

Onkologi i sverige •

den oberoende
tidningen för
svensk cancervård

**Hur kostnadseffektivt används
cancerläkemedel idag?**

Nya röntgenmetoder kan hitta
gömda brösttumörer

SFH firade 50 år

**Young Investigator
Award x 3**

1



Skåne utvecklar snabb modell för utvärdering av nya läkemedel

Dagarna innan jul kom äntligen pressmeddelanden om godkännande av två nya läkemedel, Zytiga och Zelboraf, som många kliniker och säkert patienter tålmodigt väntat på. Till sist har NLT-gruppen, gruppen för nya läkemedelsterapier inom Sveriges kommuner och landsting, kommit överens med företagen om prissättningen.

Det tog alltför lång tid vilket självklart inte är bra för någon av de inblandade parterna. Turerna kring introduktionen av flera nya läkemedel har varit många och diskussionerna stundtals hårda de senaste åren.

Inom Region Skåne, som legat i framkant av diskussionen, tillämpar man en snabb utvärdering av nya läkemedel som innefattar kostnader i relation till överlevnad. Läs om deras syn på nyintroduktioner i en intressant nulägesbeskrivning med blick mot framtidens modell.

Ni hittar även kongressreferat från utbildningsdagarna i hematologi i Stockholm, bröstcancer från San Antonio och sarkom från Prag. I en artikel kan ni ta del av RCC Stockholm-Gotland's pågående projekt inom bildiagnostik med kolorektal cancer som pilot och vi har även en artikel om statiners roll som cancerläkemedel.

I det här numret bjuder vi även på en inblick i arbetet hos tre forskare som fick Cancerfondens Young Investigators Award häromåret. Det rör så vitt skilda saker som molekyllära profiler vid melanom, kaliumkanalers roll i tumörutveckling och blockering av sockertransporterande membranproteiner. Forskning som förhoppningsvis leder till framtida nyintroduktioner i den modell som då är aktuell.

Till sist ett stort grattis i efterskott till 50-årsjubilerande Svensk förening för hematologi!

Trevlig läsning!

Patrik Gustavsson
Chefredaktör

redaktionsråd



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



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



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



Elisabet Lidbrink
Överläkare
Radiumhemmet
Karolinska Universitets-
sjukhuset

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

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



Onkologi i Sverige är TS-kontrollerad
Upplaga 9200 exemplar

2

Referat

Fortbildningsdagarna: Svensk förening för hematologi firade 50 år

Peter Johansson

14

San Antonio: Längre adjuvant behandling är bättre vid endokrinterapi

Hanjing Xie

50

CTOS: Ny drog ger hopp om bättre behandling

Elisabet Lidbrink

54

Forskning

Statiner prövas som cancerläkemedel

Signe Borgquist

24

Translationell forskning med sikte på nya terapier

Peyman Björklund

30

Molekylära profiler med klinisk signifikans

Göran Jönsson

34

Grönt te - framtida läkemedel för cancerbehandling?

Karin Lindkvist

40

Bilddiagnostik

Nya röntgenmetoder kan hitta gömda brösttumörer

Susanna Hauffmann

44

RCC

Virtuellt nätverk ska förbättra diagnostiken

Christina Kling Hassler

48

Hälsoekonomi

Hur kostnadseffektivt används cancerläkemedel idag?

Nils Wilking och Bengt Jönsson

60

Kunskap kan förbättra för de anhöriga som vårdar

Catarina Sjölander

66

Redaktörens rader

3

Redaktionsråd

4

Notiser

8

3

Nya kunskaper om cellens självmordsmekanism

Oxidativ stress stör biologiska membransystem och ökar cellens benägenhet att begå programmerat självmord. Marcus Wallgren ger i sin avhandling en ökad förståelse för hur celldöd regleras av två viktiga proteiner i mitokondrien, cellens kraftverk.

Apoptos eller programmerad celldöd är en livsviktig process hos flercelliga organismer för att eliminera överflödiga, skadade eller infekterade celler. En icke fungerande apoptos kan leda till att cellerna dör alldeles för tidigt eller att de fortsätter leva efter sitt bäst-före-datum, vilket kan uttrycka sig i mycket svåra hälsotillstånd, som till exempel nervnerfbrytande sjukdomar respektive cancer.

Två av nyckelproteinerna i regleringen av detta är överlevnadsproteinet Bcl-2 och det celldödande proteinet Bax. För hög eller för låg produktion av proteinerna kan medföra allvarliga konsekvenser. Apoptosen är till exempel avstängd i många behandlingsresistenta tumörceller på grund av överproduktion av Bcl-2-proteinet.

Proteinet Bax befinner sig i inaktiv form i cellens vattenmiljö. För att Bax ska kunna förmå cellen att begå självmord måste det först aktiveras av en utlösande faktor. En av dessa faktorer tror forskare är oxidativ stress i cellen, vilket ger upphov till bildandet av oxiderade fosfolipider i mitokondriens membraner. Detta möjliggör att Bax kan fästa till membranen där det bildar porer och på så sätt släpper ut andra celldödande proteiner från mitokondrien ut i cellen. Resultatet blir att cellen dör. Proteinet Bcl-2, å sin sida, är fast förankrat i mitokondrien och har som uppgift att blockera denna membranaktivitet hos Bax.

Mekanismen bakom detta är inte känt i dag. (Källa: Umeå universitet)

Gösta Gahrton får pris för sin forskning inom hematologi

Under ASH-kongressen (American Society of Hematology) i Atlanta, USA, i december fick professor Gösta Gahrton det prestigefyllda priset "Celgene 2012 Career Achievement Award for Clinical Research in Hematology". Förutom äran fick Gösta Gahrton även en prissumma på 25 000 dollar att använda vid institutionen för medicin, Karolinska institutet, Huddinge, där han är verksam.

Gösta Gahrton får priset för "sin stora genomslagskraft och sitt betydande bidrag inom fältet klinisk hematologi under hela sin karriär". Priset har delats ut sedan 2002 och uppmärksammar någon som gjort en betydande insats inom hematologiforskningen.

Gösta Gahrton har en lång och imponerande meritlista. Han har varit ledamot av Medicinska forskningsrådet och Nobelförsamlingen vid Karolinska institutet, ordförande och ledamot vid flera internationella vetenskapliga organisationer och redaktionsråd för flera vetenskapliga tidskrifter. Han har skrivit närmare 500 vetenskapliga artiklar och bokkapitel och 321 av dessa finns tillgängliga på PubMed. (Källa: Celgene)



Kompisstödjare ska hjälpa barn med cancer

Barncancerfonden har startat en satsning för att stödja barn med cancer. Tidigare barncancerpatienter har utbildats till peer supportter, en sorts kompisstödjare och hoppingivande förebild för barn och ungdomar som i dag behandlas mot barncancer.

Syftet med kompisstödjare är att barn med cancer ska få någon att se upp till, någon som bryter isoleringen och som förstår, eftersom han/hon själv befunnit sig i en liknande situation. Arbetet som peer supportter är helt ideellt, man får möjlighet till handledning och vidareutbildning två gånger per år.

Utbildningen är den första i sitt slag i Sverige och den första kullen har precis examinerats. Först ut är Uppsalaregionen och Akademiska sjukhuset, men tanken är att de nya kompisstödjarna på sikt ska finnas över hela landet. Barncancerfonden finansierar projektet. Peer supportter-projekt har tidigare fått fint genomslag i Finland, där det startade för cirka tio år sedan. Även i bland annat i Tyskland, på Island och Nya Zeeland finns projekt. (Källa: Barncancerfonden)

Goda forskningsnyheter för kvinnor med spridd bröstcancer

En kombination av två läkemedel bromsar effektivt sjukdomsutvecklingen hos kvinnor med spridd hormonpositiv bröstcancer – om läkemedlen ges som första behandling efter att spridningen upptäckts. Det gäller det målriktade cancerläkemedlet Afinitor (everolimus) och antihormonläkemedlet exemestan.

Denna positiva forskningsnyhet presenterades vid San Antonio Breast Cancer Symposium i Kalifornien. Studien visar att Afinitor har en plats som förstabehandling efter diagnosen spridd bröstcancer. Resultaten är efterlängttade eftersom det handlar om den vanligaste formen av bröstcancer – hormonpositiv bröstcancer. Ungefär 8 av 10 kvinnor som får bröstcancer har just denna cancerform. (Källa: Novartis)

4



Nya möjligheter för patienter med lymfom

Positiva studier visar att MabThera (rituximab) kan ges som en subkutan injektion – en snabbare behandling med samma bevisade effekt. MabThera ges i dag som ett intravenöst dropp under 1,5–4 timmar. På American Society of Hematology presenterades två studier som visar att MabThera kan ges som en subkutan injektion på fem minuter med samma goda behandlingseffekt och utan några fler biverkningar. För patienterna kan det innebära en stor förbättring genom att de behöver tillbringa mycket kortare tid på sjukhuset för sin behandling. Den färdigberedda MabThera-lösningen och möjligheten att ge en femminutersinjektion innebär också tidsbesparingar för både sjukvårds- och apotekspersonal. (Källa: Roche)

Positivt utlåtande för ny antikropp mot bröstcancer

Det vetenskapliga rådet inom europeiska läkemedelsmyndigheten är positiv till att Perjeta (pertuzumab) godkänns för behandling av kvinnor med tidigare obehandlad spridd HER2-positiv bröstcancer tillsammans med dagens standardbehandling, Herceptin (trastuzumab) och kemoterapi (docetaxel). Tidigare har den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA i juni 2012 godkänt Perjeta för denna behandlingsindikation.

Perjeta är det första läkemedlet i en ny klass antikropps-läkemedel som kallas HER2-dimeriseringshämmare. Verkningsmekanismerna hos pertuzumab och trastuzumab kompletterar varandra, vilket förstärker den målriktade effekten vid behandling av HER2-positiv bröstcancer. (Källa: Roche)

67 miljoner till forskning om barncancer under 2013

Barncancerfonden gör stora satsningar på forskning om hjärntumörer och cancer i nervsystemet 2013. Även klinisk patientnära forskning får ett starkt stöd. Totalt delar 72 forskare över hela landet på 67 miljoner för forskningsprojekt om barncancer.

– Svensk barncancerforskning håller hög kvalitet. Vi har hunnit långt när fyra av fem barn som får cancer blir friska igen, men det räcker inte, säger professor Olle Björk. Därför gör vi en extra ambitiös insats i år.

För första gången görs också en internationell satsning där ett anslag på 800 000 kronor går till professor Kjeld Schmiegelow, verksam vid Rigshospitalet i Köpenhamn. Han leder en unik studie med mer än 1 000 patienter i sju länder i Norden och Baltikum med inriktning på bättre behandlingsresultat vid ALL, akut lymfatisk leukemi. Fortfarande är det 25 procent av de barn som insjuknar i den här formen av leukemi som inte botas och behoven av förbättringar är stora.

2013 års satsning omfattar flera breda forskningsfält. Vid Karolinska institutet, som är ett viktigt centrum för forskning om barncancer, får 35 forskare ta del av totalt 31 miljoner kronor i projektanslag. (Källa: Barncancerfonden)



PledOx skyddar mot biverkningar av cellgifter

Ett läkemedel som utvecklats vid Linköpings universitet skyddar mot biverkningar vid cancerbehandling, och förstärker samtidigt effekten mot tumören genom att påverka bildningen av fria syreradikaler. Resultaten av studierna med preparatet calmagafodipir publicerades i det senaste numret av cancertidskriften Translational Oncology med professor Rolf G. G. Andersson som huvudförfattare. Nyligen inleddes en internationell fas2-studie där patienter med tjocktarmscancer deltar. Resultaten väntas i slutet av året. (Källa: Linköpings Universitet)

5

Jakavi förlänger överlevnad vid myelofibros

Jakavi (ruxolitinib) har dubbel effekt genom att förbättra både livskvaliteten och överlevnaden. Data från en tvåårsuppföljning av studierna COMFORT-I och COMFORT-II presenterades vid ASH-kongressen i Atlanta, USA, i december och väcker stor uppmärksamhet som en viktig forskningsframgång på ett svårt område. Studierna utgör det mest omfattande kliniska prövningsprogrammet någonsin för patienter med myelofibros.

Resultat från COMFORT-II visar att Jakavi ger förlängd överlevnad jämfört med bästa tillgängliga behandling, som vid tidpunkten fanns att tillgå. Data från COMFORT-I visar att efter drygt två år (108 veckor) var 83 procent av patienterna som behandlades med Jakavi fortfarande vid liv, vilket kan jämföras med 73 procent av dem som fick placebo. Studierna visar att nästan hälften, 48,3 procent, av de patienter som behandlats med Jakavi har uppnått en minst 35-procentig minskning av mjälten's volym.

– Det är oerhört uppmuntrande. Patienterna mår bättre, mjälten minskar i storlek och överlevnaden förbättras, säger överläkare Peter Johansson, en av få svenska experter på myelofibros, verksam vid Sahlgrenska universitetssjukhuset och Uddevalla sjukhus.

(Källa: Novartis)

NLT-gruppen rekommenderar Zytiga och Zelboraf

NLT-gruppen (nya läkemedelsterapier) inom Sveriges kommuner och landsting rekommenderar nu både abirateron (Zytiga) vid prostatacancer och vemurafenib (Zelboraf) vid malignt melanom, enligt löfte om sänkt kostnad från företagen.

TLV har bedömt både Zytiga och Zelboraf i samband med ansökan om läkemedelsförmån. Båda preparaten kostade för mycket för att vara hälsoekonomiskt motiverade med angivet pris. Efter samtal med företaget Janssen-Cilag som marknadsför Zytiga och med Roche som marknadsför Zelboraf erbjuds nu landstingen avtal som kan minska landstingens kostnader till en nivå som rimligtvis skulle vara acceptabel för att rekommenderas inom läkemedelsförmånen.

NLT-gruppen rekommenderar landstingen att:

- använda Zytiga inom godkänd indikation och inom det av Janssen utlovade avtalet,
- följa upp samtliga patienter på ett nationellt samordnat sätt via INCA-registret.

NLT-gruppen rekommenderar landstingen att:

- använda Zelboraf inom godkänd indikation och till det av Roche utlovade prisavtalet,
- följa upp samtliga patienter på ett nationellt samordnat sätt via INCA-registret.

(Källa: SKL)

Stöd för ny första linjens behandling av patienter med iNHL och MCL

Fem nya dataanalyser som presenterades på ASH-kongressen i Atlanta, USA, visar att en första linjens behandlingsregim av bendamustin plus rituximab (B-R) resulterar i mycket goda behandlingsresultat jämfört med nuvarande standardbehandling, CHOP-R/CVP-R, hos patienter med indolent non-Hodgkinlymfom (iNHL) och mantelcellslymfom (MCL).

En subanalys av studien StiL NHL 1-2003 visade på signifikant förlängd progressionsfri överlevnad och total överlevnad för iNHL och MCL-patienter som uppnådde en komplett respons jämfört med en partiell respons, oavsett om de fick B-R eller CHOP-R. Kompletta respons observerades i en högre andel av patienterna som behandlades med B-R (39,8 procent) jämfört med dem som behandlades med CHOP-R (30,0 procent).

När man dessutom jämför de två behandlingsregimerna, resulterade första linjens behandling med B-R i förbättrad progressionsfri överlevnad jämfört med CHOP-R, oavsett kvaliteten på responsen. (Källa: Mundipharma)

Blodets sjukdomar ny titel i hematologi

Kunskaperna om blodsjukdomarnas etiologi, patofysiologi och behandling har ökat dramatiskt under de senaste två decennierna. Trots det har det på svenska inte getts ut någon bok i ämnet sedan i mitten av 1990-talet. Studentlitteratur Blodets sjukdomar är således en efterlängtat titel.

– Sedan den senaste boken om blodsjukdomar utkom på svenska 1996 har det skett en dramatisk utveckling både inom diagnostik och inom behandling, säger bokens redaktörer Gösta Gahrton och Gunnar Juliusson. Blodets sjukdomar försöker fånga denna utveckling samtidigt som den är en klassisk lärobok i hematologi.

Boken är skriven av ett stort antal experter och innehåller en beskrivning av de allra senaste landvinningarna inom diagnostik, prognostik och nya behandlingsmetoder.

Blodets sjukdomar kan med fördel användas i utbildning av läkare, biomedicinska analytiker och sjuksköterskor, såväl som läkare under specialistutbildning i hematologi. Den kan även läsas av läkare och forskare i andra specialiteter, främst onkologi, patologi och cytologi. (Källa: Studentlitteratur)

Vill du ha Onkologi i Sverige elektroniskt?

Nu finns en läsplatteanpassad tidning för dig som vill kunna läsa OIS på t ex iPad. För att ta del av denna möjlighet ber vi dig mejla oss på:

redaktionen@pharma-industry.se
Skriv Onkologi i Sverige i ämnesraden så lägger vi in dig som prenumerant.

redaktionen@pharma-industry.se



6

*Svensk förening för
hematologi firade 50 år*





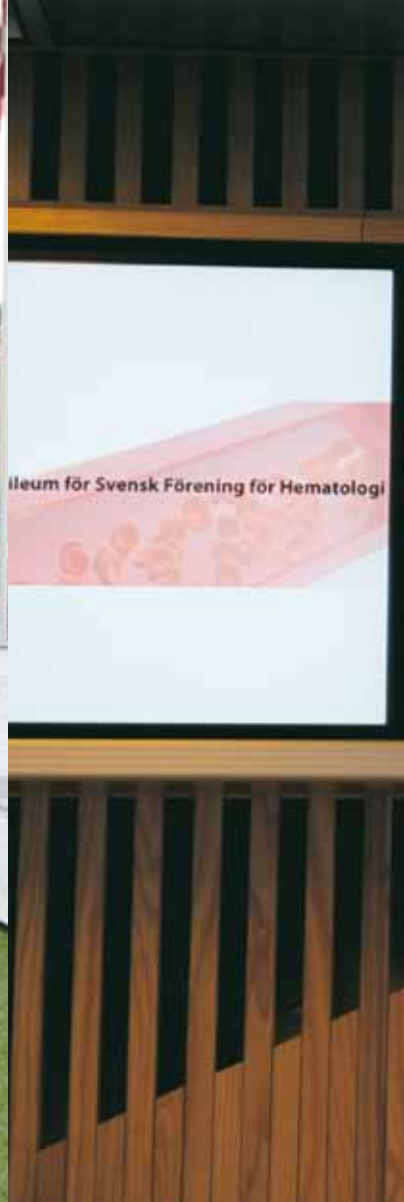
Fortbildningsdagarna för hematologer 2012 avhölls på Waterfront konferenscenter i Stockholm den 3–5 oktober. Mötet arrangeras av Svensk förening för hematologi, som firade femtio år under mötet. Rekordmånga deltagare – knappt trehundra – bidrog till ett lyckat möte, där de utöver att ta del av de vetenskapliga rapporterna även fick bevittna föreningens allra första Boksläpp. Här refererar fortbildningsutskottets ordförande, överläkare **Peter Johansson**, hematologsektionen, Uddevalla sjukhus, mötet.

Hur blev det egentligen en svensk förening för hematologi? År 1962 fick Svenska läkaresällskapet en förfrågan om att vara mötesarrangör för det Internationella hematologmötet två år senare. Då det inte fanns någon svensk förening för hematologi konstituerades denna i december 1962. En av grundarna, Andreas Killander, var även närvarande vid årets möte!

GÖSTA GAHRTON LECTURE

• Onsdagskvällen inleddes som brukligt med gästföreläsare, vilket i år var en Gösta Gahrton lecture där professor **Alan Burnett**, institutionen för medicinsk genetik, hematologi och patologi, School of Medicine, Cardiffs universitet, försökte lyfta fram potentiella förbättringar vid behandling av patienter med akut myeloid leukemi (AML). Burnett är ordförande för Medical Research Council för vuxna med leukemi och även en internationell auktoritet inom området för AML-behandling.

Remissionsfrekvensen hos vuxna med AML har dramatiskt förbättrats, även



hos de äldre, i detta sammanhang äldre än 70 år. Tyvärr är recidivrisken fortfarande mycket hög hos äldre patienter, vilket innebär en femårsöverlevnad på lägre än 10 procent. Professor Burnett redovisade en del intressanta studier kring Mylotarg (toxinbärande antikroppar mot CD33), där han väckte tanken på att använda Mylotarg hos yngre lågriskpatienter det vill säga de som inte är aktuella för stamcellstransplantation i första remission.

Mylotarg är sedan ett tag avregistrerat i USA och det verkar högst osäkert om det kommer att få någon plats vid leukemibehandling. Det finns ett flertal mer molekylärt riktade terapier i kliniska prövningar, exempelvis FLT3-hämmare, cKIT-hämmare och CXCR4-hämmare men mer kliniska genombrött låter vänta på sig.

HEMOLYTISKT UREMISKT SYNDROM

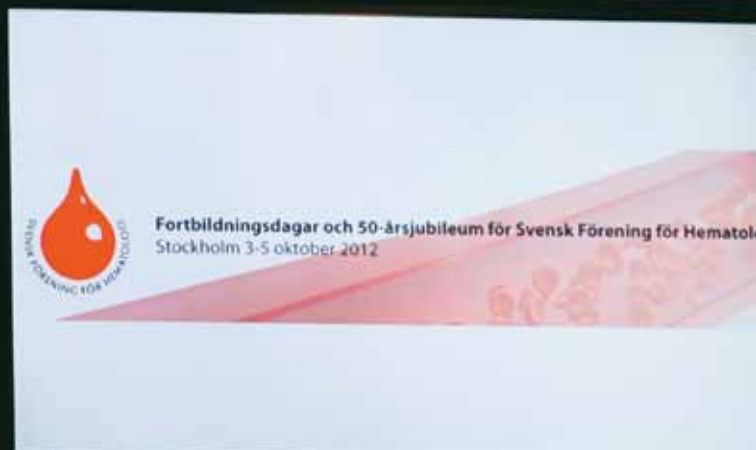
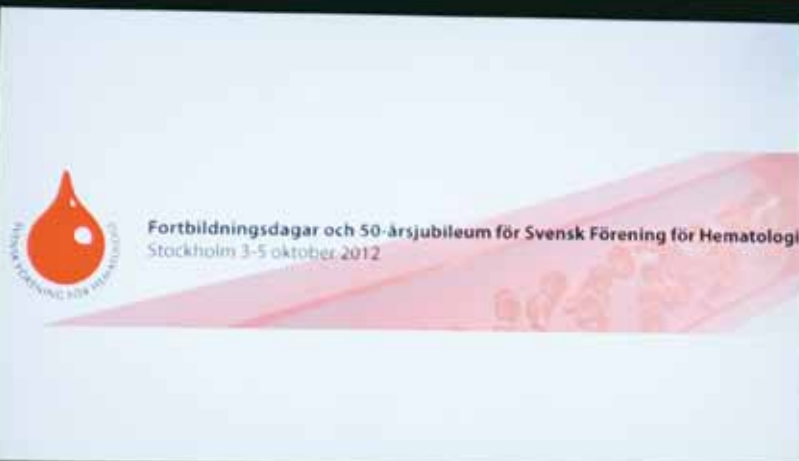
- Torsdagsmorgonen inleddes med tre

”Remissionsfrekvensen hos vuxna med AML har dramatiskt förbättrats, även hos de äldre, i detta sammanhang äldre än 70 år.”

parallella sessioner om respektive HLH (hematofagocyterande lymfohistiocytos) med överläkare Maciej Machaczka, Hematologiskt centrum, Karolinska universitetssjukhuset, LGL (large granular lymphocyte syndrome) med professor Jan Palmblad, Karolinska universitetssjukhuset, och HUS (hemolytiskt uremiskt syndrom) inkluderande atypisk HUS med pediatrikern Maria Herthelius, Karolinska universitetssjukhuset.

Undertecknad valde att lyssna till den senares lysande översikt. HUS innehåller triaden mikrotromboser med lågt TPK (trombocyter), hemolytisk anemi

och försämrad njurfunktion. Patogensen är troligen en endotelcellsskada med mikrotrombotisering i hela kroppen där njurarna och CNS är de känsligaste organen. Endotelskadan beror på obalans i komplementsystemet (en del av det ospecifika immunförsvaret) på grund av exempelvis infektioner, graviditet, operationer, läkemedel eller malignitet. Hos barn är 95 procent av HUS-fallen associerade till EHEC-kolit/diarré. Cirka 5 procent av alla patienter med EHEC-kolit utvecklar HUS, ett potentiellt livshotande tillstånd som varje år leder till att något barn dör.



Behandlingen är symtomatisk, med mycket noggrann vätskebalans, ibland även dialysbehandling. Till skillnad från HUS är atypisk HUS inte associerad till diarré utan har sitt ursprung i andra mekanismer.

Hälften har en defekt i sitt komplementsystem där behandling dels kan bestå av plasmaferes, men även behandling med den monoklonala antikroppen eculizumab som vi känner igen från behandling av PNH (paroxysmal nattlig hemoglobinuri). Några få patienter behandlas i dag i Sverige med eculizumab för atypisk HUS.

STAMCELLSTRANSPLANTATION

- Resten av förmiddagen ägnades åt stamcellstransplantation (SCT) där professor **Olle Ringdén**, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge, gjorde en historisk exposé. De första transplantationerna genomfördes i slutet av 1960-talet hos patienter med immun-

brist. Emellertid hade man redan 1963 behandlat en patient med leukemi med SCT. 1975 genomfördes den första transplantationen vid Huddinge där den första mer lyckade stamcellstransplantation utfördes 1977.

Världen runt genomförs cirka 25 000 stamcellstransplantationer per år. De senaste 10 åren genomförs cirka 70–80 stamcellstransplantationer årligen vid Karolinska universitetssjukhuset i Huddinge. Majoriteten (70 procent) har obeläktade givare. Genom förbättrad infektionsbehandling, förbättrad profylax och behandling av GVHD och systematisk uppföljning förbättras prognosen för transplanterade patienter.

Ett svårare arbete är ibland att sluta med överkamma eller skadliga behandlingar. Till exempel visade det sig att G-CSF-behandling (granulocytkolonistimulerande faktor) efter transplantation gav upphov till mer GVHD. Man kan reflektera över tidigare behandlingar,

som antiarytmika-behandlingar vid hjärtinfarkt eller hormonbehandlingar postklimakteriellt som har visat sig vara behäftade med negativa händelser vid systematisk uppföljning, och vi har säkert i dag behandlingar som kommer att visa sig vara till nackdel för patienterna.

Framtida utvecklingsområden inom stamcellstransplantation är alltid svårare att sja om men ett antal områden, som modulering av DNA i cancerceller, nya immunosuppressiva medel, T-cellsterapi eller NK-cellsterapi med flera verkar lovande.

- Pediatriker **Karin Mellgren**, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg, redogjorde för tidiga och sena biverkningar av stamcellstransplantation hos barn. Omkring 50 barn genomgår årligen stamcellstransplantation i Sverige och av dessa kommer omkring 80 procent, vilket är 40 barn, att överleva till vuxenvärlden. Nyligen har mer for-

maliserade rutiner för uppföljning av övergången utarbetats eller är i vissa delar under utarbetning (SALUB-uppföljning efter barncancerbehandling).

Icke-maligna sjukdomar är den huvudsakliga indikationen för stamcells-transplantation hos barn. Många organ kan råka illa ut, som till exempel CNS med CNS-infektioner, cerebrovaskulära tillbud, neurotoxicitet av läkemedel, leukoencefalopati, perifer neuropati och störd neurokognition efter stamcells-transplantation.

Den bristande kognitiva förmågan kan vara förbisedd under skoltiden för barn som är botade från sin grundsjukdom och därför bör vara "friska". De allra flesta får katarakt 6–10 år efter avslutad behandling. Endokrina rubbningar, framförallt avseende fertilitet, kan observeras. Hos pojkar beror det på vilken behandling och när den har givits, men nedsatt spermiefunktion är vanligt. Hos flickor är ovarierna känsliga för strålning och cytostatika, vilket ger utebliven/otillräcklig pubertetsutveckling och uteblivna menstruationer.

På grund av tidig menopaus har man en begränsad fertil tid. En stor utmaning för oss vuxnehematologer är att dels få förtroende hos dessa patienter när de förs över till oss, dels att styrka patientens frigörelse från föräldrar, som ofta har fått vara mycket nära patienten rent praktiskt under dess uppväxt.

- Med överläkare **Mats Brune** från Sahlgrenska universitetssjukhuset som sammanhållande länk fortsatte professor **Per Ljungman**, Karolinska universitetssjukhuset, förmiddagen med infektionsprofylax och vaccinationer efter stamcellstransplantation. Sena infektioner är framförallt bakteriella, i första hand svåra pneumonier, och de kan vara letala. Evidensgraden för vaccinationer är låg men som klokt påpekades "Absence of evidence is not evidence of absence". CMV-vacciner (cytomegalovirus) är för närvarande i kliniska prövningar.

- Överläkare **Stig Lenhoff**, Skånes universitetssjukhus, redogjorde för nya indikationer för stamcellstransplantation, vilket visade ökning av antal transplanterade patienter med lymfom, Hodgkins lymfom och KLL. Viktigt är att sträva efter fortsatt nationell samordning vad avser indikation/selektion och transplantationsmetodik.

