remission. Det är därför viktigt att hitta nya mer skonsamma och immunstimulerande behandlingar som även sköra patienter kan få.

Patienter med KLL har som sagt nedsatt immunförsvar, med avseende på deras få normala B-celler (lägre produktion av immunglobuliner) och defekta dendritceller och T-celler. KLL-patienterna kan få en högre koncentration av CD8-positiva T-celler i blodet vilket ger en lägre CD4/CD8-kvot, men dessa celler är defekta och klarar inte av att utbildas till funktionella cytotoxiska celler som dödar tumörceller.

Under årens lopp har man försökt hitta markörer på både KLL-celler och T-celler som kan ge upphov till nya immunmodulerande behandlingar. Med hjälp av sådana skulle man stimulera immunförsvaret i stället för att enbart inrikta sig på att eliminera tumörceller som tidigare skett. I vår grupp har vi visat att CD8-positiva T-celler med hämmande receptorer (killer immunoglobuline-like receptor KIR) på cellytan ökar med avancerat sjukdomsstadium, vilket kan leda till sämre förmåga att döda KLL-celler.

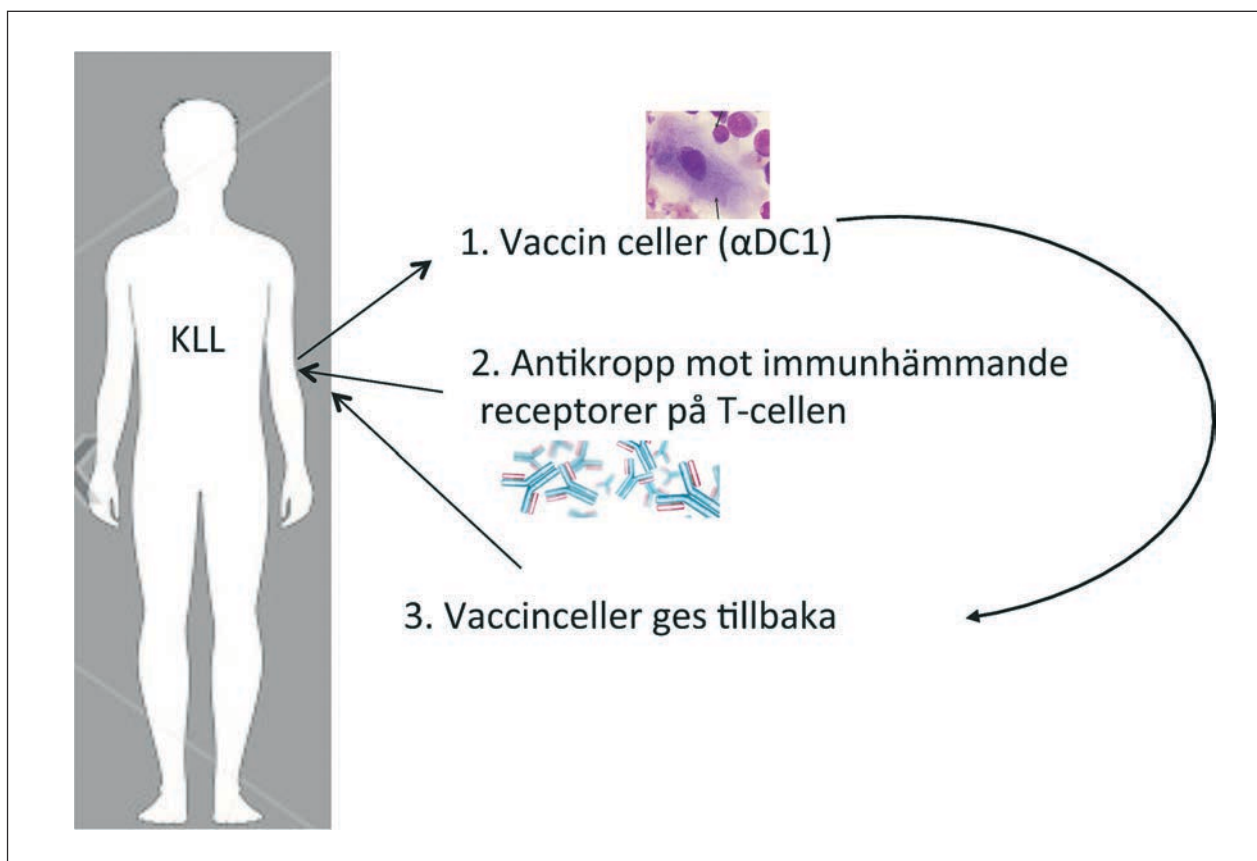
Sedan några år tillbaka finns en antikropp (IPH2101) mot dessa immunhämmande receptorer, och lovande resultat

SAMSPEL MELLAN DENDRITCELL OCH T-CELL



Figur 1. Mogna dendritiska celler (DC) dirigerar immunförsvaret till attack eller tolerans. De interagerar med T-celler (i bilden en omogen CD4-positiv T-cell) genom MHC klass II/II (major histocompatibility complex) via T-cellsreceptor (TCR) (signal 1) och immunstimulatorisk signal via CD80/CD86 med CD28 på T-cellen (signal 2). Dendritcellen svarar genom att producera cytokiner som gör att T-cellen aktiveras för immunsvaret (signal 3).

EN BEHANDLINGSMODELL MED VACCINCELLER OCH ANTIKROPPAR



Figur 2.

har visats i kliniska studier hos patienter med AML och multipelt myelom.

Försök har också gjorts med vaccin-celler för att stimulera det egna immun-försvaret till att attackera tumörcellerna. Dendritiska celler (DC) upptäcktes redan på 70-talet, de celler som dirigerar immunförsvaret till attack eller tolerans. De interagerar med T-celler genom MHC klass I/II (major histocompatibility complex) med T-cellsreceptor (signal 1) och immunstimulatorisk signal via CD80/CD86 med CD28 på T-cellen (signal 2).

CD80 och CD86 finns också på alla antigenpresenterande celler för att kunna agera med T-cellerna. I vår grupp har vi visat att CD80 och CD86 finns på KLL-celler hos en population patienter med god prognos, medan samma receptorer saknades i en population med dålig prognos. Hos patienterna med dålig prognos kan KLL-cellen undvika immunförsvaret med hjälp av denna brist på immunstimulerade receptorer. I ett samodlingsförsök med KLL-celler och

”Flera nya markörer för immunstimulerande antikroppar är också under utveckling och det förväntas bända mycket de närmaste åren.”

T-celler från friska givare visade vi att KLL-celler med CD80 och CD86 på cellytan aktiverar T-celler.

Länge har man försökt producera vaccinceller av DC, framodlade av patientens egna monocyter, utan att nå någon större framgång i de kliniska studier som gjorts. Däremot har studierna visat att vaccination med DC är en säker behandlingsform med få och modesta biverkningar. Viktigt för att få en duglig vaccincell är att den skall kunna producera cytokiner som lockar till sig T-celler och andra leukocyter som sedan kan ge ett cytotoxiskt immunsvaret som attackerar tumörcellerna.

I många studier har man använt en ”standardcocktail” att mogna ut DC (sDC) med, trots att man visat att dessa sDC blir uttrötade och inte orkar ge ett immunsvaret det vill säga producera de cytokiner som behövs. I stället har en grupp från Pittsburg tagit fram en annan mognadscocktail som kan ge mer uthålliga DC som kallas alfatype 1 polariserad DC (α DC1). Dessa α DC1 har visat sig lovande vid flera olika cancerformer, som malignt melanom och prostatacancer.

EN ALTERNATIV VACCINCELL

Vi tyckte denna vaccincell verkade intressant och ville se om man kunde få

fram en funktionell α DC1 från KLL-patienters egna monocytter eftersom vi tror att det är en passande patientgrupp för studier med vaccinceller. I våra *in vitro*-försök såg vi att α DC1 i jämförelse med sDC var överlägsen på att producera cytokiner som rekryterar NK-, NKT- och CD8-positiva T-celler, alla viktiga för att få ett aktivt immunsvär. Framförallt kunde α DC1 producera IL-12 (signal 3) som är essentiell för att få naiva CD8-positiva T-celler att utbildas till cytotoxiska T-celler.

Vi kunde även visa att dessa α DC1 uppregerar CD70 på sin cellyta som interagerar med CD27 på naiva T-celler. Denna interaktion har visats vara viktig för till exempel proliferation och funktion av effektorceller och är därför nödvändig för ett effektivt immunsvär. CD70/CD27 har även visat sig ha påverkan på effektorcellens långtidsöverlevnad.

I samodlingsförsök med T-celler från friska givare och α DC1 utmognade från KLL-patienter kunde vi visa att blockering av CD70 med en anti-CD70-antikropp gav en cytokinprofil som motsvarade en hämning av immunsväret.

Med denna alternativa vaccincell som vi undersökt har vi en stor förhoppning om att kunna få bättre kliniska resultat i en vaccinstudie, eftersom den verkar ha en mycket bättre förmåga än tidigare prövade vaccinceller att aktivera patientens egna immunsystem till att angripa sjukdomen.

