

# Onkologi i sverige •

den oberoende  
tidningen för  
svensk cancervård



**Umeå - Ny epok  
med helt ny klinik**

**Kongressreferat:  
ASH 2006 och  
SOF:s höstmöte**

**Lovande försök  
med T-cellsbaserad  
immunterapi**

**Visioner om nya  
behandlingar**



## Hör av er med patientfall!

Medan jag befinner mig mitt uppe i produktionen av detta nummer och planeringen av kommande inser jag att det finns mycket att fylla tidningen med under året. En självklar sak är arbetet med de nationella riktlinjerna som skall slut presenteras i april, och naturligtvis det därpå följande arbetet med att ta fram en nationell cancerplan.

Socialminister Göran Hägglund chattade den 13 november i SVT om cancervården i Sverige och den nationella handlingsplan som regeringen planerar att ta fram. Göran Hägglund fick många frågor och ett av svaren lød: "Tanken är nu att först ta emot Socialstyrelsens analys som blir färdig i april. Därefter går vi vidare genom att utarbeta den nationella planen".

Ett uttalande som förpliktar och självklart något vi kommer att följa med stort intresse.

Vi kommer givetvis även att fortsätta bevaka både nationella och internationella möten och kongresser för att de av er som inte haft möjlighet att vara där ska få ta del av de nyheter som presenteras. I det här numret har vi, bland mycket annat intressant, referat från EORTC-NCI-AACR-symposiet om målriktad terapi i Prag och från American Society of Hematology's årsmöte i Orlando.

Så ett par uppmaningar till interaktion med er läsare: Vi kommer i nästa nummer att lansera en ny artikelserie om patientfall. Eftersom det är ni som träffar patienterna ber jag er att höra av er till oss på redaktionen med patientfall som kan vara av intresse även för andra kollegor.

Det skulle också vara roligt om vi fick in mer information om nyanställningar och utnämningar så att vi kan presentera nya medarbetare på notissidorna.

Med förhoppning om ett positivt 2007.

*Patrik Gustavsson*  
Ansvarig utgivare

# redaktionsråd



**Bo Lennernäs**  
Överläkare, Docent  
Jubileumskliniken  
Sahlgrenska  
Universitetssjukhuset



**Anna Åleskog**  
Specialistläkare Hematologi,  
Medicine Doktor  
Hematologikliniken  
Akademiska Sjukhuset



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



**Pär Stattin**  
Överläkare, Docent  
Urologiska kliniken  
Norrlands Universitetssjukhus



**Elisabet Lidbrink**  
Överläkare,  
Medicine Doktor  
Radiumhemmet  
Karolinska Universitets-  
sjukhuset



**Sverre Sörensson**  
Överläkare, Docent  
Lungmedicinska kliniken  
Universitetssjukhuset  
Linköping



**Mef Nilbert**  
Professor  
Onkologiska kliniken  
Universitetssjukhuset  
i Lund

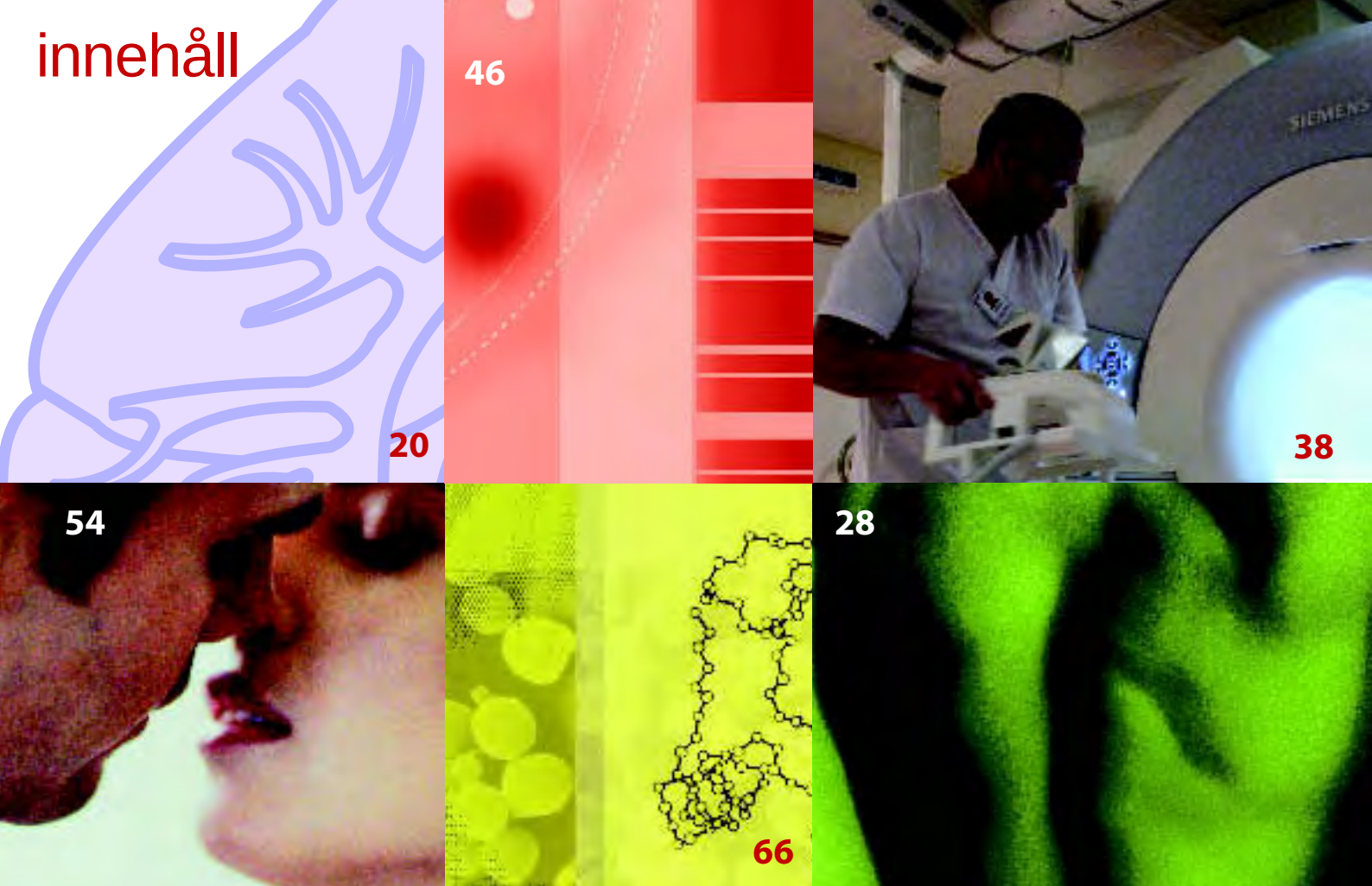
Ansvarig utgivare: Patrik Gustavsson  
Vd: Niclas Ahlberg  
Grafisk form: Förnuft & Känsla AB  
Redigering: Lars Ringberg  
Tryck/Repro: Trydells Tryckeri, Laholm  
Papper inlaga: Artic Silk 115 g  
Papper omslag: Artic Silk 200 g.  
Annonspolicy: Förutom begärda placeringar  
placeras annonserna slumpvis.  
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





## Kongressreferat

EORTC-NCI-AACR-symposiumet i Prag - Visioner om nya behandlingar  
*Mårten Fernö*

14

## SOF:s höstmöte

Unikt samarbete baddade för lyckat höstmöte  
*Redaktionen*

18

2006 års nyheter inom gastrointestinal cancer, lungcancer och njurcancer  
*Christer Svedman*

Bröstcancer  
*Elisabet Lidbrink*

EGRF-hämmare – bakslag och framgångar  
*Mef Nilbert*

26

## ASH 2006

Ny monoklonal antikropp vid behandling av PNH  
*Helene Hallböök*

46

JAK2 – en tung börda att bära  
*Gunnar Birgegård*

49

Nya prognostiska markörer vid KLL  
*Anna Åleskog*

50

Många behandlingsalternativ vid KML  
*Bengt Simonsson*

52

## Skelettmetastaser

Kotmetastaspatienter - PVP ett alternativ vid ryggsmärta  
*Miriam Rodriguez-Catarino*

28

## Kliniken i fokus

Onkologiska klinken i Umeå - Ny epok med helt ny klinik  
*Anders Lövgren*

38

## Gynekologisk cancer

Cervixcancer kan stoppas i sin linda  
*Thomas Högberg*

54

## Forskning

Forskningen ute på klinikerna minskar  
*Erika Isaksson-Friman och Marie Hjelm-Eriksson*

64

Lovande försök med T-cellsbaserad immunterapi  
*Rolf Kiessling och Mikael Hanson*

66

## Lungcancer

Både plus och minus med lungcancerscreening  
*Sverre Sörensen*

76

## Ledare

3

## Redaktionsråd

4

## Notiser & Pressklipp

8

### Mindre risk att dö i prostatacancer

Nu publiceras den nordiska delen av EPC-studien, världens största prostatacancerstudie, i Scandinavian Journal of Urology and Nephrology. Den visar att risken att dö i så kallad lokalt avancerad prostatacancer kan minskas med 35 procent om patienterna behandlas med Casodex (bicalutamid) 150 mg. Samtidigt reduceras hos denna patientgrupp risken för ytterligare spridning av cancer med 53 procent.

Inom EPC-studien (early prostate cancer trial) har den nordiska forskargruppen, Scandinavian prostatic cancer group (SPCG), genomfört en studie som enbart har inkluderat män i Norden. Totalt ingick 1 218 patienter i denna studie, även kallad SPCG6. I Sverige har studien genomförts på 16 sjukhus.

### Ny dubbelblockerande behandling vid avancerad bröstcancer

Nya studieresultat visar att lapatinibs verkningsmekanism och effektivitet motiverar studier på bröstcancerpatienter i ännu tidigare stadier av sjukdomen.

Data från en fas III-studie publicerad i New England Journal of Medicine visar att kombinationen lapatinib (Tykerb) och capecitabin (Xeloda) är överlägset behandling med enbart capecitabin vid behandling av kvinnor med HER2-positiv bröstcancer. Dessa kvinnor upplevde en försämring av tidigare behandling där trastuzumab (Herceptin) ingått. – Denna dubbelblockering av system som driver cancerväxten är sannolikt mer effektiv än den enkelblockering som sker vid enbart Herceptin-behandling. Den kombinerade behandlingen kan erbjudas de kvinnor som har en spridd bröstcancer där behandlingen med Herceptin i kombination med cellgifter inte längre har någon effekt. För dessa kvinnor har man tidigare inte haft någon bra behandling att erbjuda.

Tykerb förväntas godkännas av registreringsmyndigheterna i Europa och USA under 2007.

### Ny behandling mot illamående av cellgifter

Svenska Biovitrum introducerar ett nytt läkemedel, Aloxi (palonosetron), med bättre och längre effekt än dagens standardbehandling mot illamående vid cellgiftsbehandling. Aloxi ges i form av en spruta innan cellgiftsbehandlingen inleds. Effekten mot illamående och kräkningar är bättre än hos dagens standardbehandlingar och varar dessutom upp till fem dagar. Den långa verkningsstiden beror på att Aloxis halveringstid är hela 40 timmar jämfört med standardbehandlingarnas 4–9 timmar. Patienten behöver alltså inte ta några kompletterande sprutor eller tabletter hemma efter cellgiftsbehandlingen och både patienten och vårdpersonal kan fokusera på cancerbehandlingen i stället för på biverkningar av cellgifterna.

### Ökad överlevnad hos kvinnor med tidig bröstcancer

Dödligheten hos bröstcancerpatienter minskas med upp till 41 procent med behandlingskombinationen Taxotere/Herceptin. En stor randomiserad fas III-studie (BGIRG 006) vid tidig bröstcancer bekräftar att Taxoterebehandling i kombination med Herceptin påtagligt förbättrar både sjukdomsfri överlevnad och total överlevnad för kvinnor med tidigt HER2-positiv bröstcancer. Det gäller både lymfkörtelpositiv och lymfkörtelnegativ bröstcancer.

Studien var designad att visa maximal effektivitet och samtidigt ge minimalt med biverkningar för kombinationsbehandling med Taxotere och Herceptin. Denna kombination tillsammans med adriamycin eller carboplatin gav en överlägsen sjukdomsfri överlevnad och totalöverlevnad med upp till 41 procent jämfört med enbart adriamycin och cyklofosfamid.

Kombinationen Taxotere/Carboplatin/Herceptin gav signifikant mindre hjärtbiverkningar liksom mindre neurotoxicitet. Detta är en synnerligen effektiv behandling och lämpar sig mycket väl för patienter med bakomliggande hjärtsjukdom i behov av postoperativ cytostatikabehandling.

Resultaten presenterades i december på 29th Annual San Antonio breast cancer symposium (SABCS) i USA.

### Effektiv behandling mot anemi vid bröstcancer

Kvinnor med spridd bröstcancer och anemi förbättrar snabbt sina blodvärden om de behandlas med NeoRecormon (epoetin beta) en gång i veckan. Behovet av blodtransfusion halveras, visar nya studieresultat.

I den studie som presenterades i december vid San Antonio breast cancer symposium i USA behandlades 231 kvinnor med spridd bröstcancer och anemi med cytostatikum och Neorecormon 30 000 IE en gång i veckan i 24 veckor. De jämfördes med en grupp som enbart fick cytostatika. Alla patienter följdes upp i minst 18 månader för att undersöka överlevnaden. Ingen skillnad i överlevnad noterades dock mellan grupperna.

Övriga resultat i studien visade att kvinnorna i den första gruppen snabbt fick ett signifikant högre blodvärde (Hb-värde) jämfört med kontrollgruppen. Tiden fram till att patienterna behövde sin första transfusion var signifikant längre för dem som fick NeoRecormon.

Syftet med studien var att undersöka överlevnaden. Ingen skillnad i överlevnad noterades mellan de båda grupperna.



## Framgångsrik kombination mot aggressiv bröstcancer

Nu visar en fas II-studie lovande resultat för kombinationsbehandling med två antikroppar vid första linjens behandling av HER2-positiv bröstcancer. Herceptin blockerar en tillväxtfaktor och Avastin stryker näringstillförseln till tumören. I interimsanalysen ingår 37 patienter med icke operabel eller spridd HER2-positiv bröstcancer. Hos mer än hälften av patienterna, 54 procent, krympte tumören och för 84 procent av patienter stabiliserades tumörsjukdomen.