AL-AMYLOIDOS

- Efter lunchen föreläste överläkare **Kristina Carlson**, Akademiska sjukhuset, Uppsala, om både amyloidos i stort men även mer specifikt om AL-amyloidos. Amyloidos är i sig en extracellulär inlagring av normala proteiner som veckas felaktigt, aggregerar och bildar olösliga fibriller. Då amyloid kan inlagras i de flesta av våra organ är det oftast svårast att ha misstanken om detta vid

till exempel proteinuri, oklar hjärtsvikt, neuropati etc.

Diagnosen ställs till stor del med hjälp av bukfettsbiopsi och/eller benmärgsprov. Typning av amyloid avgör senare både behandling och prognos. AL-amyloidos är den vanligaste systemiska amyloidosen med en incidens på 6–10 per miljon invånare och år och prognos i paritet med multipelt myelom. Terapin är liknande den vid myelom men med reservation för ofta samtidig komorbiditet i till exempel hjärtsjukdom som begränsar cytostatikaregimer och doser.

FÖRSTA BOKSLÄPPET NÅGONSIN

- Vanligtvis brukar det finnas en "mjuk" punkt i programmet, det vill säga något mindre vetenskapligt. Eftersom det var 50-årsjubileum var årets mjuka punkt SFH:s första boksläpp någonsin, en skrift som skildrar 50 års hematologi i Sverige. Som preludium till boksläppet höll överläkare **Jan Westin**, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg, en fängslande och personlig tillbakablick över hur hematologin formerades under framförallt 1960- och 1970-talet.

I bokens inledning skrivs:

"Vid tiden för starten av Svensk förening för hematologi (SFH) sågs hematologin som en del av invärtesmedicinens arbetsområde. Endast enstaka läkare inriktade sig på diagnostik och vård av "blodsjuka" patienter. Några specialutrustade vårdplatser fanns



inte. Diagnostiken baserades på fynden vid undersökning av benmärg, erhållen via sternalpunktion och i stor utsträckning bedömd av invärtesmedicinarna själva. Behandlingsmöjligheterna vid olika former av leukemier var mycket begränsade. I tredje upplagan av Pharmaconomia Suecica (en tidig föregångare till dagens FASS), utgiven 1957 och fortfarande rättesnöret fram till 1967, fanns endast två medel med cytostatisk verkan förtecknade, uretan och Myleran”.

”Omkring 50 barn genomgår årligen stamcells-transplantation i Sverige och av dessa kommer omkring 80 procent att överleva till vuxenvärlden.”

Men enligt föreläsaren hade man under denna tidsperiod möjlighet till reflektion, vilket kanske saknas i dagens dokumentationsiver. Forskningsmässigt bedrevs i första hand deskriptiva studier och fallbeskrivningar, men även grundläggande anemiforskning. Svensk koagulationsforskning hade sin guldålder under flera årtionden efter andra världskriget.

En nyckelhändelse för föreläsaren Jan Westin var den internationella hematologikonferensen i München 1970. Alla

dåtidens ledande forskare var där, budskapet ”Leukemia is a curable disease” basunerades ut. Under det följande årtiondet, 1970-talet, tog hematologin i Sverige ett stort språng med introduktion av nya cytostatika, etablering av hematologiska vårdavdelningar och stödinsatser från andra specialiteter.

En tankeväckande sak är att vi ofta har en mycket begränsad dokumentation av vårt vardagsarbete i både ord och

bild och vid sammanställandet av boken var det många gånger svårt att just hitta bilder från sjukhusvardagen.

Så var det dags! Klockan 14.30 den 4 oktober 2012 släpptes boken ”Femtio år med svensk hematologi. En krönika om människor och miljöer, sjukvård och forskning”. Tre av redaktörerna, Jan Westin, Gösta Gahrton och Ingemar Thuresson var redan hedersledamöter i SFH men nu valdes även övriga medredaktörer, Bengt Simonsson och Robert Hast, in som hedersledamöter.

MYELOYDYSPLASTISKT SYNDROM

• Sista föreläsningen på torsdagen stod professor **Eva Hellström-Lindberg** och professor **Birgitta Sander**, båda Karolinska universitetssjukhuset, för där de tog upp nyheter inom MDS. De betonade – vilket inte är unikt för MDS – vikten av multiprofessionella konferenser med kliniker, diagnostiker och kontakt-sjuksköterska.

Verkligheten är tyvärr nog på de flesta håll den att det är en uttalad brist på patologer, vilket gör att detta inslag i konferenserna är sällsynta. Föreläsningen innehöll många insikter att ta med hem i bagaget. Immunhistokemi för CD34 och CD117 ger ofta mer korrekt blastandel vid fibros än differentialräkning och flödescytometri. Den ger information om hur blasterna ligger distribuerade i benmärgen.

Utvecklad flödescytometri kan vara intressant vid cytopenier utan avvikande cytogenetik. Flödescytometrin är komplement till morfologin och ger mer oberoende information och även information om hur en cellinje utvecklas. Fibros vid MDS är ur prognostisk synpunkt en viktig del.

Medelåldern vid diagnos av MDS är enligt data från INCA 75 år och medianöverlevnaden vid intermediär/högrisk MDS bara omkring ett år. Som inom den övriga hematologin översköljs även MDS av akronymer och i dag känner vi till minst 25–30 genetiska mutationer vid MDS.





Splice factor-mutationer har kartlagts de sista åren. Splicing klipper ihop exonen (det vill säga tar bort de icke-kodande intronen som oftast är mer än 90 procent av genomet). Närmare 50 procent av MDS-patienter har någon splice factor-mutation. Vid till exempel AML och myeloproliferativa sjukdomar har mindre än 10 procent splice factor-mutation.

Som Eva Hellström-Lindberg har propagerat för i många år ska man tidigt evaluera för stamcellstransplantation vid högrisk MDS. För de som inte är aktuella för stamcellstransplantation ska man överväga azatidin och ge 6 cykler före utvärdering då effekten av terapin är långsam. Naturligtvis stoppar man tidigare vid eventuell progress eller icke acceptabel toxicitet.

ARSMÖTE

• Efter denna föreläsning avhölls förenings årsmöte, där Jan Samuelsson övertar ordförandeposten de närmsta två åren. Tack Eva Hellström-Lindberg för dessa två års samarbete där våra fortbildningsdagar i Stockholm verkligen accentuerade samarbetet med undertecknad.

Under kvällen delades tre stipendier ut. Två stipendier från Roche gick till **Cecilie Blimark**, specialistläkare i hematologi, sektionen för hematologi och koagulation, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg, för arbete med projektet "Sjuklighet och dödlighet hos patienter med plasmacellssjukdomar, en retrospektiv epidemiologisk fall-kontrollerad studie baserad på svenska centrala register" och till **Karin Rydström**, ST-läkare, Skånes onkologiska klinik, Lund, för arbete med projektet "Plasmaproteomik med antikroppsarray för att undersöka biomarkörer i plasma hos patienter med diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) som behandlats i en prospektiv klinisk studie". Ett stipendium från Alexion gick till **Krista Vaht** för forskning kring aplastisk anemi.

DIFFUST STORCELLIGT B-CELLSLYMFOM

Trots middag på Gyllene Salen i Stads huset med bland annat kungligt besök och med avslutande disco, var uppslutningen på fredagsmorgonens första föreläsning klockan åtta imponerande hög.

• Docent **Mats Jerkeman**, Skånes universitetssjukhus, Lund, pratade om diffusa storcelliga B-cellslymfom (DLBCL). Han inledde med att deklarera att cytostatikaregimen R-CHOP fortfarande är standard som primärterapi. Studier visar ingen skillnad på 8 cykler R-CHOP var tredje vecka jämfört med 6 cykler R-CHOP varannan vecka plus två doser rituximab, men toxiciteten är högre vid 14 dagars intervall. En fördel är den snabbare behandlingstiden vid 14 dagars intervall som blir cirka hälften så lång.

Omkring 500 individer drabbas av DLBCL årligen och omkring hälften blir botade. DLBCL består av åtminstone två huvudgrupper; germinal center B-cellslika (GCB) och aktiverad B-cellslika (ABC). Germinalcentrum liknas vid en mutationsfabrik. De olika huvudgrupperna har lite olika genetiska avvikelser till exempel *bcl6* vid ABC, *bcl2* och *myc* vid GCB etc etc.

Just myc-translokation, som finns hos cirka 10 procent vid DLBCL, innebär dålig prognos med mer CNS-bekymmer och bör ha Burkittliknande terapi till exempel cytostatikaregimen hyper-



CVAD. Det blev en del diskussion om användande av FISH för *myc* vid diagnos vilket inte är rutin i dag.

Hur ska vi behandla de äldre med lymfom som ibland har andra associerade sjukdomar? Rekommendationen var att förbehandla med steroider före cytostatikakuren, vara frikostig med G-CSF, eventuellt ge R-CEOP (etoposidinnehållande) vid hjärtsjukdom och kombinera rituximab med bendamustin hos äldre.

Mats Jerkeman framförde att vi inte ska glömma bort strålning där det finns lågdosbehandling ibland bara 2 Gy 2 gånger! Ett lysande exempel var en 90-årig kvinna med lymfom i halsregionen med besvär med sväljningssvårigheter. Lågdosbehandling krympte ihop körtlarna och patienten är fortsatt besvärsfri fortfarande fem år efter strålningen.

Recidivbehandling är ett mycket svårare kapitel hos de patienter som inte är aktuella för högdosbehandling med perifert stamcellsstöd. Vi är då inne på palliativ behandling med till exempel R-Benda, R-klorambucil och en sällan använd regim som R-GEMOX (gemcitabin, oxaliplatin).

För framtidens behandling kanske vi kan få ABC-specifika läkemedel? Bortezomib's roll studeras liksom ett antal proteinkinaser som kan verka till exempel som bcr-hämmare. Epigenetiska modulatorer kanske får en plats. En av de mer spännande "-nib:en" i dag är ibrutinib vid mantelcellslymfom, men även vid DLBCL-ABC. Man finner synergism vid lenalidomidbehandling men antagonism vid rituximabbehandling.

POSTERUTSTÄLLNING

Vid förra årets utbildningsdagar i Uddevalla var det premiär för posterutställning. Postrar i samband med utbildningsdagarna ger flera effekter; dels uppmuntras man att presentera resultat från sin forskning, dels får man som deltagare ett smörgåsbord på vad som pågår i Sverige.

Till årets posterutställning som hade genererat 22 postrar var det en mycket uppskattad posterwalk där våra hedersledamöter ställde upp som guider, dessutom utrustade med guidekeps. Med posterwalk får man betydligt mer engagerade posterpresentatörer och åskådare.

För panoramat av presentationer, se www.sfhem.se.

SICKLE CELL ANEMI

• Professor Rolf Ljung, Skånes universitetssjukhus, Lund, den tredje medverkande pediatrikern, hade en mycket uppskattad presentation av sicklecellanemi. Symtomen varierar med åldern, där man finner mer extremitetssmärter och pneumonier hos barn, medan vuxna ofta kan ha svår bröstsmärta som kan simulera och bedömas som andra hjärttillstånd. Fem olika mutationer finns i dag kartlagda där fyra emanerar från Afrika där sicklecellanemi finns endemiskt i ekvatorial-Afrika och där mutationen antagligen uppstod så långt tillbaka som för mellan 3 000 och 6 000 år sedan.

Då sicklecellanemi även ger en viss resistens mot malariamyggan har bärraskap inneburit en genetisk fördel och kunnat överleva till våra dagar. Prevalensen av sicklecellanemi kan vara så hög som 40 procent i vissa områden, framförallt i Nigeria där hälften med svår sicklecellanemi dör under barndomen.



Sjukdomen är autosomalt recessiv och homozygota har 80–95 procent HbS (hemoglobin S). Hemolysen med sicklade erythrocyter gör att flödet försämras framförallt i de små postkapillära venerna, och kärlendotelet hos patienterna uttrycker adhesionsmolekyler. Sicklecellanemi kan drabba flera organ, som njurar, ögon i form av retinopati och CNS med stroke. Hydroxyurea som vi brukar förknippa med terapi vid myeloproliferativa sjukdomar används ibland vid sicklecellanemi.

Hydroxyurea ökar fetalt Hb och ökar halten kväveoxid som ger kärl dilatation. Inför operativa ingrepp och då även inför ögonoperationer, som vi normalt sett inte behöver ha några större preoperativa åtgärder inför, får man ha eventuella utbytetransfusioner i åtanke för att hålla HbS > 30 procent, ha välhydrerad och väl syrsatt patient.

MESENKYMALA STAMCELLER

- **Katarina Le Blanc** föreläste om mesenkymala stamceller och deras roll vid till exempel stamcellstransplantation. Mesenkymala stamceller är bindvävsstamceller och medverkar vid tillväxten av hematopoetiska progenitorer. Då de mesenkymala stamcellerna är extremt få, endast 1/500 000 celler i benmärgen hos vuxna, måste dessa mångfaldigas på laboratoriet. Från benmärgsaspirat kan man odla fram mesenkymala stamceller i större mängd.

De mesenkymala stamcellerna utvecklas normalt till ben, brosk, muskler och fett. Mekanismerna är multifakto-

riella till exempel antiinflammatoriska, påverkan av regulatoriska T-celler etc. Deras användning i kliniken kan till exempel vid stamcellstransplantation vara att motverka rejektion, för vävnadsläkning och att förkorta och behandla GVH.

Mesenkymala stamceller kan även ha potential vid behandling av metabola sjukdomar. Man har även behandlat patient med familjär hemofagocyterande lymfocytos med mesenkymala stamceller. Katarina Le Blanc redogjorde även för nödvändigheten av att samordna forskningen kring mesenkymala stamceller på nationell nivå, bland annat kodning, distribution av celler, utbildning och annan kompetensutveckling.

M-KOMPONENTRELATERADE SJUKDOMAR

- Nestorn inom M-komponenter överläkare **Ingemar Turesson**, Skånes universitetssjukhus, Malmö, pratade om M-komponentrelaterade sjukdomar, ibland beskrivet som "small dangerous B-cell clones", med smygande sjukdomssymtom med irreversibla vävnadsskador. Patienter med M-komponent kan utveckla allvarlig vävnadsskada och sjukdomssymtom oberoende av M-komponentens storlek och omfattningen av plasmacellsproliferation.

När detta inträffar hos patienter utan tecken till myelom, Waldenströms makroglobulinemi, eller andra B-cellslymfom talar man om M-komponentrelaterade sjukdomar. Klassiskt är akronymen POEMS (polyneuropati, lever, mjält, och

lymfkörtelförstoring – organomegali, endokrina störningar, M-komponent och hudförändringar – skin) som skapades 1980 men Ingemar Turesson menade att detta beskrevs redan 1970 av Jan Waldenström där märkligt nog 95 procent av fallen har lumbdakedjor.

En hypotes för sjukdomsmanifestationerna är att VEGF som utsöndras av plasmaceller och trombocyter ökar kärlpermeabilitet, angiogenes och makrofagmigration, vilket resulterar i arteriell förträngning. Olika tillstånd, som AL-amyloidosis, light chain deposition disease och kryoglobulinemi beror på en ändrad konfiguration av M-komponenten som leder till abnorm aggregering och vävnadsskada.

MANIFESTERAD MYELOMSJUKDOM

- Från M-komponent till manifesterad myelomsjukdom där underhållsbehandling versus behandling vid relaps av myelom skulle nästa batalj klargöra. Moderator **Ulf-Henrik Mellqvist** från Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg, och Södra Älvsborgs sjukhus, Borås, inledde med analysen att vid "för och emot"-bataljer är personangrepp legio och förvanskning eller undanhållande av vetenskapliga data en ingående ingrediens.

Med motsättningen Hareth Nahi för frikostig behandling med våra nya läkemedel inom myelomområdet och Stig Lenhoff mot underhållsbehandling belystes bådas argument och slutsatsen blev att vi i dag inte har något klart ja eller nej svar framförallt vid underhålls-



behandling det vill säga behandling efter uppnådd respons. Möjligen ska man vara mer offensiv vid konsolideringsbehandlingen vid myelom men även detta är under fortsatt debatt.

De flesta föreläsningar finns under www.sfhem.se som powerpoint-presen-

tationer där man kan fördjupa sig om man vill. Jag tycker att programmet, arrangemanget och engagemanget har varit fantastiskt för utbildningsdagarna i Stockholm. Jag längtar redan till nästa års utbildningsdagar i Sundsvall och är övertygad om att det kommer bli

en ny succé med Maria Strandberg som lokalt ansvarig i Sundsvall.

PETER JOHANSSON, ÖVERLÄKARE, ORDFÖRANDE I FORTBILDNINGSAUTSKOTTET VILKA GÖR FÖRELÄSNINGSPROGRAMMET FÖR FORTBILDNINGSDAGARNA, PETER.L.JOHANSSON@VGREGION.SE



Statiner prövas som

”För närvarande pågår ett stort antal kliniska prövningar med statiner inom onkologin.”

Cancerincidensen bland användare av kolesterolsänkande statiner har minskat. Dessutom har prekliniska studier påvisat att statiner har en tumörbromsande effekt. Nyligen har en forskargrupp vid Institutionen för kliniska vetenskaper i Lund under docent **Signe Borgquists** ledning identifierat målproteinet för statiner (HMG-CoA-reduktas) i human bröstcancervävnad. Här beskriver hon en klinisk läkemedelsprövning med statiner vid Skånes universitetssjukhus som baserats på de fynden.

Ar 1985 fick Brown och Goldstein Nobelpriset "*for their discoveries concerning the regulation of cholesterol metabolism*", och sedan två decennier har kolesterolsänkande statiner varit godkända läkemedel inom preventiv kardiovaskulär medicin. Statiner har traditionellt förskrivits i kolesterolsänkande syfte, men har även visats ha en kolesteroloberoende mera direkt antiinflammatorisk påverkan på plackbildning i kärlväggen¹.

Redan i början av 90-talet kom de första indikationerna på statiners antine-

oplastiska egenskaper i form av minskad tumörcellsproliferation och ökad apoptos². En rad epidemiologiska studier har sedan fokuserat på cancerrisken bland statinanvändare. Resultaten har varit blandade med en del studier som har visat neutrala effekter av statiner på cancerrisk medan andra har visat på en reducerad cancerincidens bland statinanvändare³.

Nyligen publicerade danska kollegor resultat som visade på en signifikant minskad cancermortalitet bland cancerpatienter som använder statiner⁴, och ti-

digare har även risken för bröstcancerrecidiv visats vara signifikant reducerad bland statinanvändare⁵. Parallellt med epidemiologiska studier har *in vitro*- och *in vivo*-försök med statiner pågått, och de har entydigt visat tumörhämmande effekter^{6,7}. Sammantaget har prospektiva studier för att belysa statiners potential som onkologiskt läkemedel efterfrågats.

För närvarande pågår ett stort antal kliniska prövningar med statiner inom onkologin, och nedan följer beskrivning av en fas II-prövning med statiner till nydiagnostiserade bröstcancerpatienter från Skånes universitetssjukhus, Lund.

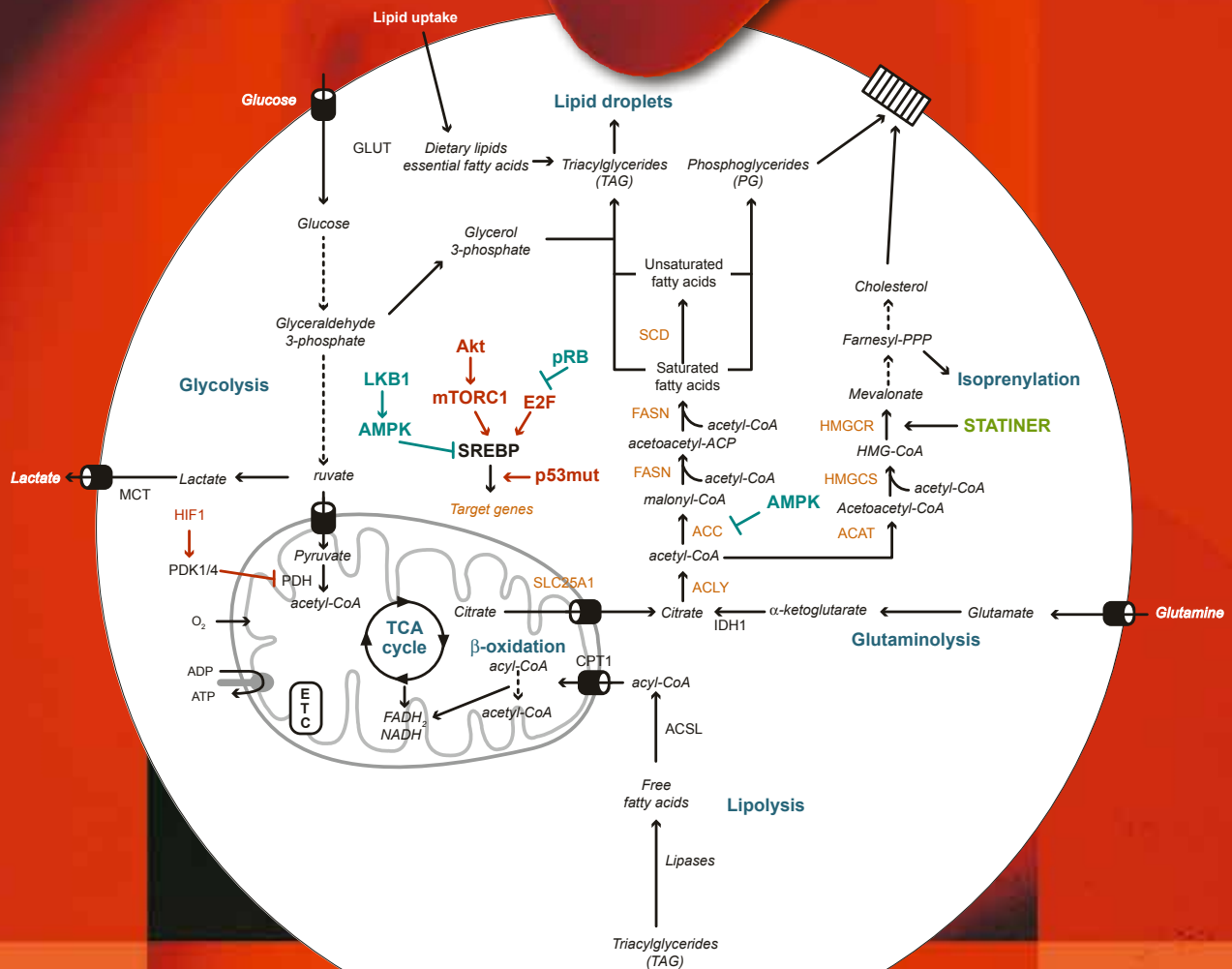
MEVALONATVÄGEN OCH HMGCR

Cellmetabolism kan vara en avgörande punkt i carcinogenesen och allt större uppmärksamhet inom cancerforskning riktas mot förståelse för hur onkogen signalering och cancercellens metaboliska signaleringsvägar interagerar (figur 1). Mevalonatvägen (MVA) är en komplex och elementär signaleringsväg för cellmetabolism där slutprodukten är kolesterol, som är essentiellt för uppbyggnad av cellmembranet och intracellulära membran⁸.

Kolesterol utgör även grundstrukturen för samtliga steroidhormoner. Förutom kolesterol produceras det via MVA isoprenoider, geranylgeranyl-pyrofosphatas och farnesylpyrofosphatas, som har betydelse för prenylering av proteiner⁹. En rad intracellulära signalsystem är beroende av den prenylerade proteindelen för reversibel associering mellan målprotein och intracellulära membran.

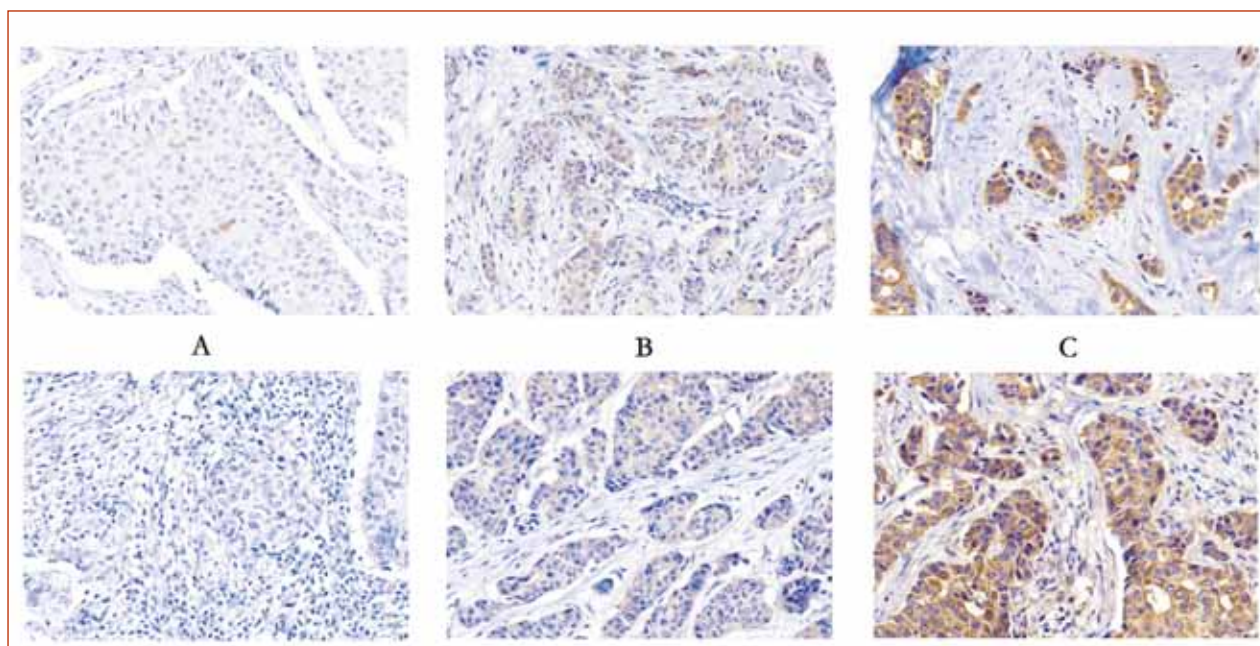
cancerläkemedel

REGLERING AV LIPIDMETABOLISM VIA ONKOGENA SIGNALVÄGAR



Figur 1. Statiner påverkar HMGCR i mevalonatvägen och därmed cancercellens lipidmetabolism. Många cancerceller har en hög de novo lipogenes. Fettsyror används för produktion av fosfoglycerider som tillsammans med kolesterol behövs för att bygga upp cellmembranet. Triacylglycerider och kolesterolestrar lagras i lipiddroppar. Lipider från extracellulära källor kan också användas. Fettsyror som hämtats från lipiddepåer kan brytas ner i mitokondrierna genom beta-oxidation för att ge energi just när den behövs. Många enzymer utmed fettsyra- och kolesterolsyntesernas signalvägar regleras av SREBP:er (orange text). Onkogen aktivering av P13/Akt-signalvägen främjar glukosupptaget och glukosens användning i lipogenesen genom aktivering av SREBP. Aktivering av E2F på grund av förlust av retinoblastomprotein ökar uttrycket av SREBP och dess målgener. Mutationer i p53 ökar uttrycket av gener inom kolesterolsyntesens (mevalonat) signalväg genom att binda till dess promotor. AMPK aktiveras som ett svar på låg energinivå i cellen och förhindrar lipogenesen och stimulerar beta-oxidation genom hämning av ACC. AMPK kan också hämma SREBP:er genom direkt fosforylering. Aktivering av HIF1 genom hypoxi minskar flödet av glukos till acetyl-CoA genom mitokondrierna. Reduktion av alfa-ketoglutarat från glutamin ger cytoplasmiskt citrat i hypoxiska celler. Förklaringar: HMGCR = 3-Hydroxy-3-Metylglutaryl-CoA Reduktas; ACAT = acetyl-CoA-acetyltransferas; ACLY = ATP-citratlyas; ACSL = acyl-CoA-syntetas lång kedja; CPT1 = karnitinpalmitoyltransferas; ETC = elektrontransportkedjan; HMGCS = HMG-koenzym A-syntas; IDH = isocitratdehydrogenas; MCT = monokarboxylattransportör; pRB = retinoblastom 1; SREBP = Sterol Regulatory Element-Binding Protein. Källa: Santos et al, Lipid metabolism in cancer, FEBS Journal 279 (2012) 2610–2623, 2012.

IMMUNOHISTOKEMISKT HMGCR-UTTRYCK I BRÖSTCANCER



Figur 2. Exempel på immunohistokemiskt HMGCR-uttryck i bröstcancer; a) negativt b) moderat c) starkt. Kopplad till övriga tumör- och överlevnadsdata föreligger det en korrelation till prognostiskt gynnsamma tumörmarkörer och en bättre recidivfri överlevnad bland patienter med ett högt uttryck av HMGCR.

Till gruppen prenylerade proteiner hör också signalöverföringsproteiner och vidare modulerar prenyldelen protein-proteininteraktionen. Ett exempel på proteiner som undergår prenylering är onkogene proteiner inom Ras- och Rho-familjerna vars funktion är beroende av posttranslationella modifieringar. Ytterligare en mevalonatprodukt, dolichylfosfat, spelar en central roll för cellers progression genom cellcykeln via proteinglykosyleringen, påkopplingen av sockermolekyler på proteiner.