KLL-celler producerar immunhämmande cytokiner och omger sig med supportceller och regulatoriska T-celler som skyddar dem från immunförsvaret. På grund av dessa och tidigare nämnda olika immundefekter hos KLL-patienter är det kanske inte tillräckligt med enbart vaccination för att få ett fullgott behandlingssvar. Det vore därför intressant att kunna genomföra en studie där man utför en kombinationsbehandling med vaccinceller som stimulerar immunförsvaret och immunterapeutiska antikroppar riktade mot hämmande receptorer

på T-celler, som till exempel ipilimumab (anti-CTLA-4), nivolumab (anti-PD-1) och/eller IPH2101 (anti-KIR).

Flera nya markörer för immunstimulerande antikroppar är också under utveckling och det förväntas hända mycket de närmaste åren. Med hjälp av dessa nya terapier tror vi att mer fragila patienter kan få en effektiv men skonsam behandling även om det återstår mycket arbete innan de kan ingå i en klinisk studie. Först bör vi utarbeta hur vi skall mäta immunologiskt/kliniskt svar och när vi skall behandla patienten och hur stora doser och hur ofta de skall ges för att få en så optimalt behandling som möjligt.

Avslutningsvis bör vi kanske göra som Tirapu et al. uppmanar oss till för att få ett bra behandlingssvar: "Starta maskinen (immunförsvaret), tryck på gaspedalen (stimulatorer), släpp på bromsen (inhibitorer), justera hjulen att hantera autoimmuniteten och kör mot tumörantigen!".

REFERENSER

1. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligiaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H, Hillmen P, Keating MJ, Montserrat E, Rai KR and Kipps TJ. "Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines" *Blood* 2008;111(12): 5446-56.
2. Riches JC, Ramsay AG, Gribben JG. "Immune dysfunction in chronic lymphocytic leukemia: the role for immunotherapy" *Curr Phar Des* 2012;18(23):3389-98
3. Junevik K, Werlenius O, Hasselblom S, Jacobsson S, Nilsson-Ehle H, Andersson PO. "The expression of NK cell inhibitory receptors on cytotoxic T cells in B cell chronic lymphocytic leukaemia (B-CLL)" *Ann Hematol* 2007 ;86(2):89-94
4. Maillard R, Wankowicz-Kalinska A, Cai Q, Wesa A, Hikens CM, Kapsenberg ML, Kirkwood JM, Storkus WJ, Kalinski P. "alpha-type-1 polarized dendritic cells: a novel immunization tool with optimized CTL-inducing activity" *Cancer res* 2004;64(17):5934-37
5. Gustafsson K, Junevik K, Welenius O, Holmgren S, Karlsson-Parra A, Andersson PO "Tumour-loaded α -type 1-polarized Dendritic Cells from Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia Produce a Superior NK-, NKT- and CD8+ T cell attracting Chemokine Profile" *Scand J Immunol* 2011;74(3):318-26
6. Meiero I, Grimaldi A, Perez-Gracia J, Ascierto P. "Clinical Development of Immunostimulatory Monoclonal Antibodies and Opportunities for Combination" *Clin Cancer Res* 2013;19(5):997-1008



KATARINA JUNEVIK, BIOMEDICINSK ANALYTIKER, AVDELNINGEN FÖR KLINISK KEMI, SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, GÖTEBORG, KATARINA.JUNEVIK@VGREGION.SE



NYA LÄKEMEDEL PÅ ASCO

I förra numret av OIS refererade vi i flera artiklar från ASCO 2013 ur ett diagnosbaserat perspektiv. I denna artikel fortsätter rapporteringen med fokus på nya läkemedel och deras verkningsmekanismer. En serie studier ökade optimismen runt de nya immunstimulerande läkemedlen. Vidare rapporterades om effekter av RAF-hämmare i lungcancer. Mötet innehöll även rapportering av den första fas III-studien med "onkolytiska virus".

Här rapporterar professor **Arne Östman**.

Det årliga ASCO-mötet hölls i juni och samlade den vanliga blandningen av experter från sjukvård, akademi och industri. Mötets omfattning, blandningen av vetenskap, vård och kommersiella intressen och mänskliga yttringar av både beundransvärd god vilja och mindre imponerande prestige gör ett besök till en både krävande och stimulerande upplevelse.

I bakgrunden skymtar Chicago med sin blueshistoria, Obama-stolta taxichaufförer och ishockeylaget Blackhawks, som med svenskt inslag vann semifinaler under mötet och så småningom också Stanley Cup.

Ett personligt urval av några av mötets mer framträdande presentationer om nya läkemedel diskuteras nedan. För mer detaljerad information hänvisas till den öppna och sökbara databasen med mötets abstrakter (<http://meetinglibrary.asco.org/abstracts>)

IMMUNMODULERANDE ANTIKROPPAR

- Den största nyheten på ASCO-mötet 2010 var en fas III-studie som visade tydliga överlevnadsvinster efter behandling med en immunmodulerande antikropp, ipilimumab, vid metastaserande melanom¹. Studien ledde till registrering av ipilimumab som därigenom fick ställning som milstolpe och första medlem av en ny klass läkemedel som det nu knyts stora förhoppningar till. Ipilimumab verkar genom att blockera

bromsreceptorn CTLA-4 på T-celler, vilket leder till en aktivering av tumörriktade T-celler.

Under fjolårets möte fortsatte utvecklingen inom detta fält. Bland annat presenterades två nya blockerande antikroppar som verkar på två andra immunmodulerande proteiner; PD1 och PD-L1. Dessa tidiga studier, som publicerades i NEJM sommaren 2012, bekräftade den terapeutiska effekterna av immunmodulering och etablerade terapeutisk relevans av PD/PD-L1-signalvägen^{2,3}.

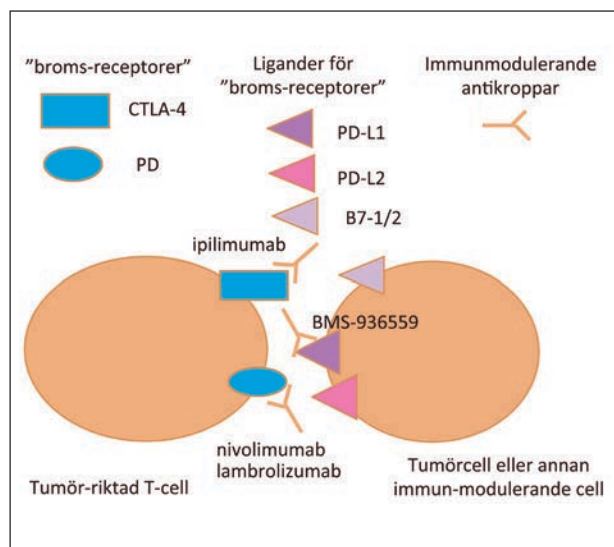
PD1 är en cellytereceptor som bland annat uttrycks på T-celler och som har liknande bromsande effekter som CTLA-4 (målproteinet för ipilimumab). PD-L1 är ett cellyteprotein producerat av vissa tumörceller, som förmår starta och upprätthålla den bromsande signaleringen från PD1 (figur 1).

- Studierna från 2012 om PD/PD-L1-antikroppar följdes upp på årets möte med en serie presentationer som fortsatte redovisa tidiga lovande resultat. Abstrakt 9006 redovisade längre uppföljningsdata från nivolumab, en antikropp riktad mot PD1. Resultaten från mer än 100 tidigare behandlade melanompatienter visade bland annat på 43 procent tvåårsöverlevnad.

Ett annat uppmärksammat fynd med PD1-riktade antikroppar var deras effekter i patienter som tidigare behandlats med ipilimumab. Flera presentationer redovisade svar på mel-



SCHEMATISK BILD AV IMMUNMODULERANDE ANTIKROPPAR



Figur 1. De nya immunmodulerande antikropparna verkar genom att motverka "immun-bromsande" signalering i T-celler som orsakas av olika cellyte-receptorer, inklusive CTLA-4 och PD1. Dessa receptorer kontrolleras av cellyteproteiner, tex PD-L1/L2 och B7-1/2, som finns på tumörceller eller andra immunregulatoriska celler. De nya antikropparna är antingen riktade mot de immunhämmande T-cell-receptorerna eller deras ligander.

lan 20 och 40 procent i dessa patientgrupper, vilket antyder att resistensmekanismerna är olika för CTLA-4- och PD1/PD-LI-antikroppar⁴ (abstrakt 9009, 9011).

• Tillgången på de nya immunstimulerande antikropparna har väckt förhoppningar om kombinationsbehandlingar. Ett av årets absolut mest uppmärksamade abstrakter redovisade de första resultaten från denna nya strategi för tumörbehandling⁵ (abstrakt 9012). Resultaten från behandling av melanom stadium III och IV presenterades av JD Wolchok från Memorial Sloan Kettering Cancer Center – samma dag som de publicerades NEJM. De antikroppar som kombinerades i denna studie var ipilimumab och nivolumab riktade mot CTLA-4 respektive PD1. Bland patienter behandlade med antikroppskombinationen hade cirka 40 procent genomgått tidigare systemisk behandling.

De mest dramatiska resultaten i denna studie redovisades från gruppen som behandlats med högre doser av de två antikropparna. I denna grupp av 47 patienter uppvisade 22 fall en tumörminskning av 80 procent eller mer.