Studien visar för första gången att kombinationen av två antikroppar, Herceptin och Avastin, har potential att förlänga livet för denna patientgrupp. Dessutom drabbades inte patienterna av de typiska biverkningar som uppstår vid cytostatikabehandling. Resultaten presenterades i december vid kongressen San Antonio breast cancer symposium i USA.

## Glivec ger unikt hög överlevnad för KML-sjuka

Hela 95 procent av patienterna med blodcancerformen kronisk myeloisk leukemi, KML, lever ännu efter fem år om de behandlas med Glivec (imatinib). Det visar en stor internationell studie som publicerades i december.

Uppföljningen efter 60 månader av den stora internationella IRIS-studien publicerades i december i New England Journal of Medicine. Åtta svenska sjukhus har deltagit i studien.

– Denna uppdatering av IRIS-studien bekräftar de redan tidigare sensationellt goda behandlingsresultaten med Glivec, säger professor Bengt Simonsson, Hematologikliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala och svensk huvudprövare i studien.

Resultaten av behandling med Glivec blir bättre vid långtidsanvändning – studiens femte år visar på en mycket stor ökning av antalet patienter fria från den kromosom som orsakar sjukdomen. Hos de patienter där Glivecbehandling fungerar väl hade den årliga risken för att sjukdomen ska utvecklas till allvarigare former då minskat till 0,6 procent. Med äldre behandlingar drabbades ungefär hälften av patienterna av att sjukdomen gick in i allvarigare stadier och dödligheten var hög.

IRIS-studien (international randomized interferon versus STI571) är en jämförande internationell randomiserad studie med 1 106 patienter med nydiagnosticerad KML vid 177 sjukhus i 16 länder, varav 12 patienter vid 8 svenska sjukhus.

Patienterna i studien fick antingen Glivec 400 mg eller interferon/cytarabin, vilket tidigare var standardbehandling för patienter där benmärgstransplantation inte var aktuell.

Den totala överlevnaden för patienterna som fick Glivec var 89 procent om alla orsaker till dödsfall räknades in. När dödsfall utan koppling till KML eller tidigare transplantation utesluts var den totala överlevnaden 95 procent vid 60-månadersuppföljningen. Detta kan anses som unikt inom cancerbehandling. Motsvarande siffra för benmärgstransplantation, som tidigare betraktades som bästa behandling, är drygt 60 procent.

## Rekordsnabbt godkännande av nytt läkemedel mot blodcancer

EU-kommissionen godkände den 20 november Sprycel (dasatinib) för behandling av akuta och kroniska leukemier orsakade av den så kallade Philadelphiakromosomen. Det innebär att patienter som utvecklat resistens eller icke tolererbara biverkningar mot befintliga läkemedel får en ny chans.

Myndigheternas snabba godkännande av Sprycel både i USA och Europa innebär att patienter med kronisk myeloisk leukemi (KML) och andra leukemier orsakade av Philadelphiakromosomen som utvecklat resistens eller av andra skäl inte kan använda Glivec får tillgång till ett nytt, skraddarsytt läkemedel.

Sprycel bromsar tillväxten av cancercellerna och patienterna får långvarig sjukdomskontroll. Studierna visar att majoriteten av patienterna som befann sig i den kroniska sjukdomsfasen och som utvecklat resistens fick kontroll under hela studietiden och att patienter som befann sig i den akuta sjukdomsfasen (blastfasen) fick snabb effekt av Sprycel.

Kommissionens godkännande gäller utöver för KML-patienter som är resistent mot, eller av andra skäl inte kan använda Glivec, även för patienter med Philadelphiakromosomen och akut lymfatisk leukemi, ALL. Studier pågår för att undersöka om Sprycel även kan användas som förstahandsbehandling vid KML och vid andra cancerformer.

## Snabbare behandling vid skelettmetastaser

Bröstcancersjuka kvinnor med skelettmetastaser kan få skelettstärkande intravenös behandling med Bondronat i en kvart i stället för en timme. Effekten är lika god och biverkningarna ökar inte. Den kortare behandlingstiden är bekvämare för patienten och minskar trycket på vården.

I studien, som presenteras på San Antonio breast cancer symposium i december, ingick 127 patienter med bröstcancer och skelettmetastaser. De behandlades med 6 mg Bondronat (ibandronat) intravenöst under antingen en kvart eller en timme var tredje till fjärde vecka.

Resultatet bekräftar att Bondronat har en god säkerhetsprofil även vid 15-minuters intravenös behandling. Njurarna påverkas inte, vilket är vanligt vid annan typ av intravenös bisfosfonatbehandling. Ingen kliniskt relevant skillnad i serumkreatininnivå kunde påvisas mellan grupperna i studien.

– Att förkorta infusientiden från en timme till 15 minuter utan att öka biverkningarna är en avsevärd skillnad för patienterna, som ju ofta behandlas med annan tidkrävande tumörbehandling samtidigt, säger överläkare Thomas Hatschek vid Karolinska universitetssjukhuset, Solna.

Roche kommer nu att ansöka om att Bondronat ska få ges som 15-minuters intravenös behandling till bröstcancersjuka kvinnor med skelettmetastaser.





## Halverad risk för återfall i lymfom

Chansen att överleva förbättras dramatiskt för patienter med cancerformen lågmalignt lymfom om de får två års underhållsbehandling med antikroppen MabThera. Risken att dö minskar med hälften om patienten fortsätter med MabThera efter den inledande behandlingen.

Studien har genomförts av European organisation for research and treatment of cancer (EORTC). Den har fått stort genomslag i forskarvärlden och presenteras i senaste numret av American society of hematologys tidskrift Blood. Även svenska patienter på tio sjukhus har deltagit i studien.

De goda resultaten har också lett till att den europeiska läkemedelsmyndigheten EMEA rekordsnabbt godkänt underhållsbehandling för patienter med lågmalignt lymfom som ny, utökad indikation för MabThera (rituximab).

– Resultaten är anmärkningsvärda och betydligt bättre än vi hade hoppats på. Underhållsbehandling med MabThera innebär en avsevärd förbättring för en del av patienterna med lymfom, säger docent Hans Hagberg, överläkare vid onkologiska kliniken på Akademiska sjukhuset i Uppsala och en av prövarna i studien.

I studien deltog 465 patienter med lågmalignt lymfom från 18 länder, bland annat Sverige. De fick en inledande behandling med antingen en kombination av cytostatika (CHOP), eller samma cytostatika med tillägg av MabThera (R-CHOP). Resultaten av denna inledande behandling visade att fler patienter blev helt fria från sitt lymfom (29 procent) om de behandlats med MabThera plus cytostatika än om de bara fick cytostatika (16 procent,  $p < 0.0001$ ).

De patienter som svarade på den inledande behandlingen slumpades därefter till underhållsbehandling med MabThera var tredje månad under två år eller ingen ytterligare behandling (kontrollgrupp).

Efter tre år levde 85 procent av patienterna som fått underhållsbehandling med MabThera, jämfört med 77 procent av de som ingick i kontrollgruppen. Oavsett vilken inledande behandling patienterna fått minskade den relativa risken att dö med hälften om de fick underhållsbehandling.

Den relativa risken för återfall minskade för samma grupp med 60 procent. Dessa patienter levde mer än tre år längre utan återfall än kontrollgruppen.

## Utökad indikation för Hycamtin vid cervixcancer

I december beslutade den europeiska läkemedelsmyndigheten EMEA att ge tillstånd att marknadsföra Hycamtin i kombination med cisplatin som behandling av patienter med återfall av spridd livmoderhalscancer. Den utökade indikationen är baserad på resultat från en fas III-studie som pekar på en bättre överlevnad genom att använda Hycamtin i kombination med cisplatin, jämfört med enbart cisplatin.

## Naturligt försvar mot cancer visar vägen till nya behandlingsmetoder

Svenska forskare har i en ny studie kartlagt cellens naturliga försvar mot cancer.

När en cancer utvecklas signalerar celler för att stoppa delning. Detta fungerar som ett skyddssystem för att hindra cancerutveckling. Det är när signaleringen till skyddssystemet slås ut i vissa celler som cancer bildas.

En stor nyhet i studien är att skador på arvmassan uppkommer i början av cancerutvecklingen och att det är dessa som aktiverar skyddsmekanismen. Det är forskare vid Stockholms universitet, som ingår i ett stort internationellt forskarlag, som kartlagt försvarsmekanismen. Fynden publicerades i december i Nature.

– Vi har tidigare misstänkt att det finns en naturlig försvarsmekanism mot cancer. Nu har vi i detalj kunnat kartlägga hur denna skyddsmekanism aktiveras och hur den fungerar, säger professor Thomas Helleday, som leder forskargruppen vid Institutionen för genetik, mikrobiologi och toxikologi, Stockholms universitet.

– Det som sätter igång cancerutvecklingen är att det sker en genetisk förändring som leder till att cellen får en abnormt stor mängd tillväxtsignaler. Cellen börjar då dela sitt DNA på ett okontrollerat sätt som leder till skador. Cellen känner igen dessa skador och märker att delningen gått snett. Det är i detta läge som cellens försvarsmekanism aktiveras vilket gör att cellen slutar dela sig.

– Denna upptäckt visar att det nya koncept vi tidigare utarbetat för att behandla ärftlig bröstcancer också kommer att fungera för att behandla i stort sett all cancer. Vi förstärker de DNA-skador som bildas då cancer utvecklas och ser till att de blir så stora att cancer dör. Normala celler påverkas inte eftersom de normalt kontrollerar tillväxt, förklarar Thomas Helleday.

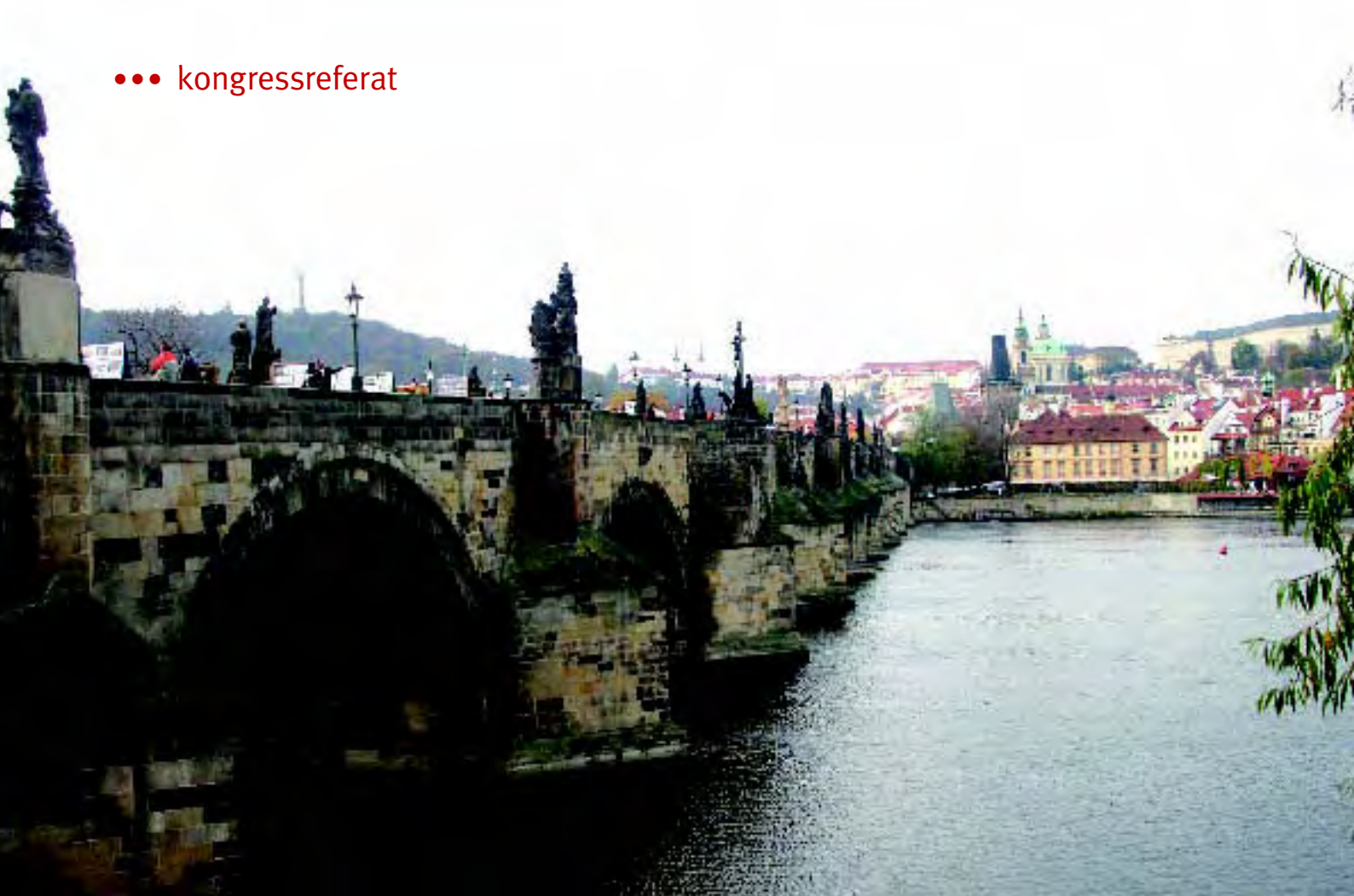
## Barncancerfonden delar ut rekordanslag

Barncancerfonden har beslutat om årets anslag till barncancerforskning. Totalt 60 miljoner delas ut och det är det största årliga anslaget någonsin. Barncancerfonden finansierar i dag merparten av svensk barncancerforskning och har sedan starten 1982 delat ut 750 miljoner i forskningsanslag.

Årets utdelning ger möjlighet till fortsatta framsteg för forskning inom barncancerområdet. Totalt 153 ansökningar inkom och 87 av dessa har beviljats anslag.