MVA kontrolleras via det hastighetsbegränsande enzymet HMG-CoA-reduktas (HMGCR) som är avgörande för omvandlingen av 3-hydroxy-3-metylglutaryl-CoA till mevalonat. Statiner är selektiva, kompetitiva hämmare av HMGCR, och statininducerad hämning av HMGCR kan därför blockera de ovan nämnda nedströmsprodukterna i MVA, vilket kan medföra hämning av en rad essentiella cellulära processer.

MVA kontrolleras via kolesterolmedierad negativ feedback. Man har funnit indicier som tyder på att denna feedback-reglering kan fungera bristfälligt i vissa cancerceller, vilket i sin tur skulle kunna leda till apoptos¹⁰. Andra har vi-

sat att cancerceller som behandlas med statiner, svarar med en adaptiv induktion av intracellulära HMGCR-nivåer¹¹.

HMGCR är uttryckt i normala bröstepitelceller med en subcellulär lokalisation i det endoplasmatiska retiklet. I cancerceller kan nivån av HMGCR vara ökad som en konsekvens av ett ökat behov av mevalonatprodukter, exempelvis isoprenoider, för att bibehålla cancercellens växtfördelar.

Tidigare har vi visat att HMGCR finns uttryckt i bröstcancerceller med en intertumoral variation (figur 2). Kopplad till övriga tumör- och överlevnadsdata förelåg det en korrelation till prognostisk gynnsamma tumörmarkörer och en bättre recidivfri överlevnad bland patienter med ett högt uttryck av HMGCR¹². Man kan spekulera i om cancerceller som inte uttrycker HMGCR och avviker mera från normala bröstceller, i det hänseendet snarare gör sig beroende av andra signaleringsvägar för cellöverlevnad.

STATINER

Statiner sänker plasmanivåerna av kolesterol och lipoprotein via hämning av HMGCR och därmed kolesterolsyntes i

levern. Parallellt ökar antalet LDL-receptorer på cellytan av hepatocyter, vilket resulterar i ökat upptag och nedbrytning av LDL-kolesterol. Sammantaget minskar på så sätt produktionen av LDL och antalet LDL-partiklar.

Statiner kan kategoriseras som mer eller mindre lipofila. Graden av lipofilitet är kopplad till vävnadsselektion eftersom lipofila statiner har möjlighet att nå icke-hepatiska celler via passiv diffusion, motsatt mot hydrofila statiner som kräver en aktiv transport över hepatocyternas cellmembran. Statiners lipofilitet är därför av stor betydelse när det gäller användningen av statiner i ett onkologiskt sammanhang, där man vill uppnå läkemedelseffekt i icke-hepatisk vävnad.

Till gruppen lipofila statiner hör atorvastatin, fluvastatin, lovastatin och simvastatin. Utöver graden av lipofilitet kan statiner skilja sig åt vad gäller förmågan att reducera LDL, där atorvastatin är det mest potenta, följt av simvastatin inom gruppen lipofila statiner. Slutligen kan statiner indelas i två grupper beroende på deras biokemiska struktur, som i sin tur är av betydelse för bindningen mellan statin och HMGCR.

I de statiner som är fullt syntetiska har en butyrylgrupp bytts ut mot en fluoro-fenylgrupp vilket förstärker inbindningen av statinen. Detta gäller för atorvastatin och fluvastatin bland de lipofila statinerna.

I valet av statin som onkologiskt läkemedel är det ännu inte klart vilken som bör väljas, utöver att det bör vara en lipofil statin. Det återstår att se om skillnader i den LDL-reducerande effekten kan ha betydelse för statiners antineoplastiska effekter. Vidare är det inte heller klarlagt i vilken omfattning bindingsgraden spelar in.

Farmakokinetiskt sett absorberas statiner snabbt efter peroral administrering, med en maximal uppnådd plasmakoncentration inom 1–2 timmar. Den systemiska tillgängligheten av HMGCR-hämmande aktivitet är cirka 30 procent vilket beror på en hög presystemisk clearance i mag-tarmslemhinnan samt hepatisk första-passage-metabolism. Den låga systemiska biotillgängligheten kan ha betydelse för vilken dos som krävs för att uppnå antineoplastiska effekter i extrahepatisk vävnad. Det finns i nuläget ingen konsensus avseende dosering av statiner i onkologiskt sammanhang.

WINDOW OF OPPORTUNITY-STUDIER

Med avsikt att undersöka statiners anticancereffekter i människor, har vi nyligen genomfört en akademisk fas II-prövning med atorvastatin. Vi använde en relativt modern studiedesign kallad "window of opportunity", vilket refererar till det behandlingsfria fönstret som föreligger mellan diagnos och operation. Inom bröstcancer är perioden cirka två veckor, och i tidigare studier har man använt denna design för att undersöka cancerbiologiska effekter av exempelvis endokrin behandling¹³.

Studiedesignen bygger på att det tas ett tumörprov före behandlingsstart som sedan kan jämföras med ett tumörprov taget i samband med operationen, det vill säga efter avslutad behandling med ett givet läkemedel. Fördelen med "window of opportunity"-studier är att nya läkemedel och etablerade läkemedel med eventuell ny indikation, preliminärt kan utvärderas avseende effekter på cancercellerna i relativt beskedliga patientmaterial.

"Window of opportunity"-studier kan anses vara en form av screeningstudie som vid tydliga effekter kan bilda underlag för större satsningar med fas III-prövningar. Härmed kan icke-verksamma onkologiska läkemedel selekteras bort i tidigt skede och skapa utrymme för prövningar med verksamma läkemedel med en tydlig translationell studieinbyggd.

"Statiners lipofilitet är av stor betydelse när det gäller användningen av statiner i ett onkologiskt sammanhang."

MAMMARCANCER OCH STATINER

Under perioden februari 2009 till mars 2012 inkluderades 50 bröstcancerpatienter i en "window-of-opportunity"-studie vid Skånes universitetssjukhus, Lund – "En fas II-studie med preoperativ statinbehandling till kvinnor med primär bröstcancer för att undersöka den tumörbromsande effekten av statiner", MAST-studien (mammarcancer och statiner).

Den primära undersökningsvariabeln definierades som ändring i tumörcellsproliferation (Ki67), där andelen prolifererande tumörceller i den diagnostiska biopsin, före start av statinbehandling, jämförs med andelen prolifererande tumörceller i operationspreparatet efter två veckors statinbehandling. Som sekundära mål i studien undersöks:

- om statiner kan inducera apoptos;
- om tumöruttrycket av HMGCR kan ha betydelse för statiners tumörhämmande effekt;
- statin-inducerade ändringar i tumörcellernas uttryck av HMGCR och övriga proteiner som produceras via MVA (till exempel geranylgeranypyrofosphatas, farnesylpyrofosphatas);
- ändringar i tumörens genexpressionsprofil efter två veckors behandling med atorvastatin;

- serum-kolesterolsänkande effekter av två veckors högdos behandling med atorvastatin (80 mg/dag).

Studiens preliminära resultat redovisades på fjolårets bröstcancerkongress i San Antonio, Texas, USA där en "poster discussion" ägnades åt metformin och statinstudier (<http://www.sabcs.org/>).

Preliminärt har MAST-studien visat att två veckors behandling med atorvastatin inte resulterade i en signifikant sänkning i andelen av prolifererande cancerceller men däremot skiljde sig resultaten signifikant åt beroende på om tumören före behandlingsstart uttryckte HMGCR eller inte. I de fall där tumören uttryckte HMGCR, förelåg det en signifikant sänkning av tumörproliferation efter två veckors atorvastatin.

För de tumörer som inte uttryckte HMGCR inför start av behandlingen kunde motsvarande resultat inte visas. Ett annat intressant fynd var att uttrycket av HMGCR ändrades signifikant med ett tydligt ökat uttryck efter atorvastatinbehandlingen. Uppregleringen av HMGCR har preliminärt tolkats som ett uttryck för cancercellens försök att upprätthålla MVA trots hämning av det hastighetsbegränsande enzymet. Vidare ger fyndet indirekt stöd för att läkemedelstillförseln av atorvastatin till cancercellen har lyckats.

OM FRAMTIDEN

Statin är ett välbeprövat läkemedel inom kardiovaskulär medicin med gynnsam effekt på morbiditet och mortalitet hos patienter med kardiovaskulära riskfaktorer, oberoende av cancersjukdom. Därtill har det visat sig att statiner har en rad antineoplastiska effekter. Detta i kombination med begränsade biverkningar gör att de kan utgöra ett mycket tilltalande behandlingsalternativ/tillägg för framtida cancerpatienter.

I våra studier har vi fokuserat på bröstcancer, men det finns ett flertal studier inom andra tumörgrupper som har visat liknande antineoplastiska effekter. Det är vår förhoppning att MAST-studien kommer att kunna bidra till ytterligare insikt i statiners tumörbiologiska effekter vid cancer, både på protein- och gennivå, och därmed kan bana vägen för framtida studier.

”Det har visat sig att statiner har en rad antineoplastiska effekter.”

Nyligen har även studier redovisats som visar på radiosensitiserande effekter av statiner, och det finns också preliminära resultat som tyder på att statiner kan ha kemopotentierande effekter. Det är i nuläget ovisst hur statiner i framtiden kommer att användas inom onkologi och om HMGCR är en så tydlig prediktiv markör att statinbehandling kan uppnå status som målriktad behandling.

Möjligen kan statiner finna användning som del av en adjuvant behandling och eventuellt även som led i cancerprevention – möjligheterna är många och flera kliniska statinstudier krävs.

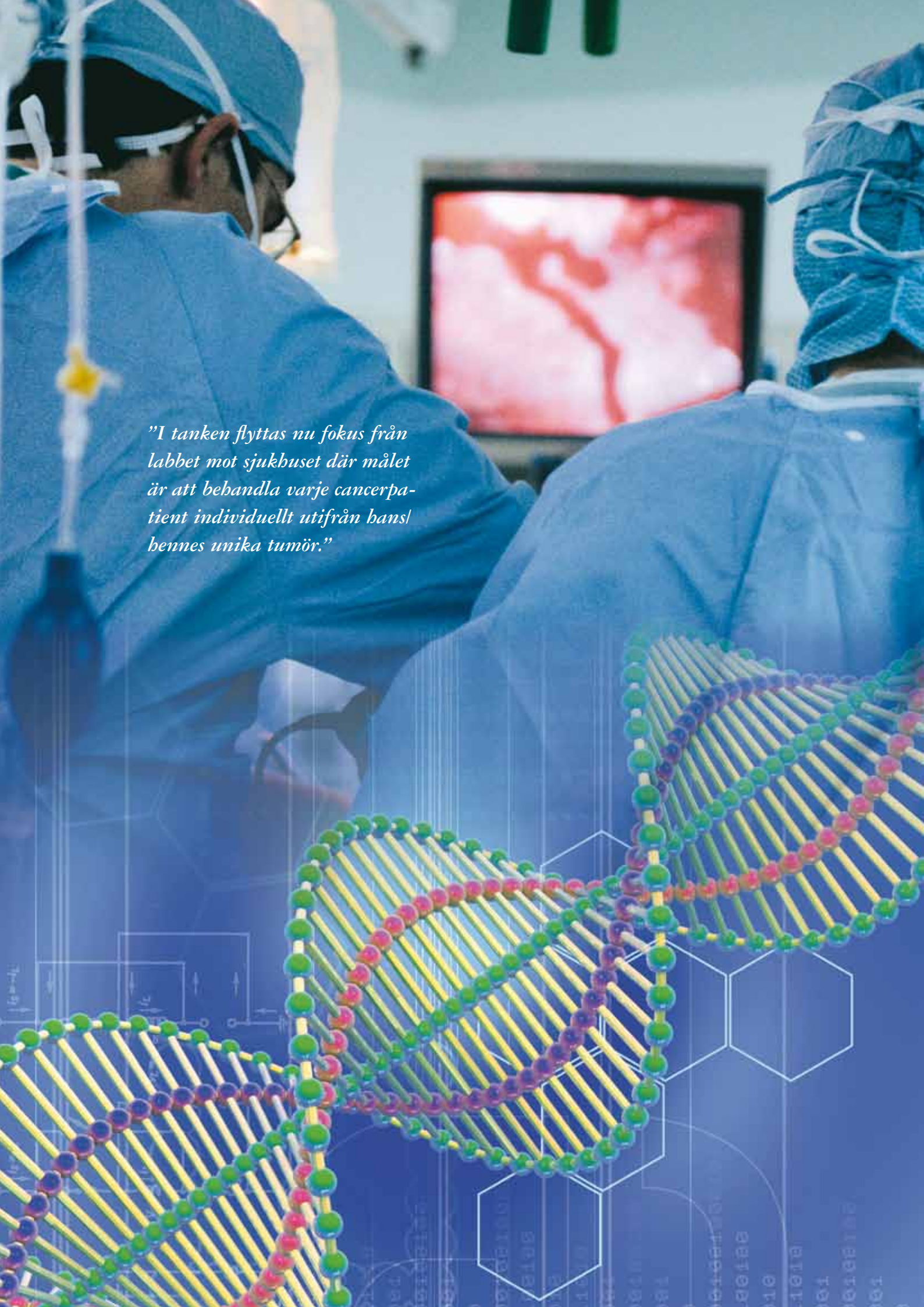
REFERENSER

1. Laufs U, Liao JK. Direct vascular effects of HMG-CoA reductase inhibitors. *Trends in cardiovascular medicine*. 2000;10:143-8.
2. Clendening JW, Pandya A, Boutros PC, El Ghamrasni S, Khosravi F, Trentin GA, et al. Dysregulation of the mevalonate pathway promotes transformation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 107:15051-6.
3. Cauley JA, McTiernan A, Rodabough RJ, LaCroix A, Bauer DC, Margolis KL, et al. Statin use and breast cancer: prospective results from the Women's Health Initiative. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:700-7.
4. Nielsen SF, Nordestgaard BG, Bojesen SE. Statin use and reduced cancer-related mortality. *N Engl J Med*. 2012;367:1792-802.
5. Ahern TP, Pedersen L, Tarp M, Cronin-Fenton DP, Garne JP, Silliman RA, et al. Statin prescriptions and breast cancer recurrence risk: a Danish nationwide prospective cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103:1461-8.
6. Denoyelle C, Vasse M, Korner M, Mishal Z, Ganne F, Vannier JP, et al. Cerivastatin, an inhibitor of HMG-CoA reductase, inhibits the signaling pathways involved in the invasiveness and metastatic properties of highly invasive breast cancer cell lines: an in vitro study. *Carcinogenesis*. 2001;22:1139-48.
7. Campbell MJ, Esserman LJ, Zhou Y, Shomaker M, Lobo M, Borman E, et al. Breast cancer growth prevention by statins. *Cancer Res*. 2006;66:8707-14.
8. Liao JK. Isoprenoids as mediators of the biological effects of statins. *J Clin Invest*. 2002;110:285-8.
9. Mo H, Elson CE. Studies of the isoprenoid-mediated inhibition of mevalonate synthesis applied to cancer chemotherapy and chemoprevention. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2004;229:567-85.
10. Clendening JW, Penn LZ. Targeting tumor cell metabolism with statins. *Oncogene*. 2012.
11. Goldstein JL, Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature*. 1990;343:425-30.
12. Borgquist S, Jogi A, Ponten F, Ryden L, Brennan DJ, Jirstrom K. Prognostic impact of tumour-specific HMG-CoA reductase expression in primary breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2008;10:R79.
13. Dowsett M, Smith IE, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Griffith C, et al. Proliferation and apoptosis as markers of benefit in neoadjuvant endocrine therapy of breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2006;12:1024s-30s.

SIGNE BORGQUIST, DOCENT, INSTITUTIONEN FÖR KLINISKA VETENSKAPER, AVDELNINGEN FÖR ONKOLOGI, LUNDS UNIVERSITET, LUND, SIGNE.BORGQUIST@MED.LU.SE



7

The image is a complex composite. The background is a photograph of two surgeons in blue scrubs and masks, viewed from behind, looking at a monitor in an operating room. The monitor displays a red, branching, organic structure. Overlaid on the bottom half of the image is a 3D model of a DNA double helix, with green and red spheres representing the base pairs and yellow rods for the sugar-phosphate backbone. To the right of the DNA helix is a hexagonal lattice structure, resembling a molecular crystal or a honeycomb pattern, with green and red spheres at the vertices. The entire composition is set against a blue-tinted background with faint, white, geometric and scientific patterns, including hexagons and lines.

"I tanken flyttas nu fokus från labbet mot sjukhuset där målet är att behandla varje cancerpatient individuellt utifrån hans/ hennes unika tumör."

2011 Young Investigator Award, Cancerfonden

TRANSLATIONELL FORSKNING MED SIKTE PÅ NYA TERAPIER

Forskningsgruppen för experimentell kirurgi vid Institutionen för kirurgiska vetenskaper, Uppsala universitet, Uppsala, har en translationell forskningsinriktning med mål att introducera nya diagnostikmetoder, nya molekyllära mål för medicinsk behandling av tumörer och enkla prognostiska tester för att förutsäga en viss behandlings effekt med binjurtumörer som modell och cancer i allmänhet i sikte. Här presenterar forskaren **Peyman Björklund** gruppens forskning med det långsiktiga målet att utveckla nya terapier.

Varje människa är unik, varje tumör är unik. Dessvärre behandlas fortfarande de flesta patienter med tumörsjukdomar enligt standardiserade protokoll, även om trenden är på väg att vända. Termer som målriktad behandling (targeted therapy), individuellt anpassad medicin (personalized medicine) och precisionsmedicin (precision medicine) är fortfarande långt ifrån klinisk rutin.

Varje dag genereras tusentals nya resultat från biologiska, molekyllära och genetiska experiment, men få av dem kommer till verklig nytta i ett kliniskt sammanhang. Translationell forskning har som mål att utgå från kliniska frågeställningar men använda grundläggande forskningsmetoder för att skapa bättre och snabbare prognostiska och diagnostiska behandlingsverktyg.

BRA MODELL FÖR TUMÖRUPPKOMST

Endokrina organ är kroppens hormonproducerande organ. Hormoner reglerar de flesta av kroppens funktioner. Tumörer från endokrina organ är sällsynta, men på grund av sina biologiska egenskaper utgör de en bra modell för tumöruppkomsten generellt. Endokrina tumörer växer långsamt och behåller

sin differentiering (producerar hormoner). Därmed kan vi anta att de bär på färre men desto viktigare genetiska eller epigenetiska förändringar.

Högt blodtryck är i dag en folksjukdom i västvärlden.

Binjuren producerar glukokortikoider, androgener, mineralokortikoider och katekolaminer. Mineralokortikoider och katekolaminer påverkar blodtrycket och en hypotes kan vara att upptäckta tumörer kan ge upphov till högt blodtryck hos vissa individer, och att dessa kan vara behandlingsbara. Binjuretumörer är ovanliga inom sjukvården. Trots detta har obduktioner visat på en betydligt högre förekomst, än vad som i dag behandlas. Sannolikt är mörkertalet stort.

Vi har nyligen visat hur mutationer i en kaliumkanal kan förklara uppkomst av aldosteron-producerande tumörer i binjurebarken som ger upphov till svårbehandlat högt blodtryck. Detta fynd kan bidra till förbättrad diagnostik. Traditionellt opereras aldosteronproducerande tumörer i binjurebarken laparoskopiskt. Man kan dock tänka sig behandling med substanser riktade mot den muterade kaliumkanalen som ett alternativ till operation och även vid vissa fall av obehandlingsbar hypertoni.

Upptäckten av inblandning av en kaliumkanal i tumörutveckling har väckt intresse för att undersöka om dessa kanaler även är involverade i andra, mer förekommande, tumörsjukdomar.

SÖKER TUMÖRSPECIFIKA MUTATIONER

Vi undersöker ytterligare genetiska och epigenetiska faktorer inblandade i binjurens tumörutveckling och dess samband med högt blodtryck. Avvikande fynd kommer att ligga till grund för "high throughput screening" för att hitta potentiella läkemedel. Genom att sekvensera samtliga proteinkodande exon hos patienten och på respektive tumör vill vi identifiera tumörspecifika mutationer. Målet är förbättrad livskvalitet och ökad överlevnad vilket kan åstadkommas genom att:

- Identifiera nya och utveckla redan etablerade prediktiva faktorer för riktade onkologiska behandlingar.
- Identifiera prognostiska markörer för att hitta patienter med hög risk för aggressiv sjukdom.
- Identifiera unika sjukdomsorsakande gener som kan ligga till grund för utvecklandet av nya behandlingsprinciper.

Experiment där ett helt cancergenom analyseras genererar tusentals genetiska varianter som skiljer sig mot normal vävnad. För att styrka betydelsen av en genetisk variant behövs ytterligare experiment, traditionellt baserat på cellinjer och/eller försöksdjur. Dessa experiment syftar till att påvisa den genetiska variantens betydelse för proteinets funktion och i slutändan variantens potentiella betydelse för cellen och organismen.

Datorbaserade metoder kan användas för att förutspå en genetisk variants effekt på proteinets funktion. De befintliga verktygen är antingen kontroversiella eller deras tillförlitlighet ifrågasätts.

Ett delprojekt syftar till att stimulera användning av datorbaserad prediktion för en genetisk variants betydelse på proteinets struktur. Detta kan leda till minskat behov av

traditionella försök baserat på djurmodeller. Alternativt kan experiment baserade på djurförsök göras mer fokuserade genom att med stöd av datorsimulering välja bort genetiska varianter som inte bedöms vara intressanta att studera i djurmodell.

PRECISIONSMEDICIN

För cirka tio år sedan sekvenserades det första mänskliga genomet. Liknande experiment utförs nu rutinmässigt på forskningslaboratorier runt om i världen, så också i vårt forskningslaboratorium. En förutsättning har varit att kostnaden för att sekvensera en individs fullständiga arvs massa sjunkit kraftigt.

I tanken flyttas nu fokus från labbet mot sjukhuset där målet är att behandla varje cancerpatient individuellt utifrån hans/hennes unika tumör. Förhoppningen är att användandet av nya metoder skall leda till ökad användning av prognostiska och prediktiva markörer och i slutändan förlängd överlevnad.

Det ställs stora krav; högspecialiserade processer som involverar ett flertal olika områden krävs för att 20 miljarder sekvenserade baser skall kondenseras till en kort och konkret behandlingsrekommendation klar att användas av behandlande läkare.

Vi arbetar med en modell där läkare och forskare från ett flertal discipliner möts och diskuterar tumörens genotyp i ett "sequencing tumor board". Där ingår specialister i onkologi, endokrinologi, patologi, klinisk genetik och forskare med inriktning på sjukdomsgenetik, genetik, bioinformatik och medicinsk etik.

Gruppen simulerar hur helgenomsekvensering av tumörvävnad skall genomföras, analyseras, tolkas och presenteras för att ge bästa möjliga nytta för patienten, och de skapar ett kliniskt relevant flöde som tillåter en tidsram från start till mål. Personer med erfarenheter ur flera fält är eftersträfvansvärt.

Precisionsmedicin är en metod med stor potential till en bättre och säkrare vård. Bruket av nya, dyra cancerläkemedel kräver sofistikerade metoder för att utröna effekt och bli kostnadseffektiva.



Forskargruppen från vänster bakre rad, Gruppledarna Peyman Björklund och Per Hellman, doktoranderna Alberto Delgado-Verdugo, Joakim Crona, Lee Starker (främre rad) Tobias Åkerström, Rajani Maharjan och gäststudenten Afson Azadi.

PEYMAN BJÖRKLUND, FORSKARE, EXPERIMENTELL KIRURGI, INSTITUTIONEN FÖR KIRURGISKA VETENSKAPER, UPPSALA UNIVERSITET, UPPSALA
PEYMAN.BJORKLUND@SURGSCI.UU.SE



8

2011 Young Investigator Award, Cancerfonden

MOLEKYLÄRA PROFILER MED KLINISK SIGNIFIKANS

Melanomforskaren Göran Jönsson och hans forskargrupp vid avdelningen för Onkologi, Lunds universitet, undersöker om melanomtumörer kan delas upp med hjälp av molekyllära mönster och om denna uppdelning ger prognostisk och behandlingsprediktiv information. Arbetet kräver tätt samarbete med onkologer, kirurger, patologer, dermatologer, bioinformatiker och molekyllärbiologer. Här presenterar **Göran Jönsson** två centrala studier, båda publicerade i *Clinical Cancer Research*.

Den aggressiva typen av hudcancer, även kallad malignt melanom, är den typ av cancer som ökar mest i Sverige. Melanom uppkommer i melanocyter, en celltyp som producerar melanin och som i sin tur ger varje individ dess hudton. Melanocyter finns även i andra organ, som ögat, vulva, anus och övriga slemhinnor. Dock är melanom i dessa organ mycket ovanligare än i huden. Dessutom skiljer sig dessa ovanliga melanom biologiskt från övriga melanom.

Melanom är nu den sjätte vanligaste tumörformen i Sverige med 2 800 nya fall år 2010, vilket motsvarar 5 procent av alla cancerfall. Enbart de stora tumörsjukdomarna prostatacancer, bröstcancer, tjocktarmscancer och lungcancer är vanligare. Detta ska jämföras med att år 2000 diagnostiserades cirka 1 600 nya fall av melanom.

Melanom är lika vanligt hos män och kvinnor och kan upptäckas i alla åldrar, men är mycket ovanligt hos barn. Sverige har jämfört med övriga Europa en

hög incidens även om länder som Australien fortfarande har mycket högre incidens. De första diagnostiska tecknen brukar vara att ett nevus (födelsemärken) ändrar utseende, börjar klia eller börjar blöda.

I dag är det klart att UV-strålning är den dominerande riskfaktorn för malignt melanom. Det är därför oroväckande att stora internationella studier visar att svenskar solar mycket, bränner sig mycket, oroar sig lite för hudcancer och ofta dröjer med att få hudförändringar kontrollerade. Även användande av solarium har visats ha en ökad risk för melanom.

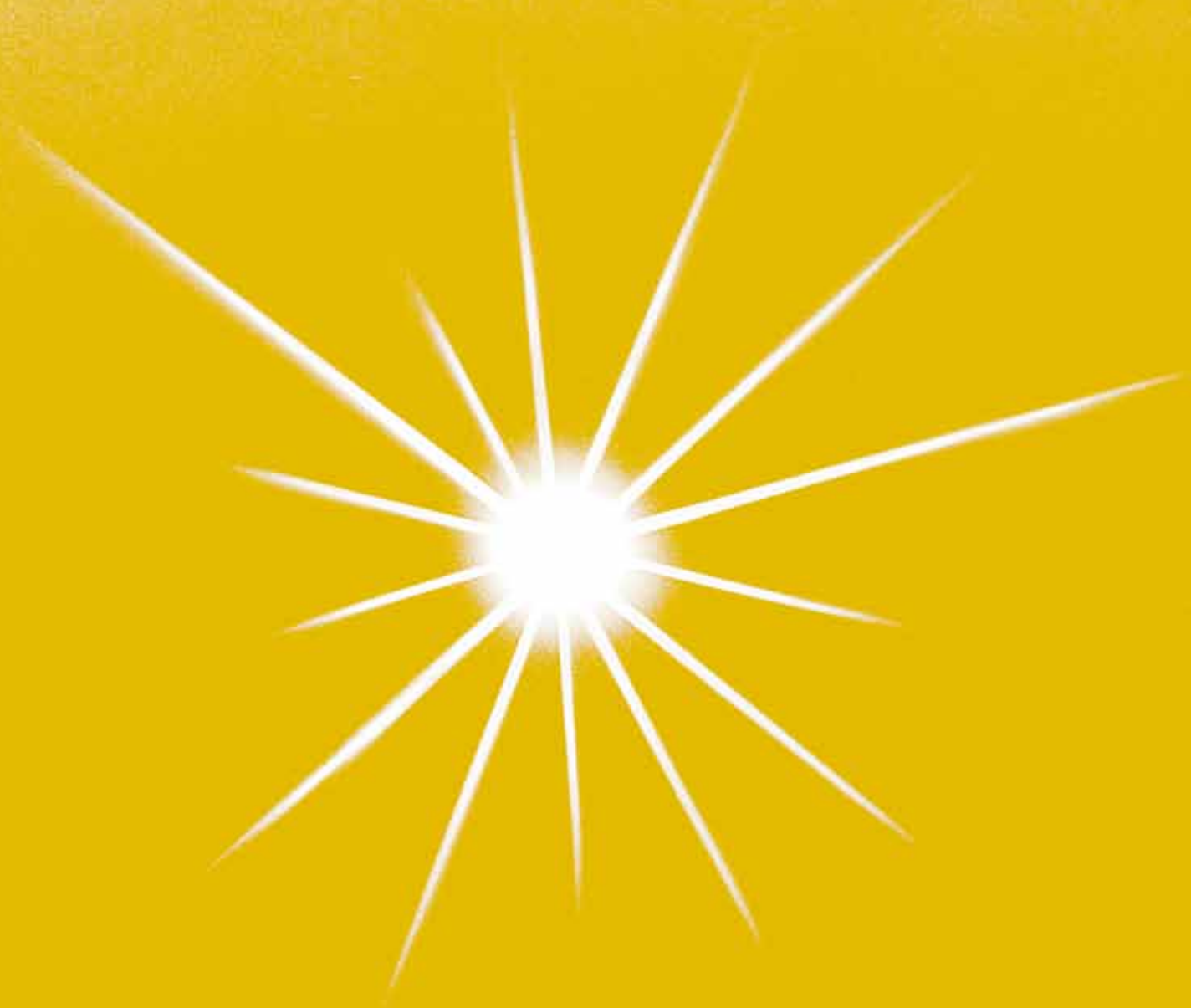
Hos 5–10 procent av alla melanomfall är även ärftlighet en stark riskfaktor. I en andel av dessa familjer har man kunnat påvisa mutation i CDKN2A-genen. Intressant är att majoriteten av dessa familjer har en och samma typ av mutation vilket indikerar att patienter med denna mutation har ett gemensamt ursprung.