Uppföljningstiden var fortfarande kort vid rapportering av data, men 90 procent av samtliga 53 patienter som fått kombinationsbehandling uppvisade svar på behandling efter 13 månaders uppföljning. Överlevnadsdata från denna grupp visade mer än 80 procent ettårsöverlevnad. Angående biverkningar noterades att kombinationsbehandling gav liknande, men inte värre, biverkningar än monoterapier och att de i allmänhet var reversibla.

Fas III-studier med denna nya kombination, och sannolikt andra kombinationer, av olika immunterapier kommer att följa.

POSITIVA FAS 3-DATA BEVACIZUMAB

• Baserat på fas III-studier har den angiogeneshämmande antikroppen bevacizumab visat effekter på progressionsfri överlevnad i en serie olika tumörtyper och är nu godkänd som behandling vid till exempel kolorektal cancer, bröstcancer, ovarial cancer och njurcancer. I flera av de tidigare stora bevacizumabstudierna har effekten på total överlevnad varit svagare än effekterna på progressionsfri överlevnad.

Diskussioner om orsak till detta pågår och förslagen varierar mellan "cross-over" i studierna och mer tumörbiologiskt baserade resonemang om att angiogenesbehandling, efter initial nytta, skulle leda till selektion av mer aggressiva tumörformer.

• På plenarsession vid årets möte redovisades en studie där en tydlig överlevnadsvinst kunde noteras efter tillägg av bevacizumab till kemoterapibehandling vid avancerad cervixcancer (stadium IVB), terapieresistent cervixcancer och vid återfall av cervixcancer (abstrakt 3). Den randomiserade fas III-studien innefattade 452 patienter. Vid en andra interimsanalys noterades nytta av VEGF-antikroppen i form av signifikant bättre responsfrekvens, progressionsfri överlevnad och total överlevnad. Förlängningen av totalöverlevnaden var cirka fyra månader.

I diskussionen av abstraktet noterades att studien var väl-designad, inklusive studiegrupper som var välbalanserade för riskfaktorer. Sannolikt kommer denna studie att användas som grund för ansökan med cervixcancer som ny indikation för bevacizumab.

POSITIVT FÖR RAF-HÄMMARE

• Positiva fas III-studier har redovisats de senaste åren med två olika BRAF-hämmare i melanom med muterat BRAF^{6,7}. Detta nyckelprotein i tillväxtfaktorsignalering är också muterat i andra tumörtyper vilket har väckt förhoppningar om effekter av de nya BRAF-hämmarna i vidare sammanhang.

I kolorektal cancer förekommer muterat BRAF i cirka 20 procent. På tidigare ASCO-möten har de första studierna med BRAF-hämmare i kolorektal cancer redovisats. Effekterna var betydligt svagare än i melanom. Efterföljande prekliniska studier har föreslagit kombinationsbehandlingar med EGFR-hämmare och BRAF-hämmare och sådana studier har startats.

Tidigare studier har visat att BRAF-mutationer förekommer i en mindre andel lungcancer (1–3 procent), och att cirka hälften av dessa är av samma typ som dominerar i melanom (V600E). Publicerade studier har också visat att BRAF-mutationer i lungcancer är förknippat med sämre prognos.

På årets ASCO redovisades tidiga resultat från en fransk studie som prövat BRAF-hämmare i lungcancer med BRAF V600E-mutationer. Denna pilotstudie med dabrafenib som andra linjens behandling redovisade effektresultat från 20 patienter, varav 8 fall med partiell respons. I två fall hade behandling pågått längre än ett år. Trots det låga antalet ingå-

ende patienter gjordes i diskussionen jämförelser med de effekter som BRAF-hämmare visat i de första melanomstudierna. Resultaten uppfattades som tillräckligt uppmuntrande för att utvecklas och en större första linjens studie har inletts.

Från ett lungcancerperspektiv innebär fynden att det nu ter sig motiverat att även undersöka BRAF-status som komplement till tidigare molekylära analyser av EGFR, ALK och ROS.

”Tumörbiologi, kommersiell läkemedelsutveckling och klinisk forskning fortsätter att leverera kunskap som förbättrar cancerbehandlingen.”

ANTIANGIOGENESBEHANDLING

Mer än tio år har gått sedan den nya generationen målriktade cancerbehandlingar introducerades för behandling av spridd cancer. Trots att så lång tid har gått kan det noteras att de hittills endast visat nytta i två fall i adjuvantbehandling; trastuzumabbehandling för HER2-positiv bröstcancer och imatinib vid GIST. Negativa adjuvantstudier med angiogeneshämmare har publicerats för kolorektal cancer och bröstcancer. Diskussioner om dessa studier har ofta tagit fasta på frånvaron av biomarkörer som har kunnat vägleda vid patienturval.

- På årets ASCO presenterades tidiga resultat från en förplanerad interimsanalys av den randomiserade fas III-studien AVASTIN-M (abstrakt 9000). Denna studie, som innefattar mer än 1 300 patienter, undersöker effekten i melanom av adjuvant bevacizumab jämfört med enbart observation. Med föreliggande uppföljningstid noterades ingen skillnad i total överlevnad. En signifikant skillnad i sjukdomsfri överlevnad (HR 0,83) kunde dock noteras. Effekten på sjukdomsfri överlevnad beskrevs som jämförbar med resultat från opublicerade metaanalyser av adjuvant interferonbehandling för högrisk melanom.

En berömvärd aspekt av studien är vävnadsinsamling. Tumörvävnad från mer än 700 fall har samlats in och analyseras för närvarande för att identifiera biomarkörer som kan identifiera eventuella undergrupper som har nytta av behandlingen.

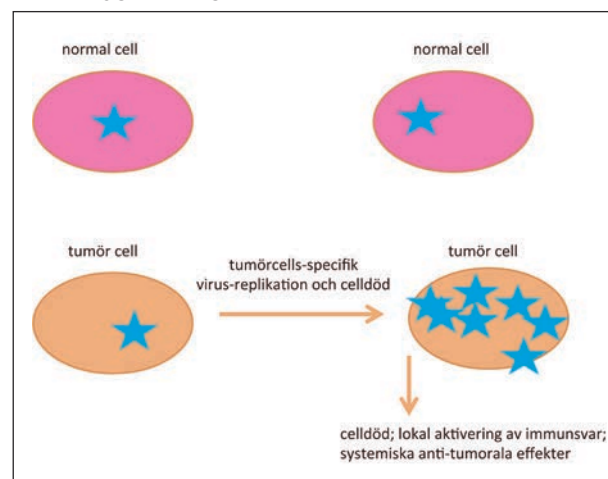
- Diskussionen av denna presentation hänvisade till två andra pågående fas III-studier för adjuvant-behandling av melanom som undersöker behandling med ipilimumab eller MAGE A3-vaccin. Förhoppningsvis kommer pågående biomarkörstudier att ge grund för mer välriktade framtida adjuvanta studier med de olika nya behandlingarna.

FAS III MED ONKOLYTISKA VIRUS

Onkolytiska virus har använts i experimentella terapistudier i djurmodeller i mer än 15 år. Principen bakom denna behandling är att bygga virus som specifikt replikeras i tumör-celler och dödar dessa, medan de lämnar normalceller orörda (figur 2). Vissa mer utvecklade varianter av dessa virus är också byggda så att de ger en lokal produktion av immunstimulerande faktorer för att aktivera en immunattack på tumören.

De flesta varianter av dessa virus saknar förmåga att ”hitta” tumören efter systemisk behandling och har därför i tidiga studier i huvudsak använts för lokal behandling med förhoppningen att den immunstimulerande förmågan ska ge systemiska effekter (figur 2).

SCHEMATISK BILD AV ONKOLYTISKA VIRUS OCH DERAS VERKNINGSMEKANISM



Figur 2. Genom DNA-tekniker är onkolytiska virus modifierade så att de endast kan replikeras i tumör-celler. De orsakar därför tumörcells-specifik celledöd. Trots att de injiceras lokalt i primärtumörer eller metastaser kan de ge systemiska effekter genom aktivering av en systemisk immunattack på liknande tumörceller.

- En tidigare publicerad fas II-studie ligger till grund för den första fas III-studien med onkolytiska virus som rapporterades på en särskild session om nya immunterapier. Studien genomfördes på icke-opererade patienter med stadium IIIB-IV-melanom (abstrakt 9008). Det virus som användes i denna studie leder även till lokal GM-CSF-produktion (granulocyt/makrofag-kolonistimulerande faktor) och studien använde därför lokalt injicerat GM-CSF för behandling i kontrollgruppen. Studien rapporterade relativt tidiga resultat utan uppgifter om effekter på totalöverlevnad.

Jämfört med kontrollbehandlingen sågs bättre resultat i den virusbehandlade gruppen med avseende på ”durable response rate”. Vissa effekter på invärtes metastaser noterades också efter injektion av virus i hudtumörer, vilket ger visst stöd för tanken att dessa virus kan ge systemiska effekter trots den lokala behandlingen.

I diskussionen av detta abstrakt noterades att resultaten var lovande men också fortfarande preliminära eftersom överlevnadsresultat inte redovisades. Studien bedömdes också som svårvärderad på grund av valet av behandling i kontrollgruppen.