– Barncancerfondens vision är att alla barn som drabbas av cancer ska bli friska och leva ett fullgott liv. Vi vet att forskningen spelar en avgörande roll i detta arbete. Det känns mycket tillfredsställande att kunna dela ut mer pengar än någonsin och veta att kampen mot barncancer fortsätter än kraftfullare än tidigare. Detta är möjligt tack vare generösa bidrag från privatpersoner och företag, säger Olle Björk, generalsekreterare i Barncancerfonden.

I år har totalt 54,5 miljoner kronor beviljats inom biomedicinsk forskning. Inom vårdforskning beviljas anslag till ett värde av 5,5 miljoner kronor. Ansökningarna har bedömts av forskningsnämnder bestående av sakkunniga ledamöter och lekmän. Tyngst i bedömningen väger den vetenskapliga kvaliteten och forskningens relevans för barncancer.



Karlsbron över floden Moldau.

## *Målriktad terapi på EORTC-NCI-AACR-symposiet i Prag.*

# VISIONER OM NYA BEHANDLINGAR

Det händer mycket inom cancerbehandlingen och det finns många idéer om hur man ska kunna angripa cancer i framtiden. Det var tydligt på det artonde EORTC-NCI-AACR-symposiet i Prag i november om "Molecular Targets and Cancer Therapeutics", skriver professor **Mårten Fernö**, Lund och uppmanar fler att besöka de kommande mötena i San Fransisco 2007 eller Genève 2008.

I år var det Europas tur att arrangera EORTC-NCI-AACR-symposiet "Molecular Targets and Cancer Therapeutics". Målsättningen med kongressen var att sammanfatta det aktuella läget för den riktade behandlingen vid cancer. Prag är i dag ett av Centraleuropas mest omtyckta turistmål, med bland annat flo-

den Moldau och Karlsbron. Suset av historiens vingslag är påtagligt i den mycket väl bevarad innerstaden. Ölen anses här godare än maten.

I stället för historiska betraktelser fylldes dagarna emellertid av framtida visioner i form av målriktad behandling. Kongressen hölls i Prague Congress Cen-

tre som ligger på en av Prags kullar med en fin utsikt över omgivningen. Antalet deltagare hade nått maxgränsen 2 200 personer, men var fanns alla svenskar? Vi var bara ett knappt tiotal svenskar, som hade sökt oss till denna spännande konferens.



År 2000 publicerade Douglas Hanahan och Robert A. Weinberg en ofta citerad sammanfattning av de viktigaste egenskaper som skiljer en cancercell från en normal cell<sup>1</sup>. Dessa skillnader, som omfattar den okontrollerade tillväxten, förmågan till kärlnybildning, "evigt liv", spridning och att undvika normal celledöd, är lämpliga utgångspunkter för framtida behandlingsstrategier och också för denna kongressrapport.

#### OBALANS I SIGNALER

Den okontrollerade tillväxten kan sammanfattas som en obalans mellan stimulerande och hämmande signaler. Med detta område inleddes kongressen. José Baselga från Barcelona, höll årets Michel Clavel-föreläsning och han gjorde en exposé från den första patienten, som fick trastuzumab (antikropp som i dag är klinisk rutin vid bröstcancer, riktad mot tillväxtfaktorreceptorn HER2) till dagens kliniska studier med olika kombinationer, riktade inte bara mot membranbundna tillväxtfaktorreceptorer utan också mot intracellulära faktorer (exempelvis mTOR).

I dag finns läkemedel i klinisk rutin, riktade både mot de membranbundna tillväxtfaktorernas extracellulära domän (antikroppar) och mot deras intracellulära domän med tyrosinkinasa-aktivitet (små molekyler). Baselga poängterade att det är viktigt att fastställa optimal biologisk dos för läkemedlet, hur patienterna skall selekteras (behandlingsprediktiva faktorer) och hur olika behandlingar bäst skall kombineras.

Det finns i dag också enskilda droger riktade mot flera faktorer och signalvägar, som är på väg in som behandlingsalternativ vid olika tumörsjukdomar: Sorafenib, riktad bland annat mot VEGFR (vascular endothelial growth factor receptor) och PDGFR (platelet derived growth factor receptor) vid njurcancer, sunitinib, riktad mot exempelvis VEGFR, PDGFR och KIT vid njurcancer och lapatinib, riktad mot EGFR (epidermal growth factor receptor) och HER2 vid bröstcancer.

En kombination av lapatinib och trastuzumab kommer att testas i såväl adjuvanta som neoadjuvanta studier vid bröstcancer. Genom en kombination av

droger riktade mot olika signalvägar hoppas man kunna minska risken för resistensutveckling.

Specificiteten av tyrosinkinashämmarna togs upp i ett föredrag av E Eisenhauer, Canada. Många av de nya läkemedlen påverkar många tyrosinkinaser. Detta kan både vara en fördel och en nackdel. Det positiva är att man får ett bredare angrepp på själva tumörcellen och också minskar risken för resistensutvecklingen. Det negativa är att eventuella biverkningar kan förstärkas. Eisenhauer påpekade liksom Gary Clark, USA, vikten av det alla egentligen redan håller med om, att det är mycket angeläget att hitta prediktiva faktorer för de nya drogerna.

Insamling och analys av tumörmaterial bör därför göras parallellt med utvärderingen av behandlingseffekterna i kliniska studier, redan i fas I-studier. I vad mån man kan identifiera en prediktor i prekliniska studier diskuterades också. Fynd i sådana studier, liksom i fas I-studier kan generera hypoteser som sedan kan utvärderas i fas II–III-studier.



Statyn över Karl den fjärde – "Karolo Quarto"



Karlsbron är en samlingsplats för turister och måglare.

#### REGLERING AV CELLDÖD

En cancercell skiljer sig från en normal cell också med avseende på regleringen av programmerad celldöd (apoptos). Apoptos kan ske via två vägar: En yttre väg via så kallade dödsreceptorer i cellmembranet och en inre väg, via mitokondrier.

Vid båda signalvägarna har olika kaspaser (enzymer) stor betydelse.

Även tumörsuppressorgen p53 är starkt involverad vid apoptos. Den naturligt förekommande liganen TRAIL (TNF Receptor Apoptosis Induced Ligand) aktiverar dödsreceptorerna DR4 och DR5.

Fas I-prövningar pågår med rekombinerat humant Apo2L/TRAIL (Ashkenazi, USA). Det finns antikroppar riktade mot DR4 och DR5 med agonistisk funktion och som således stimulerar apoptos (de Vries, Nederländerna). Ett sådant exempel är mapatumumab, riktad mot DR4, och som aktiverar denna receptor starkare än den naturligt förekommande liganen, TRAIL.

Även här pågår kliniska prövningar vid bland annat myelom, NSCLC (icke-småcellig lungcancer) och koloncancer. Wayne Fairbrother, USA, redogjorde för

IAP (Inhibition of Apoptosis Proteins), som normalt reglerar apoptos genom att binda till och inhibera olika kaspaser (3, 7 och/eller 9).

Ett exempel på en IAP är survivin. Överproduktion av IAP innebär en försämrad effekt av cytostatika. I cellinjer har man visat att den negativa effekten av IAP på apoptos kan reduceras av olika ämnen.

Nils Brünner, Danmark, redogjorde för egna resultat om betydelsen av proteinen PAI-1 och TIMP-1 i samband med apoptos. Höga nivåer av dessa faktorer minskar apoptos och gör därmed tumören mindre känslig mot vissa cytostatika.

Studier av kliniska bröstcancermaterial stödjer detta. Hans grupp har också visat att plasmanivån av TIMP-1 korrelerar med prognosen för patienter med kolorektalcancer. En grupp med en god prognos (samma överlevnad som en åldersmatchad grupp utan kolorektalcancer) kan på detta sätt identifieras. För att i framtiden snabbare kunna utvärdera behandlingseffekt av nya läkemedel bör man överväga att selektera bort en sådan lågrisk-grupp, där den förväntade behandlingseffekten är mycket liten.

Nils Brünner har efter lovande resultat i pilotserier, utvecklat och validerat analysmetoden för plasma-TIMP-1. Hans grupp har samlat in provmaterial under strikt standardiserade betingelser och testar nu betydelsen av TIMP-1 i stora prospektiva serier. Hög kvalitet i hela kedjan, från provinsamling till analys i stora välkontrollerade patientmaterial är en absolut förutsättning för att på ett korrekt sätt testa en ny faktors kliniska användbarhet.

Tumörsuppressorgen p53 spelar en central roll vid apoptos och är ofta muterad och därmed inaktiverad i cancer. David Lane, Storbritannien, en av förgrundsfigurerna när det gäller p53, redogjorde för sökandet efter substanser med förmåga att antingen reaktivera p53 eller åstadkomma apoptos trots inaktiverad p53. Man undersöker bland annat 130 000 substanser, hämtade från både växt- och djurriket.

Ett abstrakt, av totalt 651, hade en svensk som första namn på författarlistan. Stig Linder, Karolinska institutet, presenterade en metod för att identifiera droger som kan inducera apoptos oberoende av p53.



#### NYBILDNING AV BLODKÄRL

Förmågan till nybildning av blodkärl i en tumör är en annan mycket viktig egenskap att rikta sin cancerbehandling mot.

VEGF är en av de viktigaste faktorerna för angiogenes. I dag finns antikroppar mot VEGF (bevacuzimab), som används i klinisk rutin. Det finns andra angreppspunkter, som hämmare av VEGF-receptorns tyrosinkinasaktivitet, antikroppar riktade mot VEGF-receptorn och lösliga VEGF-receptorer, som fångar upp VEGF.

Inhibering av VEGF-signalerings påverkar nybildningen av kärl. Det finns också medel, som verkar mot redan etablerade kärl, så kallade vascular disrupting agents. Vid mötet presenterades några lovande resultat för en sådan ny medicin, combretastatin, i experimentella djurmodeller.

Det finns många nya angreppspunkter mot en tumörs metastaseringsförmåga, exempelvis antimetastaseringsgenen KISS1, som motverkar celledelning när

cancern spritt sig till den sekundära lokaliseringen (metastaslokalen; D. Welch, USA). En annan angreppspunkt är integrin  $\alpha v \beta 6$ , som är associerad med metastasering och ofta förekommer i högt uttryck i tumörens invasionskant (I. Hart, Storbritannien).

#### LÅNG LISTA AV SUBSTANSER

Listan kan göras mycket längre liksom listan över de nya mer eller mindre lovande substanser som testas.

Kommer framtiden att innebära att farmaka mot cancerstamcellen kommer att slå igenom? Kan behandling riktad mot cancercellens "odödlighet" bli ett viktigt genombrott (telomerashämmare)?

Kommer cancerläkare i framtiden att tala om aurorakinas-inhibitorer (riktade mot celledelning), medel mot tumörhypoxi, src-signalerings och autofagi (svar på näringsbrist) lika naturligt som man i dag talar om betydelsen av östrogenreceptorer och HER2-överuttryck vid bröstcancer?

Kommer så kallad "molecular imaging" att bli ett sätt för att studera behandlingseffekt? I vad mån kommer kartläggning av SNP (single nucleotide polymorphism), DNA-metylering och mikro-RNA att påverka vår kunskap om cancers utveckling och behandlingsskänslighet?

Det finns många frågor, men idéerna är också många för att besvara dem och hitta de viktigaste angreppspunkterna mot cancer. Utvecklingshastigheten är hög. Under den närmaste 5–10-årsperioden kan man därför förvänta sig nya viktiga genombrott.

Alla som är nyfikna på vad som finns bakom hörnet, kom därför till något av de kommande mötena i San Francisco 2007 och/eller Genève 2008.

#### Referens

1. Hanahan D, Weinberg RA. The Hallmarks of Cancer Cell 2000, 100, 57-70

#### Fotnot

Alla abstrakter finns att läsa i European Journal of Cancer, supplements, 4 (12), 2006

MÅRTEN FERNÖ, PROFESSOR I EXPERIMENTELL ONKOLOGI, UNIVERSITETSSJUKHUSET I LUND



Procren Depot  
Förfylld spruta 11,25 mg

PROCREN<sup>®</sup>  
DEPOT  
LEUPRORELIN

Enkel GnRH-administrering!



**Indikation:** Prostatacancer i avancerat stadium då orkidektomi ej anses indicerad.

**Dosering:** Den rekommenderade dosen för subcutan injektion är 11,25 mg en gång var tredje månad. Behandlingen bör ej avbrytas vid remission eller förbättring. **Förpackning:** Procren Depot 11,25 mg förfylld spruta består av en förfylld spruta med 23 G nål och två st spritsuddar. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot leuprorelin, liknande nonapeptider, eller något hjälpämne. För fullständig produktinformation, se [www.fass.se](http://www.fass.se)

Abbott Scandinavia AB, Box 509, 169 29 Solna,  
tel: 08-546 567 00, [www.abbott.se](http://www.abbott.se)

 **Abbott**  
A Promise for Life

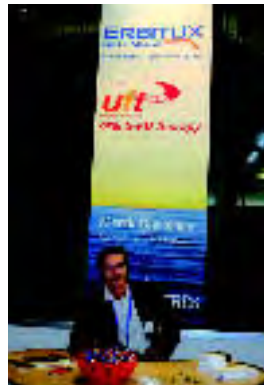


# ONKOLOG

*Unikt samarbete  
bäddade för  
höstmöte under  
Läkarstämman* **lyckat  
2006**



Tack vare ett lyckat samarbete mellan läkemedelsindustrin och Svensk Onkologisk Förening, SOF, blev årets återuppväckta höstmöte i SOF:s regi en välbesökt och positiv händelse. Det unika samarbetet innebar att höstmötet finansierades och planerades av SOF tillsammans med nio företag.



Detta unika initiativ gjorde det möjligt att bjuda in flera internationella "storheter" som extra krydda i det vetenskapliga programmet. Valda delar av de nyheter som presenterade refereras på följande sidor.

För att förmå så många som möjligt att komma jobbade många i SOF:s styrelse hårt för att övertyga verksamhetschefer runt om i landet om vikten av att låta kollegorna åka till Göteborg. De lyckades på det hela taget väl. Region Skåne hade tråkigt nog infört ett totalt reseförbud vilket fick till följd att få läkare därifrån hade möjlighet att komma.

Trots detta besökte, under de tre dagar höstmötet pågick, sammanlagt 200 onkologer någon av föreläsningarna samt den intilliggande utställningen för att ta del av det vetenskapliga programmet och träffa kollegor.