Andra riskfaktorer inkluderar mer fenotypiska faktorer, som hudton, hårfärg,

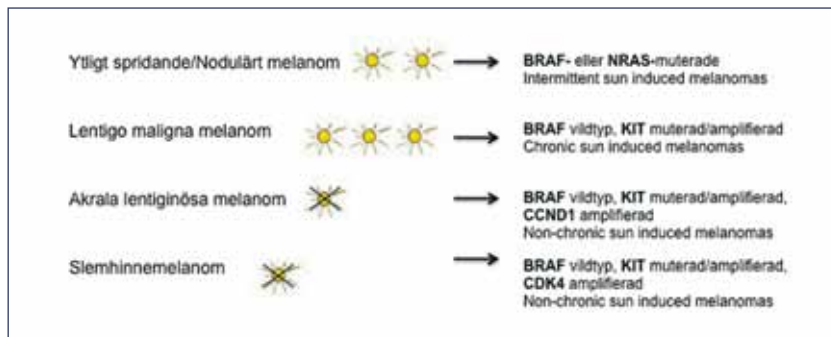
ögonfärg, fräcknar och antalet nevus. Genetiska varianter i gener som MC1R, ASIP, TYR, MITF och andra har vistats ge något högre risk att utveckla melanom jämfört med individer som inte bär dessa varianter. Viktigt är att påpeka att dessa genetiska varianter även finns hos individer som inte utvecklar melanom. Stora internationella konsortium, som GenoMEL (www.genomel.org), bedriver forskning vars mål är att identifiera genetiska orsaker för att utveckla melanom.

”Melanom är den sjätte vanligaste tumörformen i Sverige med 2 800 nya fall år 2010, vilket motsvarar 5 procent av alla cancerfall.”

I MELANOM

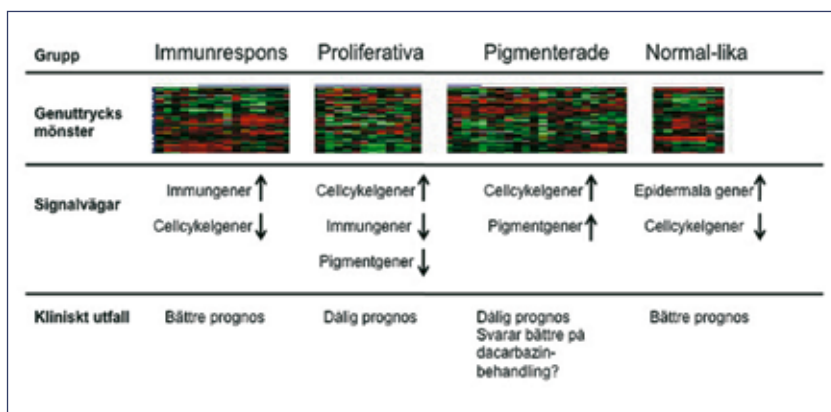


SAMBAND MELLAN MUTATION, LOKALISATION OCH SOLEXPONERING



Figur 1. Molekylära studier har påvisat skillnader mellan histopatologiska subtyper baserat på somatiska mutationer i BRAF-, NRAS- och KIT-generna. Denna molekylära uppdelning korrelerar även mer till var på kroppen melanomet uppkommer och till solexponering.

MOLEKYLÄRA GRUPPER I AVANCERAT MELANOM



Figur 2. Molekylära grupper i metastaserande melanom och gener i signalvägar karakteristiska för varje grupp. Dessutom indikeras kliniskt utfall för respektive grupp.

PROGNOSTISKA FAKTORER I MELANOM

Den absolut starkaste prognostiska faktorn i melanom är tumörens tjocklek. Tjockleken beskrivs enligt Breslow och är en av hörnstenarna i stadiindelningen enligt AJCC (American Joint Committee on Cancer). Histopatologiskt delas primära melanom in i ytligt spridande (superficiell spridning SSM), nodulära melanom, lentigo maligna och akrala lentiginösa melanom. Det föreslogs tidigt att dessa histopatologiska subtyper var korrelerade till prognos men i senare och större studier har det visats att tjockleken i princip bestämmer prognosen.

Andra egenskaper hos melanomtumören som är oberoende av prognostiska faktorer är antal mitoser eller om tumören är ulcererad, även om dessa är starkt kopplade till tjockleken av melanomet¹. I samband med detta visades det tydligt att de histologiska subtyperna inte har någon oberoende påverkan på prognos.

Dessa resultat har fått en del forskare och kliniker att tro att det inte finns någon fördel med att använda de histopatologiska subtyperna. Dock har nyare studier påvisat skillnader mellan histopatologiska subtyper baserat på somatiska mutationer i BRAF-, NRAS- och KIT-generna² (figur 1). Denna molekyl-

lära uppdelning korrelerar även mer till var på kroppen melanomet uppkommer och till solexponering. Det finns också studier som har visat att många tumörinfiltrerade lymfocyter är kopplat till god prognos.

Det som saknas i melanomvården är en molekylär förståelse och huruvida en molekylär uppdelning skulle förbättra diagnos, prognostisk förståelse och behandlingsprediktion. Det bör även nämnas att när patienten uppvisar metastatisk sjukdom gäller inte längre de klassiska prognostiska faktorerna såsom tjocklek, ulceration och antal mitoser.

MOLEKYLÄR INFORMATION I METASTASER

I vår forskargrupp är vi intresserade av molekylära mönster kopplade till klinisk information och huruvida molekylära mönster kan komplettera konventionella diagnostiska och prognostiska faktorer.

I ett viktigt delarbete inledde vi ett nordiskt samarbete med professor Per Eystein Lønnings forskargrupp i Bergen Norge. Där hade de bedrivit en prospektiv studie där stadium IV-patienter erhölet dakarbazin som första linjens behandling för metastatisk sjukdom. Samtidigt samlade de tumörvävnad från lymfnod eller subkutana metastaser innan behandlingen påbörjades. Totalt samlades tumörvävnad från 57 patienter.

Globala genuttrycksprofiler genererades från samtliga tumörer och med bioinformatiska analyser kunde vi definiera fyra molekylära undergrupper kopplade till biologiska processer som har visats vara relevanta i melanomutveckling (figur 2). Melanomtumörer i den första gruppen visade ökad aktivitet av gener associerade till T-celler (immunresponsgruppen). Infärgning av en markör för T-celler visade att genuttrycksprofilen kopplad till denna grupp delvis kan förklaras av tumörinfiltrerande T-celler.

Tumörer i den andra gruppen uppvisade stark aktivitet av gener associerade till pigmentering (pigmenteringsgruppen) medan den tredje gruppen uppvisade låg aktivitet av dessa gener och gener associerade till T-celler. Vidare såg vi att gruppen med låg aktivitet av T-

celler och pigmenteringsgener (proliferativa) hade stark infärgning av Ki67 och därmed är högt prolifererande.

Patienter med dessa tumörer hade även sämst överlevnad medan patienter med infiltrerande T-celler hade bäst överlevnad. Eftersom patienterna ingick i en prospektiv studie och alla behandlades med dakarbazin kunde vi även erhålla behandlingsrespons. Intressant var att patienter med stabil sjukdom under tre månader främst utvecklade tumörer med en pigmenteringsfenotyp. Dessa resultat måste naturligtvis utvärderas i en större serie med dakarbazinbehandlade patienter, men påvisar att molekyllära profiler kan vara användbara för behandlingsprediktion. Slutligen identifierade vi en grupp som vi kallade normal-lik eftersom tumörer i denna grupp hade genuttrycksprofiler som speglar normala epidermisceller³.

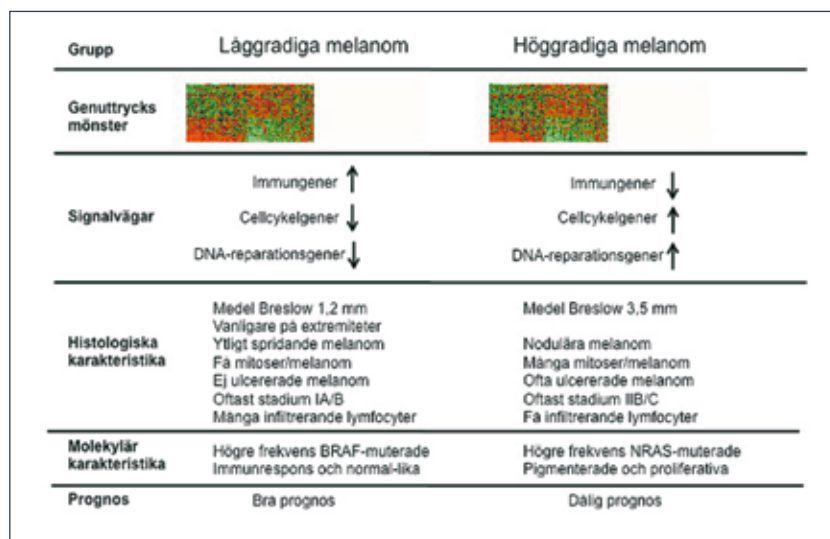
Eftersom somatiska mutationer i BRAF och NRAS anses vara centrala och initierande onkgener i melanomutvecklingen undersökte vi dessa i materialet. Dock kunde vi inte finna några associationer mellan de fyra molekyllära fenotyperna och BRAF/NRAS-mutation vilket skulle kunna tyda på att fenotyperna drivs i större utsträckning av mikromiljön och inte av mutationsuppsättningen i tumören. Detta är frågor som för närvarande undersöks i vår forskargrupp och som väntas ge ökad förståelse för hur melanom utvecklas.

UNDERSÖKNING I PRIMÄRA MELANOM

Den initiala studien som gjordes i samarbete med ett norskt forskarlag fick oss att fortsätta på samma forskningslinje. Den givna frågan vi ställde oss var om dessa molekyllära tumörfenotyper är uppenbara redan hos primära melanom. Eftersom frusen vävnad sällan är tillgänglig för ett större antal representativa primära melanom samlade vi in paraffinbäddade tumörklossar från 223 melanompatienter. Från dessa extraherade vi RNA och DNA för att utföra molekyllära analyser.

Det har tidigare inte varit möjligt att genomföra genomvida genuttrycksana-

MOLEKYLLÄRA GRUPPER I PRIMÄRA MELANOM



Figur 3. Molekyllära grupper i primära melanom och gener i signalvägar karakteristiska för varje grupp. Dessutom indikeras histopatologiska karakteristika, andra molekyllära karakteristika och kliniskt utfall för respektive grupp.

lyser på vävnad som är paraffinbäddad. Det har dock under de senare åren skett en teknisk utveckling där nya plattformar har tagits fram enbart för att kunna analysera RNA från paraffinbäddad vävnad. Vi använde oss av WG-DASL-tekniken utvecklad av Illumina som tillåter mätning av aktiviteten av cirka 18 000 gener. Detta gav oss tillgång till unik information på ett stort antal primära melanom som inte har rapporterats i tidigare studier.

Vi undersökte sedan om de fyra molekyllära grupperna vi tidigare identifierat vid metastatisk sjukdom kunde urskiljas även i primära melanom. Av de 223 primära tillhörde cirka 50 procent antingen den normal-lik eller immunresponsgruppen. Patienter med dessa melanom hade en betydligt bättre sjukdomsfri överlevnad jämfört med patienter som utvecklade pigmenterings- eller proliferativa melanom.

Vid närmare analys av de molekyllära profilerna, de kliniska faktorerna och kliniskt utfall av patienterna kunde man

se att generellt kunde melanomen delas upp i två större grupper. Den normal-lik och immunresponsgruppen motsvarade *låggradiga melanom* medan pigmenterings- och den proliferativa grupperna motsvarade *höggradiga melanom*. Denna molekyllära uppdelning berodde på aktiviteter av gener involverade i DNA-reparationsmaskineriet, cellcykeln och immunrespons.

De låggradiga melanomen hade en 10-års sjukdomsfri överlevnad på cirka 80 procent medan höggradiga melanom hade en 10-års sjukdomsfri överlevnad på enbart 25 procent. Denna molekyllära uppdelning av primära melanom var helt oberoende av ålder och kön. Däremot var låggradiga melanom betydligt tunnare, oftare lokaliserade på armar och ben, hade oftare ett ytligt växtsätt, lägre antal mitoser, var inte ulcererade, hade fler tumörinfiltrerande lymfocyter och lägre Clarks nivå (figur 3).

Dessa faktorer är alla konventionella markörer kända för att vara associerade till prognos i melanom och många är i dag i kliniskt bruk. Dessutom var 50 av

de 66 låggradiga melanomen klassade som AJCC stadium I. Dock kunde vi med statistiska analyser fastslå att den molekylära klassificeringen gav ytterligare prognostisk information jämfört med den i dag använda stadieindelningen.

För att ytterligare övertyga oss om att vår molekylära klassificering inte enbart berodde på tjocklek av melanomet eller AJCC-stadieindelning selekterade vi patienter med tjocka melanom (Breslow större än 2 mm). Patienter med dessa melanom anses generellt vara högriskpatienter. Med vår molekylära profil kunde vi definiera en grupp av låggradiga melanom bland dessa tjocka melanom som även hade bättre 10-års sjukdomsfri överlevnad jämfört med de höggradiga. Dessutom kunde vi fastslå att vår molekylära profil var den enda faktorn som visade prognostisk information hos tjocka melanom.

Styrkan i vår studie var att vi kunde validera våra fynd i oberoende dataset. En av de oberoende dataseten är genuttrycksprofiler från franska patienter med primära melanom där vi kunde observera samma signifikans av hög- och låggradiga melanom. Sammanfattningsvis har vi definierat en molekylär gradering av primära melanom med klinisk signifikans⁴.

FRAMTIDA TRANSLATIONELL FORSKNING

Dessa två studier på melanom från metastatiskt sjuka patienter och patienter med primära melanom har lärt oss att det finns både skillnader och likheter mellan tidiga och mer avancerade melanom. Det är tydligt att de fyra molekylära subgrupperna kan identifieras i både tidiga och avancerade melanom. Distributionen av de molekylära subgrupperna i metastatisk och lokal sjukdom är tydligt skiljda.

Den tydligaste skillnaden ligger i att den proliferativa gruppen existerar i hö-

”Att identifiera patienter som har nytta av de nya terapierna som utvecklas kommer att gynna omhändertagandet av melanompatienter avsevärt.”

gre frekvens i metastatisk sjukdom. Detta kan hypotetiskt bero på att metastaser i större utsträckning har dedifferentierats och därmed förlorat aktiviteten av klassiska pigmentmarkörer. Dock är det av yttersta intresse att utreda huruvida dessa molekylära profiler kan användas behandlingsprediktivt vid metastatisk sjukdom. Detta gäller framförallt nya målriktade terapier som är aktuella vid behandling av melanom.

Man vet även att BRAF- och MEK-hämmare har initialt bra respons hos de flesta patienter men att de flesta även progredierar inom 6–7 månader^{5,6}. Dessamma gäller ipilimumabbehandling där cirka 20 procent har en långtidsrespons⁷. Att identifiera patienter som har nytta av de nya terapierna som utvecklas kommer att gynna omhändertagandet av melanompatienter avsevärt.

Forskningsstudier med patienter som har fått en specifik behandling kräver samarbete mellan kirurger, dermatologer, onkologer, bioinformatiker och molekylärbiologer. I Lund har vi ett väldigt tätt samarbete mellan dessa professioner, vilket underlättar dessa translationella studier avsevärt.

Om vi dessutom kan identifiera nya anfallsvinklar med molekylär information om melanom kan detta gynna patienterna i slutändan. Jag tror att nationellt samarbete mellan alla dessa professioner kommer att kunna lyfta svensk melanomforskning ytterligare och i slutändan komma till gagn för den enskilda patienten.

REFERENSER

1. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009;27:6199-206.
2. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med* 2005;353:2135-47.
3. Jonsson G, Busch C, Knappskog S, et al. Gene expression profiling-based identification of molecular subtypes in stage IV melanomas with different clinical outcome. *Clin Cancer Res* 2010;16:3356-67.
4. Harbst K, Staaf J, Lauss M, et al. Molecular profiling reveals low- and high-grade forms of primary melanoma. *Clin Cancer Res* 2012;18:4026-36.
5. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2012;367:107-14.
6. Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med* 2012;366:707-14.
7. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:711-23.

GÖRAN JÖNSSON, FORSKARE, AVDELNINGEN FÖR ONKOLOGI, LUNDS UNIVERSITET, LUND
GORAN_B.JONSSON@MED.LU.SE



9

2011 Young Investigator Award, Cancerfonden

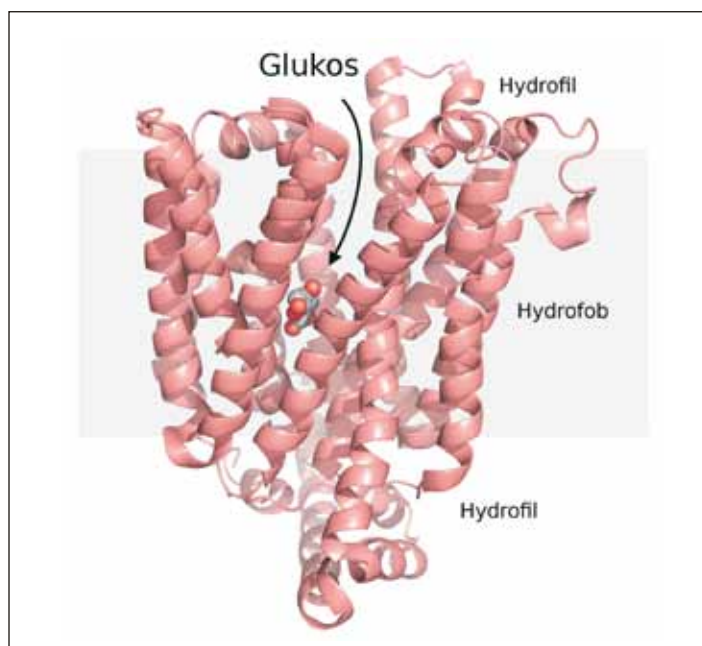
GRÖNT TE

– framtida läkemedel för cancerbehandling?



Tumörceller behöver stora mängder socker och har därför större mängd membranproteiner för sockertransport genom membranet än friska celler. Genom att blockera dessa membranproteiner kan tumören svältas. I Lund arbetar **Karin Lindkvist**, biträdande professor i medicinsk strukturbologi på institutionen för experimentell medicinsk vetenskap med stor framgång med att kartlägga membranprotein ner till atomnivå. Målet är att ta fram blockerarmolekyler för sockertransporten. Bland annat undersöker de extrakt från grönt te, som har goda inhiberingseffekter på sockertransport.

ATOMSTRUKTUR FÖR EN BAKTERIELL SOCKERTRANSPORTÖR



Figur 1. (a)

Alla kroppens celler behöver energi för att fungera. Energin erhålls framförallt genom sockerarten glukos. Sockret tas upp av cellen med hjälp av speciella kanaler, så kallade sockertransportörer. Under sockrets nedbrytningsprocess frigörs ATP, den energimolekyl som cellen använder i en lång rad cellulära processer. En normal cell är effektiv och producerar stora mängder ATP från en sockermolekyl till skillnad från tumörceller som är mycket ineffektiva i detta avseende.

För att kompensera för sin ineffektivitet kräver tumörcellen stora mängder socker för att tillgodose det grundläggande energibehovet. Utöver detta kräver den kraftiga celledningen hos tumörceller stora mängder energi vilket ytterligare ökar sockerbehovet. För att tillgodose tumörcellens behov av socker produceras därför stora mängder sockertransportörer i dessa celler. Detta har visats i tumörtyper såsom bröst-, lung- och huvud-halscancer.

En stor mängd sockertransportörer är en god markör för att cellen är sjuk och de är därmed också ett lovande mål vid cancerbehandling.

ÖVERPRODUKTION AV TRANSPORTÖRER

Tumörcellernas stora mängd sockertransportörer gör att de är bra målmolekyler för cancerbehandling. Genom att blockera sockerupptaget kan tumören svältas och i vissa fall även få ökad känslighet mot cellgifter. Hos människan finns 14 olika sockertransportörer som alla är förhållandevis lika.

Vid behandling vill man kunna blockera sockerupptaget hos endast ett fåtal transportörer för att undgå allvarliga biverkningar. För att ta fram dessa blockerarmolekyler behövs en tredimensionell bild av transportörerna ned på atomnivå. För detta ändamål använder vi röntgenkristallografi, som är en kraftfull teknik för att bestämma proteinernas atomstruktur.

Sockertransportörer är membranproteiner och de fungerar som en kanal för att transportera socker över cellens membran, från utsidan till insidan av cellen (figur 1a). Membranet består av ett hydrofobt inre som annars inte släpper igenom hydrofila substanser som socker.

När man använder röntgenkristallografi för strukturbestämning av ett protein behövs stora mängder protein som måste vara stabila under långa perioder. För att få ut stora

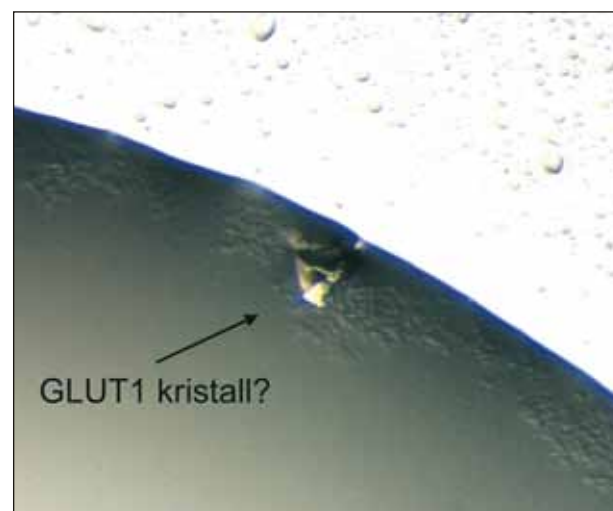
mängder sockertransportörer har vi utvecklat ett system i jästen *Pichia pastoris*^{1,2,3}. Med hjälp av en muterad variant av denna jäst kan vi producera stora mängder transportörer och samtidigt minska mängden av kontaminerande protein. Eftersom sockertransportörerna sitter i cellens membran, måste man använda så kallade detergent (tvålliknande substanser) för att få ut dem ur membranet och därefter hålla dem i lösning.

Min forskargrupp har utvärderat en lång rad detergent och funnit att bland annat DM (decyl maltoside) skapar en stabil miljö för sockertransportörer i lösning. I denna miljö har vi också lyckats rena fram stora mängder protein. För strukturbestämningen behöver vi kristallisera proteinet vilket vi nu har lyckats med (figur 1b). I kristallen ligger sockertransportörerna tätt tillsammans i ett välorganiserat mönster precis som kolatomerna i en diamant.

Membranproteiner är särskilt svåra att kristallisera och man behöver ofta stabilisera proteinet genom att låsa fast det i ett bestämt läge. Detta kan göras med hjälp av exempelvis en antikropp. När man skjuter röntgenstrålar genom kristallen bryts ljuset på samma sätt som hos ett prisma och man kan beräkna exakt position för varje atom.

Nästa steg är att samla röntgendata på våra kristaller. För att få ut tillräckligt med information kommer vi med största sannolikhet att behöva framställa fler kristaller.

KRISTALL AV GLUT1



Figur 1. (a) Tredimensionell bild över hur en sockertransportör (Xyle) ser ut i bakterier, i detta exempel från *Escherichia Coli*. Troligtvis har sockertransportörer från däggdjur (som människa, råtta etc) många liknande drag, men för att kunna skapa riktade läkemedel mot glukostransportörer (GLUTs) krävs det att man vet exakt hur de ser ut i tre dimensioner.

(b) Vi har lyckats producera stora mängder GLUT1 och även lyckats skapa initiala kristaller som vi förhoppningsvis kan använda för att bestämma den tredimensionella strukturen för GLUT:arna. Kristallen (gul) växer i kanten av en vätske droppe (grått).

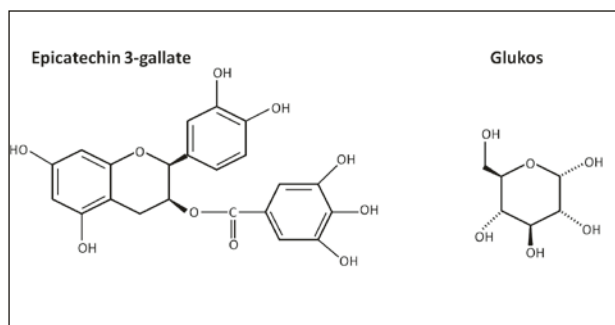
STRUKTURBASERAD LÄKEMEDELSDESIGN

Eftersom det är svårt att hitta blockerare som enbart påverkar sockertransporten för en specifik transportör med konventionella "high-throughput screening"-metoder avser vi att använda något som kallas strukturbaserad läkemedelsdesign. I stället för att helt slumpmässigt söka efter substanser som blockerar sockertransportörens funktion, försöker vi kristallisera den tillsammans med kända blockerare för att sedan med hjälp av röntgenkristallografi bestämma exakt hur de binder till transportören och blockerar dess funktion.

Bland annat arbetar vi för närvarande med vissa extrakt från grönt te, bla epicatechin 3-gallate som har goda inhiberingseffekter på sockertransport, särskilt på GLUT1, den transportör som finns i stora mängder i bland annat bröstcancer⁴ (figur 2). Just dessa substanser från grönt te är inte enbart specifika mot sockertransportörer, utan blockerar även hormonella receptorer. Genom att förstå hur de binder sockertransportörer kan man förändra blockerarmolekylerna så att de binder mer specifikt till transportören och sämre till andra receptorer.

Utvecklingen det sista årtiondet kring strukturstudier av membranproteiner är häpnadsväckande. Trots detta är det fortfarande lång väg kvar innan de registrerade membranproteinstrukturerna (350 st) börjar närma sig de 80 000 registrerade strukturer av vattenlösliga proteiner, då man förutspår att det finns cirka 6 000 gener som kodar för transmembrana proteiner i det mänskliga genomet. Eftersom 50 procent av alla läkemedel i dag slår mot membranproteiner, är det centralt att bestämma fler membranproteinstrukturer.

POTENTIELL HÄMMARE FÖR GLUT1 FRÅN GRÖNT TE



Figur 2. Det har visats att vissa substanser i grönt te, som epicatechin 3-gallate (ECG) (till vänster), kan blockera upptaget av socker i mänskliga sockertransportörer. Vi försöker för närvarande kristallisera dessa tillsammans med våra GLUT1-transportörer, för att bestämma exakt hur de binder. Med hjälp av dessa data kommer vi genom strukturbaserad läkemedelsdesign att kunna modellera blockerare mot specifika sockertransportörer. Detta tror vi kommer att kunna användas i framtida cancerterapi. Jämförande bild över hur en vanlig sockermolekyl ser ut (till höger).



Nobelpriset i kemi 2012 till professor Brian Kobilka, som utvecklat tekniken att bestämma röntgenstrukturen av mänskliga G-kopplade membranproteiner, visar på vikten av denna typ av forskning. Vi hoppas att vår forskning inom en snar framtid kommer att presentera den första strukturen av en sockertransportör från ett däggdjur.

REFERENSER

1. Fischer, G., Kosinska-Eriksson, U., Aponte-Santamaria, C., Palmgren, M., Geijer, C., Hedfalk, K., Hohmann, S., de Groot, B.L., Neutze, R., and Lindkvist-Petersson, K. (2009). Crystal structure of a yeast aquaporin at 1.15 angstrom reveals a novel gating mechanism. *PLoS Biol* 7, e1000130.
2. Naftalin, R.J., Afzal, I., Cunningham, P., Halai, M., Ross, C., Salleh, N., and Milligan, S.R. (2003). Interactions of androgens, green tea catechins and the antiandrogen flutamide with the external glucose-binding site of the human erythrocyte glucose transporter GLUT1. *British journal of pharmacology* 140, 487-499.
3. Nyblom, M., Oberg, F., Lindkvist-Petersson, K., Hallgren, K., Findlay, H., Wikstrom, J., Karlsson, A., Hansson, O., Booth, P.J., Bill, R.M., et al. (2007). Exceptional overproduction of a functional human membrane protein. *Protein Expr Purif* 56, 110-120.
4. Palmgren, M., Geijer, C., Eriksson, S., Lasic, S., Dahl, P., Elbing, K., Topgaard, D., Lindkvist-Petersson, K. (2013). Differences in transport efficiency and specificity of aquaglyceroporins explain novel roles in human health and disease. Under review in *JBC*.

KARIN LINDKVIST, DOCENT, BITRÄDANDE PROFESSOR, INSTITUTIONEN FÖR EXPERIMENTELL MEDICINSK VETENSKAP, LUNDS UNIVERSITET, KARIN.LINDKVIST@MED.LU.SE





10

Nya röntgenmetoder kan hitta gömda brösttumörer

Med dagens mammografiteknik missar sjukvården mellan 10 och 30 procent av tumörerna vid screening. Men nu utvecklas nästa generations screeningtekniker, som ska kunna se tumörer även där de tidigare var svåra att upptäcka, bland annat brösttomosyntes som skapar en tredimensionell bild och en ny typ av färgdetektor som får en tidigare dold tumör att lysa i färg.