NÄSTA R OCH REN DÄREFTER?

Tumörbiologi, kommersiell läkemedelsutveckling och klinisk forskning fortsätter att leverera kunskap som förbättrar cancerbehandlingen. I ett kortare perspektiv på några år knyts nog de största förhoppningarna till de nya immunmodulerande läkemedlen. Fjolårets stora nyhet var antikropps-konjugat – fler sådana är säkert också att vänta. Förhoppningsvis dyker också överraskande och positiva nyheter upp bland adjuvantbehandlingar, eventuellt som följd av nya former av adjuvantstudier med ett biomarkör-baserat urval av patienter.

Blandade uppfattningar råder om huruvida utfallet ska bedömas som tillfredställande eller inte. Relativ enighet råder dock om behov av samverkan mellan inblandade parter. En utveckling som diskuteras och skymtar är läkemedelsindustrins intresse för att hitta nya samverkansformer med akademisk forskning. Industrins intresse av kliniska resurser som uppföljningsdata och vävnadsprover är också påtagligt.

Svensk organisation av forskning och sjukvård bör kunna utvecklas som en användbar och produktiv resurs i detta sammanhang – förhoppningsvis med resultat som kan rapporteras från kommande ASCO-möten.

Medan detta begrundas kan det vara värt att också notera att årets mest uppmärksammade presentation, (abstrakt 2) handlade om "gatumedicin" från Indien. Inom ramen för en randomiserad studie visades nyttan av tidig cervixcancer-diagnostik med hjälp av ättiksyrafuktad bomullstuss. Folkhälsa kan uppenbarligen fortfarande förbättras utan molekylär onkologi.

REFERENSER

1. Hodi FS et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010 Aug 19;363(8):711-23.
2. Brahmer JR et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med.* 2012 Jun 28;366(26):2455-65.
3. Topalian SL et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med.* 2012 Jun 28;366(26):2443-54.
4. Hamid O et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med.* 2013 Jul 11;369(2):134-44.
5. Wolchok JD et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2013 Jul 11;369(2):122-33.

6. Chapman PB et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med.* 2011 Jun 30;364(26):2507-16.

7. Hauschild A et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2012 Jul 28;380(9839):358-65.

ARNE ÖSTMAN, PROFESSOR, INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI-PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET, SOLNA
ARNE.OSTMAN@KI.SE



NORDISKT HER2 SOTA-MÖTE, 24 OKTOBER 2013

Fokus på biomarkörer och



neoadjuvant behandling

I slutet av oktober samlades ett hundratal forskare och kliniskt verksamma läkare på Stockholm Waterfront Congress Centre för årets State of the Art-möte om HER2-positiv bröstcancer. Flera intressanta nya rön kring förståelsen och behandlingen av denna aggressiva form av bröstcancer presenterades. Fokus i år låg på biomarkörers roll för att hitta patienter som har särskild nytta av behandlingarna och på studier där HER2-blockad använts i den neoadjuvanta behandlingen av sjukdomen.

Förmiddagens föreläsningar handlade om grundforskningen kring HER2-receptorn och de omgivande signalvägarna – och under eftermiddagen diskuterades de framsteg som gjorts i behandlingen av patienter runt om i världen.

BIOSIMILARS MINSKAR KOSTNADEN

- Efter att programkommitténs representanter, professorerna Jonas Bergh och Mårten Fernö hälsat deltagarna välkomna inleddes dagen med att **Håkan Mellstedt**, professor i onkologisk bioterapi vid Karolinska institutet, presenterade nuläget och framtiden för konkurrerande biologiska läkemedel.

Generika har drivit ned priserna på många läkemedel och inneburit en minskad kostnad för såväl patienter som vårdgivare. Patenten för flera av de tidiga biologiska läkemedlen håller på att gå ut och därmed har diskussionerna om hur konkurrerande versioner ska hanteras, såväl av myndigheterna som av vårdgivarna tagit fart.

– Generika är ett etablerat namn för en identisk kopia av en molekyl som säljs med ett annat namn och oftast till ett lägre pris. De biologiska läkemedlen är emellertid allt för komplexa för att någon ska kunna tillverka en exakt kopia. Därför har namnet ”biosimilar” kommit att användas för att beskriva konkurrerande ”off-patent”-versioner av till exempel en monoklonal antikropp, berättade Håkan Mellstedt.

En biosimilar har genomgått jämförande studier gentemot det etablerade läkemedlet och visat sig ha likvärdiga parametrar i bland annat fysiokemiska egenskaper, prekliniska och kliniska effekter samt säkerhet. Med likvärdighet anser den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA att skillnaden i klinisk effekt inte får överstiga ± 10 – 15 procent.

– Målet med biosimilars är att minska kostnader, inte att erbjuda bättre effekt, påpekade Håkan Mellstedt. Biosimilar ska inte blandas ihop med biocopy, som är ett läkemedel som utvecklats separat och inte jämförts mot originalläkemedlet, eller biobetter, som är ett preparat som har förändrats i struktur för att få en annan verkan eller bättre effekt.

– Antikroppar är proteinkomplex som består av ett stort antal aminosyror som arrangerats i en specifik sekvens och därefter veckats på ett mycket precist sätt, berättade Håkan Mellstedt, vilket gör det omöjligt för konkurrenter att till-



Håkan Mellstedt, Karolinska Institutet

verka en exakt kopia av ett biologiskt läkemedel. På grund av detta bygger hela processen när en biosimilar tas fram på omfattande analytisk karakterisering av preparatet och hur det överensstämmer med originalet, först genom att dess fysio-kemi bestäms, därefter genom biologiska in vitro-undersökningar och prekliniska studier fram till att det slutligen prövas i kliniken.

En utmaning för biosimilarbolagen, berättade Håkan Mellstedt, har varit att rekrytera kliniska forskningsledare och att rekrytera patienter som vill testa ett nytt läkemedel som inte lockar med en bättre effekt utan enbart ett lägre pris.



Mark Sliwkowski, Genentech

”Idén med konjugaten är att använda kraftfulla cytotoxiska läkemedel och med hög precision leverera dem enbart till tumörceller.”

Mark Sliwkowski

Så sent som i somras godkändes de första biosimilarläkemedlen som bygger på monoklonala antikroppar i Europa. Det är två TNF-hämmare som fick ett positivt utlåtande från den europeiska läkemedelskommittén CHMP.

– Rekommendationen är intressant eftersom det är första gången det nya regelverket för biosimilars på antikroppar har använts och visar på vad kommittén förväntar sig, konstaterade Håkan Mellstedt, men beslutet väcker också en del frågor.

SV RT JÄMFÖRA BIOSIMILARS

I dag behöver en biosimilar bara visa data på säkerhet och effekt vid en av bolaget selekterad diagnos. Dessa data ger enligt riktlinjerna en möjlighet till extrapolering till fler diagnoser som originalläkemedlet är indikerat för.

– För relativt enkla biologiska läkemedel som insulin eller tillväxtfaktorer är detta inget stort problem men i fallet med TNF-hämmare är det mer komplicerat, resonerade Håkan Mellstedt. Vid ankolyserande spondylit och reumatoid artrit, som var de undersökta indikationerna för biosimilarpreparaten, verkar preparatet på sitt mål i löslig form men vid andra indikationer drar originalläkemedlet nytta av att det kan verka även på den bundna formen av ämnet, något som de konkurrerande ”off-patent”-preparaten inte visar klinisk effekt på.

Håkan Mellstedt diskuterade även problemet med att välja rätt patientgrupp när man jämför preparatens effekt. I en studie med en biosimilar till den monoklonala antikroppen trastuzumab, som används för behandling av HER2-positiv bröstcancer, har man jämfört effekten mot originalet hos patienter med metastaserad sjukdom.

– När man väljer patientgrupp är det avgörande att man väljer de patienter hos vilka det, om det finns en skillnad mellan preparaten, finns störst möjlighet att finna en skillnad, sa Håkan Mellstedt. I det här fallet har man studerat patienter med metastaserad sjukdom och tidigare behandling. Det innebär att deras immunsystem, vilket är viktigt för antikroppens effekt, är försämrat redan innan studien påbörjas. Det behöver inte betyda att detta påverkar resultaten, men man bör tänka igenom om adjuvanta eller neoadjuvanta studier ändå borde bli ett krav.

Till de behandlande läkare som inom en snar framtid kommer att hantera biosimilars på monoklonala antikroppar gav Håkan Mellstedt ett antal råd för att underlätta införandet av preparaten och undvika problem i hanteringen. Han rekommenderade bland annat att man alltid använder handelsnamnet för att underlätta spårbarhet och övervakning, i väntan på en internationell namngivningsstandard. För det andra bör man vara uppmärksam på vilka indikationer biosimilarpreparatet jämförts med, och om dessa skiljer sig från den sjukdom man själv står i begrepp att behandla.

– Läkemedelsverkets ståndpunkt är att biosimilars inte uppfyller kraven på överensstämmelse för att kunna vara utbytbara, berättade Håkan Mellstedt, därför är mitt tredje råd att inte byta preparat under pågående behandling. Välj det preparat du känner lämpar sig bäst för den aktuella patienten och håll dig till det genom hela behandlingen. Det saknas fortfarande kunskap om skillnader i biverkningar och effekter när man byter mellan preparaten.