Till nästa år hoppas vi att fler ST-läkare kommer och att de tar tillfället i akt att presentera en poster eller hålla ett eget föredrag. Utbildningsvärdet under de tre dagarna var mycket högt och välanpassat för ST-läkare. Både från SOF och från industrins håll upplevdes mötet som mycket lyckat och förutsättningar för att höstmötet ska leva vidare bör därför vara goda. Mer information kring detta kommer att komma vid SOF:s vårmöte i Malmö den 21-23 mars.

De nio företag som bidrog till att göra SOF:s höstmöte möjligt var: AstraZeneca, Bayer, GlaxoSmith-Kline, Mayne Pharma, E. Merck, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis och Schering-Plough. Det vetenskapliga programmet hade utarbetats av SOF:s styrelse, framför allt Gunnar Wagenius, Elisabet Lidbrink och Jan-Erik Frödin.

# 2006 ÅRS NYHETER INOM ONKOLOGI

presenterade vid SOF:s årsmöte  
på Läkarsammfundningen

## NYHETER INOM

### GASTROINTESTINAL CANCER

**Ventrikelcancer.** En av huvudnyheterna var att värdet av perioperativ cytostatikabehandling vid ventrikelcancer under 2006 blivit bekräftat i en större studie. I Sverige har ventrikelcancer haft en sjunkande incidens under en lång rad år men i EU är ventrikelcancer fortfarande den fjärde vanligaste orsaken till cancerdöd. Behandlingsalternativen vid sjukdomen är begränsade och det finns alltså ett mycket stort behov av terapi som kan minska antalet patienter som utvecklar metastatisk sjukdom.

Vid ASCO 2005 presenterades MAGIC-studien som visade en förlängd överlevnad för patienter som fått behandling med perioperativ ECF vid ventrikelcancer. Vid ASCO 2006 presenterades data från FNLCC-94012-FFCD-9703<sup>1</sup> en studie där patienter randomiserats (n=224) till antingen kirurgi direkt eller till 2–3 cykler cisplatin+5FU, kirurgi och slutligen 2 cykler cisplatin+5FU. Resultaten visade att i armen med perioperativ cytostatikabehandling kunde fler patienter opereras radikalt (84 procent vs 73 procent) och färre patienter hade lymf-, eller fjärrmetastaser. Framför allt var den sjukdomsfria överlevnaden (DFS) efter 5 år signifikant högre än i armen utan perioperativ cytostatikabehandling (34 procent vs 17 procent).

Vid avancerad ventrikelcancer har under 2006 resultaten av REAL-2 studien<sup>2</sup> presenterats. I studien har man jämfört värdet av capecitabine med 5FU samt oxaliplatin med cisplatin som tillägg till epirubicin vid avancerad ventrikelcancer. Studien visar non-inferioritet för både oxaliplatin och capecitabine men även att signifikant bättre respons erhålls vid kombinationen epirubicin+oxaliplatin+capecitabine jämfört med epirubicin+cisplatin+5FU.

**Kolorektal cancer.** Onkologisk behandling av kolorektalcancer har haft en imponerande utveckling de senaste 15 åren med en förlängning av överlevnad vid metastatisk sjukdom från 5 till 25 månader. 2006 års nyheter inom behandling av kolorektalcancer var bland annat redovisningen av resultaten från TREE-1 och -2-studierna. I TREE-1-studien (n=147) jämfördes effekten av FOLFOX, b-FOL och CapOx som första linjens behandling vid metastaserande sjukdom och i TREE-2-studien (n=213) användes samma kombinationer men med tillägg av bevacizumab.

Överlevnad mellan TREE-1 och -2 skilde sig signifikant till förmån för tillägg med bevacizumab (18,2 vs 24,4 månader). Värdet av tilläggsbehandling med bevacizumab är med andra ord i samma storleksordning som vid behandling i kombination med IFL. Effekt och toxicitet var likvärdig mellan armarna med FOLFOX och CapOx medan b-FOL effektmässigt var ett något sämre alternativ. Överlevnaden i FOLFOX respektive CapOx i kombination med bevacizumab var 26 respektive 27 månader<sup>3</sup>.

Vidare har under 2006 presenterats data från en liknande studie – XELOX-1/NO16966 – där man jämförde XELOX och FOLFOX, samt undersökte om tillägg av bevacizumab till dessa kombina-



tioner har ett tilläggsvärde. XELOX och FOLFOX tycks effektmässigt likvärdiga och tilläggsbehandling med bevacizumab resulterar i en förlängd progressionsfri överlevnad på 1,4 månader från 8 till 9,4 månader<sup>4</sup>.

När det gäller EGFR-inriktad behandling vid kolorektal cancer har under 2006 presenterats data där man undersökt tilläggsvärdet av cetuximab till FOLFOX och FOLFIRI (n=238)<sup>5</sup>.

Man såg i denna studie ingen skillnad mellan FOLFOX och FOLFIRI men tillägg av cetuximab resulterade i högre respons rate (49 procent vs 33 procent). När det gäller progressionsfri överlevnad och duration av respons fanns inga signifikanta skillnader.

Under 2006 har man också presenterat resultat med en ny human antikropp mot EGF-receptorn: Panitumumab. Det gäller interimanalyser av två pågående fas II-studier med monoterapi med panitumumab vid metastaserande kolorektalcancer hos patienter som hade progredierat på 2–3 linjers cystostatika med 5FU, oxaliplatin och irinotecan. 8–18 procent av patienterna svarade med partiella responser, 20–30 procent med stabil sjukdom och tid till progress låg på 12–16 veckor.<sup>6,7</sup>

Slutligen presenterades också under 2006 preliminära resultat från en stor studie (n=1 350) som undersöker värdet av preoperativ (5Gy x 5) respektive postoperativ strålbehandling 1,8 Gy x 25 i

kombination med 5-FU behandling vid rektalcancer. De som randomiserades till postoperativ behandling hade först visats ha positiv cirkumferentiell resektionsmarginal vid operationen. Denna studie visar att preoperativ strålbehandling resulterar i signifikant färre lokal recidiv efter 3 år (5 procent vs 11 procent) och efter 5 år (5 procent vs 17 procent)<sup>8</sup>. Resultaten var oberoende av vilken nivå tumören var belägen.

**Viktigast.** Cecilia Lagerbäck från Södersjukhuset presenterade 2006 års nyheter inom GI. Hon sammanfattade med att årets viktigaste nyhet inom GI var att värdet av perioperativ cytostatika behandling vid ventrikelcancer bekräftats.

#### NYHETER INOM LUNGCANCER

Redovisningen av 2006 års huvudnyheter inom lungcancerbehandling hade fokus på ASCO 2006. Lungcancer är den vanligaste orsaken till cancerrelaterad död och i Sverige insjuknar cirka 3 000 människor per år och cirka 2 500 människor dör i Sverige varje år på grund av lungcancer. De senaste åren har intresset för denna cancersjukdom ökat lavinartat, främst i USA. Ett flertal studier har initierats, som bland annat har befast den vetenskapliga evidensen för adjuvantbehandling hos patienter med icke-småcellig lungcancer.

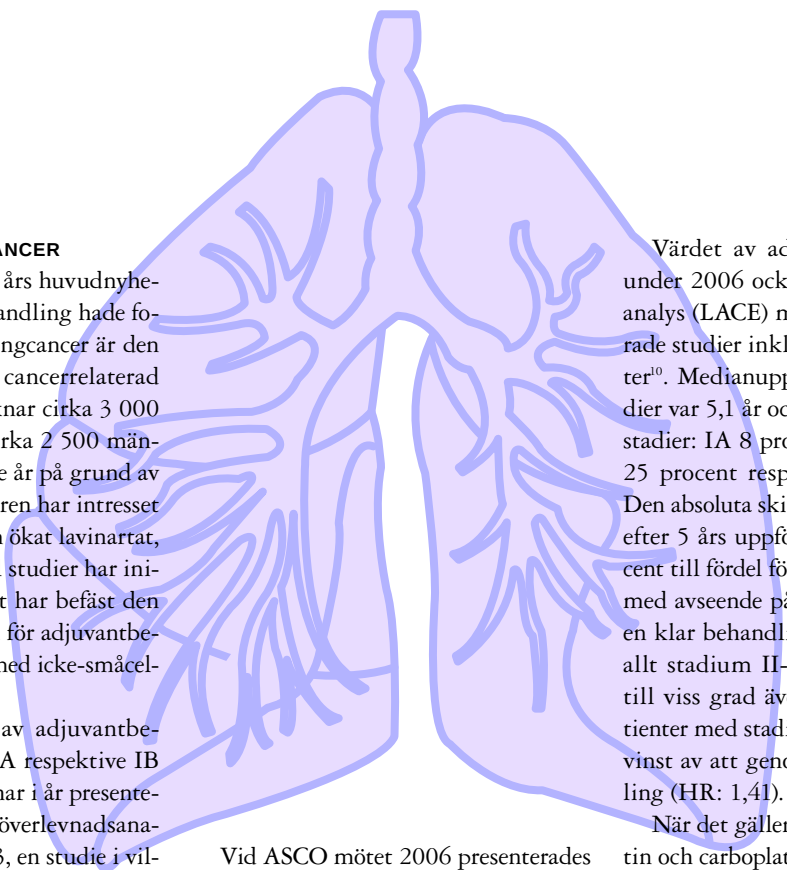
Däremot är värdet av adjuvantbehandling vid stadium IA respektive IB fortfarande oklart. Det har i år presenterats en uppdatering av överlevnadsanalyserna för CALGB 9633, en studie i vilken adjuvant cytostatikabehandling för patienter med stadium IB, NSCLC studerades.

Vid ASCO mötet 2004 presenterades 34 månaders medianuppföljningsdata som visade statistiskt signifikanta fördelar med adjuvant cytostatikabehandling i form av 4 cykler paklitaxel och carboplatin.

Vid ASCO mötet 2006 presenterades en uppdatering av studien (54 månaders median uppföljningstid) och signifikansen för sjukdomsspecifik överlevnad kvarstod. Data för generell överlevnad visade en numeriskt förlängd överlevnad för behandlingsarmen (96 månader) att jämföra med observationsarmens 78 månader. Skillnaden mellan dessa grupper var dock inte statistiskt signifikant.<sup>9</sup>

Värdet av adjuvantbehandling har under 2006 också värderats i en metaanalys (LACE) med totalt 5 randomiserade studier inkluderande 4 584 patienter<sup>10</sup>. Medianuppföljningen i dessa studier var 5,1 år och fördelningen på olika stadier: IA 8 procent, IB 30 procent, II 25 procent respektive III 27 procent. Den absoluta skillnaden mellan armarna efter 5 års uppföljning var cirka 5 procent till fördel för cytostatikabehandling med avseende på överlevnad. Det fanns en klar behandlingsvinst inom framför allt stadium II- och III-sjukdom men till viss grad även för stadium IB. Patienter med stadium IA hade inte någon vinst av att genomgå adjuvant behandling (HR: 1,41).

När det gäller tvistefrågan om cisplatin och carboplatin har en metaanalys av cisplatin jämfört med carboplatinbaserad kemoterapi som första linjens behandling vid icke-småcellig lungcancer presenterats<sup>11</sup>. I analysen ingick 9 studier med totalt 2 968 patienter. Analys av data visade en signifikant högre response rate för cisplatin än för carboplatin (30 procent vs 24 procent,  $p < 0,001$ ) men det fanns ingen signifikant skillnad



i generell överlevnad (9,1 månader vs 8,4 månader,  $p=0,10$ ).

Slutligen diskuterades nya substanser vars effekt är under utvärdering inom icke-småcellig lungcancer: tyrosinkinasinhibitorerna – ZD6474, Sunitinib och Sorafenib. Resultat från en studie där ZD6474 jämfördes med gefitinib som an-

dra respektive tredje linjens behandling visar att ZD6474 har signifikant längre progressionsfri överlevnad än gefitinib (11 veckor vs 8 veckor)<sup>12</sup>. Sunitinib ( $n=63$ ) och Sorafenib ( $n=52$ ) har studerats som andra och tredje linjens singelbehandling. Data visar progressionsfri överlevnad på 11,3 respektive 11,9 veckor<sup>13–14</sup>.

**Viktigast.** Michael Bergqvist från Akademiska sjukhuset i Uppsala presenterade 2006 års nyheter inom lungcancer. Han sammanfattade med att 2006 var året då vågskålen vägde över för cisplatin.

#### BEHANDLING AV NJURCANCER – AKTUELLA BEHANDLINGSSTRATEGIER OCH STUDIERESULTAT

Njurcancerbehandling genomgår mycket intressant utveckling med flera nya läkemedel som visat imponerande aktivitet. Tim Eisen från Universitet i Cambridge var inbjuden till läkarstämman för att ge en överblick över de nya behandlingsalternativen och aktuella studier inom njurcancerområdet.

Tim Eisen inledde med en överblick av immunoterapi samt de data som finns för behandling med interferon-alfa och IL-2. Föreläsningen fokuserades därefter på tre nya substanser som visat aktivitet i njurcancer i fas III-studier – sorafenib och sunitinib, två orala multi-targeted tyrosinkinashämmare samt temsirolimus, en specifik hämmare av mTOR kinaser.

Det har under 2006 presenterats uppföljningsdata på sorafenib jämfört med placebo vid metastaserande njurcancer. Progressionsfri överlevnad var i gruppen med sorafenib 24 veckor gentemot 12 veckor i placebogruppen ( $p<0,000001$ ). Sorafenibbehandling var även förenat med signifikant längre överlevnad jämfört placebo när placebogruppen sattes över på aktiv behandling (14,7 månader för placebo men inte uppnådd medianöverlevnad för sorafenibgruppen,  $p=0,018$ )<sup>15</sup>. Sex månader efter "crossover" var medianöverlevnaden i placebogruppen 15,9 månader och medianöverlevnaden i sorafenibarmen 19,3 månader ( $p=0,014$ ). Bild 1.