Foto: MIKAEL RISEDAL

Sophia Zackrisson

Ålder: 39 år.

Yrke: Överläkare och docent i diagnostisk radiologi vid Diagnostiskt Centrum för Bild- och funktionsmedicin, Skånes universitetssjukhus, Malmö. Disputerad i epidemiologi vid Lunds universitet 2006, forskat parallellt med specialistutbildning i medicinsk radiologi framförallt om bröstcancerdiagnostik och mammografiscreening.

Bor: I Ystad med make och två barn.

Fritidsintresse: Familjen, mat och vin, träning och andra goda saker i livet.



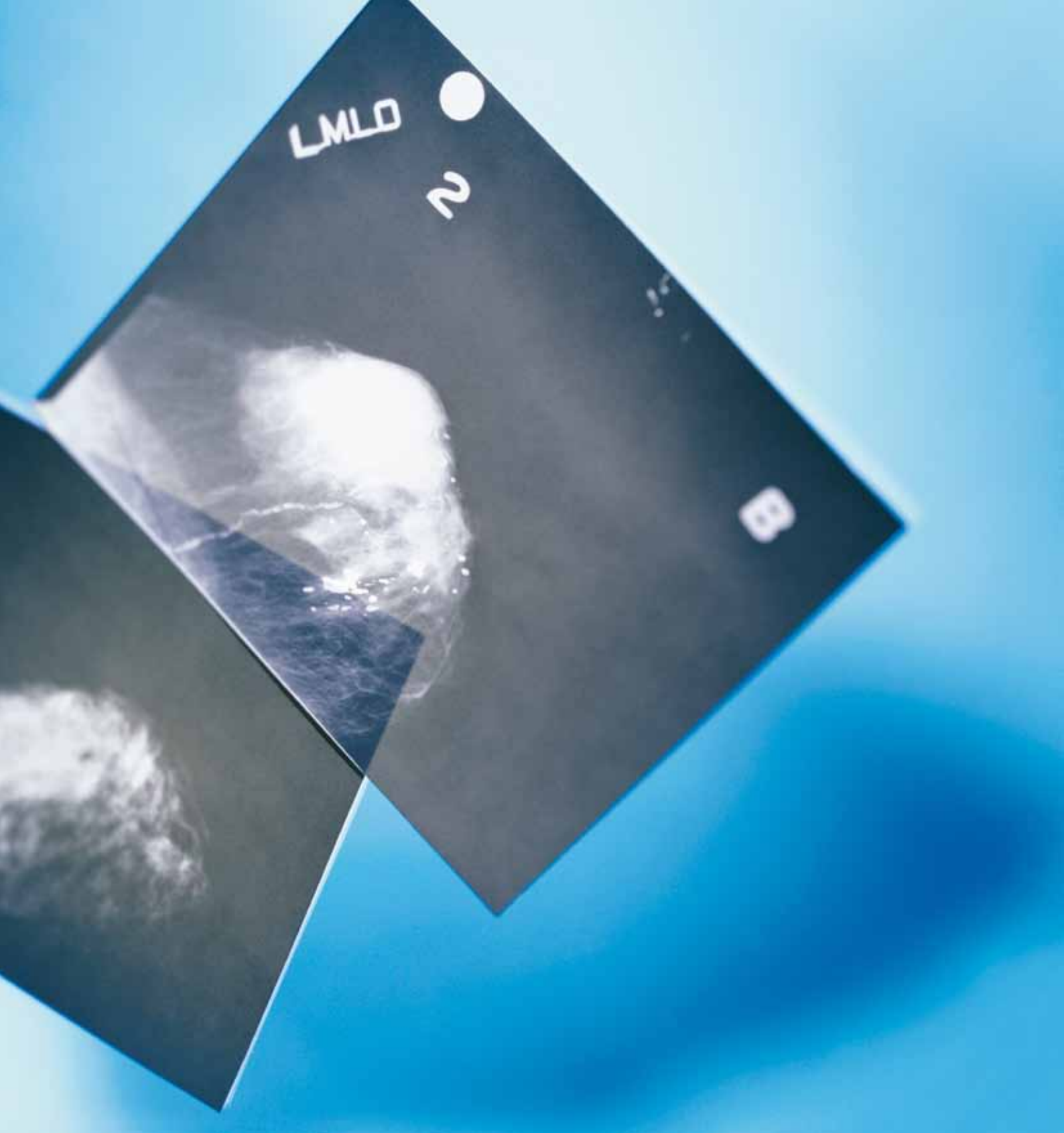
Mats Danielsson

Ålder: 47 år.

Yrke: Professor i fysik på KTH. Leder forskargruppen inom medicinsk bildfysik och är föreståndare för Centrum för Life Sciences Imaging, ett samarbete mellan KTH och KI.

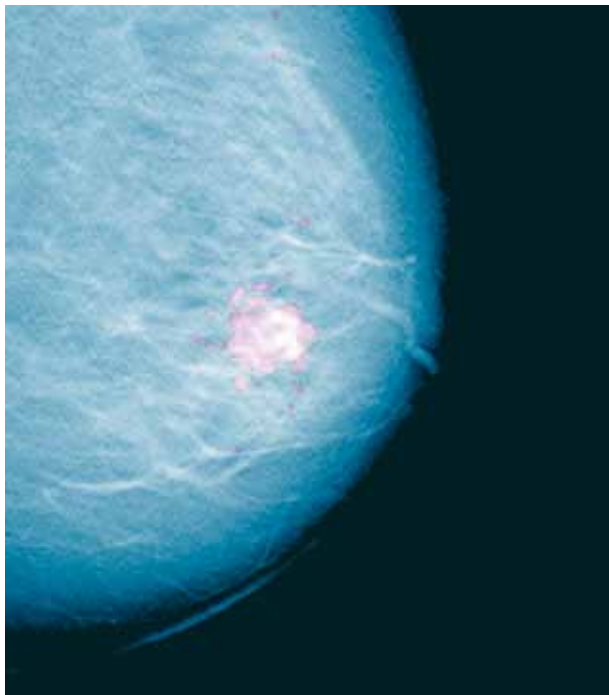
Bor: I Täby med hustru och två barn, kanske katt inom kort.

Fritidsintressen: Att skapa en vedhög med motorsågen när det är nysnö hemma i Småland.



Svenska kvinnor har större chans att överleva bröstcancer än kvinnor i många andra länder. Det beror på att vi har ett unikt mammografiprogram, och att vi använder den bästa behandling som finns. Men mammografin har fortfarande en hel del brister, säger **Sophia Zackrisson**, överläkare och forskare i medicinsk radiologi vid Diagnostiskt centrum för bild- och funktionsmedicin, Skånes universitetssjukhus, Malmö, som leder en stor studie kring brösttomosyntes, en ny typ av skiktröntgen.

Det är många faktorer som inverkar på möjligheterna att upptäcka en tumör med mammografi. Täta bröst, det vill säga mycket bröstkörtelvävnad och bindväv, kan dölja en eventuell tumör. Vissa tumörer växer också på ett sådant sätt att de är svåra att upptäcka – och det kan de göra även i bröst som inte är speciellt täta. Bildkvalitet och sköterskans och radiologens kompetens är naturligtvis avgörande. Till sist beror resultatet på den metod som används.



Figur 1. Bilden talar sitt tydliga språk. Bland alla nyanser av grått lyser en klump av rosa prickar som skvallrar om att här finns en tumör.

”Vid brösttomosyntes är bröstet placerat mellan två plattor, som vid mammografi, men trycket är lägre och därmed mindre smärtsamt.”

– När vi screenar ska vi se till att vi hittar så många tumörer som möjligt så tidigt som möjligt. Hålla så god kvalitet som vi kan. Och när det gäller tekniken har vi nu definitivt tagit flera steg framåt, säger Sophia Zackrisson.

TREDIMENSIONELL BILD

Drygt 9 000 kvinnor i Malmös screeningprogram har fått bröstet undersökt med brösttomosyntes, och det verkar som om man kan hitta fler tumörer än med vanlig mammografi.

– Vid undersökningen rör sig kameran i en bäge kring bröstet och tar 25 lågdosbilder ur olika vinklar – vid vanlig mammografi tas bara två vinkelräta bilder. Men den totala stråldosen vid brösttomosyntesen är densamma som vid vanlig mammografi.

– Efter denna nya typ av röntgen processas bilderna i en dator och resultatet blir en tredimensionell bild av typen ”färdigskuren limpa” där röntgenläkaren kan ”bläddra” genom hela bröstets inre. På det sättet blir det lättare att upptäcka tumörer som skymms av annan bröstvävnad.



Figur 2. Ett screeningfall, det vill säga en asymtomatisk kvinna där tumören inte syns med mammografi på någon av projektionerna. Här visas snedprojektion. Med brösttomosyntes syns tumören tydligt som en spikulerad förändring (vit pil). Brösttomosyntesbilden visar den ”skiva” (av cirka 50 bilder) där tumören är i fokus.

Metoden testas nu i en stor studie där 15 000 kvinnor kommer att få göra två parallella undersökningar, vanlig mammografi och brösttomosyntes. Projektet startade 2010 och kommer att pågå fram till början av 2014.

Vi har flera frågeställningar i studien, berättar Sophia Zackrisson:

- Sensibilitet och specificitet för upptäckt av bröstcancer med brösttomosyntes jämfört med traditionell mammografi. Där kommer vi också att titta på olika åldersgrupper och olika grader av brösttätthet.
- Skiljer de cancrar som vi bara hittar med brösttomosyntes sig biologiskt och histologiskt från bröstcancer som ses med mammografi? Är det de aggressiva cancrarna vi hittar? Eller är det låggradiga, ganska snälla cancrar? I det senare fallet bidrar vi ju bara till överdiagnostik. Det är viktigt att göra just den subanalysen.
- Hur ser kostnadseffektiviteten ut? Vi tittar på det tillsammans med hälsoekonomer vid Lunds universitet.
- Vi har dessutom flera små underprojekt, som är mer av teknisk natur. Vi tittar bland annat på optimering av stråldos, bildkvalitet, det praktiska handhavandet av de bildvolymerna det handlar om.

LÄNGRE GRANSKNINGSTID

Mammografiscreening är ett väldigt effektivt arbetsflöde, där en duktig bröstradiolog kan granska 60–100 bilder per timme. Brösttomografi ger en större volym, som man måste bläddra sig igenom och detaljgranska. Därför blir granskningstiden längre, och det blir ju en fråga om resurser. Har vi råd med det?

– Våra medicinska strålningsfysiker arbetar nu med att ta reda på hur tunna bilderna måste vara. Vi tittar på millime-

tertunna snitt, men de kanske inte behöver vara så tunna, kanske det räcker med 2–3 millimeter? I så fall kan man minska volymen betydligt.

En fördel med brösttomosyntes är att bröstet inte behöver pressas ihop lika hårt som vid den vanliga mammografiundersökningen – något som vissa kvinnor upplever så obehagligt att de uteblir från screeningen. Vid brösttomosyntes är bröstet placerat mellan två plattor, som vid mammografi, men trycket är lägre och därmed mindre smärtsamt. Parallellt med studien i Malmö pågår också stora studier i Norge och Italien, berättar Sophia Zackrisson. Malmöstudien är dock den enda som jämför tomosyntes enskilt i förhållande till mammografi. De andra studierna jämför kombinationen av tomosyntes och mammografi i förhållande till enbart mammografi.

– Vi har alla börjat få preliminära resultat. I interimspanalyser ser vi en tydlig tendens: Vi hittar definitivt fler cancrar.

– Men det är för tidigt att säga något om den andra aspekten, som är minst lika viktig: Är det också så att vi kan fria fler patienter från cancer?

– Vi ser ju inte bara cancrarna, vi ser också alla godartade förändringar: kalkinlagringar, normalvävnad som kan se "anorlunda" ut, cystor, fibroadenom, som ofta döljs med konventionell röntgen. Vi ser dem tidigare och tydligare, men de måste ofta utredas med trippeldiagnostik – speciellt om vi inte har några tidigare bilder att jämföra med.

– Det kommer att ta ett eller två år till innan vi har de definitiva resultaten, säger Sophia Zackrisson.

FÄRGLÄGGER DOLD TUMÖR

Den vanliga röntgentekniken är inte alltid tillräckligt känslig för att tumörer i täta, körtelrika bröst ska kunna ses. Yngre kvinnor har ofta mycket körtelvävnad i bröstet, och det gör att stora delar av bröstet ser vitt ut på mammografibilden.

Mats Danielsson, professor i medicinsk bildfysik vid KTH, berättar att runt 30 procent av alla fall av bröstcancer inte går att se med dagens gråskalebilder. Fysikberäkningar antyder att kanske hälften av de upptäckta fallen skulle kunna upptäckas med en ny färgdetektor, något som man vill bekräfta med kliniska studier. Hemligheten ligger i en röntgendetektor som för första gången i medicinsk avbildning räknar varenda foton.

Genom att spruta in kontrastvätska med jod i bröstet, och med hjälp av apparatur som mäter röntgenstrålarnas energi, framträder tumörvävnaden och de kärl som försörjer den med blod.

– Röntgenstrålarna har olika energi precis som synligt ljus, och det nya är att man skapat en teknik som kan mäta denna energi, och på så sätt bättre känna igen ämnen som till exempel jodbaserade kontrastmedel i kroppen. Man kan sedan representera ett visst ämne som jod med en färg, i det här fallet rosa.

Kombinerad med kontrastmedel kan tekniken dessutom troligen avslöja om en tumör är godartad eller aggressiv, hur fort den riskerar att spridas i kroppen eller om behandlingen som satts in biter.

– Aggressiva tumörer har en större blodtillförsel än mer godartade. Det gör att jod från kontrastmedlet ansamlas i dem, något som i sin tur syns med vår färgkodningsteknik.

Metoden kräver ingen större stråldos än i dag.

"Den vanliga röntgentekniken är inte alltid tillräckligt känslig för att tumörer i täta, körtelrika bröst ska kunna ses."

LÅGDOSMAMMOGRAFI – NY METOD

Mats Danielsson är också mannen bakom en ny lågdosmammografi. Den nya tekniken uppfyller kraven på bildskärpa som krävs för att upptäcka många fall av bröstcancer medan den fortfarande går att bota. Dessutom innebär den låga stråldosen – ungefär hälften jämfört med annan mammografi – en minskad risk för patienten att drabbas av inducerad cancer.

Trycket mot bröstet upplevs av patienterna som mindre smärtsamt eftersom apparaten är mjukt formad efter bröstet och inte har den traditionella fyrkantiga formen.

Först ut att börja använda den digitala lågdostekniken var Helsingborgs lasarett. Därefter har Södersjukhuset i Stockholm liksom Centrallasarettet i Karlstad, Västervik, Kalmar och Oskarshamn installerat systemet.

SUSANNA HAUFFMAN, MEDICINJOURNALIST





RCC STOCKHOLM GOTLAND

Virtuellt nätverk ska

Inom Regionalt cancercentrum Stockholm-Gotland pågår sedan början av 2012 en utveckling av ett samarbete inom bilddiagnostik som syftar till att genomföra intentionerna i den nationella cancerstrategin. I ett första pilotprojekt knyts 18 röntgenspecialister inom kolorektal cancer samman i ett virtuellt nätverk för att förbättra kvaliteten och effektivisera diagnostiken. Projektet bygger på förbättrad kommunikation och ett större kunskapsutbyte mellan specialisterna. Här presenterar överläkare **Christina Kling Hassler**, RCC Stockholm-Gotlands pågående projekt inom bilddiagnostik.

Med stöd av den nationella cancerstrategin har sex regionala cancercentrum startats i Sverige under åren 2009–2011. Dessa befinner sig i olika utvecklings- och etableringsfaser. Regionalt cancercentrum Stockholm-Gotland har varit i full aktivitet med ordinarie ledning sedan början av 2012. Inom region Stockholm-Gotland pågår just nu arbetet med att ta fram en ny cancerplan.

Den Nationella cancerstrategin (SOU 2009:11) lyfter fram fem övergripande mål som de regionala cancercentrumen ska verka för och utgå från. Detta är även innehållet i den nya cancerplanen som ska vara klar i mitten av februari 2013 och beslutas av politikerna i början av sommaren. De fem övergripande målen är:

- minska risken att insjukna och dö i cancer;
- förbättra omhändertagandet av patienter med cancer;
- förlänga överlevnaden och förbättra livskvaliteten efter diagnos;
- minska regionala skillnader i överlevnad;
- minska skillnader mellan befolkningsgrupper i insjuknande och överlevnad.

De fem målen kräver en bra processororientering av vården. Övergången till en mer patientcentrerad processtyrning har därför påbörjats och är en stor utmaning i många vårdverksamheter. Det kan förväntas ta en viss tid innan sjukvårdssystemet är helt anpassat till de förändrade förväntningarna

och de krav som den tydligare patientorienteringen medför.

Vi behöver gå från en mer traditionell organisation, vars ansvarsgränser i huvudsak definierats av gamla medicinska kunskapsområden, till tvärfunktionella patientorienterade processer som utifrån sjukdomsgrupper binder samman hela patientförloppet över organisatoriska gränser och huvudmannagränser.

Processororientering kräver nya mötesplatser då vårdprocesserna, med utgångspunkt från patientens perspektiv i många fall är enhetsöverskridande och berör många olika kompetensområden. Nya koncept behövs för hantering av komplexiteten.

Framtidens hälso- och sjukvård, inklusive organisationen av sjukvården kring patientens väg genom vården, kommer att kräva en bättre plattform för samarbete än den som finns tillgänglig i dag.

BILDDIAGNOSTISKA INITIATIV

Bild- och funktionsmedicin är en idealisk specialitet för samarbete över organisationsgränser, då en stor del av arbetet kan utföras på annan plats än där undersökningen genomförs. Tekniska lösningar för att hantera och kommunicera bildinformation finns redan tillgängliga. Det är angeläget att testa nya lösningar och tänkbara framtida samarbetsformer i processer och nätverk där det redan nu är genomförbart.

RCC Stockholm Gotland medverkar därför i ett flertal projekt för att, med stöd i den digitala tekniken, på ett effektivt sätt



med att röntgenundersökningar genomförs och diagnostiseras olika hos olika vårdgivare och därmed ibland måste tas om vilket bland annat leder till längre ledtider. Målet är ett ge patienten en mer korrekt diagnos snabbare.

Utifrån de erfarenheter som redan skapats under samarbetet har man även, med stöd från Vinnova (10 miljoner kronor), startat ett två år långt utvecklingsprogram. Programmets namn är ExDIN (Exchange of Diagnostic Images in Networks). ExDIN kretsar kring utnyttjandet av kapacitet och kompetens inom patologi och skapandet av ett stöd för förbättrat multidisciplinärt samarbete kring patienten, som exempelvis multidisciplinära konferenser.

ExDIN är ett samarbete mellan det privata näringslivet, sjukvården och akademien för att maximera effekt, nytta och kunskap. Huvudprojektledare är företaget RxEye och konsor-

förbättra diagnosen

stötta processerna och arbetet med kvalitets-, kapacitets- och effektivitetsproblematiken inom främst patologi och radiologi.

Bilddiagnostiken kräver i dag allt mer resurser och uppfattas på många håll som en "flaskhals" för en effektiv och högkvalitativ cancervård. Radiologer och patologer är en bristvara samtidigt som deras kompetens efterfrågas i allt större utsträckning. Den medicintekniska utvecklingen har skapat möjligheter till nya diagnostiska metoder, men samtidigt gjort tolkningen av materialet mer resurskrävande, vilket medför ett ökat behov av olika subspecialiteter. En ökad specialisering driver behovet av att samarbeta över organisationsgränser och geografiska gränser.

En åldrande och mer kunnig befolkning gör att trycket på sjukvården, inklusive bilddiagnostiken, ökar. Underkapaciteten gör att nuvarande specialister är upptagna med daglig verksamhet och har lite tid över för vidareutveckling av vården i olika avseenden, inklusive utbildning av nya specialister.

RÖNTGENSAMARBETE I VIRTUELLT NÄTVERK

I syfte att utveckla kvalitet och kompetens har röntgenavdelningarna i Stockholm och Gotland knutits samman i ett virtuellt nätverk med hjälp av en webbaserad samarbetsplattform som heter RxEye (se figur). Projektet kallas Stöd för diagnostiska nätverk Stockholm-Gotland (SFDN), med kolorektal cancer som pilot. Det startade under 2012 och kommer att fortsätta under 2013.

Detta första pilotprojekt rör patienter med kolorektalcancer. När en patient som uppfyller kriterierna kommer in till någon av vårdgivarna i projektet samarbetar 18 utvalda specialister virtuellt för att ge patienten bästa möjliga diagnostik. Med denna samarbetsform får patienten tillgång till hela regionens samlade kompetens oavsett var undersökningen görs.

Genom att samarbeta på detta sätt får involverade läkare återkoppling omedelbart vilket garanterar optimalt kunskapsutbyte, kvalitetssäkring och flödeseffektivitet. Förhoppningen är att på detta sätt komma bort från problematiken

tiet består av Stockholms läns landsting/ RCC Stockholm Gotland, Blekinge tekniska högskola, KTH och Landstinget Blekinge. ExDIN ska skapa en samarbetsplattform för kvalitetssamarbete samt tillgång till kompetens och kapacitet lokalt, regionalt, nationellt och internationellt.

Att skapa förutsättningar för samarbete mellan experter från fler än en huvudman medför vinster som vi kan identifiera redan i dag, men det kommer också att skapa nya strukturer och möjligheter inom bilddiagnostiken som inte ännu går att förutse.

Projektet kommer att analysera mer effektiva samarbetsformer med utgångspunkt i samarbete över organisationsgränser med hjälp av tekniska lösningar. Frågeställningen är komplex i sin natur då den spänner över vårdgivare, specialiteter och olika vårdkedjor. Den omfattar också flera områden, som teknik, juridik, patientsäkerhet och regulatoriska krav.

REVOLUTIONERAR ARBETSSÄTTET

Både ur ett patientperspektiv och ett verksamhetsperspektiv har dessa båda projekt stor potential. Patienten har mycket att vinna på att vårdgivarna samarbetar över organisationsgränserna och får på detta sätt tillgång till hela regionens samlade kompetens oavsett var undersökningen görs.

Det leder till högre kvalitet i form av en mer korrekt diagnos och kortare väntan på densamma. För vårdgivarnas del handlar det om att dela kunskap, kompetens och resurser över organisationsgränserna för att på det sättet arbeta mer effektivt och höja kompetensen i hela regionen.

Kompetens- och kvalitetsutveckling blir en naturlig del av det dagliga arbetet.

Detta är ett revolutionerande och nytt sätt att arbeta som jag är övertygad om kommer att få stor påverkan på framtidens vård.

CHRISTINA KLING HASSLER, ÖVERLÄKARE, VERKSAMHETS-
UTVECKLARE MED ANSVAR FÖR DIAGNOSTIK OCH MEDI-
CINSK IT PÅ RCC STOCKHOLM GOTLAND,
CHRISTINA.KLING-HASSLER@SLL.SE



San Antonio Breast Cancer Symposium, 4-8 december 2012

LÄNGRE ADJUVANT BEHANDLING ÄR BÄTTRE VID ENDOKRINTERAPI

Huvudnyheten på årets bröstcancermöte SABCS i San Antonio, Texas var ATLAS-studien, som visar att adjuvant tamoxifen under tio år ger signifikant bättre överlevnad än fem års behandling. Resultaten kommer att ändra dagens rekommendation inom endokrinterapi. START-studien visar att hypofraktionerad radioterapi är lika effektiv som konventionell fem veckors standardterapi vid tidig bröstcancer – samtidigt som behandlingstiden kortas avsevärt. Här refereras San Antonio-mötets höjdpunkter av biträdande överläkare **Hanjing Xie**, Onkologkliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Solna.

ENDOKRINTERAPI

- I den internationella, randomiserade, kontrollerade ATLAS-studien (adjuvant tamoxifen –longer against shorter), utvärderades effekten av adjuvant tamoxifen vid 15 år avseende recidiv och mortalitet. Patienter som fortsatt med tamoxifen i ytterligare fem år efter fem års adjuvant tamoxifenbehandling uppvisade signifikant bättre kliniska utfall med färre recidiv och död (n=617), jämfört med gruppen som endast tagit tamoxifen i 5 år (n=711).

Studien visade också att tio års tamoxifen kan reducera bröstcancermortaliteten med en tredjedel det första decenniet och med hälften det andra decenniet, detta trots att studien underskattar tilläggsvärdet av förlängd tamoxifenbehandling på grund av en cirka 80-procentig följsamhet. Ingen signifikant ökad risk för endometrie-cancer av den förlängda behandlingen har upptäckts bland premenopausala patienter.

Studieresultaten kommer att påverka dagens terapirekommendationer. **William E. Barlow**, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, USA, påpekar att ATLAS-studiens resultat är mer relevant för yngre bröstcancerpatienter och för patienter som närmar sig slutet i sin femåriga adjuvanta tamoxifenbehandling. I dag, med nya ATLAS-data, kan vi informera vår patientmålgrupp om att tio års behandling är bättre än fem.

- Letrozol är bättre än tamoxifen vid lobulär cancer. Det visar de omfattande data från BIG 1-98-studien (the Breast International Group) som tittat på effektiviteten av adjuvant letrozol jämfört med tamoxifen. 4 922 patienter var inkluderade i monoterapiarmar av BIG 1-98. Bland dessa klassificerades 2 599 respektive 324 patienter enligt centrala analyser som duktal cancer respektive lobulär cancer, som i sin tur grupperades

till luminal A- och luminal B-subtyper.

Resultaten från studien visar att letrozolbehandling är associerat med signifikant bättre sjukdomsfri överlevnad och total överlevnad för både lobulär och duktal cancer. Letrozol är också mer effektivt än tamoxifen avseende luminal B-tumörer oavsett duktal eller lobulär cancer. Letrozol är även mer effektivt än tamoxifen för lobulär cancer än duktal cancer.

Föreläsaren, **Otto Metzger-Filho**, BIG 1-98 Collaborative Group, International Breast Cancer Study Group, drar slutsatsen att letrozol kan övervägas för postmenopausal lobulär cancer-patienter oavsett proliferationstatus.

- Resultaten från CONFIRM (comparison of falslodex in recurrent or metastatic breast cancer), en randomiserad dubbelblind fas III-studie, presenterades av **Angelo Di Leo**, Hospital of Prato, Prato, Italien. Högre dos av fulvestrant med



500 mg var signifikant associerat med 4,1 månaders skillnad i median OS och dödsrisken var reducerad med 19 procent jämfört med 250 mg. Resultaten bekräftar tidigare rapporterade data om progressionsfri överlevnad, som publicerades i JCO (2010;28(30):4594-4600). Dessutom påvisade studien inte någon signifikant skillnad gällande trygghetsprofil.

KIRURGI

- Sentinel node-biopsins roll efter neoadjuvant behandling utreddes i ACO-SOG Z0171-studien (american college of surgeons oncology group). Patienter med T0-4N1-2M0-tumörer behandlades med neoadjuvant kemoterapi och alla patienter undergick SN-biopsi vid bröstoperationen.

Det primära målet var att identifiera FNR (false negativ node rate). Mellan 2009 och 2011 deltog 756 patienter i studien och man fann en FNR hos 12,8

procent. Neoadjuvant kemoterapi har lett till komplett patologisk remission (pCR) i sentinel node-körtlar hos 40 procent av patienterna. Studien visade en högre FNR än det förväntade värdet på 10 procent.

Det är fortfarande oklart om klinisk respons eller andra faktorer kan påverka FNR. För att undvika hög FNR rekommenderar J C Boughy, Mayo Clinic, Rochester, USA, som presenterade studien, att använda dubbla spårämnen och att minst två sentinel node-körtlar bör analyseras.

En annan tysk studie, SENTINA, har jämfört FNR av SN-biopsi före och efter primär behandling i form av neoadjuvant kemoterapi och kirurgi. Slutsatsen var att primära behandlingar kan ge upphov till en högre FNR, och FNR var signifikant lägre om sentinel node-biopsi genomfördes före primärbehandling.

RADIOTERAPI

- Resultaten av START-studien (the standardization of breast radiotherapy trials) presenterades av **John Yarnold**, Institute of Cancer Research, Sutton, United Kingdom. Långtidsuppföljning bekräftade att hypofraktionerad radioterapi med högre fraktioneringsdos och färre fraktioner, vilket även reducerade den totala behandlingstiden avsevärt, var lika trygg och effektiv som konventionell fem veckors standardregim i tidig bröstcancer.

4 500 patienter var inkluderade i START-studien. I START A, gjordes jämförelsen mellan 50 Gy adjuvant radioterapi (25 fraktioner under fem veckor) och 41,6/39 Gy (13 fraktioner under fem veckor). I START B jämfördes 50 Gy (25 fraktioner under fem veckor) med 40 Gy (15 fraktioner i tre veckor). Ingen signifikant skillnad beträffande lokoregionala recidiv observerades mellan armarna.

Gällande biverkningar i det opererade bröstet fann man ingen signifikant skillnad mellan 50 Gy och 41,6 Gy samt 50 Gy och 40 Gy. Något färre biverkningar visades för patienter som fått den totala dosen 39 Gy.