VAD LÄR OSS HER2-BLOCKERARNA?

• I bjärt kontrast till diskussionen om biosimilars pratade Mark Sliwkowski om originalläkemedel. Sedan mer än två decennier arbetar han som ”Distinguished Staff Scientist” på Genentech, som varit drivande i utvecklingen av läkemedel som blockerar HER2-receptorn. Han gav en redogörelse för biologin kring HER2-receptorn och hur denna kunskap använts och används för att utveckla terapier som hittills har hjälpt över en miljon kvinnor med bröstcancer.

HER2 är en receptor som sitter på cellytan med en ligandbindande yttre del och ett inre tyrosinkinase som står för den vidare signaleringen inåt i cellen. Receptorn är en av fyra tillväxtstimulerande receptorer i EGFR-familjen, vid sidan av EGFR (HER1), HER3 och HER4. Till skillnad mot sina fa-

miljemedlemmar binder inte HER2 någon naturlig ligand, den kan ändå delta i dimeriseringen med framförallt HER3 och på så sätt delta i signalförmedlingen.

Vid HER2-positiv bröstcancer är antalet exemplar av receptorn hundrafalt fler än normalt. I stället för några tiotusentals receptorer kan en cell innehålla upp till ett par miljoner receptorer på sin cellyta. HER2:s förmåga att dimerisera med HER3-receptorn och denna receptors förmåga att aktivera PI3K/AKT/mTor-signalvägen är en särskilt viktig drivkraft när tumörcellerna växer och delar sig i snabb takt.

– Att reda ut hur signálnätverket som aktiveras av HER-receptorerna ser ut och hur det påverkas vid olika interventioner har varit den stora utmaningen för oss, berättade Mark Sliwkowski, inte minst på grund av den dynamik som finns i nätverket där en hämning i en del fall ofta leder till att andra vägar blir mer aktiva.

De två antikroppar som Mark Sliwkowski varit med om att ta fram mot HER2-receptorn verkar genom att binda på HER2:s extracellulära del och hindra att den dimeriserar med andra receptorer. Trastuzumab binder på en subenhet nära cellytan och pertuzumab binder längre ut på receptorn, närmare kontaktytan mot andra receptorer. De båda antikropparna kan vara bundna till receptorn samtidigt.

ANTIKROPPAR HAR DUBBEL VERKAN

– En antikropp kan verka både genom att hämma själva receptorn och genom att aktivera immunförsvaret, påpekade Mark Sliwkowski. När vi utvecklade trastuzumab valde vi medvetet att göra den till en IgG-antikropp med dess förmåga att aktivera immunförsvaret mot de HER2-positiva tumörcellerna. Genom ett väl valt inbindningsställe på receptorn och en immunaktiverande del på antikroppen kan trastuzumab hindra tumörtillväxten via två olika vägar.

– Efter trastuzumab fortsatte vi med utvecklingen av nästa generations anti-HER2-antikropp, vilket kom att bli pertuzumab, sade Mark Sliwkowski. Det visade sig att den nya antikroppen hade liknande immunstimulerande effekt som trastuzumab. Men det riktigt intressanta hände när vi provade att kombinera de båda läkemedlen på tumörceller i odlingskålar. Det visade sig att båda antikropparna hade en potentiell effekt mot tumören. Denna effekt har vi i flera studier, senast av Baselga 2012 och Swain 2013, kunnat överföra till patienter där vi ser en signifikant förlängd progressionsfri överlevnad och signifikant överlevnadsvinst om de två läkemedlen ges tillsammans jämfört med monoterapi.

Mark Sliwskowskis senaste projekt har varit ett preparat där trastuzumab har kombinerats med cellgiftet emtansin.

– Konjugat mellan antikroppar och läkemedel har provats tidigare, men med ringa framgång, sa Mark Sliwkowski. Det här projektet påbörjades redan 1991 och många olika kombinationer har provats. Vad vi inte insåg i början var betydelsen av ”linkern” – kedjan mellan de båda komponenterna.

Receptorerna på cellytan omsätts ständigt. Efter en tid dras de tillbaka in i cellen, bryts ned och beståndsdelarna blir till nya proteiner. Antikroppar som bundits till receptorn följer i den här processen med in i cellen.

– Idén med konjugaten är att använda kraftfulla cytotoxiska läkemedel och med hög precision leverera dem enbart till



Sören Nielsen, Åbörns Sjukhus

tumörceller, berättade Mark Sliwkowski. I det här fallet innebär det att man även kan komplettera den cytostatiska effekten av trastuzumab med den celldödande effekten hos emtansin (figur 1).

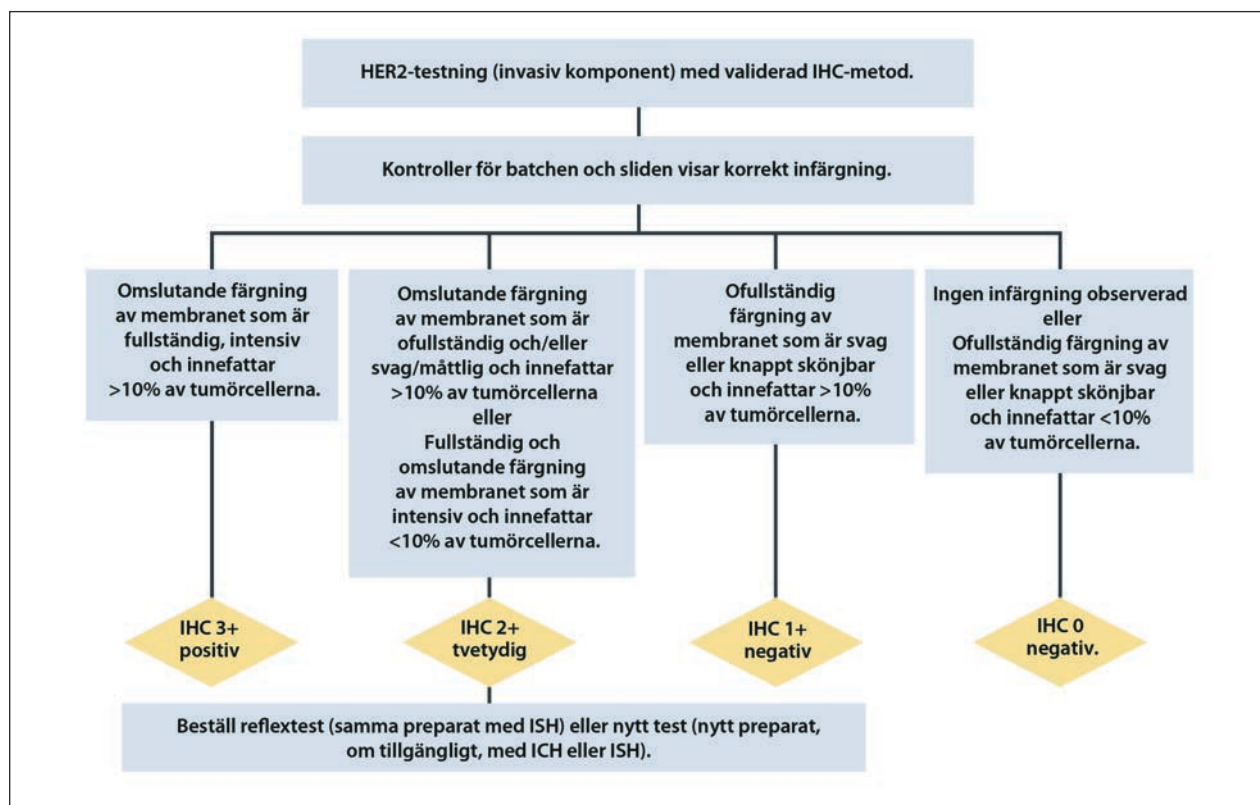
– Vi är mycket glada över att ha funnit ett konjugat som visat sig effektivt genom hela utvecklingsprocessen, sa Mark Sliwkowski. Registreringsstudien EMILIA jämförde effekten av konjugatet mellan trastuzumab och emtansin med capecitabin och lapatinib hos patienter med avancerad HER2-positiv bröstcancer och visade att behandling med konjugatet innebar en förlängd progressionsfri överlevnad med 5,8 månader och en bättre säkerhetsprofil.

NORDISK KVALITETSKONTROLL

• Immunhistokemisk analys – att använda signalerande antikroppar för att bedöma förekomsten av ett visst protein – är den vanligaste tekniken för att avgöra HER2-status hos tumörpreparat. Metoden utförs på många patologilabb över hela Norden och det finns ett behov av att utvärdera om resultaten skiljer sig mellan olika center.

Professor Sören Nielsen är projektsamordnare och bedömare på NordiQC, nordiska immunhistokemiska kvalitetscentret. Han berättade om centrets arbete och visade på några av resultaten från deras utvärderingar av de nordiska patologiska laboratorier.

ALGORITM FÖR BEDÖMNING MED IHC



Figur 1. ASCO/CAP:s nya riktlinjer för bedömning av HER2-status föreslår ett gemensamt gränsvärde för analys med immunhistokemi och in situ-hybridisering, breddar gränserna för när ett preparat bedöms som tvetydigt (och därför i behov av vidare analys) och reder ut begreppen kring monosomi och polysomi.