Under 2006 har man också presenterat resultaten av en studie som jämförde behandling med sunitinib och interferon-alfa vid generaliserad njurcancer. Primär endpoint i denna studie var pro-

gressionsfri överlevnad. I armen med sunitinib var progressionsfri överlevnad 11 månader och i interferon armen 5 månader ( $p < 0,000001$ ). Respons rate var 37 procent vs 9 procent ( $p < 0,000001$ ) men i båda armarna hade även en stor andel av patienterna stabil sjukdom (47 procent vs 57 procent). Medianöverlevnad hade vid analysen ännu inte uppnåtts i någon av armarna. Färre patienter avslutade sin behandling på grund av biverkningar i sunitinibarmen än i interferonarmen (8 procent vs 13 procent)<sup>16</sup>. Bild 2.

Den tredje och sista studien som under 2006 demonstrerat effekt av ett nytt läkemedel är en trearmad fas III-studie som jämförde temsirolimus, temsirolimus+interferon-alfa samt interferon-alfa<sup>17</sup>. Primär endpoint i denna studie var överlevnad. Monoterapi med

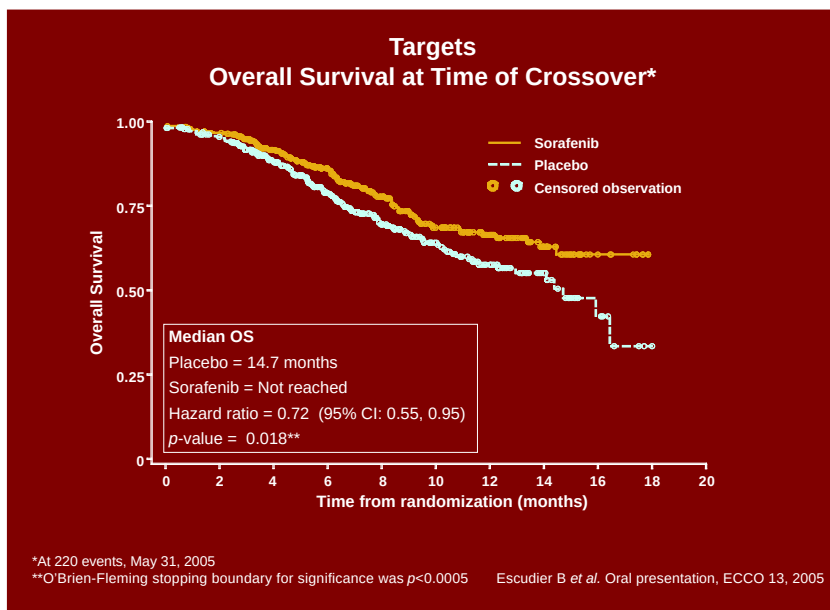


Bild 1

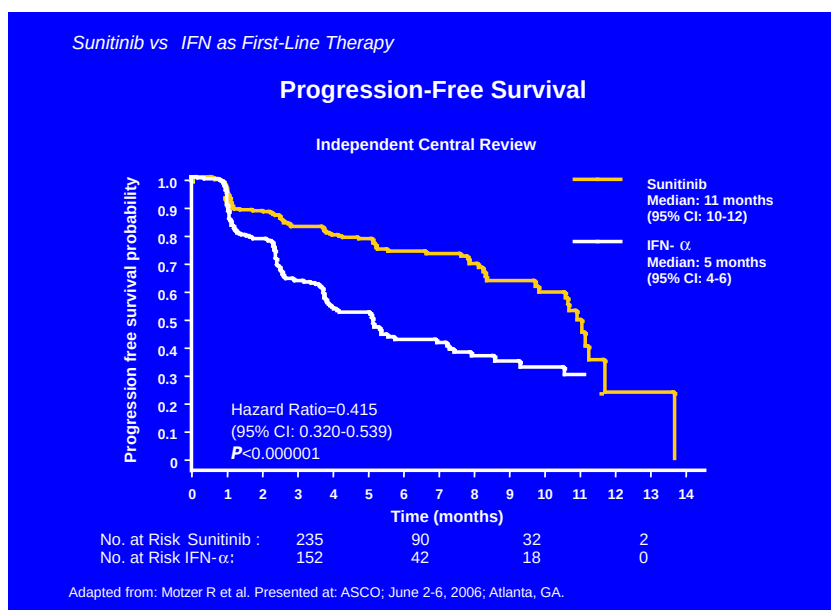


Bild 2.

temsirolimus utföll bäst med en ökad medianöverlevnad på 49 procent jämfört med interferonarmen som utföll sämst (10,9 månader vs 7,3 månader,  $p=0,007$ ). Kombinationsarmen hade en median överlevnad på 8,4 månader. Progressionsfri överlevnad var också signifikant längre i armarna med temsirolimus – 3,7 månader jämfört med 1,9 månader i interferonarmen. Med avseende på biverkningar tolererades temsirolimus bättre än interferon och de vanligaste biverkningarna var asteni, illamående, anemi, dyspné och hudutslag.

Tim Eisen sammanfattade med att det finns tre nya behandlingar med starka fas III-data som inte minst visar imponerande effekt på progressionsfri överlevnad. De nya behandlingsalternativen skiljer sig från konventionell cytostatikabehandling på flera sätt. Vid utvärdering av respons röntgenologiskt ses relativt få kompletta eller partiella responser enligt RECIST kriterier. En stor andel av patienterna svarar i stället med på röntgen stabil sjukdom. Det finns med andra ord ett behov av förbättrade utvärderingsmetoder för att tidigt se vilka patienter som svarar och inte svarar på behandling.

Det pågår och planeras en rad studier för att kartlägga hur man ska kunna optimera effekterna av de nya läkemedlen vid njurcancer. Sorafenib har uppvisat en avtagande problematik med biverkning-

ar över tid och det finns data som tyder på att högre dosering ger bättre effekt.

Studier pågår därför med doseskalering med sorafenib. Kombinationer av de nya substanserna med andra läkemedel som visat effekt vid njurcancer som till exempel interferon och bevacizumab pågår även och i data från små studier tycks det finnas additiva/synergieffekter.

Tyvärr tycks dock även toxiciteten öka. Värdet av sekventiell behandling med de nya läkemedlen måste också kartläggas – en liten studie presenterades vid ASCO 2006 som tyder på att de som fått sorafenib svarar på sunitinib och tvärtom<sup>18</sup>.

Slutligen ska värdet av de nya behandlingsalternativen i adjuvant situationen utvärderas. I ECOG 2805 (AS-SURE) jämförs sunitinib, sorafenib och placebo som adjuvant behandling. Primär endpoint i studien är progressionsfri överlevnad. Ytterligare adjuvantstudier är planerade för att utreda värdet av olika dosering och terapilängd i adjuvant situationen. De kommande åren ser sålunda ut att bli enormt intressanta inom njurcancerområdet.

## Referenser

1. Ychou et al. Journal of Clinical Oncology, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 4026
2. Cunningham et al. Journal of Clinical Oncology, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: LBA4017
3. Hochster et al. Journal of Clinical Oncology, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 3510
4. Cassidy et al. Ann. of Oncol. 2006 17: LBA4 (Abstr.)
5. Venook et al. Journal of Clinical Oncology, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 3509
6. Hecht et al. Journal of Clinical Oncology, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 3547.
7. Berlin et al. Journal of Clinical Oncology, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 3548.
8. Sebag-Montefiore et al. Journal of Clinical Oncology, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 3511
9. Strauss et al. Journal of Clinical Oncology, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 7007
10. JP Pignon et al., Journal of Clinical Oncology, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 7008
11. A. Ardizzone et al, Journal of Clinical Oncology, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 7011
12. Natale et al. Journal of Clinical Oncology, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 7000
13. Socinski et al. Journal of Clinical Oncology, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 7001
14. Gatzemeier et al. Journal of Clinical Oncology, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 7002)



15. Escudier B et al. Oral presentation, ECCO 13, 2005

16. Motzer et al. Journal of Clinical Oncology, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: LBA3

17. Hudes et al. Journal of Clinical Oncology, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: LBA4

18. Tamaskar et al. Journal of Clinical Oncology, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 4597

CHRISTER SVEDMAN, MD PHD, MEDICINSK RÅDGIVARE INOM ONKOLOGI, GLAXOSMITHKLINE



## NYHETER INOM BRÖSTCANCER

Som huvudnyhet inom bröstcancerbehandling under 2006 togs ett nytt läkemedel upp som visat effekt vid trastuzumabresistent metastaserande bröstcancer: lapatinib.

Överuttryck av HER2, men även EGF-receptorn, är prognostiskt ogynnsamma faktorer vid bröstcancer. HER2 överuttryck är även förenat med ökad risk för CNS-metastasering vid spridd sjukdom vilket är ett betydande kliniskt problem.

Betydelsen av HER2 riktad behandling har de senaste åren illustrerats av trastuzumabs imponerande effekt vid både metastaserande sjukdom men inte minst som adjuvantbehandling. Resistens mot trastuzumab är emellertid ett stort kliniskt problem och resistensmekanismerna är ännu inte fullt klarlagda.

I nuläget har det inte funnits mycket att erbjuda patienter med tillväxande metastaser som inte längre svarar på trastuzumab i kombination med kemo-terapi.

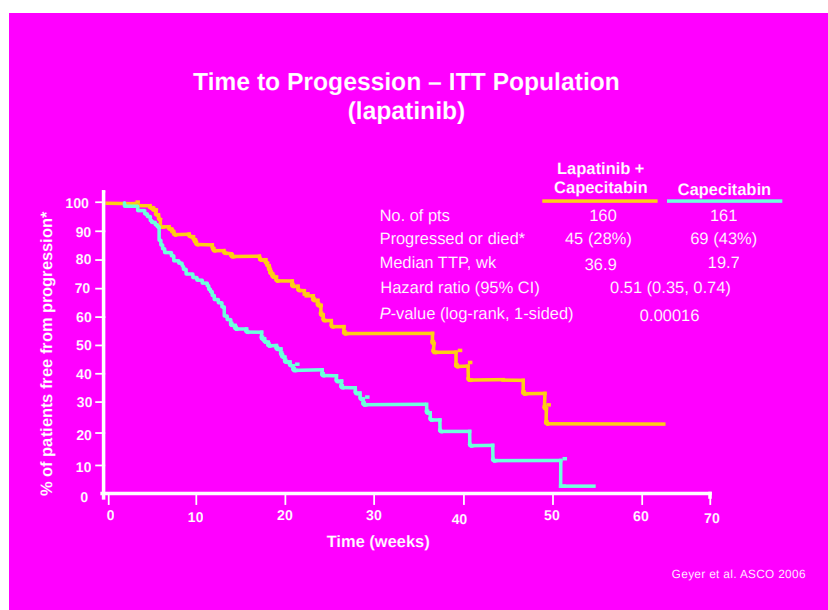
Lapatinib är en peroral tyrosinkinashämmare som binder till den intracellulära delen av erbB-1 (EGFr) och erbB-2 (HER2) och blockerar signalen in i cellen. I prekliniska studier har man visat att lapatinib kan hämma tillväxten i bröstcancercellinjer som är trastuzumabresistenta.

Inaktivering av EGF-receptorn har också visat sig potentiera effekten av capecitabin. Vid ASCO 2006 presenterades en studie där man jämförde kombinationsbehandling med lapatinib/capecitabine i förhållande till endast capecitabine hos kvinnor med metastaserande

eller lokalt avancerad trastuzumabresistent bröstcancer. Bild 1

Den aktuella studien var planerad att omfatta 528 kvinnor men studien avbröts av den oberoende datakommittén vid en interimanalys när 321 var kvinnor uppföljda. 160 hade erhållit lapatinib och capecitabin och 161 capecitabin. Resultaten skilde sig signifikant till fördel för kombinationsarmen. Tid till progress (primary endpoint) visade en fyramånaders förlängd tid till sjukdomsprogress med lapatinib (HR 0,51 p=0,00016) från 19,1 veckor till 36,7 veckor. Biverkningarna var måttliga och det fanns inte några uttalade skillnader i biverkningar mellan de två armarna.

Man har visat att lapatinib passerar blod-hjärnbarriären och i den aktuella studien fanns en trend som antydde att



färre patienter i kombinationsarmen utvecklade CNS-metastaser vilket är av potentiellt stort kliniskt värde då hjärnmetastaser utgör ett stort problem vid HER2-positiv sjukdom.

Vid ASCO presenterades även en fas II-studie som visade att lapatinib hade effekt hos tungt behandlade bröstcancerpatienter med HER2-positiv tumör och hjärnmetastaser.

Lapatinib har även visat effekt vid HER2-positiv inflammatorisk bröstcancer som monoterapi. I en studie på 26 patienter svarade cirka 50 procent av patienterna på behandlingen vid denna ag-

gressiva och ofta terapieresistenta form av bröstcancer.

När det gäller biverkningar tycks patienter tolerera lapatinib relativt väl – vid monoterapi har de huvudsakliga biverkningarna varit grad I-II diarré, illamående och hudutslag. Hjärttoxicitet har varit en problematik vid HER2-riktad terapi och under 2006 man också redovisat data angående hjärttoxicitet vid lapatinibbehandling. Drygt 3 000 patienter har undersökts med avseende på hjärtfunktion vid lapatinibbehandling. Hos 1,3 procent av patienterna kan man påvisa en påverkan på LVEF, men

endast 0,1 procent utvecklar en symptomatisk hjärtpåverkan.

**Viktiga.** 2006 års nyheter presenterades av Ulrik Narbe, onkologiska kliniken, Universitetssjukhuset MAS. Han sammanfattade med att lapatinib har visat klinisk effekt vid trastuzumabresistent bröstcancer och att data är intressanta och lovande med tanke på CNS-metastaser. Framtida studier kommer att visa värdet av läkemedlet som adjuvant behandling samt om det finns ett tilläggsvärde av att kombinera trastuzumab och lapatinib.