John Yarnold drog slutsatsen att bröstcancer och normal bröstvävnad svarar på samma sätt mot olika fraktioneringsdoser, det vill säga att det inte är någon fördel med den traditionella 2 Gy-fraktioneringen. Därför kan patienter behandlas med hypofraktionerad radioterapi, som erbjuder samma trygghet och effektivitet. Den hypofraktionerade radioterapien är i dag standardterapi för bröstcancer i Storbritannien, och användningen kan komma att utbreda sig till fler länder.

”ATLAS-studiens resultat är mer relevant för yngre bröstcancerpatienter och för patienter som närmar sig slutet i sin femåriga adjuvanta tamoxifenbehandling.”

- TARGET-A (targeted intra-operative radiotherapy), en pågående fas III-studie i radioterapi, startades år 2000. Hittills har 3 451 patienter från tio länder deltagit i studien. 1 721 patienter randomiserades till en enkel hög dos med riktad radioterapi (TARGET) på plats mot tumörområdet, medan 1 731 patienter erhöill konventionell helbröstbestrålning (EBRT). Studiens primära resultatmätt var lokalt återfall vid fem år, och dess sekundära resultatmätt var total överlevnad.

Jayant Vaidya, University College London, London, Storbritannien, presenterade resultaten. Totalt rapporterades 34 lokala återfall och flera händelser sågs i TARGET-armen ($n=23$) (HR 2,05; $p=0,042$). Den absoluta skillnaden mellan TARGET och EBRT rapporterades till två procent (3,3-1,3). TARGET har däremot visat en tendens till färre dödsfall ($n=37$) i jämförelse med EBRT ($n=51$) (HR=0,70; $p=0,099$), mest på grund av färre kardiella händelser eller

sekundär cancer, om än dessa händelser är få, enligt föreläsaren.

Andra faktorer, exempelvis ålder, grad, lymfvaskulär invasion, lymfkörtelstatus och HER2-status, har inte någon mätbar påverkan på skillnaden mellan TARGET och EBRT.

NEOADJUVANT KEMOTERAPI

- Resultatet av en metaanalys från CT-NeoBC (collaborative trials in neoadjuvant breast cancer) presenterades av Patricia Cortazar från den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA. Med tillgängliga långtidsuppföljningsdata och tydligt definierade pCR (patologisk komplett remission) hade 12 neoadjuvanta randomiserade studier identifierats för metaanalys av associationen mellan

pCR och händelsefri överlevnad (EFS) respektive total överlevnad (OS) ($n=12\ 993$). Målet med studien var att kartlägga pCR ur fyra aspekter:

- Relationen mellan pCR och EFS/OS.
- Den definition av pCR som korrelerar bäst med långtida kliniska utfall.
- I vilka bröstcancersubtyper pCR är bäst korrelerat med långtidsutfall.
- I vilken omfattning förbättring av pCR behövs för effekt över EFS och OS.

Resultat: 13 procent, 18 procent respektive 22 procent av patienterna uppnådde pCR definierade som ypT0N0, ypT0/isypN0 respektive ypT0/is. pCR av både brösttumör och positiv lymfkörtel (ypT0N0, ypT0/isypN0) korrelerade mycket bättre med förbättrad händelsefri överlevnad och total överlevnad än endast pCR av brösttumör (ypT0/is).

Patienter som hade uppnått pCR hade en förbättrad händelsefri överlevnad (HR=0,48) och total överlevnad (HR=0,36). pCR var ovanligt i låggradiga HR-positiva tumörer (7 procent), men desto vanligare i höggradiga HR-positiva tumörer (16 procent), trippelnegativa (34 procent), HR-positiva/HER2-positiva (30 procent) och HR-negativa/HER2-positiva tumörer (50 procent). Patienter med aggressiva tumorsubtyper som hade uppnått pCR hade högre EFS än patienter som inte hade uppnått pCR. Det fanns ingen signifikant korrelation mellan omfattning av pCR och EFS.

- Sibylle Loibl, German Breast Group, Neu-Isenburg, Tyskland, presenterade en metaanalys på neoadjuvant kemoterapi bland unga patienter, 35 år eller yngre. 8 949 patienter var inkluderade från åtta neoadjuvanta tyska studier, av dessa var 704 patienter 35 år eller yngre. Bland dessa unga patienter var trippelnegativ bröstcancer (TNBC) vanligare (26 procent) än luminal A (21 procent), för patienter äldre än 35 år 27 procent respektive 19 procent.

Andelen pCR var signifikant högre bland unga patienter (23,6 procent jämfört med 15,7 procent, $p<0,0001$) än bland dem som var äldre än 35 år. Däremot var skillnaden begränsad till TNBC-subgruppen (45 procent jämfört med 31 procent, $p<0,0001$). I TNBC-subgruppen kunde ålder betraktas som en prediktiv faktor för pCR. Patienter som inte hade uppnått pCR hade sämre sjukdomsfri överlevnad (DFS) (HR=1,35, $P=0,0001$). Däremot kunde ålder inte påverka DFS i TNBC när pCR hade uppnåtts.

ADJUVANT KEMOTERAPI

- BEATRICE, en randomiserad fas III-studie för evaluering av adjuvant bevacizumabinnehållande kemoterapi i TNBC, avsåg att kartlägga om bevacizumab kan ha ett tilläggsvärde utöver effekten av den adjuvanta kemoterapien. Tilläggsvärdet av bevacizumab har tidigare visats i metastaserande och neoadjuvanta situationer.

2 591 patienter inkluderades i studien mellan december 2007 och mars 2010. Vid brytpunkten februari 2012 blev median uppföljningstid 32 månader. Ke-

moterapieregimen var antracyklin och/eller taxanbaserade terapier.

Bevacizumab gavs under ett års tid med fem mg/kg/vecka i en av de två armarna. Tyvärr observerades ingen signifikant skillnad beträffande sjukdomsfri överlevnad mellan armarna. Däremot rapporterades låg incidens med relativt allvarliga sidoeffekter i bevacizumabar-men. Ytterligare resultat av tilläggs-effekten av bevacizumab på total överlevnad väntar vi på med spänning fram till 2013.

- **CALOR-studien** (chemotherapy as adjuvant for locally recurrent breast cancer) är den första prospektiva randomiserade studien på 30 år för att kartlägga effekten av adjuvant kemoterapi på isolerade lokala eller regionala recidiv. Mellan 2002 och 2010 deltog totalt 162 patienter i studien, varav 85 patienter randomiserades till kemoterapi och gavs åtminstone fyra kurer. Median uppföljningstid var 4,5 år.

Studien visar en signifikant förbättrad sjukdomsfri överlevnad med kemoterapi på 41 procent (ER-positiva 6 procent, ER-negativa 68 procent). Beträffande total överlevnad rapporterades en reducerad risk med kemoterapi på 59 procent (ER-positiva 60 procent, ER-negativa 57 procent). **Stephan Aebi**, International Breast Cancer Study Group, Bern, Schweiz, drog slutsatsen att adjuvant kemoterapi bör rekommenderas för patienter som opererats för isolerade lokala eller regionala recidiv och att längre uppföljning krävs för ER-positiv bröstcancer.

ADJUVANT TRASTUZUMAB

- Ett års adjuvant trastuzumabbehandling kan förbättra sjukdomsfri och total överlevnad och erbjuds som standardterapi till patienter som har tidig HER2-positiv bröstcancer. Är förlängd adjuvant trastuzumabbehandling upp till två år ännu bättre?

HERA, en internationell, multicentrisk, randomiserad fas III-studie, involverade 5 102 kvinnor med HER2-positiv tidig HER2-positiv bröstcancer för

att jämföra säkerheten och effektiviteten mellan tvåårs- och ettårsregimen. Patienter randomiserades till ett års trastuzumab (n=1 553), två års trastuzumab (n=1 552) och observation (n=1 698), när varje patient hade erhållit primär terapi med kirurgi, kemoterapi, och/eller radioterapi. Det primära målet var sjukdomsfri överlevnad, det sekundära målet total överlevnad och tid till fjärrmetastaser (TTDR). Median uppföljningstiden var 8 år.

Data från HERA-studien visade inga tilläggsvärden i den längre regimen. Däremot rapporterades signifikant fler kardiella händelser i tvåårsregimen (7,2 procent jämfört med 4,1 procent). Incidensen av allvarlig hjärttoxicitet som symtomatisk hjärtsvikt var låg i båda armarna, och någon skillnad mellan ett- och tvåårsregimen har inte påvisats i detta avseende.

"HERA-studien har ännu en gång bekräftat den långvariga effektiviteten av adjuvant trastuzumabbehandling vid 8 års uppföljningstid", sade **M J Piccart**, Department of Medicine, Institut Jules Bordet, Université Libre de Bruxelles, Bryssel, Belgien, som presenterade studien. "Och ett års adjuvant trastuzumab ska förbli standardterapi för HER2-positiv tidig bröstcancer."

METASTASERANDE BRÖSTCANCER

- Eribulin är en mikrotubulär och dynamisk hämmare av icke-taxan-typ som nu har använts vid spridd bröstcancer. Resultaten från en randomiserad fas III-studie, NCT00337103, presenterades. Av totalt 1 102 metastaserande bröstcancerpatienter randomiserades 554 patienter till eribulinarmen medan 548 patienter fick behandling med capecitabin. Alla patienter hade tidigare endast erhållit antracykliner och taxaner som neoadjuvant, adjuvant eller metastaserande terapi.

Eribulin visade en tendens till förbättrad total överlevnad (15,9 månader jämfört med 14,5 månader; HR 0,879; p=0,056). Ingen signifikant skillnad observerades mellan armarna gällande progressionsfri överlevnad (4,1 respektive

4,2 månader). Vanliga biverkningar för eribulin var neutropeni (54,2 procent) och alopeci (34,6 procent), medan capecitabin var relativt snäll i dessa avseenden. Däremot var hand-fotsyndrom (45,1 procent) och diarré (28,8 procent) de mest förekommande biverkningarna av capecitabin.

- Trastuzumab och pertuzumab kompletterar varandra. **CLEOPATRA** är en placebokontrollerad fas III-studie av pertuzumab i HER2-positiv, första linjens metastaserande bröstcancer. Data från studien visade att pertuzumab som tillägg till trastuzumab och docetaxel signifikant kan förbättra progressionsfri överlevnad jämfört med kontrollgruppen (HR=0,62; 95% CI 0,51–0,75; p<0,001). En panel av biomarkörer analyserades, inklusive HER1, HER2, HER3, IGF1R, PTEN, AREG, EGF, TGF α och PIK3CA. Studien visade att HER2 förblir den enda markören för selektion för anti-HER2-behandling. Ingen prediktiv markör identifierades. PI3K-mutation kan betraktas som en prognostisk markör som indikerar för sämre respons mot anti-HER2-behandling. Konkomitant behandling med PI3K-hämmare kan vara värt att testas i en klinisk studie.

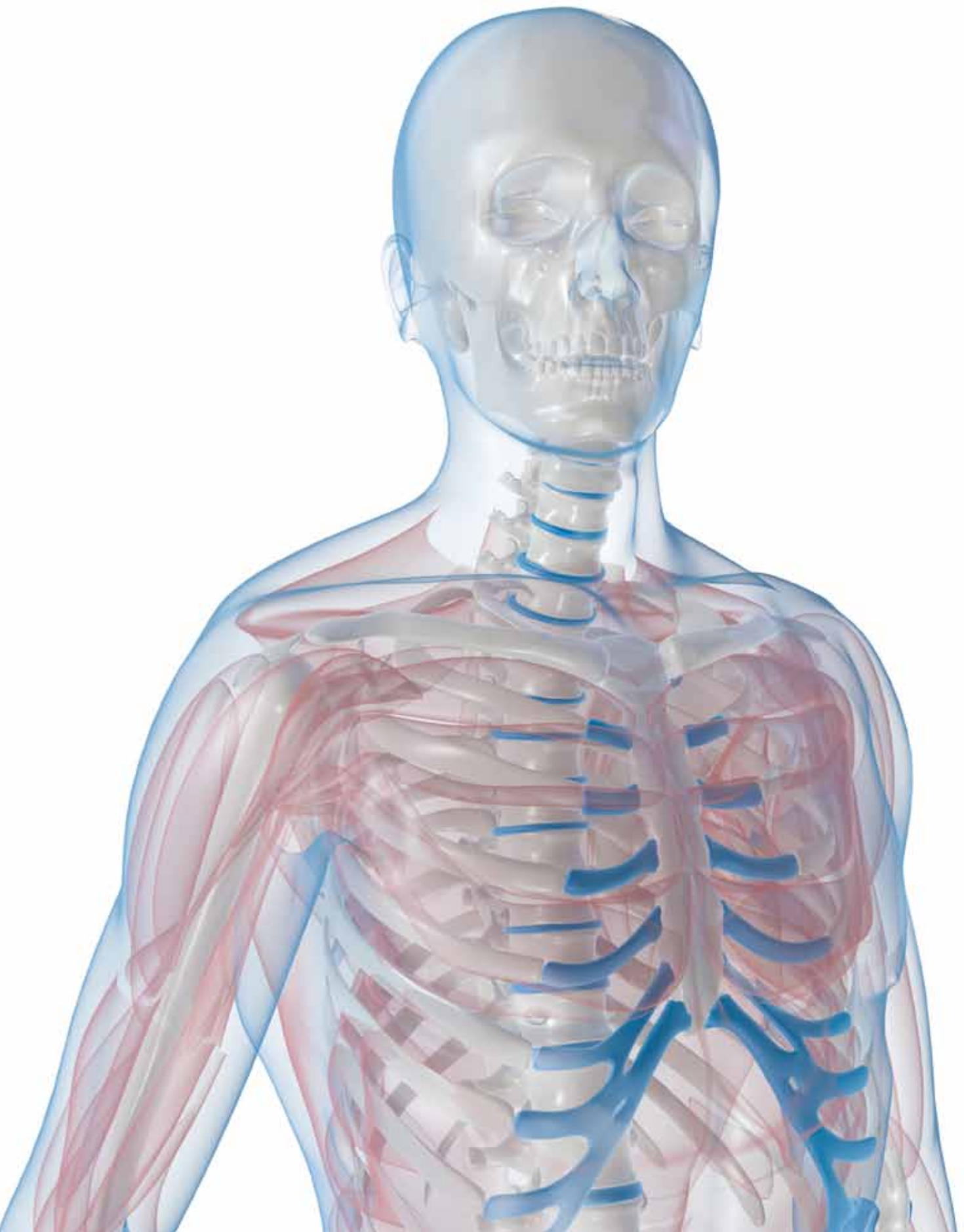
ARETS BRÖSTCANCERFORSKNING

- 2012 är "The year of breast cancer genomics". **Jeffrey Rosen**, Baylor College of Medicine, Houston, USA, en av pionjärerna i området och författaren till "Comprehensive Molecular Portraits of Human Breast Tumors" (Nature 2012;490(7418):61-70), summerade årets bröstcancerforskning. Enorm intratumoral heterogenitet har rapporterats och få gemensamma genmutationer har upptäckts.

Matthew J. Ellis, med flera, har använt helgenomanalys i en studie där neoadjuvant aromatoshämmare gavs. Forskarna har hittat 18 genmutationer i tumorsuppressorgener. Mutation av MAP3K1 har rapporterats associera med luminal A-status och TP53 med luminal B-status.



Sarkomkonferensen CTOS, Prag



Ny DROG ger hopp om BÄTTRE BEHANDLING

Vid förra årets CTOS-konferens, som samlade världens sarkomintresserade i Prag i november, var det mest fas I- och fas II-studier som presenterades. Bland nya droger ingår mTOR-hämmaren ridaforolimus – som i SUCCEED-studien förlängde tiden till progression – ett hopp om ökade behandlingsmöjligheter. Här presenterar överläkare **Elisabet Lidbrink** och biträdande överläkare **Theodoros Foukakis** (GIST-partiet) de presentationer de tyckte var de intressantaste.

Vartannat år samlas sarkomintresserade på CTOS-konferens (The Connective Tissue Oncology Society) i USA och vartannat år i Europa. I år var mötet i Prag, en utomordentligt vacker stad. Programmet för de tre dagarna var digert. Som alltid när det gäller sarkom skulle man önska sig större studier och mer randomiserade studier. Det mesta som presenterades var fas I- och fas II-studier och uppföljningar av en klinikernas egna patientmaterial under en viss tidsperiod.

Trots att generaliserat sarkom har mycket dålig prognos finns det långtidsöverlevare. I en stor amerikansk registerstudie var sex procent av 5 019 män och kvinnor med generaliserat sarkom faktiskt vid liv efter tio år.

MJUKDELSSARKOM

- Mötet inleddes med en efterlängtat presentation av en cytostatikastudie från EORTC:s mjukdels- och skelettsarkomgrupp. Det var **Ian Judson**, Royal Marsden Hospital, London, som fick äran att presentera studien, en randomiserad fas III-studie.

Frågan är om den palliativa sarkompatienten har nytta av tillägg av ifosfamid till standarddrogen doxorubicin. Tillägget innebär mer toxicitet och sämre livskvalitet med sjukhusvård i minst tre dagar var tredje vecka. Detta gör frågeställningen mycket viktig. Studiedesignen var enkel, standardarmen var doxorubicin 75 mg/kvadratmeter var tredje vecka (D) och experimentarmen doxorubicin 25 mg/kvadratmeter dagligen i tre dagar plus

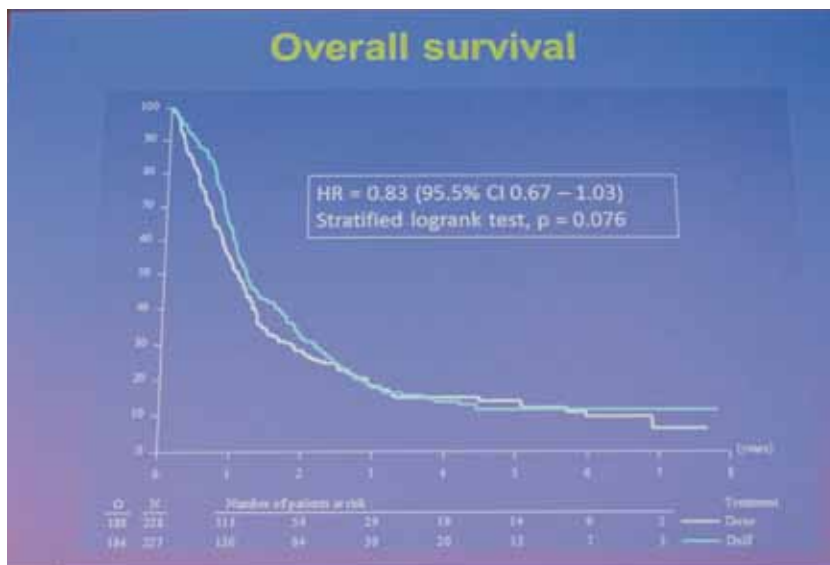
ifosfamid 2,5 gram/kvadratmeter (D+I) dagligen i fyra dagar.

Primärt resultatmått var överlevnad och sekundärt resultatmått var respons, toxicitet och behandlingsinducerad död. Studien gällde de flesta typer av sarkom och enbart första linjens metastasbehandling. 455 patienter från nio olika länder ingick. Medianuppföljningen var 56 månader. Behandlingen avbröts på grund av progress hos 41,7 procent i D-armen och 20,7 procent i D+I-armen. Grad 3-4-biverkningar var vanligare i D+I-armen än i D-armen (17,6 procent jämfört med 2,6 procent). Total överlevnad (OS) var likvärdig i de båda armarna (figur 1).

Medianöverlevnad var 12,8 månader (D) respektive 14,3 månader (D+I). 51 procent levde efter ett år (D) jämfört med 60 procent (D+I). Dessa skillnader var inte signifikanta. Progressionsfri överlevnad skiljde sig signifikant till förmån för D+I (HR=0,74; p=0,003) 7,4 månader jämfört med 4,6 månader.

De kloka slutorden från denna viktiga presentation var att doxorubicin är och förblir standardbehandling, men om man eftersträvar högre respons om man till exempel försöker krympa en tumör så att den blir operabel, skall man ge doxorubicin plus ifosfamid. En patient

TOTAL ÖVERLEVNAD EORTC-STUDIE MJUKDELSSARKOM



Figur 1. I en cytostatikastudie med 455 patienter från nio länder med de flesta typer av sarkom var överlevnaden likvärdig för de två alternativen doxorubicin jämfört med doxorubicin plus ifosfamid.



Figur 2. Signifikanssiffran $p < 0,05$ styr vårt agerande för mycket enligt Robert Benjamin från MD Anderson, Houston, Texas, USA.

som har höggradigt besvärande symtom av sin spridda sarkomsjukdom skall erbjudas kombinationen förutsatt att hon kan tolerera den. Diskutera med patienten skäl för och emot!

- **Stefano Ferrari** från Rizzoliinstitutet, Bologna, Italien, försökte besvara frågan om toxicitet av strålbehandling och ke-

moterapi preoperativt vid högmalignt mjukdelssarkom är rimlig. Alla ingående patienter fick preoperativt kemoterapi med ifosfamid och tre kurer epirubicin. 276 patienter ingick i uppföljningen, studien var inte randomiserad och det var inte helt klart hur man valde ut patienter för pre- eller postoperativ radio-terapi.

Resultaten visade helt tydligt att de äldre patienterna fick mer toxicitet av kemoterapi, inte annat än förväntat. En märklig iakttagelse var att kvinnliga patienter var känsligare och fick mer toxicitet av kemoterapi. Preoperativ radio-terapi innebar två veckors fördröjning av operation något som talaren bedömde som rimligt.

- **Robert Benjamin, MD** Anderson, Houston, Texas, USA, kommenterade ovanstående presentationer. Robert Benjamin är en färgstark och välkänd person i sarkomvärlden, som alltid säger vad han tycker. Han uttryckte stark kritik mot slutsatserna av den ovan nämnda EORTC-studien. Enligt Benjamin skall man avstå från att ta hänsyn till att överlevnadsvinsten inte var signifikant.

Kombinationen av D+I dubblade responsen jämfört med enbart D och förbättrade progressionsfri överlevnad signifikant. Detta är tillräckligt för att kombinationen skall vara standard. Jag håller med om att D+I bör vara standardbehandling i vissa situationer, om man till exempel vill krympa en tumör för att den skall bli operabel eller om en patient har högradiga symtom av sitt sarkom.

I andra fall bör oftast singel D fortsätta att vara standard. Hans bild hur vi styrs av signifikanssiffran " $<0,05$ " var talande (figur 2).

NYA DROGER – MJUKDELSSARKOM

• Y box binding protein, amrubicin, TH-302, abexinostat, aldoxorubicin och trabectedin (i kombination med parp-hämmare) är nya droger och i kombinationer som nu testats i tidiga prövningar. **Patrick Schöffski**, Leuven, Belgien, sammanfattade presentationerna avseende dessa droger och drog slutsatsen att samtliga data som presenterades talade för effekt och att behovet av nya jämförande större studier är skriande! Man hoppas att forskarna orkar fortsätta arbetet med att följa upp och fortsätta sina arbeten.

- Ett symposium avhandlade frågan: Hur utvärderar man tumörrespons bäst? Vilket värde har CT PET och vilket värde har det att bedöma tumörnekros. **Janet Eary**, University of Washington, Seattle, USA, drog efter genomgång av

sitt material med 65 högrisk mjukdelssarkom slutsatsen att en PET-undersökning utförd mitt under den neoadjuvanta behandlingen kan förutsäga risken för lokalt recidiv, något som klinikerna kan ha klar nytta av att veta.

- **Dimostheis Andreou**, Sarcoma Center, Helioskliniken, Berlin, Tyskland, visade i ett ännu mindre material att signifikant minskning av SUV (standard uptake value, upptagskvot relaterad till friska områden) var korrelerat till förbättrad metastasfri överlevnad.

- **Emanuela Palmerini**, Rizzolinstitutet, Bologna, Italien, visade att Ewing-tumör med initialt högt SUV-värde hade signifikant lägre chans att bli "good responders" än de med initialt lågt SUV-värde. För osteogent sarkom såg man inte en sådan skillnad.

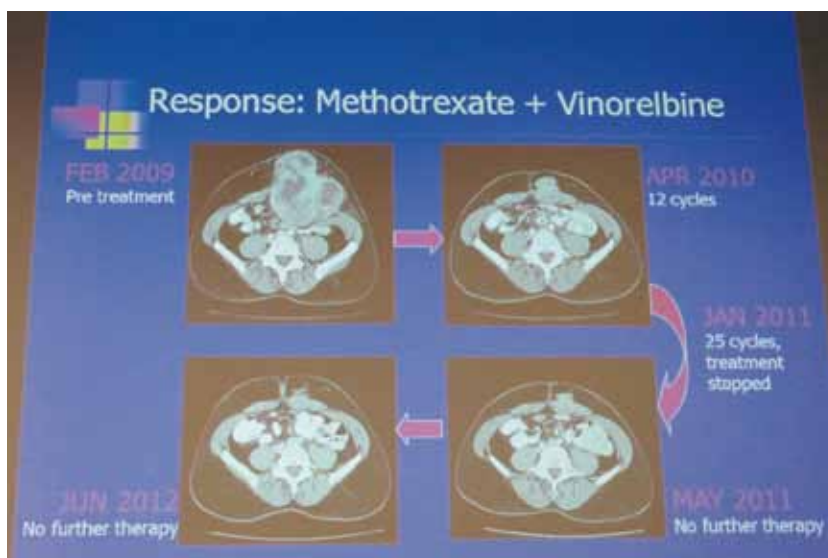
I en liten men mycket viktig studie tittade man på graden av nekros (som mått på effekt av terapin) i operationspreparatet efter neoadjuvant kemoterapi. Här blev man dock besviken. Vid behandling av sarkomsjukdomar råder en uppfattning att det går bättre för de patienter vars tumörer i stor utsträckning blir nekrotiska, men i den här studien predikterade inte 95 procent nekros i operationspreparatet alls hur det gick för patienten. I studien ingick 113 patienter, 9 patienter hade komplett patologisk respons, 3 av dem är nu döda i sin sjukdom.

Av de 7 patienter som inte hade mer än 10 procent nekros är alla vid liv. En intressant iakttagelse var att de med synovialt sarkom inte svarade på kemoterapi med 95 procent nekros i ett enda fall till skillnad från MFH (malignt fibröst histiocytom) där motsvarande siffror var 62 procent.

AGGRESSIV FIBROMATOS

- Aggressiv fibromatos (desmoida tumörer) är en ovanlig åkomma i gränslandet mellan benign och malign. Tumören är lokalt aggressiv men metastaserar inte, den kan uppkomma efter kirurgi. 20 procent av individer i FAP-familjer (med familjär kolonpolypos) har en mutation i APC-genen som predisponerar för denna tumör. För den som drabbas kan symtomen vara plågsamma även om ytterst få avlider i sjukdomen.

METOTREXAT PLUS VINORELBIN



Figur 3. Aggressiv fibromatos i bukvägg före och efter behandling med metotrexat och vinorelbin.

"Det mesta som presenterades var fas I- och fas II-studier och uppföljningar av en klinikernas egna patientmaterial under en viss tidsperiod."

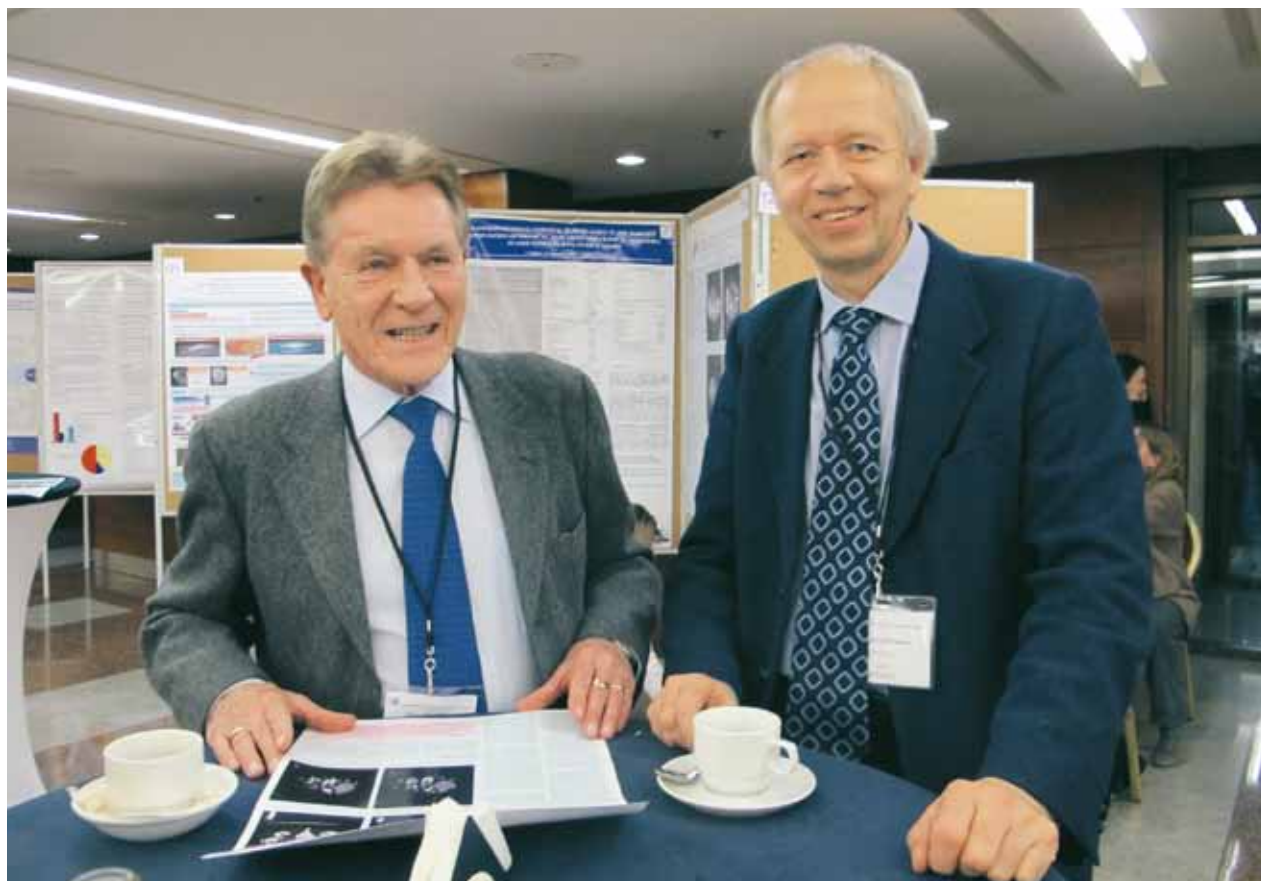
Shingo Sato, The hospital for sick children, Toronto, Kanada presenterade senaste nytt om denna tumör. Desmoida tumörer utgår från pericyter, mesenky-mala celler som omger små blodkärl. Denna kunskap kan förhoppningsfullt leda till bättre möjligheter till behandling, enligt presentatören. Strålbehandling är en av de bästa behandlingsmodaliteterna för inoperabla desmoida tumörer.