– Centret startade 2003 och vi har sedan dess genomfört återkommande tester av de deltagande laboratorerna, berättade Sören Nielsen. I dag har nästan 300 laboratorier i 60 olika länder deltagit. Testerna utförs så att vi skickar ut ofärgade vävnadssnitt till de deltagande laboratorerna, de färgar in dem enligt den lokalt vedertagna metoden och sänder tillbaks dem för utvärdering.

– Det tydligaste resultatet vi kan se utifrån våra testrundor är att etablerade och FDA-godkända protokoll, som Hercep-Test eller Pathway, ger bättre resultat än metoder som är utvecklade in-house på det lokala laboratoriet. Vi har också sett att i de tio senaste försöken har de nordiska länderna fått bättre resultat än medel för alla deltagande länder.

Den största osäkerheten gäller för preparat som klassas 2+ på en tregradig skala där man bedömer hur kraftigt cellerna uttrycker HER2-receptorn. Preparat som klassas 2+ bedöms vara tvetydigt HER2-positiva. Enligt en studie av Wasielewski et.al. 2008 där 140 olika laboratorier deltog var överensstämmelsen i bedömningarna mellan laboratorerna bara 41 procent.

– Det är de oklara fallen som behöver undersökas extra noga, konstaterade Sören Nielsen, och därför måste varje kvalitetskontroll innehålla 2+-tumörer både med och utan genamplifikation för att validera att metoden presterar väl.

Förutom immunhistokemiska kvalitetskontroller genomför NordiQC även granskningar av ISH-metoderna, såsom FISH, där proverna undersöks med in-situ hybridisering.

– De deltagande laboratorerna, både nordiska och utomnordiska, som använder BRISH klarar i snitt av att korrekt bedöma 79 procent av preparaten, sett över de tre senaste försöksrundorna, berättade Sören Nielsen. Den vanligaste felorsaken är att proteaset som används är för kraftigt men det finns även andra, okända orsaker till felaktiga resultat.

En avslutande fråga från Jonas Bergh handlade om huruvida de sett någon skillnad mellan stora och små labb och om det sker en återkoppling till de enskilda labben. Svaret blev nej i båda fallen.

– Vi har inte sett någon generell skillnad mellan stora och små laboratorier, svarade Sören Nielsen, den stora skillnaden finns mellan de som använder FDA-godkända metoder och de som använder egna lösningar. NordiQC är ett frivilligt system och vi saknar sanktionsmöjligheter. De deltagande patologerna får information om hur deras labb har presterats, men det sker ingen återkoppling från NordiQC ut till onkologerna som skickar prover till labben.

ANDRA PREDIKTIVA FAKTORER

- Efter lunchen skiftades fokus från grundforskningen till den kliniska sidan av HER2-positiv bröstcancer. Först ut var



Fabrice André, Institut Gustave Roussy

fransmannen **Fabrice André**, professor i medicinsk onkologi vid Institut Gustave Roussy, som redogjorde för kunskapsläget kring biomarkörer som kan förutse effekten av HER2-blockerande behandling.

Trastuzumab är ett etablerat läkemedel för behandling av HER2-positiv bröstcancer och biologin kring den aktuella receptorn är välkänd. Antikroppen har en dubbel verkan, dels hämmar den receptorns aktivering och dels kan cellen avdödas av immunförsvaret genom ADCC (antikroppsberoende cellmedierad cytotoxicitet)

– För att immunförsvaret ska kunna genomföra en effektiv attack på tumörcellen behövs både det adaptiva och det medfödda immunförsvaret, konstaterade Fabrice André. I olika försök på möss har man visat hur effekten av trastuzumab minskar betydligt när man slår ut Fc-receptorerna hos NK-celler och om man slår ut de CD8-positiva cellerna.

– Är då detta överförbart till patienter, frågade sig André Fabrice retoriskt? I retrospektiva studier har man sett att en hög infiltration av lymfocyter är prediktivt för effekten av trastuzumab. Men flera frågetecken återstår, inte minst att validera detta i nya studier.

De senaste åren har intresset för PI3K/AKT/mTOR-signalvägen ökat bland tumörforskarna. Signaleringen, som kan aktiveras av HER2, leder till att cellen tillväxer och delar sig. Det pågår för närvarande flera försök att hämma olika steg i signalvägen för att på så sätt motverka tumörtillväxt.

– Det finns studier som pekar på att aktivering i PI3K/AKT/mTOR är involverade i resistens mot trastuzumab, be-

rättade André Fabrice, men dessa "second messengers" kan inte användas för att förutsäga läkemedlets effekt i tidig bröstcancer.

Andra generationens HER2-hämmare som pertuzumab har inte hunnit studeras lika länge som trastuzumab. Det innebär att kunskapsläget kring biomarkörer som förutsäger effekten av läkemedlen är sämre.

– Det vi kan säga i dag är att mutationer i PIK3CA är associerade till en sämre prognos vid metastaserad sjukdom, konstaterade Fabrice André, och patienter som överuttrycker PDL1 tenderar att visa resistens mot en kombination av trastuzumab, pertuzumab och docetaxel, så där finns möjligen en grupp patienter med ett icke tillgodosett medicinskt behov.

– Sammanfattningsvis ser man att immunmarkörer är goda kandidater att bli biomarkörer som förutsäger effekten av HER2-hämmande läkemedel, sade Fabrice André. Det finns goda skäl att både ta fram behandlingar som samtidigt blockerar HER2 och PDL1 och att finna biomarkörer i signalvägen för mTOR som kan identifiera tumörer känsliga för mTOR-blockerande terapier.

JÄMFÖRELSE AV OLIKA HER2-HÄMMARE

- HER2-receptorn består som bekant av en inre och en yttre del. De monoklonala antikropparna hämmar signalering via den yttre delen av receptorn. På cellens insida betar sig HER2 som ett tyrosinkinas och det finns ett läkemedel, lapatinib, som hämmar genom inbindning till denna del.

Professor Per-Eystein Lønning, Bergens universitet, Norge, gav en uppdatering kring vad vi vet om hur dessa läkemedel jämför sig mot varandra. Han började med att göra en sammanfattning av kunskapsutvecklingen fram till i dag eftersom flera av deltagarna nog inte varit med när allt började.

– År 2001 publicerades den första kliniska studien av Slamon et al., som visade att tillägg av trastuzumab till konventionell kemoterapi gav en signifikant längre progressionsfri överlevnad vilket bekräftades i efterföljande studier, berättade Per-Eystein Lønning.

Därefter kom 2006 den första studien på lapatinib som visade att tillägg av denna också kunde förlänga den progressionsfria överlevnaden. Sedan har det kommit studier som visat på de båda läkemedlens effekt på HER2-positiv sjukdom även i kombination med endokrin terapi.

– År 2005 publicerade Romond et al. en historisk studie som visade att trastuzumab även hade en effekt om det gavs som en del av adjuvant behandling, redogjorde Per-Eystein Lønning. Vi hade väntat oss en effekt men effektstorleken var större än vi vågat hoppas på. I en liknande studie på lapatinib, publicerad i *Lancet Oncology* tidigare i år, har man tyvärr inte sett någon effekt i den adjuvanta fasen. Dock gör metoden i denna senare studie, där vissa patienter inkluderats långt efter primär kirurgi, att man ska vara lite försiktig med tolkningen.

För att runda av den historiska genomgången visade Per-Eystein Lønning på en rapport av Gelmon et al. från ASCO 2012 där patienter med metastaserad sjukdom fått en taxan med tillägg av antingen trastuzumab eller lapatinib. Denna



Per-Eystein Lønning, Bergens Universitet

”Vi behöver lära oss mer om signalvägarna i tumörcellen som aktiveras av HER2 och då särskilt PIK3CA/ AKT/mTOR-signalvägen.”

Per-Eystein Lønning

studie visade på att trastuzumab gav en progressionsfri överlevnad på 11,4 månader mot 8,8 månader med lapatinib.

– Vad behöver vi då ta reda på om HER2-positiv bröstcancer, frågade sig Per-Eystein Lønning? Vi behöver lära oss mer om biomarkörerna som kan förutsäga om patienterna svarar på HER2-riktad behandling.

Vi vet till exempel att den förkortade varianten av HER2, p95HER2, förekommer i 30 procent av alla fall av HER2-positiv bröstcancer och ger patienterna en sämre prognos, men att dessa patienter inte svarar sämre på behandlingen. Däremot vet vi inte vilken inverkan andra mutationer eller transkriptionsfel receptorn har.

– Vi behöver också lära oss mer om signalvägarna i tumörcellen som aktiveras av HER2, sa Per-Eystein Lønning. Det handlar inte minst om hur PIK3CA/AKT/mTOR-signalvägen

påverkas, vilken effekt man får av blockad av dess olika steg samt hur en förlust av PTEN kan kompenseras.

Per-Eystein Lønning lade också mycket tid på att beskriva hur mutationer i signalvägarnas olika ”second messengers” kunde försämrade prognosen för patienterna och vara involverade i resistensutveckling mot trastuzumab. Han påpekade också att det behövs mer studier för att optimera den adjuvanta behandlingen av HER2-positiva tumörer.