ELISABET LIDBRINK, ÖVERLÄKARE RADIUMHEMMET, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET



**ERBITUX®**  
**CETUXIMAB**

Blocks EGFR – opens new options

Locally advanced head and neck cancer<sup>1</sup>

ERBITUX plus radiotherapy  
significantly prolongs survival<sup>3</sup>

- ERBITUX plus radiotherapy demonstrates a significant increase in<sup>3,4</sup> median overall survival of nearly 20 months (49.0 vs 29.3 months)
- ERBITUX does not significantly increase radiotherapy-related side effects<sup>4</sup>
- ERBITUX – a highly specific IgG1 monoclonal antibody that blocks the Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)

Now  
approved  
for head  
and neck  
cancer<sup>2</sup>

Merck Oncology | Targeting Cancer for Better Lives

Erbitux® • E. Merck AB • Infusionsvätska, lösning 2 mg/ml FRx • Antineoplastiskt medel, monoklonala antikroppar L01XC06

**Deklaration.** 1 ml infusionsvätska innehåller: Cetuximab 2 mg, natriumdivätefosfat, dinatriumfosfat, natriumklorid, vatten för injektionsvätskor. **Indikationer.** Erbitux i kombination med irinotekan, är indicerat för behandling av patienter med epidermal tillväxtfaktorreceptor (EGFR)-positiv metastaserande kolorektalcancer efter terapivikt med cytotoxisk behandling innehållande irinotekan. Erbitux i kombination med radioterapi, är indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad huvud-halscancer (skivepitel). **Varningar och försiktighet.** Endast patienter utan signifikant njur- och leverfunktionsnedsättning har studerats hittills (serumkreatinin ≤ 1,5 gånger, transaminaser ≤ 5 gånger och bilirubin ≤ 1,5 gånger den övre gränsen för normalvärdena). Cetuximab har inte studerats hos patienter med en eller flera av följande laboratorieparametrar: hemoglobin < 90 g/l, leukocyter < 3x10<sup>9</sup>/l, absolut neutrofilantal < 1,5x10<sup>9</sup>/l, trombocyter < 100x10<sup>9</sup>/l. Säkerhet och effekt av cetuximab har inte fastställts hos barn. Erfarenhet av cetuximab i kombination med radioterapi vid kolorektalcancer är begränsad. E. Merck AB, Box 24084, 104 50 Stockholm, Sverige, Telefon 08-545 669 70, [www.merck.de](http://www.merck.de), [www.erbitux.com](http://www.erbitux.com), [www.tarmcancer.nu](http://www.tarmcancer.nu)

<sup>1</sup> squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN)

<sup>2</sup> in combination with radiotherapy for locally advanced SCCHN

<sup>3</sup> vs radiotherapy alone

<sup>4</sup> Bonner et al. Radiotherapy plus Cetuximab for Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. N Engl J Med 2006; 354(6):567-78

För övrig information se [www.fass.se](http://www.fass.se)

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



# EGFR-HÄMMARE –

**Cetuximab** ger en meningsfull överlevnads-vinst hos patienter med metastaserande, irinotekan-refraktär kolorektal cancer. Men hur stor är vinsten med att lägga till Cetuximab i första linjens behandling med tanke på till exempel möjligheten till leverresektion och överlevnad?

Ska Cetuximab doseras baserat på utvecklingen av hudreaktion och kan behandlingen ges varannan vecka? Alla dessa frågor studeras i kliniska prövningar och sammanfattningsvis finns lovande resultat som indikerar både effekt i tidigare sjukdomsstadier, ökad möjlighet till resektabilitet och stöd för individualiserad och förenklad dosering.

**Panitumumab** är en fullt humaniserad antikropp som har godkänts i monoterapi för behandling av irinotekan- och oxaliplatinresistent metastaserande kolorektalcancer i USA. Den låga responsen kommer dock sannolikt inte att tillåta registrering i Europa med nuvarande data, men fler studier pågår.

**Gefitinib** har som bekant haft problem med effektdata, men erfarenheten är intressant. Varför ger behandlingen inte mervärde i tillägg till kemoterapi och hur ska vi bäst utnyttja den potential för respons som påvisats i tumörer vid icke-småcellig lungcancer med mutationer i tyrosinkinasdomänen?

Vad är det som gör att den centrala EGFR-signal-kedjan aktiveras på så olika sätt i olika tumörformer?

Drygt 40 år efter upptäckten av EGFR finns i dag flera EGFR-hämmare – både antikroppar och tyrosinkinas-inhibitorer – i kliniskt bruk. Nya behandlingsprinciper kan nu användas vid flera cancerformer. Vi står inför en rad spännande utmaningar kring hur EGFR-hämning ska användas på bästa sätt: tidigt eller sent i sjukdomen, ensamt eller i kombination med kemoterapi eller annan målstyrd behandling, med bestämning av målmolekylens aktivitet eller inte. **Mef Nilbert** refererar från SOF:s höstmöte.





# bakslag och framgångar



**Erlotinib** är ytterligare en tyrosinkinashämmare med tilläggsvärde för överlevnaden vid tidigare behandlad lungcancer. Data visar på nytt att vissa undergrupper – kön, exponering och molkylära avvikelser – kan ha mer eller mindre nytta av behandlingen.

Prediktionskit för klinisk effekt av EGFR-hämning står högt på önskelistan, men lyser ännu med sin frånvaro. Immunhistokemisk färgning fungerar inte. Amplifiering av EGFR kanske fungerar i kolorektal cancer, men det baseras ännu på få och små tumörserier. Mutationer i andra tumörassocierade gener tycks inte fungera. Betydelsen av EGFR-mutationer tycks skilja sig mellan olika tumörtyper, men med den tydligaste betydelsen i icke-småcellig lungcancer.

Nuvarande dokumentation för EGFR-hämning är spännande och flera behandlingar ger våra patienter meningsfulla vinster. Nu gäller det att på snabbaste och smartaste sätt vinna ännu mer genom att satsa på rätt häst i rätt lopp.

MEF NILBERT, PROFESSOR, ONKOLOGISKA KLINIKEN,  
UNIVERSITETSSJUKHUSET I LUND



••• skelettmetastaser

*Kotmetastaspatienter*

# PVP ETT ALTERNATIV VID RYGGSMÄRTA



Perkutan vertebroplastik, PVP, är ett alternativt ingrepp eller ett komplement i behandlingen av ryggsmärta hos patienter med kotmetastaser och multipelt myelom. Det kan ge en snabb effekt på patienternas livskvalitet, efter ett relativt enkelt tekniskt ingrepp, skriver överläkare **Miriam Rodriguez-Catarino** vid Interventionell neuroradiologi på Sahlgrenska universitetssjukhuset.

**K**otmetastaser drabbar cirka 3 000 patient varje år i vårt land. Svår ryggsmärta, immobilisering och sidoeffekter av medicinering med tunga smärtlindrande preparat påverkar patientens livskvalitet. Trots adekvat konventionell behandling (medicinsk, kirurgisk och strålbehandling) uppnår man inte alltid en tillfredställande smärtlindring.

Utvecklingen av perkutan vertebroplastik (PVP) bidrog med ett nytt redskap som kan användas som ett alternativ eller komplement till konventionell behandling av ryggsmärta hos patienter med osteolytiska kotmetastaser och multipelt myelom (MM).

PVP är ett mindre radiologiskt ingrepp som innebär perkutan injektion av bencement (vanligast polymetylmetakrylat, PMMA) i en kota under genomlysning. Behandlingen ger snabb och bestående smärtlindring i upp till 85 procent av fallen, förstärker och ger stabilitet i kotan och har cirka fem procent komplikationsrisk.

Mekanismen bakom den snabba smärtlindring som uppnås efter PVP är okänd, men teorin att det kan vara effekten av en mekanisk stabilisering av kotan förefaller mest sannolik.

#### PVP EN SPRIDD BEHANDLING

Metoden utvecklades av professor Hervé Deramond i Frankrike 1984. Den första PVPn utfördes på en patient med aggressiv hemangiom (kärlmissbildning) på kota C2 i syfte att förstärka den försvagade kotan. Patienten upplevde en snabb smärtlindring efter ingreppet.

Flera patienter behandlades med samma kliniska resultat<sup>1</sup>.

Jean Duquesnel ökade indikationer för PVP och inkluderade patienter med ryggsmärtor orsakade av osteoporotiska kotkompressioner och tillväxt av metastaser och MM i kotan<sup>2</sup>. PVP spred sig till andra europeiska länder och till USA, och i september år 2000 gjordes den första PVP-behandlingen i Sverige vid enheten för interventionell neuroradiologi på Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg.

Metoden har blivit ett rutiningrepp på olika center runt om i världen och flera tusen patienter har blivit PVP-behandlade. Samtidigt har rapporteringen av komplikationer ökat påtaglig under de senaste åren<sup>3</sup>. Trots en omfattande rapportering av resultat i den internationella litteraturen finns det fortfarande ingen prospektiv, kontrollerad och randomiserad studie publicerad.

Kotmetastaser och MM är de vanligaste osteolytiska förändringar i kotpelaren. De orsakar ofta intensiv ryggsmärta och rörelseinskränkning. Överlevnadstiden efter att diagnosen metastas ställts varierar med vilken typ av primär tumör det är. För patienter med bröst- och prostatacancer är det cirka 80 procent chans att överleva ett år och drygt 20 procent chans för patienter med lungcancer.

Behandlingen av kotmetastaser är nästan alltid en palliativ åtgärd, överlevnadstiden tillsammans med patientens allmäntillstånd och ålder är viktiga faktorer när olika behandlingsalternativ skall övervägas. De konventionella tera-

peutiska åtgärder som fanns före utvecklingen av PVP var smärtlindrande mediciner, strålbehandling och kirurgi.

Den intensiva ryggsmärtan kräver ofta höga doser av morfinpreparat. Det ger ofta besvärliga biverkningar som trötthet, aptitlöshet och depression. Strålbehandling är i de flesta fall effektiv mot smärtan men den smärtlindrande effekten kan ibland dröja upp till 2–3 veckor. Dessutom har den en begränsad möjlighet att förstärka kotan och risken för kotkollaps vid omfattande osteolytiska förändringar finns kvar efter strålning.

Möjligheten att genomföra kirurgiska ingrepp är många gånger begränsade eftersom en kirurgisk behandling ofta innebär ett stort ingrepp med risk för komplikationer och lång konvalescens.

I två intressanta artiklar, publicerade i *Onkologi* i Sverige<sup>4,5</sup>, har docent Pelle Gustavsson och avdelningsläkare Johan Nilsson presenterat relevanta fakta om skelettmetastaser i allmänhet och kotmetastaser i synnerhet med fokus på den ortopediska behandlingen.

Jag vill i denna artikel inrikta mig på PVP som alternativ och som komplement till de konventionella behandlingarna och ge en bild av vår PVP-verksamhet på Sahlgrenska.

#### INDIKATIONER FÖR BEHANDLING

De kliniska och radiologiska utredningarna är avgörande för valet av patienten. Patienten är en lämplig kandidat för PVP-behandling när symtomen och det radiologiska fyndet överensstämmer. Beslutet om behandlingen och lämplig tid-



punkt tas alltid i en multidisciplinär grupp. De flesta fall av utebliven smärtlindring visar sig bero på felbedömningar.

För att kunna förbättra våra möjligheter att erbjuda patienter bästa behandlingsalternativ har vi sedan flera år ett nära samarbete med kollegor från onkologiska kliniken, sektionen för hematologi vid medicinska kliniken och ryggteamet vid ortopediska kliniken på Sahlgrenska.

Det primära syftet med PVP-behandlingen har varit att lindra den ryggsmärta som orsakas av en kotkompression (vid primär eller sekundär osteoporos), eller av försvagning av skelettstrukturen i kotan hos patienter med osteolytiska metastaser, MM eller aggressivt hemangiom.

Utvecklingen av metoden har visat att det finns undantag från denna regel. PVP kan, i selekterade fall, vara ett komplement eller ett alternativ till konventionell kirurgisk eller strålbehandling.

Indikationer för PVP-behandling hos patienter med osteolytiska kotmetastaser och MM är:

- *Vid svår ryggsmärta* på grund av en kotkompression som orsakats av primär eller sekundär osteoporos, som inte svarar på konventionell medicinsk behandling eller som blir invalidiserande med ökad risk för utveckling av andra komplikationer (immobilisering, djupvenstrombos, lunginflammation, lungemboli).
- *Vid en instabil kotkompression* orsakad av primär eller sekundär osteoporos.
- *Vid svår ryggsmärta och/eller instabilitet* orsakad av osteolytiska metastaser och MM som försvagar kotan och medför risk för kotkollaps och eventuella neurologiska skador.
- *Vid behov av främre stabilisering*, före eller efter ett kirurgiskt ingrepp med dekompensation och bakre stabilisering.
- *Vid tillväxt av metastas i kotan*, som svarar bra på smärtlindrande mediciner men med risk för kollaps, före eller efter strålbehandling.

- *Vid återfall av metastas* i ett tidigare strålbehandlat område eller hos patienter med en icke strålkänslig tumör, i smärtlindrande och/eller stabiliserande syfte.

## ••• KONTRAINDIKATIONER

Utveckling av metoden, liksom den samlade erfarenheten under de senaste åren, ledde till en revidering av några av indikations- och kontraindikationskriterierna för PVP-behandling. Under de första åren betraktades en destruktionsavkotans bakre omfång som en absolut kontraindikation för behandling. Detta eftersom en sådan lesion innebär en allvarlig risk för cementläckage till spinalkanalen.

I dag betraktas en omfattande destruktionsavkotan som engagerar bakre väggen eller pediklarna inte längre som en kontraindikation, utan ett inslag att ta med i planeringen och riskbedömningen av ingreppet (bild 1a-b).

## ••• SOLITÄR KOTMETASTAS HOS EN

### ••• ÄLDRE KVINNA.

Bild 1a-1b. 78 år. Pigg och aktiv dam som bor ensam hemma med sex månaders progressiv ryggsmärta. Försämrats och läggs in akut med invalidiserande smärta och inskränkt rörlighet. Den radiologiska utredningen visar en patologisk fraktur på Th12. Beslutas om PVP före strålbehandling. Utredningen visar metastas från ett adenocarcinom. Patienten blev smärtfri efter PVP och återfick sin rörelseförmåga. Uppföljning 3år. Avled i en hjärtinfarkt.



Bild 1a. CT visar stora osteolytiska förändringar med destruktionsavkotans bakre omfång mot spinalkanalen.

Kontraindikationer för PVP-behandling är:

- Koagulationsrubbningar.
- Behandling med antikoagulantia.
- Pågående infektion.