- I en fas II studie (EORTC 62999-22998) gav man en lägre stråldos än gängse; 56 Gy med 2 Gy per fraktion till patienter med aggressiv fibromatos. Studien presenterades av **Ronald B Keus**, Arnhems Radioterapiklinik, Arnhem, Nederländerna. 44 patienter ingick och i 81,5 procent av fallen uppnådde man lokal kontroll tre år efter strålbehandlingen. Inga svåra biverkningar registrerades, rekommendationen

är att man inte skall överskrida denna dos. Kemoterapi kan ges vid inoperabel sjukdom, den mest etablerade cytostatikabehandlingen är en kombination av metotrexat och vinblastin.

- **Martin E Blackstein**, Mount Sinai Hospital, Toronto, Kanada, redogjorde för en studie på 19 patienter med aggressiv fibromatos som erhöll en kombination av M (metotrexat) och V (vinorelbin) under åren 2002–2012. Doserna var 25 mg/kvadratmeter av både V och M dag 1, 8, 15 och ny kur dag 29. I median gavs 20 cykler. 14 av dessa 19 patienter fick en 34- till 84-procentig reduktion av tumören. Efter avslutad behandling kvarstod reduktionen och i några fall skedde ytterligare reduktion (figur 3).

Det finns många fördelar med behandlingen. Den är billig, säker och ger upphov till få biverkningar. En nackdel



Thor Alvegård och Mikael Eriksson var två av de svenskar som bevistade konferensen.

är att man behöver behandla under en lång period. I Kanada är denna kombination numera standardbehandling vid aggressiv fibromatos.

BENSARKOM

- Under åttiotalet började man successivt introducera program med intensiv kemoterapi till patienter med osteogent sarkom. Detta medförde att prognosen för denna svåra sjukdom förbättrades avsevärt. Nu trettio år senare presenterades en långtidsuppföljning av ett material med osteogent sarkom av **Nicholas Bernthal**, Orthopaedic surgery, University of California, USA.

Under åren 1981–1984 inkluderades 59 patienter i en prospektiv randomiserad kemoterapistudie. Samtliga fick en dos av kemoterapi före operation. Efter operationen randomiserades patienterna till antingen fortsatt kemoterapi eller till kontrollgruppen. Alla ingående patienter har nu följts i 25 år.

Av de som inte fick fortsatt kemoterapi lever bara 15 procent till skillnad

från 38 procent av de som fick kemoterapi. De som svarade på behandlingen, det vill säga hade mer än 90 procent nekros i operationspreparatet uppvisade signifikant bättre överlevnad, 57 procent jämfört med 11 procent för de som inte svarade. Motsvarande siffror för sjukdomsfri överlevnad var 50 procent och 0 procent.

I Sverige får de flesta vuxna patienter med osteogent sarkom intensiv cytostatikabehandling, de under 40 år enligt Euramosprotokollet och de över 40 år enligt Eurobossprotokollet. Prognosen för sjukdomen fick ett stort lyft på 80-talet med införandet av intensiv kemoterapi. De senaste 20 åren har dock ingen ytterligare förbättring av prognosen skett, så här finns ett stort behov av nya innovativa forskningsprojekt.

OVANLIGA SKELETTUMÖRER

- Det går dåligt för patienter med inoperabla centrala högmaligna chondrosarkom, visade **Piero Picci**, Rizzolikliniken, Bologna, Italien. 48 procent över-

levde ett år, 24 procent 2 år och 12 procent 3 år, 6 procent 4 år och 2 procent 5 år. Medianöverlevnaden var bara 11 månader i klinisk material på 171 patienter. I materialet ingick också patienter från Leidens universitetssjukhus.

Radioterapi gavs till 36 patienter och deras överlevnad var bättre (27 procent levde efter 36 månader jämfört med 8 procent som inte fick radioterapi). 26 procent av de 37 som fick någon form av medicinsk onkologisk behandling levde efter 36 månader jämfört med 8 procent om de inte erhöill någon behandling. Rapporten understryker verkligen vikten av att göra systematiska studier.

- En möjlighet för behandling av chondrosarkom har öppnats genom kunskapen om att hedgehogsignalvägen är väsentlig för chondrosarkomtillväxt. Hämmning av denna signalväg har visat effekt in vitro. Vismodegib (GDC-0449) är en selektiv hedgehoghämmare som är godkänd för behandling av spridd eller lokalt avancerad basaltumör. **Antoine Italiano**,

Institute Bergonie, Bordeaux, Frankrike, presenterade den pågående GDC-0449-studien där ett svenskt center i Lund är med.

Primärt resultatmått i denna metastasstudie var klinisk nytta (komplett och partiell respons och stabil sjukdom) efter 6 månader. 11 av 37 som behandlades i 6 månader uppvisade stabil sjukdom motsvarande 29,7 procent klinisk nytta. Progressionsfri överlevnad var i median 3,6 månader. Medianöverlevnad var 12,4 månader. Biverkningarna var inte allvarliga och slutsatsen blev att man kan uppnå stabil sjukdom under en längre tid hos en subgrupp av patienter med avancerat chondrosarkom. Eftersom möjligheterna att behandla denna cytostatikaresistenta tumör i övrigt är starkt begränsade får detta betraktas som en viktig kunskap.

- **Jättecellstumörer** är benigna bentumörer som kan drabba både unga och gamla. Behandling har varit operation eller utskrapning av tumör. I enstaka fall kan de ge upphov till metastaser. Tumörcellerna uttrycker höga nivåer av RANK-ligand. Genom RANK-liganden sker en aktivering av skelettnedbrytande osteoklaster. Det finns nu ett läkemedel, den humana antikroppen denosumab som är riktad mot RANK-liganden. Denosumab är ett effektivt läkemedel mot osteoporos och används också vid skelettmetastaserande maligniteter.

En studie som tittade på denosumabs säkerhet och effektivitet vid jättecellstumörer presenterades av **Jean-Yves Blay**, University Claude Bernard, Lyon, Frankrike. I den gav man denosumab till 100 patienter med jättecellstumörer i syfte att minska indikationerna för mutilerande kirurgi. I fyra fall där den sedvanliga operationsmetoden hade varit hemipelvektomi (omfattande amputation som inbegriper delar av bäckenet) kunde detta undvikas och i sju fall behövde man inte amputera.

Biverkningarna av denosumab var måttliga. 20 procent fick ledvärk och 17 procent huvudvärk. 18 procent hade grad 3-4-biverkningar. Den mest riskfyllda biverkningen var hypokalcemi och täta kalciumprover bedömdes som nödvändiga att monitoreras. De flesta patienterna upplevde en dramatisk smärtlindring direkt efter första injektionen. Det pågår i dag en liknande studie i Lund vars resultat vi väntar på. En fråga som är obesvarad så här långt är hur länge behandlingen skall fortgå.

GASTROINTESTINAL STROMACELLS-TUMÖR

- **Mikael Eriksson**, Onkologiska kliniken, Skånes universitetssjukhus, Lund, presenterade en substudie inom den nyligen publicerade SSGXVIII-studien som jämförde ett års adjuvant behandling av GIST-tumörer med imatinib med tre års behandling. Substudien undersökte huruvida en perkutan diagnostisk biopsi skulle leda till en ökad recidivrisk genom utsädd av tumörceller (cell seeding).

Bland 393 patienter som ingick i intention to treat-gruppen i studien, hade 47 patienter genomgått en preoperativ biopsi, antingen fin- eller grovnålsbiopsi. Biopsierna orsakade inte någon ökad frekvens av recidiv och dessa patienter hade till och med en trend till en bättre prognos. Resultaten var oförändrade i en multivariat analys som korregerade för faktorer som tumörlokalisering, tumörstorlek, klinik och typ av biopsi. Slutsatsen är att perkutan biopsi är en säker diagnostisk metod vid GIST men som Mikael Eriksson påpekade var detta en liten, retrospektiv studie som bör tolkas med viss restriktion.

- **Peter Reichardt**, Helios Klinikum, Bad Saarow, Tyskland, presenterade en uppdatering av GRID-studien, en randomiserad studie med multikinashämmaren regorafenib jämfört med enbart palliativ vård (best supportive care) som

tredje linjens behandling av metastatisk GIST. Studien hade ett positivt utfall och visade att regorafenib förbättrade den progressionsfria överlevnaden från 0,9 till 4,8 månader (HR=0,27; 95% CI 0,19–0,39; p<0,000001).

Man såg även en trend till förbättring av den totala överlevnaden (HR=0,77) som dock inte var statistiskt signifikant. Detta berodde på att patienter i placeboarmen som progredierade fick byta till den aktiva behandlingen (cross over). De vanligaste biverkningarna av grad 3 eller högre med regorafenib var hypertension (23,5 procent), handfotreaktion (19,7 procent) och diarré (5,3 procent). En subgruppsanalys visade att regorafenib var lika effektiv bland de olika åldersgrupperna.

- **Peter Hohenberger**, divisionen för kirurgisk och toraxonkologi, Mannheim University Medical Center, Tyskland, visade data på metoden "Selective Internal Radiation Therapy" (SIRT) som använder Yttrium-90-laddade partiklar för behandling av levermetastaser hos patienter med GIST. Nio patienter ingick i denna pilotstudie och åtta av dem kunde erhålla behandling. Bland dem fick en patient en allvarlig komplikation i form av ventrikelulcus men behandlingen tolererades i övrigt väl med en övergående transaminasstegring som den vanligaste biverkan.

Tre patienter uppvisade komplett remission i levern och partiell regress eller stabil sjukdom sågs hos ytterligare tre respektive två patienter. Enligt Peter Hohenberger är metoden lovande och bör användas till utvalda patienter, i första hand för de som bara har levermetastaser, lesioner upp till fem cm i storlek och de som har tumörer som inte svarar på medicinsk behandling med tyrosinkinashämmare.

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



THEODOROS FOUKAKIS, BITRÄDANDE ÖVERLÄKARE, RADIUMHEMMET, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, SOLNA
THEODOROS.FOUKAKIS@KAROLINSKA.SE



Hur kostnadseffektivt används

Det bästa måttet på hur framgångsrika vi är när det gäller behandling av cancer är hur många av de som får diagnosen som överlever. Det är väl känt att Sverige ligger i internationell topp när det gäller canceröverlevnad¹.

Överlevnaden i vissa cancerformer har förbättrats kraftigt över tid. Det gäller till exempel bröstcancer och kolorektal cancer. Det finns dock regionala variationer inom landet, när det gäller canceröverlevnad². Dessa skillnader finns även om man mäter mortalitet i förhållande till incidens (figur 1).

VARIATION MELLAN REGIONERNA

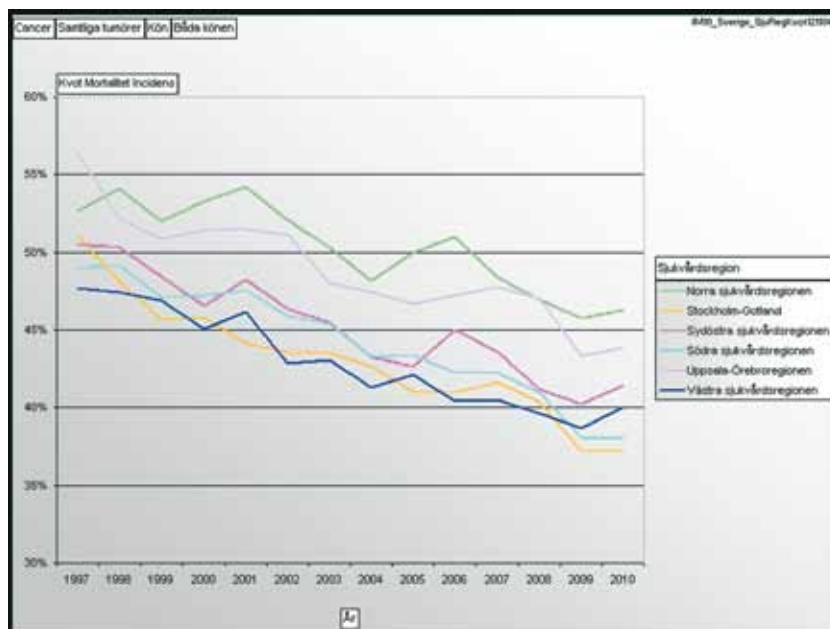
För närvarande pågår en debatt i Sverige med fokus på introduktion av nya cancerläkemedel. För att skapa perspektiv på denna debatt, kan det vara av värde att studera hur cancerläkemedel har använts de senaste 10–15 åren. Kostnaderna har ökat från relativt likartade nivåer i slutet av förra seklet, med en ökningstakt som varierat mellan sjukvårdsregionerna (figur 2).

Bakom den generella ökningen ligger introduktionen av ett antal nya, dyra, men effektiva cancerläkemedel, som rituximab, trastuzumab, imatinib, med flera. Under senare år har en viss avmattning skett i ökningstakten och en minskning av kostnaderna ses i en del regioner. Denna utveckling speglar patentavgångar av till exempel docetaxel och aromatashämmare, men även användning av biosimilars inom G-CSF och erythropoietinområdet.

Vad är förklaringen till de stora variationerna?

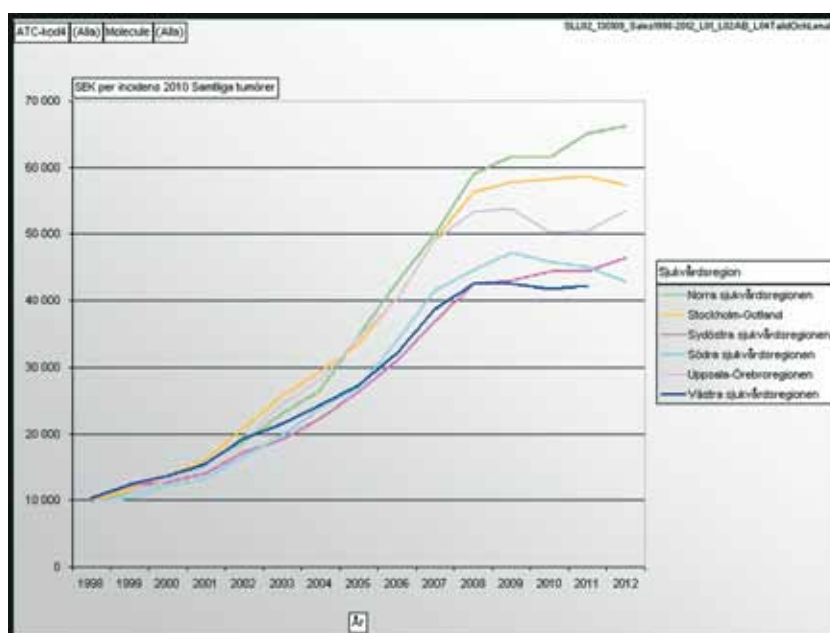
Om man till exempel jämför Södra sjukvårdsregionen med Norra sjukvårdsregionen, så har Norra regionen under de senaste 10–12 åren haft en högre läkemedelskostnad jämfört med Södra regionen och 2012 ligger den cirka 55 procent högre per incident cancerfall. Trots detta har Norra regionen sämre överlevnad än till exempel Södra regionen och Stockholm–Gotlandsregionen (figur 1). Man ser även betydande variationer i an-

RISKEN ATT AVLIDA AV CANCER NÄR MAN FÅTT DIAGNOSEN



Figur 1. Mortalitet i förhållande till incidens för olika sjukvårdsregioner under perioden 1997–2010.

KOSTNADER FÖR CANCERLÄKEMEDEL PER SJUKVÅRDSREGION 1998–2012



Figur 2. Kostnader för cancerläkemedel (ATC kod: L01+ L02A+B + talidomid + lenalidomid) per incident cancerfall i olika sjukvårdsregioner. Det råder vissa skillnader mellan olika regioner i hur nettopriser redovisas på generiska läkemedel. Detta spelar dock en marginell roll i relation till de totala kostnaderna. Observera att data för Västra regionen för 2012 saknas på grund av förändrade inrapporteringsrutiner i regionen.

CANCERLÄKEMEDEL i dag?

Dagens debatt kring en jämlik cancervård har stort fokus på nya läkemedel. Hög läkemedelsbudget är inte liktydigt med ökad överlevnad och kvalitet, utan det centrala är att läkemedel används på ett kostnadseffektivt sätt. I Sverige har vi en regionaliserad sjukvård och beslut om hur läkemedel används ska då också tas lokalt. Cancerpatienter i Sverige ska också ha tillgång till nya läkemedel till samma kostnad som i andra länder i Europa. Det menar **Nils Wilking** och **Bengt Jönsson** som här gör en genomgång av situationen i landet.



vändningen för de enskilda cancerläkemedlen. Ett exempel är användningen av bevacizumab (uttryckt i kronor/incident cancerfall) som visas i figur 3.

Att relatera dessa skillnader enbart till demografiska faktorer, eller till olika tolkningar av befintlig medicinsk dokumentation ter sig orimligt. Den stora skillnaden i användning av bevacizumab är också anmärkningsvärd mot bakgrund av att det inte finns någon dokumentation som stöder kostnadseffektiviteten för just bevacizumab. Senast den 18 december 2012 hade den brittiska utvärderingsnämnden NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) inte funnit stöd för kostnadseffektiviteten vid äggstockscancer (tabell 1). Man kom till samma resultat vid tidigare utvärderingar av användning vid koloncancer och bröstcancer. Det är rimligt att vara generös vid en tidig bedömning, men användning – utanför forskningsprojekt – för icke kostnadseffektiva indikationer bör vara mycket begränsad åtta år efter introduktionen.

INTRODUKTION AV CANCERLÄKEMEDEL

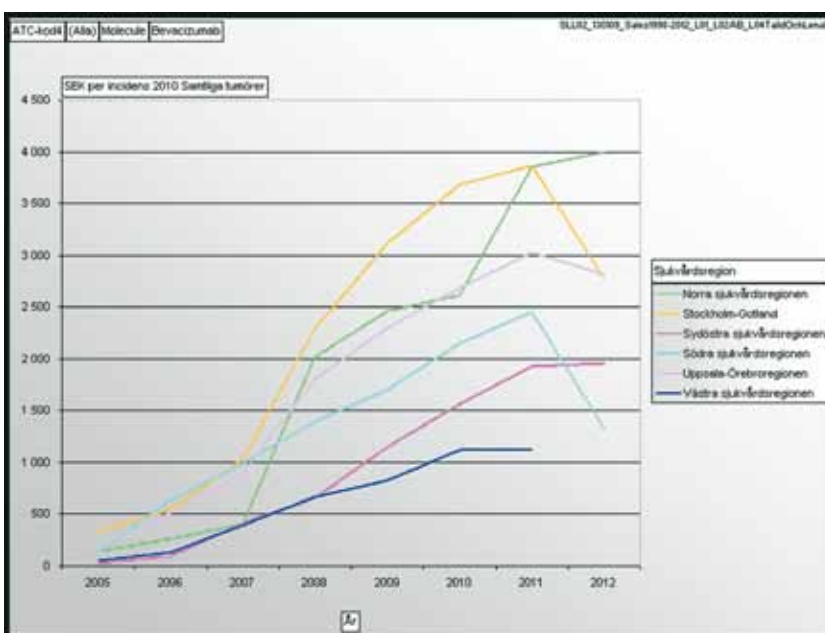
Efter godkännande av den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA finns i dag två vägar till marknaden i Sverige.

Receptläkemedel, det vill säga de läkemedel som används i öppenvård, hanteras via Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV), som fattar beslut om det skall ingå i läkemedelsförmånen eller inte. TLV:s bedömning inkluderar läkemedlets kostnadseffektivitet.

Den informella övre gränsen för TLV verkar ligga vid cirka 1 000 000 kronor per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) (figur 4), sett ur ett samhällsperspektiv. Denna gräns kan sättas i relation till vad man till exempel tillämpar inom den engelska sjukvården. NICE, som utvärderar ur ett sjukvårdsperspektiv har en gräns vid 20–30 000 brittiska pund /QALY (mellan 212 000 och 318 000 kronor). Man tillämpar dock en högre gräns i den så kallade "end of life"-situationen (mindre än 24 månaders förväntad överlevnad) där man accepterar QALY-kostnader upp till 530 000 kronor.

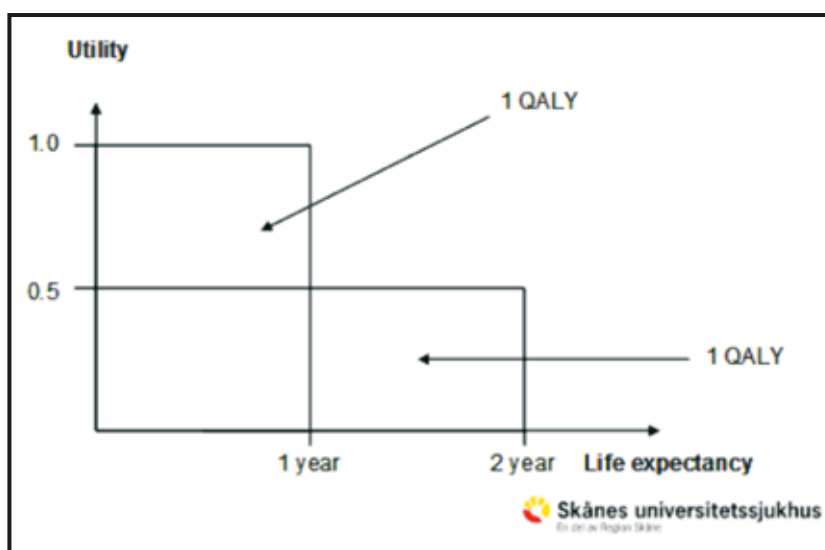
Generellt ligger NICE gräns på 25–50 procent av den nivå vi accepterar i Sverige. NICE har på senare år förhand-

ANVÄNDNING AV BEVACIZUMAB PER SJUKVÅRDSREGION



Figur 3. Användning av bevacizumab (kronor/per incident cancerfall 2010) i olika sjukvårdsregioner. Observera att data för Västra regionen för 2012 saknas på grund av förändrade inrapporteringsrutiner i regionen.

HÄLSOEKONOMISK BERÄKNING ENLIGT QALY



Figur 4. Illustration av QALY-beräkning. Den förlängda överlevnaden (life expectancy; Life year gained; LYG) sätts i relation till livskvaliteten (utility) mätt med standardiserade hälsoekonomiska instrument.

lat fram lägre priser på cancerläkemedel baserat på hemliga rabatter. Att hemliga, eller snarare inofficiella, rabatter förekommer inom läkemedelsområdet är ingen nyhet. Ett läkemedel har globalt likartat pris och hemliga rabatter ges för att hålla priset uppe på den viktigaste marknaden det vill säga den amerikan-

ska, som i många fall står för 50–60 procent av den globala intäkten för ett nytt läkemedel. Det förekommer omfattande rabatter även i det amerikanska sjukvårdssystemet, varav en del går till patienterna i form av att företaget betalar egenavgiften, och en del går till de onkologer som administrerar läkemed-

len. Dessutom finns speciella rabatter till den offentliga sjukvården i USA. Det innebär att företaget ofta inte erhåller mer än hälften av listpriset. I Sverige är vi, fram till nu, ovana vid rabatter, och framförallt verkar hemliga rabatter väcka oro.

TLV:s roll är komplicerad, då nya cancerläkemedel ofta godkänns med relativt liten dokumentation och ibland på smala indikationer. Det betyder att ett subventioneringsbeslut rimligen måste följas upp för att värdet på sikt ska kunna fastställas. TLV kan begära att få uppföljningsdata, men det är oftast relativt komplext att insamla denna typ av data, eftersom det saknas systematisk uppföljning av läkemedel efter introduktion.

FRITT FÖR SJUKHUSLÄKEMEDEL

Den andra vägen till marknaden gäller läkemedel som används på sjukhus och ges som infusioner eller liknande. Här är det fritt för läkemedelsföretagen att förhandla med respektive vårdgivare (landsting eller enskilt sjukhus, alternativt klinik). Detta kan kräva ett stort antal förhandlingar och en komplex och tidskrävande process. I ett aktuellt projekt söker man utvärdera ett antal sjukhusläkemedel och tilldela TLV en roll att även komma med rekommendationer för dessa. Det är inte rationellt att administrationsformen skall vara avgörande för om TLV skall göra en utvärdering eller inte.

Även för läkemedel som kan forskrivas i öppen vård kan företagen välja att gå förbi TLV och direkt till landstingen. Det måste vara en rimlig princip att alla läkemedel görs till föremål för en bedömning av kostnadseffektiviteten i enlighet med hälso- och sjukvårdslagen. Landstingen får naturligtvis sedan, också i enlighet med lagen, svara för implementeringen i klinisk praxis.

Subventioneringsbeslut sker under osäkerhet om effekt och biverkningar, men den möjliga förlusten vid ett felaktigt beslut ligger primärt i en förlust av pengar när det gäller dyra behandlingar i livets slutskede. Det kan ses som trivialt jämfört med förlusten i hälsa som uppkommer om en ny behandling, som är potentiellt värdefull, inte används. Men på samma sätt som vid avvägningen mellan säkerhet och effekt finns det en dold hälsoförlust, nämligen den hälsa

som skulle kunna skapas genom att använda resurserna för andra värdefulla ändamål, som exempelvis ökade resurser för prevention och tidig upptäckt, eller annan typ av behandling.

De höga priserna på nya cancerläkemedel gör att förlusterna i hälsa vid felaktig användning kan bli stora. Behandling av patienter som har liten eller ingen nytta ger upphov till höga kostnader som dessutom skapar hälsoförluster inom andra områden där resurserna kunde ha använts bättre.

Grunden för utformningen av en rationell politik är att det finns en förståelse för alternativkostnaden, oberoende av om denna är synlig eller inte. Systematiska analyser av beslutets konsekvenser i form av kostnader och effekter är det viktigaste hjälpmedlet att synliggöra den avvägning som måste göras.

Ett exempel: Skulle Skånes onkologiska klinik ändra forskrivningsmönstret från det nuvarande till det som förekommer i Norra regionen, det vill säga acceptera cirka 55 procent högre kostnad, innebär det att samtliga läkare eller en majoritet av sköterskorna (cirka 200) skulle behöva avskedas vid en bibehållen budget. Om budgeten kunde ökas, vilket inte är självklart i dagens ekonomiska klimat, så vore det naturligtvis optimalt att göra en total bedömning av var pengarna skulle göra bäst nytta.

NYA VÄGAR FÖR INTRODUKTION

Under sensvåren 2011 startades en debatt kring ipilimumab, ett nytt läkemedel och en ny immunologisk behandlingsprincip, för behandling av spridd melanomsjukdom. Behandlingen består av fyra injektioner och listpriset ligger nära 800 000 kronor per behandlad patient. Självklart är detta högt, men naturligtvis skall kostnaden ställas i relation till effekterna.

Läkemedlet godkändes av den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA i juni 2011 och blev tillgängligt för användning på sensommaren. I region Skåne gjordes sommaren 2011 en utvärdering av ipilimumab. I den rapporten, som även gick till Samverkansgruppen för regionala cancercentrum och SKL (Sveriges kommuner och landsting), fann vi att det kunde anses kostnadseffektivt förutsatt att företaget knöt en väsentlig rabatt eller annan kostnadsreducerande

åtgärd och/eller resultatgaranti kopplades till introduktion.

Vi kom fram till ett förslag, som diskuterades med företaget i augusti 2011. Vårt regionala arbete stoppades dock av det nationella initiativet från landets klinikchefer och senare Samverkansgruppen för regionala cancercentrum. Denna grupp påtog sig en nationell förhandlingsroll och fick erbjudande om en rabatt, som man tackade nej till. I stället hänsköts frågan till TLV för beslut inom ramen för sitt sjukhusläkemedelsprojekt.