– I dag vet vi att HER2-blockerande behandling förbättrar utfallet för patienter med en HER2-positiv sjukdom och att effekten blir större när man kombinerar trastuzumab med ett annat HER2-hämmande läkemedel, avrundade Per-Eystein Lønning. Dock behöver vi fortfarande lära oss mer om hur cellens signalvägar påverkar effekten av läkemedlen och hur de i sin tur kan påverkas. Mer translationell forskning behövs, inte minst hur omgivande signalvägar reagerar när en väg blockeras.

NYA BEHANDLINGSSTRATEGIER

- De senaste åren har flera nya läkemedel godkänts för användning vid HER2-positiv bröstcancer och det har skett omfattande studier för att utröna var de bäst passar in i behandlingsalgoritmen. **Jonas Bergh**, professor i onkologi vid Karolinska institutet, gick pedagogiskt igenom resultaten av den jämförande forskningen och gav sin bild av när och hur man kan använda de nya läkemedlen.

Han inledde med att beskriva ett par fall, både egna data och andras, där patienter blivit helt fria från sin tumör efter att ha fått neoadjuvant behandling med trastuzumab, antracykliner och taxaner.

– För 20 år sedan drog folk på smilbanden när jag påstod att man kunde bota bröstcancer med adjuvant/neoadjuvant behandling, mindes Jonas Bergh. I dag kommer jag att drista mig till att säga samma sak om patienter med metastaserad sjukdom.

Införandet av HER2-hämmande läkemedel i den neoadjuvanta fasen pågår fortfarande och Jonas Bergh gick igenom ett antal studier som jämfört de olika HER2-hämmarna mot varandra och i kombination.

– Alla inoperabla fall av HER2-positiv bröstcancer ska erbjudas neoadjuvant behandling med antracykliner och taxaner plus HER2-hämmare, konstaterade Jonas Bergh. Samtidig behandling med kemoterapi speciellt taxaner, (även studerat med antracykliner -rekommenderas dock ej längre beroende på oro för ökad risk för hjärttoxicitet) och anti-HER2-behandling har visat sig ge högre svarsfrekvens och effekten är ytterligare förstärkt när en andra HER2-blockerare läggs till, det ses både för trastuzumab i kombination med lapatinib respektive pertuzumab.

I dag är adjuvant behandling med trastuzumab standardförfarandet för operabel HER2-positiv bröstcancer. Det finns dock flera frågor som är föremål för diskussion. Bland annat hur länge den adjuvanta behandlingen bör pågå och vilka läkemedel som bör ingå.

– Låt oss börja med behandlingstiden. I dag är ett år standard men även halva tiden har prövats, sade Jonas Bergh. Data från PHARE-studien, vars syfte var att jämföra sex månaders behandling med ett års behandling, visar att det föreligger en



Jonas Bergh, Karolinska Institutet

"Jag tror att vi i framtiden kommer att kunna bota vissa patienter med metastaserad HER2-positiv bröstcancer"

Jonas Bergh

nominellt (RH 1.28, ej formellt statistiskt signifikant enligt den modell man tillämpade) högre risk för återfall vid kortare behandling varför det för närvarande är rekommenderat att fortsätta med ett års behandling (figur 2).

– Det finns också god evidens för att kemoterapi alltid ska ges tillsammans med det HER2-blockerande läkemedlet, förklarade Jonas Bergh, framför allt taxaner är lämpliga kemoterapeutiska läkemedel att använda.

Vid metastaserad sjukdom finns förutom trastuzumab och pertuzumab, som är standardbehandling, även lapatinib som möjligt val för vissa patientgrupper. Det innebär att det finns en variabel till att ta hänsyn till vid jämförande studier och studier på kombinationsbehandling. Flera studier som Jonas Bergh visade är samstämmiga om att trastuzumab är ett bättre förstahandsval än lapatinib, men att det senare är ett gott alternativ om patienten inte tolererar det första.

– Var passar då pertuzumab in i behandlingsstrategin, frågade sig Jonas Bergh? Tillägg av pertuzumab till trastuzumab och docetaxel har visat på en statistiskt signifikant ökad överlevnad och skall därför anses vara nuvarande standardbehandling. Och hos patienter vars tumör har progredierat trots första linjens standardbehandling visar sig konjugatet trastuzumab emtansin ge en förlängd överlevnad på omkring fem månader.

– Det finns fortfarande mycket att reda ut kring HER2-blockadens plats i terapin och i vilken ordning man bör välja de olika preparaten, avslutade Jonas Bergh. Jag tror att vi i framtiden kommer att kunna bota vissa patienter med metastaserad HER2-positiv bröstcancer.

NYA RÖN OM HER2-POSITIVITET

- Ett inställt flyg från Köpenhamn och ett försenat tåg var inte tillräckligt för att hindra konferensens mest energiske talare från att äntra scenen, om än något senare än planerat. Giuseppe Viale, chef för patologiavdelningen vid European Institute of Oncology i Milano, Italien, bjöd på ett engagerat

VARFÖR ÄR 6 M NADER MINDRE EFFEKTIVT ÄN 12 M NADER I PHARE-STUDIEN?

-58% av patienterna erhöll sekventiell behandling.

-HR 1,17 för samtidig behandling – närmare ekvivalens; men multipel testning.

-Behöver verkligen 12 månaders behandling.

Figur 2. Professor Sandra Swain, ordförande för ASCO, beskrev vid ESMO 2012 hur hon tolkade PHARE-studien, som bland annat visat att ett års behandling med trastuzumab ger en lägre risk för recidiv jämfört med 6 månader.

och intresseväckande anförande om de amerikanska onkologi- och patologiföreningarna ASCO:s och CAP:s nya riktlinjer för bedömning av HER2-status i bröstcancerpreparat.

– Ännu i dag blir ungefär 15 procent av tumörproverna som undersöks felbedömda avseende HER2-status. Orsakerna är många men flera av dem beror på arbetsgången när man avgör om en tumör är positiv. Det har därför funnits ett stort behov av enhetliga riktlinjer för bedömningen av HER2-status, förklarade Giuseppe Viale inledningsvis.

Några av oklarheterna kring HER2-status har handlat om de faktiska gränsdragningarna för HER2-status, om polysomi existerar i denna cancerform, om kvoten mellan antalet kopior av HER2-genen och kromosom 17 är ett lämpligt mått och hur man hanterar heterogenitet inom tumören.

– Vi var bara två europeer i arbetsgruppen som tog fram de ny riktlinjerna och av dessa båda var jag den enda patologen, konstaterade Giuseppe Viale med ett leende. Och eftersom bröstcanceronkologer har en egen bild av vad som är en HER2-positiv tumör så fick jag stängas en hel del.

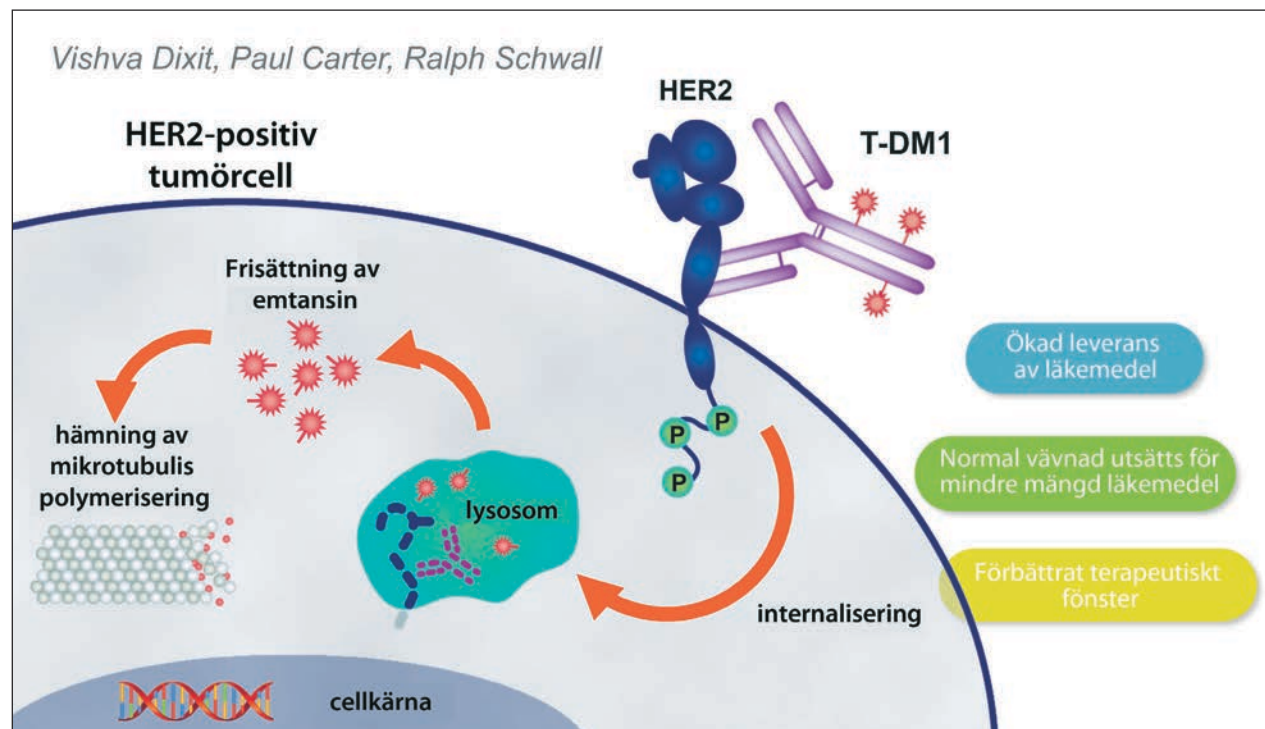
De stora stötestenarna som gruppen arbetat med har varit att ta fram ett gemensamt gränsvärde för analys med immunhistokemi eller någon av de olika metoderna för in situ-hybridisering, att bredda gränserna för när ett preparat bedöms som tve tydligt (och därför i behov av vidare analys) och att reda ut begreppen kring monosomi och polysomi (figur 3).