Många cancerpatienter får koagulationsrubbningar under cytostatiskabehandling. Om det blir aktuellt med PVP-behandling i dessa fall finns det möjlighet att planera ingreppet under återhämtningsperioden mellan kurerna. I andra fall kan det vara aktuellt med Octostim-test för att undersöka om det kan vara möjligt att behandla patienter som har en förlängd blödningstid. Om testet visar att blödningstiden förkortas eller normaliseras får patienten genomgå PVP-behandlingen inom en halvtimme efter injektionen av den beräknade Octostimdosen.

Patienter som behandlas med Waran skall om möjligt sättas på lågmolekylärt heparin en vecka innan, och de som medicineras med Trombyl ska avbryta det minst tio dagar före PVP-behandling.

Om det finns kontraindikationer för att söva patienten eller om hon eller han av andra skäl bedöms som inte lämplig för att genomgå ryggkirurgi, skall PVP-behandling inte heller genomföras. Detta på grund av att det med PVP finns risk för komplikationer som kan kräva en kirurgisk åtgärd.

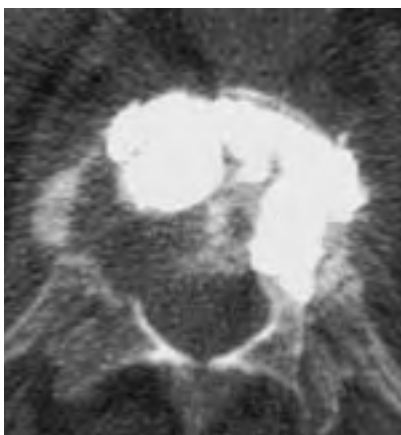


Bild 1b. CT efter PVP visar utbredning av cement i kotan utan läckage till spinalkanalen.

### RIKEN FÖR KOMPLIKATIONER

Risken för komplikationer vid PVP-behandling av patienter med kotmetaser och MM är enligt de senaste rapporterna cirka fem procent<sup>3</sup>. Under de senaste åren har antalet allvarliga komplikationer ökat men orsaken är inte klarlagd.

Det kan finnas olika bidragande faktorer till det: En snabb spridning av metoden bland specialister med sämre radiologiska kunskaper som använder sig av dålig röntgenutrustning, utveckling av metoden som lett till att man behandlar fall med större risk för komplikationer och inte minst de "profylaktiska behandlingar" av framför allt MM-patienter där ett stort antal kotor injiceras i en och samma behandling.

Risken för komplikationer kan delas i kliniska (beror på patientens allmäntillstånd) och tekniska (i anslutning till punktionen, injektion av cementet med mera).

Patienter med dåligt allmäntillstånd, försämrat immunförsvar, psykisk stress och äldre patienter löper större risk för att utveckla hjärtsvikt, lunginflammation, infektioner, djupvenstrombos och lungemboli.

Under ingreppet finns det risker som är förenade med själva punktionen: Kärlskada som kan orsaka blödningar (mjukdelarna, retroperitoneum), skada av nervstrukturer (nervrötter eller ryggmärg), skelettskada (fraktur av revben eller pediklarna), pneumothorax.

De allra flesta komplikationer sker i samband med injektion av cementet. Cementläckage till mjukdelarna, omgivande disk och kring kotan ger inga symptom. Däremot kan cementläckage i rotkanalen eller spinalkanalen liksom cementembolier i vensystemet orsaka mycket allvarliga komplikationer (lungembolier) och till och med dödsfall.

Risken för cementläckage ökar vid osteolytiska förändringar och risken att inte upptäcka ett tidigt cementläckage ökar när man använder röntgenutrustning med genomlysning av dålig kvalitet.

På Sahlgrenska görs PVP-behandlingar vid enheten för interventionell neuroradiologi och genomlysning av hög kvalitet används. Vi har behandlat mer än 50 patienter med metastaser och MM under de senaste fem åren och har haft tre kliniska komplikationer:

- En patient med punktionsblödning i halsen som resorberades inom en vecka och som inte krävde ytterligare åtgärder.

- Två patienter med stor tumörbörda (metastastillväxt i spinalkanalen) hade radikulär smärta före behandlingen som försämrades efter PVP-behandling. Datortomografi (CT) påvisade dock inte cementläckage som kunde påverka nervrötterna.

Den ena patienten genomgick kirurgisk dekompression ett par dagar efter PVP-behandlingen. Den andra patienten förbättrades efter kortisonbehandling och blev smärtfri under två månader. Progress av tumörväxt och kompression av kotan gav nya symptom. Patienten genomgick kirurgisk dekompression och post-operativt utfördes en ny PVP-behandling för främre stabilisering av kotan.

- Flera patienter har haft försämring av smärtan efter behandling. Detta är inte ovanligt och bruka försvinna inom de första dygnet. Orsaken är inte klarlagd men det anses kunna vara en inflammatorisk reaktion med ökat tryck i kotan.

### RADIOLOGISK UTREDNING

De två viktiga undersökningar som måste göras inför en PVP-behandling är en magnetisk resonanstomografi (MRT) av hela ryggen och en CT med rekonstruerade bilder i tre plan av den eller de kotor som skall behandlas. Dessa undersökningar skall vara aktuella. Vi utför alltid en CT-undersökning dagen före eller samma dag som patienten skall behandlas.

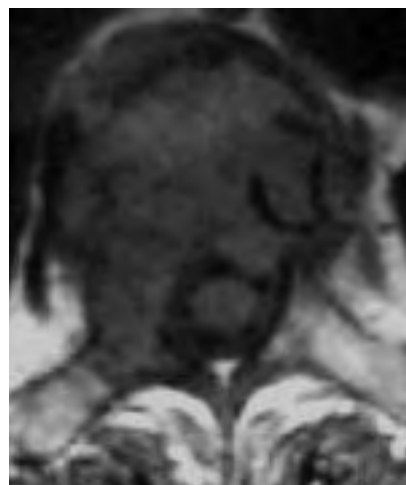
MRT-undersökningen ger oss information om metastasspridning i kotpelaren, omfattning av tumörbörda (utbredning till spinalkanalen, påverkan av nervrötterna) på den eller de aktuella nivåerna (bild 2a-b).

### RADIOLOGISK UTREDNING INFÖR PVP

Bild 2a, 2b, 3a och 3b. 68 år gammal kvinna med debut av intensiv smärta i höger flank och ryggen fem månader efter kirurgi på grund av renalt adenocarcinom. Parestesier och svaghet i höger ben. MRT utfördes för bedömning av tumörutbredning och CT inför eventuell PVP behandling. Patienten behandlades med PVP, fick snabb smärtlindring och god stabilitet i ryggen. Skrevs ut en vecka efter behandlingen. Trots progress av sjukdomen med nya metastaser påvisade en MRT-undersökning av ryggen tio mån efter PVP inga förändringar på den behandlade kotan.



Bild 2a och 2b. MRT (sagittal- och axialprojektioner). Solitär metastas på Th10. Metastastillväxt i främre omfattningen av spinalkanalen som når fram till ryggmärgen och engagerar den högra pedikeln.



Det är inte ovanligt med sekundär osteoporos hos patienter med kotmetastaser. Även patienter med känd primärtumör och spridda skelettförändringar kan ha en osteoporotisk kompression. Är den radiologiska bilden inte säker kan man planera för en biopsi i anslutning till behandlingen.

Datortomografiundersökning ger oss en tydlig bild av skelettet och den används för planering av ingreppet. Man ser omfattning av skelettdestruktionen och bedömer risken för cementläckage (bild 3a-b).

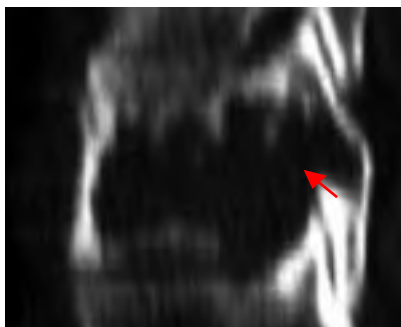
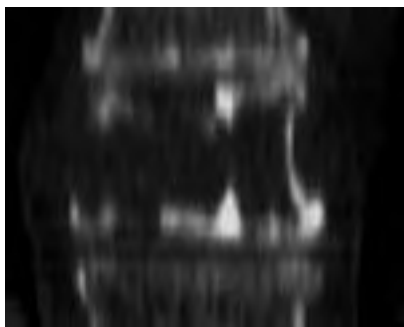


Bild 3a och 3b. CT (frontal och sagittal rekonstruktion) över Th10. Omfattande osteolytiska förändringar som engagerar kotkroppen och destruerar den högra pedikeln.

#### FÖRBEREDELSENA INFÖR PVP

**Information till patienten** Enlig våra rutiner och efter att den multidisciplinära gruppen har bedömt patienten som kandidat för PVP-behandling blir denne informerad om själva ingreppet. Om patienten accepterar behandlingen, kompletteras den radiologiska utredningen och därefter tas det definitiva beslutet.

Patienten informeras då om eventuella risker och förväntat resultat. Patienten bedöms också och informeras av en narkosläkare. Behandling kan oftast genomföras i lokalbedövning under sedering och med narkosövervakning.

Patienter med metastaser i halskotor behandlas alltid i narkos. Vi föredrar narkos också hos yngre patienter som kan ha osteolytiska förändringar i ett för övrigt ordinarie mineraliserat skelett. Hos dessa individer kan punktionen vara teknisk svår och smärtsamt.

**Pre-operativa rutiner** För PVP-behandling följs samma typ av sterilitetsrutiner som till andra kirurgiska ingrepp i ryggen. Före ingreppet ges profylaktisk antibiotika (1,5 gram cefalosporine).

**Ingreppet** Operatören identifierar den eller de kotor som ska behandlas med hjälp av genomlysning. Lokal bedövning läggs i punktionsområdet. Nålen läggs med spetsen central i främre delen av kotan, cementet blandas och injiceras (bild 4a-b) långsamt. Många patienter upplever smärta vid injektionen. Om detta händer eller om cementläckage upptäcks avbryts injektionen. Det finns studier som visar att smärtlindringen inte beror på mängden injicerat cement<sup>7</sup>.

#### PVP-BEHANDLING



Bild 4a. Punktionnålen läggs in perkutan och genom pedikeln centralt i kotans främre del med hjälp av genomlysning.



Bild 4b. När nålarna sitter på plats blandas cementet och injiceras med 1cc sprutor och under kontinuerlig genomlysningskontroll.

Vid lytiska förändringar som engagerar kotans bågbas är det möjligt att injicera cement, "rekonstruera" pedikeln och förena den med kotkroppen för att ge stabilitet<sup>8</sup>. När cementet har injicerats dras nålarna ut. Patienten ligger på röntgenlabb mellan en och två timmar.

**Eftervård** Patienten transporteras till övervakningsavdelningen, ligger på rygg i två timmar och mobiliseras därefter successivt. En kontroll-CT görs inom 24 timmar efter behandlingen.

**Resultat** Flertal rapporterade studier visar att PVP-behandling ger snabb och bestående smärtlindring i mer än 80 procent av fallen och att den har en komplikationsrisk mellan 5 och 10 procent. Allvarliga kliniska komplikationer och dödsfall i samband med PVP-behandling har också rapporterats.

Vi har behandlat mer än 50 patienter med kotmetastaser och MM under de senaste fem åren. Av dessa har cirka 85 procent fått smärtlindring eller blivit smärtfria (på den behandlade nivån).

Majoriteten av patienter förbättrar rörligheten och upplever subjektivt förbättrad livskvalitet. Uppföljningslängden varierar med sjukdomens förlopp, men effekten av smärtlindring har varit bestående. Vi har haft drygt 5 procent kliniska komplikationer som inte ledde till permanenta skador och ett flertal fall med asymtomatiskt cementläckage.



## PVP SOM KOMPLEMENT

PVP kan utföras före eller efter strålbehandling. Fördelen med att göra PVP-behandlingen före är att man uppnår snabbare smärtlindring och förstärkning av kotan och man kan börja med strålbehandling direkt (bild 5a-d).

## HALSRYGGMETASTAS AV PROSTATA CANCER.

Bild 5. 62 år. Förtidspensionerad sjökapten som debuterar med nacksmärtor. Får progressiv smärta och svaghet höger och vänster arm under två månader. Parestesier i tumme och pekfinger i höger hand. Den radiologiska utredningen visar en kompression på C5 och MRT visar metastas i kotan. Okänd primär tumör. Man beslutar sig för att behandla primärt med PVP och utföra en biopsi i anslutning till behandling. Postoperativt regress av alla neurologiska symptom. PAD visade metastas av prostatacancer. Patienten påbörjade strålbehandling fyra dagar efter PVP och blev helt återställd. Uppföljningen 4 år.



Bild 5a. Slätröntgen av halsrygg visar fraktur med kompression och felställning på C5-nivå.

Har patienten genomgått strålbehandling kan PVP-behandlingen förstärka den inflammatoriska reaktionen efter strålning och ge ökad smärta. I sådana fall föredrar vi att avvakta minst en vecka innan vi behandlar med PVP. Man kan behandla med PVP vid recidiv av metastas hos patienter som har fått full stråldos tidigare och på icke-strålkänsliga tumörer.

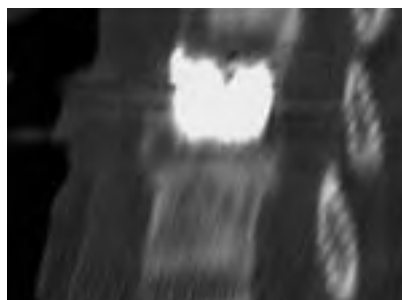
Det finns rapporter som tyder på en toxisk effekt av cementet på tumörvävnad<sup>9</sup>.

Histopatologiskt har man kunna visat att det inte växer några nya tumörhärdar i anslutning till cementkastet i en PVP-behandlad kota. Tyvärr är detta bara enstaka rapporter men det är ett spännande område att undersöka vidare i ett kliniskt och radiologisk samarbete.



Bild 5b. MRT-undersökning (sagital projektion) påvisar metastas på C5 som deformerar ryggmärgen.

Bild 5c. Punktionsnålen sticks in i kotkroppen framifrån och cementet injiceras under kontroll av genomlysning i sidoprojektion för att kunna upptäcka eventuell läckage till spinalkanalen.