I Region Skåne fann vi denna lösning otillräcklig och startade i slutet av 2011 nya förhandlingar med företaget. I januari var vi överens om en lösning liknande den vi diskuterat sommaren 2011. Avtalet mellan företaget och Region Skåne kom på plats i februari 2012. Kostnaden per QALY var med god marginal lägre än den ovan angivna TLV-gränsen. Samma villkor blev tillgängliga för samtliga landsting i landet. Några landsting anslöt sig, men de flesta valde att invänta TLV:s beslut. Detta kom i början av juni och i slutet av juni nådde SKL:s grupp för nya läkemedel NLT en uppgörelse baserat på en rabatt som låg mycket nära den Region Skåne hade. Ur patientsynpunkt är självfallet denna fördröjning på ett år inte acceptabel.

Vemurafenib, det andra nya läkemedlet vid melanomsjukdom godkändes vid årsskiftet 2011–2012 i EU och nådde marknaden i mars 2012. Vi från Region Skånes sida försökte få en likartad dialog kring priset. Företaget bakom vemurafenib har dock, allt sedan december 2011, inte varit villiga att diskutera eventuella rabatter, utan angett att man inväntade TLV:s beslut. Landets klinikchefer verkade dela denna uppfattning, det vill säga de ville invänta ett besked från TLV. Trots det har vemurafenib förskrivits i flera regioner.

TLV:s beslut kom i oktober 2012 och man fann att preparatet hade en QALY-kostnad som var över TLV:s gräns. Vemurafenib introducerades i EU med ett pris som låg 35–36 procent över introduktionspriset i USA, vilket är förvånande eftersom priset i EU brukar ligga lägre än i USA. NLT har nu kommit fram till ett avtal för att reducera kostnaderna. Hur detta ser ut är inte känt för oss. Problemet med en lösning mellan SKL/NLT och respektive läkemedelsfö-

retag är att några centrala budgetmedel inte kopplas till introduktionen. Därför måste företaget, precis som tidigare, gå vidare med diskussioner på lokal nivå, respektive klinisknivå.

TVÅ NYA PROSTATALÄKEMEDEL

Inom prostatacancerområdet har två nya läkemedel introducerats under 2011. Dels har abirateron, ett nytt hormonellt verkande läkemedel, introducerats för behandling av patienter med hormonrefraktär prostatacancer efter docetaxelbehandling. Samma indikation har ett nytt cytostatikum, kabazitaxel. Bägge läkemedlen nådde marknaden våren/sommaren 2011.

TLV yttrade sig om abirateron i juni 2012 och fann att läkemedlet inte var kostnadseffektivt. Man har ännu inte avgett något yttrande om kabazitaxel (så vitt vi känner till). Avslaget från TLV har följts upp av en förhandling mellan NLT och företaget. Just före jul 2012 nådde de, på samma sätt som för vemurafenib, fram till en överenskommelse. Detaljer är i skrivande stund inte heller kända för detta preparat. Figur 5 och figur 6 visar hur användningen varit av respektive läkemedel inom melanom och prostatacancerområdet per sjukvårdsregion.

Av centralt intresse är att jämföra vilka "rabatter" man fått på abirateron, ipilimumab och vemurafenib och att sätta dessa i relation till vad NICE åstadkommit i UK. Rimligen borde likartade villkor gälla för den svenska marknaden (tabell 1).

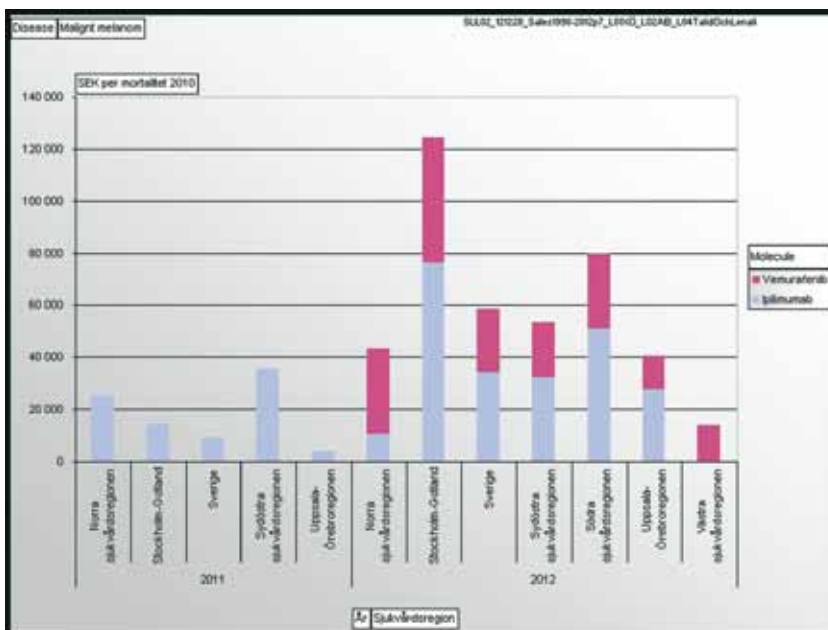
Inom Skånes onkologiska klinik tillämpar vi i väntan på TLV:s utvärdering sedan slutet av 2011 en snabb utvärdering av nya läkemedel/nya indikationer, som innefattar läkemedelskostnaderna i relation till överlevnad (kostnad per vunnet levnadsår) alternativt ökad progressionsfri överlevnad i väntan på överlevnadsdata.

Avsikten med detta är att åstadkomma ett underlag för en förhandling och överenskommelse mellan kliniken och företagen om ett rimligt pris för produkten, samt att se till att läkemedlet används korrekt baserat på insamling och analys av data om behandlingsresultat.

SLUTSATSER

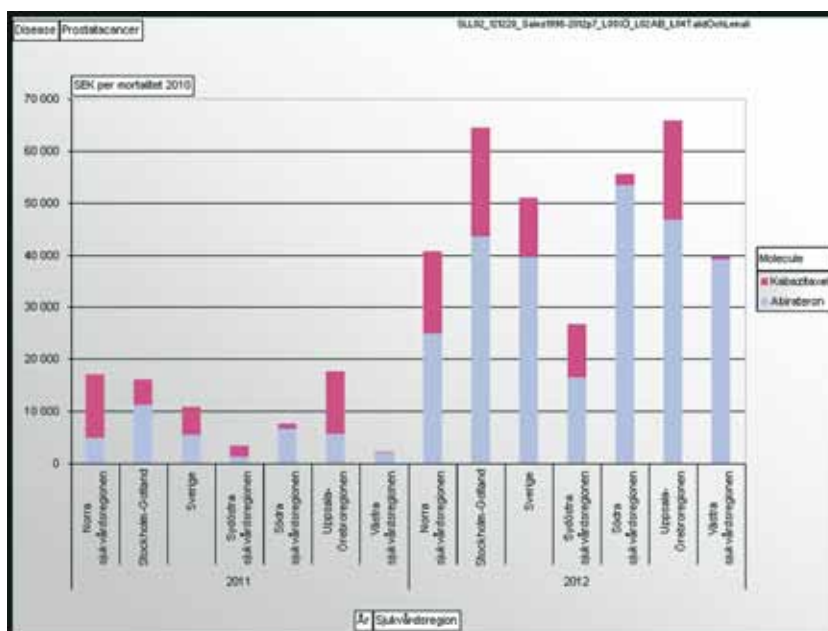
Det är inget unikt att läkemedelskost-

ANVÄNDNING AV NYA MELANOMLÄKEMEDEL



Figur 5. Användning av ipilimumab och vemurafenib (kronor/per avliden i melanom 2010) i olika sjukvårdsregioner 2011–12. Observera att data på ipilimumab för Västra regionen 2012 saknas på grund av förändrade inrapporteringsrutiner i regionen.

ANVÄNDNING AV NYA PROSTATACANCERLÄKEMEDEL



Figur 6. Användning av abirateron och kabazitaxel (kronor/per avliden i prostatacancer 2010) i olika sjukvårdsregioner 2011–12. Observera att data på kabazitaxel för Västra regionen 2012 saknas på grund av förändrade inrapporteringsrutiner i regionen.

naderna under vissa perioder ökar kraftigt för vissa sjukdomar. Vi har sett detta under tidigare decennier för läkemedel mot magsår och hjärtkärlsjukdom. Den kraftiga kostnadsökningen vi sett

inom cancerområdet – en femdubbling mellan 1998 och 2008 – har därefter planat ut vilket vi förutspådde i en rapport för LIF till Utredningen om en nationell cancerplan³.

EXEMPEL PÅ KOSTNAD PER QALY

	TLV	NICE
abirateron – prostatacancer	1 300	490*
bevacizumab – ovarialcancer	Ej utvärderat	1 357–1 707
ipilimumab – malignt melanom	1 080	447*
vemurafenib – malignt melanom	1 050	466–549*

Tabell 1. Beräknad kostnad (tkr) per QALY. TLV baserar sina beräkningar på ett samhällsperspektiv det vill säga både direkta och indirekta sjukvårdskostnader inkluderas i analysen. Den brittiska utvärderingsnämnden NICE ser enbart till de direkta kostnaderna. NICE data baserat på en pundkurs på 10,60. * anger QALY baserat på hemlig rabatt ("undisclosed discount") till NICE/NHS (National Health Service).

Det föreligger stora regionala skillnader i läkemedelskostnader per cancerfall, men det går inte att urskilja någon säker korrelation mellan total användning (i kronor/cancerfall) och förbättringar i överlevnaden. De regionala skillnaderna kan också innebära såväl över- som underanvändning, och ger därför ingen direkt vägledning om optimal användning. För detta krävs data om behandlingseffekten i klinisk praxis, det som kommit att kallas för klinisk eller relativ effektivitet. Däremot indikerar stora oförklarade skillnader att det är möjligt att använda resurser mer optimalt.

En förklaring till att hög användning av nya läkemedel inte kan översättas i överlevnadsvinster är att registreringsstudierna använt progressionsfri överlevnad (PFS) som primärt mål. Detta kan delvis förklaras av "cross over"-effekt, men troligen också av det faktum att läkemedel kanske ger förlängd PFS, men att överlevnaden efter progress är förkortad³. Rimligen bör man, vilket nu diskuteras internationellt, i framtiden ersätta PFS med mer relevanta, livskvalitetsorienterade mål, och med uppföljningsstudier för att få korrekt information om överlevnadsvinsten⁴.

Framtiden kommer rimligen att innebära att den centrala europeiska regulatoriska processen kompletteras med en

EU-övergripande hälsoekonomisk process. Detta arbete fortgår för närvarande inom EUnetHA, som har ett arbete på gång för att utveckla metoder och processer för tidig utvärdering av läkemedels relativa effekt⁶. Dessa centralt genererade kunskapsbaser omsätts sedan till nationell nivå (om det finns en nationell läkemedelsbudget) eller på regional, lokal eller kliniknivå, om budgeten och besluten ligger där.

Vi kan förvänta oss att det kommer att ställas ökande krav på de onkologiska klinikerna att medverka aktivt i introduktionen och uppföljningen av nya cancerläkemedel i framtiden. Det fordrar en uppbyggnad av dokumentation av behandlingar och effekt och av hur denna kunskap skall utnyttjas för förhandlingar och beslut om introduktion och användning av nya läkemedel. Det är inte priset utan kostnaderna och behandlingsresultatet för olika användningar som är avgörande för bästa vård för patienterna.

Läkemedelsföretagen och kliniken har ett gemensamt intresse att komma fram till detta. Ingen tjänar på att nya dyra läkemedel inte kommer till användning på grund av en felaktig prispolitik.

NILS WILKING, DOCENT, KLINIKCHEF, SKÅNES ONKOLOGISKA KLINIK, SKÅNES UNIVERSITETSSJUKHUS, LUND, NILS.WILKING@TELIA.COM



BENGT JÖNSSON, PROFESSOR EMERITUS HANDELSHÖGSKOLAN, STOCKHOLM, MEDLEM AV EUROPEAN ACADEMY OF CANCER SCIENCES, RÅDGIVARE TILL SKÅNES ONKOLOGISKA KLINIK



FRAMTIDEN

Inom Skånes onkologiska klinik har vi rustat oss för framtiden på följande sätt: Vi startar 2013 ett samarbete inom ett EU-nätverk bestående av 12 av EU:s främsta cancercenter. Detta akademiska samarbete innebär att vi bygger upp populationsbaserade databaser kring nya läkemedel och kopplar dessa till den translationella forskningsmiljön.

Vi kommer som tidigare att kontinuerligt utvärdera nya cancerläkemedel och har för denna process knutit till oss rådgivare inom hälsoekonomi (medförfattare Bengt Jönsson) och professor Jonas Bergh, Karolinska institutet som strategisk och vetenskaplig rådgivare. Jonas Bergh tillför, som en av de ledande inom EMA:s arbete med cancerläkemedel, en unik kompetens från central EU-nivå.

REFERENSER

1. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). Coleman MP, Quaresma M, Berrino F, Lutz JM, De Angelis R, Capocaccia R, Baili P, Rachet B, Gatta G, Hakulinen T, Micheli A, Sant M, Weir HK, Elwood JM, Tsukuma H, Koifman S, E Silva GA, Francisci S, Santquilani M, Verdecchia A, Storm HH, Young JL; CONCORD Working Group. *Lancet Oncol.* 2008 Aug;9(8):730-56. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70179-7. Epub 2008 Jul 17.
2. <http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2011/2011-3-26>.
3. Is the postprogression survival time really not shortened in the bevacizumab-containing arms of phase III clinical trials? Potemski P. *J Clin Oncol.* 2011 May 1;29(13):e384-5; author reply e386. doi: 10.1200/JCO.2010.34.0158. Epub 2011 Mar 21.
4. Progression-Free Survival: Meaningful or Simply Measurable? Christopher M. Booth and Elizabeth A. Eisenhauer. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 30, No 10 (April 1), 2012; pp 1030-1033
5. Läkemedelsutvecklingen inom cancerområdet. LIF rapport 2008:6
6. <http://www.eunethta.eu/activities/JA-WP5/ja-wp5-relative-effectiveness-assessment-pharmaceuticals>

Att leva tillsammans med en person med cancer innebär både en fysisk och mental påfrestning i vardagen. Socionom Catarina Sjölander, Kuratorsmottagningen, Länssjukhuset Ryhov, Jönköping har i sin avhandling tittat på vilka konsekvenserna blir för anhöriga till personer med lungcancer eller cancer i övre magtarmkanalen som vårdar sina familjemedlem. En av slutsatserna är att vårdpersonal behöver mer kunskap för att kunna erbjuda individuell och adekvat hjälp och stöd till anhörigvårdare.

Denna avhandling handlar om anhöriga till personer med diagnostiserad lungcancer eller cancer i övre magtarmkanalen. Antalet anhöriga som ingick i avhandlingen var 57 personer. Datainsamling har skett med intervjuer, frågeformulär, medicinska journaler och kostnadsberäkningar. Datainsamlingen genomfördes i Jönköpings landsting under tiden september 2007 till och med maj 2011.

Antalet personer cancer har ökat de senaste 20 åren beroende på fler screeningundersökningar, förbättrade diagnostiska metoder, effektivare behandlingar och en åldrande befolkning⁽¹⁾. Fler anhöriga ger stöd till personer med svår cancer under sjukdomsutvecklingen och allt mer av vården och den medicinska behandlingen sker i patientens hem.

Att leva tillsammans med en person med cancer innebär både en fysisk och mental påfrestning i vardagen. Det finns ett antal studier som har undersökt effekten på anhörigas mentala hälsa, men endast ett fåtal om den fysiska hälsan². Cancersjukdomar i lunga eller övre magtarmkanalen har fortfarande en hög dödlighet och flertalet av de insjuknade avlider inom en kortare tidsperiod³.

Detta tyder på att en ganska stor del av de anhöriga hamnar i en svår situation som kräver goda hanteringsstrategier. Det är därför viktigt att få veta mera om de anhörigas uppförföringar och om deras situation, och om hälsan påverkas av det stöd och den vård de ger till den cancersjuka.

Ökad kunskap om de anhörigas situation strax efter diagnostillfället och under året därefter kan ge bättre möjligheter att förstå hur ett förebyggande program som innefattar anhöriga kan utformas initialt och senare under sjukdomsförloppet. Att studera anhörigas hälsa över tid och identifiera kostnader för hälso- och sjukvården som uppstår som en konsekvens av att vara anhörigvårdare är ett viktigt bidrag till ett kunskapsunderlag.

Mer fokus på förebyggande insatser kan bidra till ökat välbefinnande för både anhöriga och personer med cancersjukdom. Ökade kunskaper behövs om följderna av anhörigvård för den anhöriges egen hälsa, hälsorelaterade livskvalitet, sjukvårdskostnader, egna kostnader, hanteringsstrategier och stöd som anhöriga får av sitt egna nätverk. Resultaten från denna avhandling kan bidra till förbätt-



"Anhöriga bör få information och erbjudas stöd i ett tidigt skede efter cancerdiagnosen för att minska deras psykiska och fysiska lidande."



KUNSKAP KAN FÖRBÄTTRA FÖR DE ANHÖRIGA SOM VÅRDAR

rat kunskapsunderlag för vårdpersonal för att erbjuda individuell och adekvat hjälp och stöd till anhörigvårdare utifrån var och ens förutsättningar.

KÄNSLOMÄSSIGT STÖD VANLIGAST

En första delstudie i avhandlingen genomfördes med syftet att undersöka vilken typ av socialt stöd anhöriga ger till de cancersjuka. I studien uppskattades konsekvenserna av de anhörigas insatser som informella anhörigvårdare genom att studera sjuklighet och ekonomiska kostnader på grund av deras vårdkonsumtion och informella vård.

Den vanligaste formen av stöd familjemedlemmar gav under året efter diagnosen var känslomässigt stöd (54 procent) och det var mestadels partner som gav det stödet. Det genomsnittliga antalet timmar uppgick till 926 under ett år. Det näst vanligaste stödet var hushållsarbete (26 procent) med 444 timmar. Det höga genomsnittliga antalet timmar i känslomässigt stöd kan förklaras av att familjemedlemmarna gav stöd i en för den cancersjuka kritisk situation.

Resultatet av studien visar även storleken på de anhörigas tidsinsatser och på de kostnader samhället hade haft om den cancersjuka inte hade haft stöd av sina anhöriga. Beräknad

kostnad för det genomsnittliga skattade antalet timmar för socialt stöd uppgick till 327 000 kronor per patient under cirka ett år.

Studien visar också att de anhörigas sjuklighet ökade ett år efter cancerdiagnosen, jämfört med ett år före. Likaså ökade kostnaden för deras vårdkonsumtion inom hälso- och sjukvården. Sjukligheten identifierades via medicinska journaler i antal vårdkontakter, antal läkarbesök och diagnoser. Kostnaderna innefattade vårdkontakter inom öppen- och slutenvård, medicinska undersökningar av läkare, röntgenundersökningar och laboratorieprover ordinerade av läkare.

Utöver att antalet läkarbesök ökade signifikant, ökade även antalet muskuloskeletala och psykiska diagnoser för familjemedlemmar ett år efter i jämförelse med ett år före cancerdiagnosen. Den stressiga tiden direkt efter diagnos kan ha påverkat anhörigas ökande antal läkarbesök. Anhöriga har en svår situation då mer än hälften av de anhöriga (30 av 57) som initialt deltog i studien hade en släkting som dog inom femton månader från cancerdiagnosen.

HÄLSORELATERAD LIVSKVALITET

Anhöriga gav omfattande stöd, vilket kan ha påverkat deras egen hälsa, mentalt och fysiskt. Därför undersöktes i en annan delstudie deras hälsorelaterade livskvalitet (HRQOL) under ett år med start från tre månader efter den närståendes diagnostillfälle. Denna studie visar att det inte fanns några signifikanta förändringar i de anhörigas fysiska eller mentala livskvalitet över tid i studiematerialet.

I jämförelse med en referenspopulation hade de anhöriga däremot statistiskt signifikant sämre mental livskvalitet. Äldre anhöriga hade sämre fysisk livskvalitet, speciellt om de även var partner. De yngre anhöriga hade sämre mental livskvalitet.

I en tredje delstudie gjordes kvalitativa intervjuer angående vilka strategier de anhöriga använder för att hantera sin situation och vilket stöd de själva har i ett tidigt skede av familjemedlemmens sjukdomsförlopp. Anhöriga hanterar den hotande framtiden genom att sträva efter att vara förberedd för det smärtsamma som kan komma. De försöker göra det lättare i det dagliga livet och vill finnas till hands för den sjuke så mycket de kan. De tar ledigt från arbetet eller ändrar arbetstider och planerar ändringar som underlättar vardagen.

Att leva i nuet blir betydelsefullt och de anhöriga kan inte planera vad de ska göra en månad eller ett år senare. De anhöriga vill tillbringa sin tid med den sjuke och anpassar sig till den sjukas situation och dagsform. De upplever att familjen blivit allt viktigare och spenderar all tillgänglig tid tillsammans.

I familjegemenskapen hämtar de kraft för att orka bära bördan som anhörig, både för sig själva och för att orka vara ett stöd för den cancersjuka. De försöker beskydda familjen från lidande genom att bära de andra, icke ansvariga, familjemedlemmarnas sorg på sina axlar och skyddar och skonar dem från känslomässiga påfrestningar. De har svårt att vara ärliga, särskilt mot barnen och vill skydda och avlasta dem så att de inte blir ledsna.

Behandlingen den cancersjuka genomgår inger hopp hos de anhöriga. Anhöriga försöker inrikta sig på de positiva tan-

karna med en förhoppning om en framtid tillsammans med den sjuka.

En fjärde delstudie tittade på betydelsen av ett socialt nätverk i ett tidigt skede av sjukdomen. Den visar att anhöriga upplevde bekräftande samhörighet av sitt sociala nätverk och att det stödet bekräftade dem i deras nya livssituation som anhöriga. De beskrev att de hade ett personligt nätverk att vända sig till när de kände att de behövde stöd. Några önskade en djupare relation med sina släktingar och tyckte att det var jobbigt att släktingar inte kunde hantera situationen och inte klarade av att upprätthålla kontakten.

De anhöriga upplevde störst förståelse från de personer som haft egna kriser och denna förståelse gav dem kraft att orka vidare. Anhöriga uppskattade att få information och personligt stöd av sjukvården om olika frågor i samband med behandlingar som den cancersjuka genomgick. Det var viktigt att personalen informerade på ett sådant sätt att den anhöriga kände att personalen brydde sig och att information var riktad direkt till dem som anhöriga.

”Resultatet i denna avhandling visar även anhörigas tidsinsatser och kostnader för sambället om den cancersjuka inte hade haft stöd av sina anhöriga.”

ANHÖRIGA BÖR ERBJUDAS STÖD

Anhöriga verkar ha ändamålsenliga hanteringsstrategier och de hade mestadels stöd från sitt sociala nätverk i det tidiga stadiet av cancersjukdomen. Trots hanteringsstrategier framkommer att de utvecklar en risk för sjuklighet med ökad vårdkonsumtion och ökad muskuloskeletala och psykiatriska diagnoser året efter diagnosen.

De anhöriga fick problem i nacke, axlar, knä och rygg, vilket kan tyckas vara ganska logiskt då vårdande kan vara fysiskt och psykiskt ansträngande⁴. De äldre anhöriga och de som var partner hade en högre risk för sämre fysisk livskvalitet under året efter diagnos och yngre familjemedlemmar hade en högre risk för sämre psykisk livskvalitet⁵.

Socialstyrelsens nyligen publicerade rapport om anhöriga som ger omsorg till närstående visar att omsorgsgivande kan få hälsomässiga konsekvenser och anhöriga som ger betydande omsorg har sämre hälsa⁶. Personerna som fick en cancerdiagnos i vår studie var allvarligt sjuka och hade en hög dödlighet, vilket visar att anhöriga lever under stark psykisk press.

Samhället behöver utveckla stödinsatser till anhörigvårdare, som avlösning, anhörigcirklar, friskvård med mera. Ett evidensbaserat interventionsprogram som förebygger ohälsa och identifierar anhöriga som har ökad risk för ohälsa behöver utvecklas. Anhöriga bör få information och erbjudas stöd i ett tidigt skede efter cancerdiagnosen för att minska deras

11

psykiska och fysiska lidande. Om personal fokuserar mer på förebyggande strategier kommer cancersjuka personer att få möjlighet till en förbättrad vård och anhöriga kommer att få förbättrad hälsa och ett minskat lidande.

Enligt Socialtjänstlagen ska kommunerna erbjuda stöd till anhöriga som vårdar en närstående som är långvarigt sjuk, äldre eller som har funktionshinder, men stödet är ännu inte utvecklat i alla kommuner i Sverige. Stöd till anhöriga kräver strategier i samarbete mellan olika sjukvårdshuvudmän, främst landstinget och kommunerna.

Sett från ett samhällsperspektiv är anhörigas insatser positiva och ovärderliga, men kan orsaka ökad sjuklighet för anhöriga i lidande och kostnader med minskad produktivitet i arbetslivet och ökade hälso- och sjukvårdsbesök.

PÅVERKAR ÄVEN SAMHÄLLET

När anhöriga är frånvarande från arbetet för att ge stöd och vård påverkas även produktivetskostnaden⁴. Den indirekta kostnaden för produktionsbortfall för cancersjukdomar tycks även vara högre än de direkta sjukvårdskostnaderna⁸. Hälsoekonomiska och hälsopolitiska aspekter med samhällsperspektiv kan vara till hjälp i sjukvårdens prioriteringsarbete⁹, då kostnaderna för cancervården ökar¹⁰.

Läkemedelskostnaderna ökar, samtidigt som sjukvården drabbas av ekonomiska neddragningar och miljardunderskott. Det kan finnas en risk att både samhället och sjukvården önskar att anhöriga ska göra mera i framtiden. Nya politiska beslut har nyligen fattats av regeringen och ytterligare neddragningar planeras inom äldreomsorgen. Allt fler äldre personer lever med en cancersjukdom och därmed kommer även anhöriga till sjuka att bli fler i vårt samhälle.

Det är således oklart om anhöriga vill, kan eller kommer att orka vara anhängigvårdare i framtiden. Kommer samhället att kunna lägga ansvaret på familjen eller är det samhällets ansvar?

Vårdar anhöriga av kärlek eller plikt? När inte kärleken eller plikten längre räcker till och de anhöriga själva drabbas av sjukdom och psykisk ohälsa kan det finnas en risk att kostnaderna för anhängigvårdarnas egen sjuklighet ökar. Det kan vara en väl värd investering att förebygga anhörigas ohälsa trots allt.

Resultatet i denna avhandling visar även anhörigas tidsinsatser och kostnader för samhället om den cancersjuka inte hade haft stöd av sina anhöriga. Dessa identifierade kostnader, liksom kostnader för anhörigas sjuklighet i termer av ökat antal läkarbesök och frånvaro från arbetet, behöver studeras vidare. Fler longitudinella studier med ett större antal anhöriga behövs för att kunna verifiera anhörigas ökade risk för ohälsa som framkommit i detta arbete.

DOKTORSAVHANDLING

"Consequences for family members of being informal caregivers to a person with advanced cancer"

RÅD TILL LÄKARE

1. Erbjud anhörig ett enskilt samtal med läkare och uppföljande kontakt med sjuksköterska.

2. Fråga om anhörig vill ha information om samhällets stödinsatser.

3. Ge anhörig kontaktuppgift till kommunens anhörigkonsulent alternativt hänvisa till kontakt med kurator.

REFERENSER

1. Sverige. Socialstyrelsen: Cancer incidence in Sweden 2010. Cancerförekomst i Sverige 2010. Stockholm: Socialstyrelsen (2011).
2. Swore Fletcher BA DM, Schumacher KL, Miaskowski C.: Symptom experience of family caregivers of patients with cancer. *Oncol Nurs Forum*, 35:E23-44 (2008).
3. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM: Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*, 127:2893-2917 (2010).
4. Sjölander C: Consequences for family members of being informal caregivers to a person with advanced cancer, Jönköping: School of Health Sciences Dissertation No. 37 (2012).
5. Sjölander C, Rolander B, Jarhult J, Martensson J, Ahlstrom G: Health-related quality of life in family members of patients with an advanced cancer diagnosis: A one-year prospective study. *Health Qual Life Outcomes*, 10:89 (2012).
6. Sverige. Socialstyrelsen: Anhöriga som ger omsorg till närstående-omfattning och konsekvenser. Stockholm: Socialstyrelsen (2012).
7. Stöd till anhöriga som vårdar närstående. Accessed Sept. <http://www.regeringen.se/sb/d/10474/a/102503> (2012).
8. Jönsson B WN: Farmaka kan bära sig på sikt: Läkartidningen, 16:1081-1085 (2010).
9. Carlsson P: Health technology assessment and priority setting for health policy in Sweden. *Int J Technol Assess Health Care*, 20:44-54 (2004).
10. Hedlund F, Utan prioriteringar kan onkologen bli vårdens förlorare. *Läkartidningen*, 8:492-495 (2009).

CATARINA SJÖLANDER, SOCIONOM, KURATORSMOTTAGNINGEN, REHABILITERINGS- OCH BETEENDEMEDICINSKA ENHETEN, LÄNSSJUKHUSET RYHOV, JÖNKÖPING, KATARINA.SJOLANDER@LJ.SE



12

sista sidan

13