– Trots min egen insats i gruppen återstår en del oklarheter, sade Giuseppe Viale, men jag tror att de nya bedömningsreglerna är ett bra steg mot en harmonisering.



Giuseppe Viale, European Institute of Oncology

T-DM1: VERKNINGSMEKANISM



Figur 3. Idén att målrakta tumörbehandlingen med en antikropp kopplad till ett cellgift är minst ett kvartssekel gammal. Det terapeutiska fönstret kan ökas när cellgiftet adresseras specifikt till tumörcellerna och aktiveras först när det har tagits upp av målcellen. På så sätt kan man göra ett läkemedel med ett smalt terapeutiskt fönster både verksamt och tolerabelt.

Källa: Anpassat från LoRusso PM, et al. Clin Cancer Research 2011.

I de nya riktlinjerna har man tagit fram en algoritm för bedömning vid immunhistokemisk analys av tumörpreparat. De undersökta cellerna översköjs med en sorts färg som binder till HER2-receptorn. Beroende på hur intensivt cellerna i preparatet tar upp infärgningen kan de bedömas som olika grader av antingen negativa (0+ eller 1+) eller positiva (2+ eller 3+). En fullständig och intensiv infärgning av mer än 10 procent av cellerna innebär att tumören bedöms som 3+-positiv, vilket inte har varit kontroversiellt. Däremot har proverna i gränslandet mellan positivt och negativt diskuterats desto mer.

POSITIV, NEGATIV ELLER TVETYDIG

– Men vad gör man när färgupptaget är fullständigt och intensivt, men hos färre än 10 procent av cellerna eller när en stor andel av cellerna har en medelkraftig infärgning? frågade Giuseppe Viale retoriskt. Det är här vi kommer in på diskussionen om heterogenitet inom tumören. Eftersom man bara tittar på ett litet utsnitt av tumören har vi i de nya reglerna beslutat att man i dessa fall kallar tumören ”tvetydigt 2+”-positiv” och går vidare i utredningen. Antingen skickar man samma preparat för in situ-hybridisering eller, ännu hellre, att man använder ett annat preparat för att skapa sig en bättre bild av hela tumören.

Inom arbetsgruppen har man också lagt mycket tid på att diskutera hur antalet kopior av HER2-genen och förhållandet mellan detta och antalet kopior av kromosom 17, dit HER2 är lokaliserad, ska hanteras. Här kom man fram till en kompromiss som innebär att man börjar med att analysera kvoten mellan HER2 och CEP17 för att därefter analysera hur antalet kopior av HER2-genen förhåller sig till kvoten och därmed avgöra om provet är positivt, negativt eller tvetydigt och i behov av vidare utredning. Den sista punkten handlar om heterogenitet inom cellen, där celler i vissa områden uttrycker HER2 starkt i en annars negativ tumör. Eller tvärtom.

– Min första uppgift var att övertyga de andra i gruppen om att heterogenitet finns och kan utgöra ett problem, berättar Giuseppe Viale, och när jag lyckats med det var det viktigt att hitta en gemensam ståndpunkt. Det blev en lång diskussion som slutade i en lång definition, men kontentan är att man i analysen ska utgå från hur det ser ut i de öar av celler där HER2 uttrycks starkt och avgöra status utifrån detta.

WINDOW OF OPPORTUNITY-MODELLEN

• Biomarkörer är ett av cancerforskningens hetaste områden. Genom att mäta nivåerna av specifika molekyler i blod eller tumörvävnad hoppas man kunna förutsäga vilken behandling en patient kommer att få störst nytta av. Sibylle Loibl, professor vid Klinikum Offenbach i Tyskland och medlem av Tyska bröstcancergruppen, beskrev hur biomarkörer skulle kunna användas i studier av neoadjuvant behandling av bröstcancer. Men hon började med att beskriva hur den translationella forskningen utgör en flaskhals.

– I dag finns fler än 150 000 publikationer om biomarkörer, men det finns bara 100 markörer i klinisk användning. Här finns en stor potential för translationella studier som omsätter grundforskningen till klinisk vardag, berättar Sibylle Loibl.



Sibylle Loibl, Klinikum Offenbach

Att HER2-blockerande behandling kan användas som neoadjuvant behandling är klarlagt i flera studier. Men alla patienter svarar inte på behandlingen och det är fortfarande oklart vilka faktorer som påverkar svaret. Sibylle Loibl presenterade ett förslag på hur man kan gå tillväga för att designa en neoadjuvant studie för HER2-positiv sjukdom. Ur litteraturen identifieras potentiella biomarkörer att studera. Därefter planeras studien enligt ”window-of-opportunity”-modellen där behandlingen med studieläkemedlet sker innan någon annan behandling inlett.

– Dels vill man kunna studera effekten av det aktuella läkemedlet och dels vill man inte att patienten ska gå miste om den etablerade standardterapi, berättade Sibylle Loibl. Vid en ”window-of-opportunity”-studie stratifieras patienterna efter den valda biomarkören. Därefter får patienten först en kur med det studerade läkemedlet eller placebo, sedan tas en biopsi och andra undersökningar utförs varpå patienten fortsätter med behandling enligt vedragna standard.

– Fördelen med detta tillvägagångssätt är att man kan genomföra en prospektiv studie på ett randomiserat patientmaterial utan att någon patient blir utan standardbehandlingen och utan att behandlingsstarten fördröjs allt för länge, konstaterade Sibylle Loibl. Detta förfarande kräver dock att man hittat en prediktiv biomarkör, att man använder biomarkören för stratifiering och att såväl det diagnostiska testet som den undersökta vävnaden håller tillräcklig kvalitet.

ETT SVENSKT PERSPEKTIV/BILD

• Även i Sverige finns ett intresse för fönsterstudier, där man ger studieläkemedlet innan någon annan behandling inletts. **Thomas Hatschek**, docent vid Karolinska institutet, följde upp Sibylle Loibls beskrivning med en beskrivning av de försök som görs vid KI.

– Det tog decennier innan sambandet mellan östrogenreceptorn (ER) och effekten av hormonbehandling blev generellt accepterad vid bröstcancer, mindes Thomas Hatschek. Hade inte betydelsen av HER2 för behandlingen med Herceptin blivit klarlagd, hade denna medicin aldrig fått den betydelsen som den har i dag. Därför är det viktigt både att identifiera biomarkörer och att överföra dem från labben in i den kliniska vardagen.

– De adjuvanta studierna är "blinda" studier, eftersom man vid operationen har tagit bort den enda möjligheten man haft att följa effekten av behandlingen, konstaterade Thomas Hatschek. Därför behöver vi introducera neoadjuvant behandling som ett instrument för att styra behandlingarna åt rätt håll och genom provtagningar under behandlingen studera effekten i samarbete med laboratorieforskare.

Därefter beskrev han den nyligen avslutade studien PROMIX, som han leder, där man kombinerade neoadjuvant kombinationsbehandling med upprepade vävnads- och blodprovtagningar. I denna studie fick patienterna till en början två behandlingar med epirubicin och docetaxel, följt av utvärdering med mammografi varpå man fortsatte med tillägg av bevacizumab fram till operationen. Vävnadsprover togs vid tre tillfällen, blodprover före och efter varje av de första fyra behandlingarna.

– Detta är ett första försök med fönsterstudier vid bröstcancer på svenska, berättade Thomas Hatschek, men vi vill gå vidare med konceptet. En grundidé är att man vid utebliven respons byter läkemedel och anpassar behandlingen efter den individuella tumörens karakteristika. Det blir ett steg närmare individanpassad behandling.

– Med neoadjuvanta studier skulle man kunna nå flera viktiga mål, resonerade Thomas Hatschek. Studierna utförs på tidigare obehandlade tumörer vilket borde göra det lättare att hitta biomarkörer som förutsäger proliferation och läkemedelseffekter, man skulle kunna undersöka resistensmekanismer i kvarvarande tumörvävnad och vi skulle mera aktivt kunna bidra till kunskapsutvecklingen inom tumörbiologin.



Thomas Hatschek, Karolinska Institutet

"Det är viktigt att identifiera biomarkörer och att överföra dem från labben in i den kliniska vardagen."

Thomas Hatschek

JOHAN LUNDBERG
MEDICINSK SKRIBENT

FOTOGRAF: JAN TORBJÖRNSSON