Vid en kotkollaps eller i fall där det finns stora osteolytiska förändringar som behandlas kirurgiskt med reposition eller dekompression och bakre fixation, kan påfrestningen på det bakre instrumentariet bli betydande om främre kotpelaren inte förstärks. Ett kirurgiskt ingrepp med främre och bakre fixation är ett stort ingrepp med ökade risker och lång konvalescens.

PVP-behandling kan utföras före eller efter kirurgi för att ge främre stabilisering och på det sättet begränsa omfattningen av det kirurgiska ingreppet (bild 6a-d).

## PVP FÖR FRÄMRE STABILISERING EFTER KIRURGI

Bilder 6a-d. 68 år. Gammal man, kom in akut med intensiv ryggsmärta efter mindre trauma. Den radiologiska utredningen visade en patologisk instabil fraktur på Th12 med kraftig kompression av kotan. Beslutades om kirurgisk reposition med bakre fixation. Patienten mobiliserades med korsett. Två veckor senare utfördes PVP-behandling för främre stabilisering och patienten kunde sluta använda korsett. Patienten blev smärtlindrad och fick bra stabilitet i ryggen.

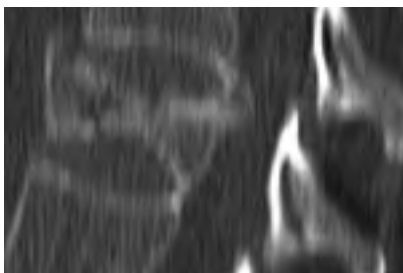


Bild 6a. CT (sagital rekonstruktion) visar en fragmenterad och kraftigt komprimerad kota.

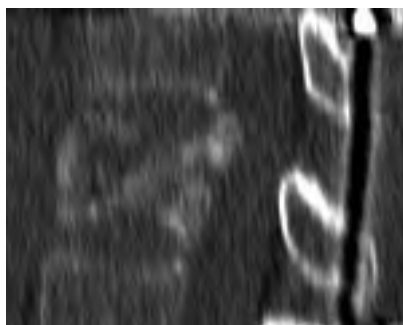


Bild 6b. Punktionsnålar läggs lateralt om instrumentarium och genom pediklarna centralt i kotan.

Bild 5d CT sagital rekonstruktion efter PVP behandling. Cementet fyller ut och lyfter kotkroppen. Felställningen i halsryggen är hävd



Bild 6c. Cementet fyller ut hela kotan

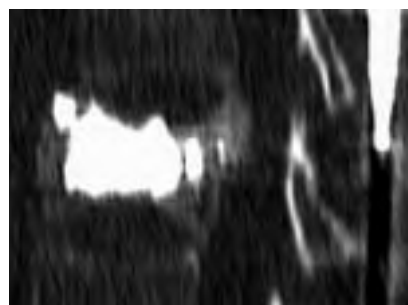


Bild 6d. CT kontroll efter PVP i sagittal projektion. God reposition av kotan med ökad höjd. Cementkastet ger en bra stabilisering.

#### SAMMANFATTNING OCH FRAMTID

Den omfattande rapporteringen av PVPns resultat i den internationella litteraturen visar att metoden är effektiv och säker för behandling av ryggsmärta hos patienter med kotmetastaser och MM. Även om dessa rapporter skall betraktas som anekdotiska, ger PVP-behandling snabb och bestående smärtlindring i mer än 80 procent av fallen och i erfarna händer har den låg komplikationsrisk.

Efter PVP-behandling minskar behovet av smärtlindrande mediciner och rörligheten ökar. Många patienter upplever välbefinnande efter att ha återfått självständigheten och kan återuppta aktiviteter som avbröts på grund av smärta och immobilisering.

Att uppleva en sådan snabb och dramatisk effekt på patienternas livskvalitet, efter ett relativt enkelt tekniskt ingrepp, är inte vanligt för en neuroradiolog.

Att konstatera att en ung mamma efter PVP-behandling kunde börja rida igen tillsammans med sina barn den sista sommaren hon var i livet kändes nästan överkligt för mig. "Det är nästan som 'ta din säng och gå'", säger oftast personalen när jag kommer för att hälsa på patienten några timmar efter ingreppet.

Att behandla ryggsmärta hos patienter med osteolytiska kotmetastaser och MM är ibland en svår uppgift. PVP-behandling utgör ett alternativ eller komplement till de konventionella terapeutiska åtgärderna för att komma närmare målet, att ge patienten smärtlindring.

För att bättre kunna bedöma vilka patienter som kan ha nytta av PVP, behövs en ökad medvetenhet och kunskaper om metoden.

Information om PVP-behandling måste nå de kliniska kollegor som tar hand om denna grupp av patienter. Prospektiva, randomiserade, kontrollerade studier är avgörande för bedömningen av resultaten och dessa kräver ett nära samarbete kollegor emellan för att genomföra gemensamma studier.

#### Referenser

1. Galibert P, Deramond H, Rosat P, LeGards D. Preliminary note on the treatment of vertebral angioma by percutaneous acrylic vertebroplasty. *Neurochirurgie* 1987;33(2): 166-168.
2. Lapras C, Mottolise C, Deruty R, Lapras C Jr, Remond J, Duquesnel J. Percutaneous injection of methyl-metacrylate in osteoporosis and severe vertebral osteolysis (Galibert's technic) *Ann Chir.* 1989;43(5):371-6.
3. Barragan-Campos HM, Vallee JN, Lo D, Cormier E, Jean B, Rose M, Astagneau P, Chiras J. Percutaneous vertebroplasty for spinal metastases: complications. *Radiology.* 2006 Jan;238(1):354-62
4. Gustavsson P, Nilsson J. Ortopedisk behandling vid symptomgivande metastaser i skelettet. *Onkologi i Sverige.* 2006; 4: 68-77
5. Gustavsson P, Nilsson J. Behandling av kotpelarmetastaser. *Onkologi i Sverige.* 2006; 5: 12- 13
6. Kaufmann TJ, Trout AT, Kallmes DF. The effects of cement volume on clinical outcomes of percutaneous vertebroplasty. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006 Oct;27(9):1933-7.
7. Cotton A, Dwatre F, Cortet B et al. Percutaneous vertebroplasty for osteolytic metastases and myeloma: effects of the percentage of lesion filling and the leakage of methyl methacrylate at clinical follow-up. *Radiology* 1996; 36(3):533-46.
8. Gailloud P, Beauchamp NJ, Martin JB, Murphy KJ. Percutaneous pediculoplasty: polymethylmethacrylate injection into lytic vertebral pedicle lesions. *J Vasc Interv Radiol.* 2002 May;13(5):517-21.
9. San Millan Ruiz D, Burkhardt K, Jean B, et al. Pathology findings with acrylic implants. *Bone.* 1999 Aug; 25(2 Suppl)85S-90S.

MIRIAM RODRIGUEZ-CATARINO, ÖVERLÄKARE, INTERVENTIONELL NEURORADIOLOGI, SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET



## *Onkologiska kliniken i Umeå*

# NY EPOK MED HELT NY KLINIK

Onkologen i Umeå står inför sin största utmaning någonsin. Kliniken ska flytta till nya lokaler och är samtidigt mitt inne i ett omfattande planerings- och utvecklingsarbete. All personal deltar.

– Alla är specialister på något och kan bidra till helheten med sin del. Tiden är för länge sedan förbi när läkaren gick först och hade ett långt följe efter sig, säger klinikchefen **Göran Edbom**.

Släpper man in en mögelhund på onkologikliniken i Umeå så kommer den snabbt att visa vad den går för. En elektriker konstaterar snart att det mesta passerat bäst-före-datum. Och den som vandrar runt och tittar på interiörer i den utspridda verksamhetens olika lokaler, med kulvertsystem och långa avstånd, får med all säkerhet en förnimmelse av dåtid.

Lokalerna är utdömda av Arbetsmiljöverket. Kliniken befinner sig på tröskeln till en ny era. En intervju med klinikchefen Göran Edbom handlar förstas om den nuvarande verksamheten som i flera avseenden intar en tätposition i jämförelse med omvärlden.

Men det dröjer inte länge innan Göran Edbom sträcker sig mot en hylla bakom sig och tar fram ritningarna till den nya onkologikliniken som ska stå färdig 2010. Det är med glädje han beskriver den framtidssatsning som klini-

ken står inför. Cirka 700 miljoner kronor ska investeras när kliniken ska samlas ihop i en byggnad där också barn- och kvinnoklinikerna kommer att inrymmas.

– Vi måste tänka efter ordentligt. Det är ett unikt tillfälle att skapa en ny klinik. Och vi har också en pågående process där all personal deltar i planeringsarbetet.

– I flera fall är det sekreterare och sjuksköterskor som leder arbetet i grupperna. Det handlar om att komma bort från gamla rutiner och försöka se vilka behov som kan finnas i nästa decennium och ännu längre fram, säger Göran Edbom.

#### NYA LÖSNINGAR TAR FORM

Ett exempel på hur onkologikliniken i Umeå vill förnya sig är nya lösningar på logistikfrågor. Att tänka rätt kring hur personal och patienter ska kunna få lugn

#### Onkologikliniken i Umeå

**Historik:** Onkologikliniken i Umeå färdigställdes 1961–62, invigdes 1963 av konung Gustav VI Adolf och utvecklades starkt under ledning av Lars-Gunnar Larsson. I dag kännetecknas kliniken av avancerad strålbehandling, framgångsrik forskning och innovativ telemedicin. Unikt är ett patienthotell med 120 platser.

Arbetsplatsen onkologi består av kliniken som formellt tillhör landstinget och institutionen som formellt tillhör universitetet.

**Antal anställda:** Totalt arbetar cirka 270 människor på onkologen varav 23 specialister och 5 ST-läkare.

**Upptagningsområde:** Hela Norrland från Medelpad och Härjedalen i söder till längst upp i norr. Cirka 900 000 invånare.

**Övrigt:** Kliniken är på väg att lämna sina utdömda lokaler och flyttar år 2010 in i nya lokaler.

och ro i förberedelser och efterbehandling är viktigt. De vill komma bort från långa patienttransporter och att patien-





Ingenjör Nils-Olof Karlsson sköter den nya magnetkameran.

ter ska behöva byta om i rum där personal också rör sig.

Patientintegritet är ett begrepp som har fått hög status i utvecklingsarbetet.

Ett annat viktigt inslag i de nya ritningarna är att 60 vårdplatser kommer att byggas som enkelrum. Möjligheterna att också ge behandling på rummen alternativt erbjuda boende för anhöriga kommer att vara stora.

Att ha en framtida it-integrerad verksamhet, där kommunikation och arbetsätt är förankrade i den senaste tekniska utvecklingen är en självklarhet. Och Göran Edbom är optimistisk till att de kommer att lyckas. Han säger att det i praktiken inte finns några kostnadsspårar för projektet, det viktiga är att det blir bra.

En signal i den riktningen är att både universitetet och landstinget i Västerbotten har valt ut onkologin som ett profilområde.

Medarbetare på kliniken har besökt bland annat Trondheim och Åbo för att se och lära av både positiva och negativa erfarenheter från utvecklingsarbeten. Dessutom har de haft besök från Linköping och tagit del av tankar och idéer kring deras förändringar. I Umeå vill de vara lyhörda och de samlar gärna tips, men det är också tydligt att de vill hitta en egen linje, en profil som emanerar ur den egna verksamheten.

#### SÖKER SIN EGEN PROFIL

Onkologkliniken i Umeå har redan några klart lysande profilspår som de kommer att vidareutveckla och fasa in i den nya kliniken.

En viktig del är forskningslaboratoriet som ligger mitt inne i kliniken både i dag och på de nya ritningarna. Det ger fördelar som närhet mellan forskningen och kliniken, vilket gynnar alla. Inte minst kan de kliniskt verksamma delta i

den experimentella forskningen på ett helt annat sätt när det är en integrerad del i den dagliga kliniska verksamheten.

De nya landvinningarna inom molekylärbiologin kan knytas till kliniken och tvärtom, till exempel genom tillgången till blodprover och vävnadsmaterial som snabbt och effektivt kan tas om hand av forskarna.

Förståelsen för varandras verksamheter förväntas också öka. Professor Roger Henriksson, som också arbetar deltid som rådgivare för AstraZeneca, lyfter gärna fram de många interaktiva nätverk som kliniken i Umeå är en del av. Ett exempel är nätverket för barnradioterapi där samtliga universitetssjukhus i landet med jämna mellanrum kopplas upp mot varandra och har diskussioner.

Umeå har varit ett slags spindel i nätet. De har också ett samarbetsavtal med onkologkliniken i Sundsvall. Klinikerna

är sammanlänkade elektroniskt med en gemensam databas och en videokonferensutrustning. Två dagar i veckan är det digital rond där Sundsvall kan nyttja kompetens som finns i Umeå.

– Våra multidisciplinära konferenser är ett bra sätt att utveckla både nationellt och internationellt samarbete, tycker Roger Henriksson. Vissa placerar oss ute i periferin i vissa avseenden, men vi har ett mycket gott nationellt och internationellt samarbete med exempelvis London, Wuhan, Bryssel och New York.

Klinikchefen Göran Edbom säger så här när han ombeds kommentera Umeås geografiska distans till andra kliniker i landet:

– I dag är vi alla perifera. Det finns inget center som är så stort att man kan svara för en kompetensutveckling själv. Det måste bygga på samverkan. Fördelen för oss i Umeå är att vi är vana att arbeta så.

Under de multidisciplinära konferenserna kan Umeås neurologer, onkologer, neurokirurger, röntgenläkare och patologer tillsammans bilda sig en uppfattning om en patient.

Från Umeå bedrivs också viss konsultverksamhet, läkare deltar bland annat i aktiviteter i Östersund och på andra orter i norra Sverige.

### FORSKNING I VÄRLDSKLASS

Inom forskningen pågår en rad spännande projekt. Det som kanske fått mest uppmärksamhet den senaste tiden är studier av signalhämaren LRIG och vars funktion beskrivits i Umeå. Forskargruppen med fokus på hjärntumörer har ekonomiskt stöd från flera håll, bland annat Cancerfonden och Vetenskapsrådet.

Nyligen har också forskargruppen, med docent Beatrice Malmer som huvudman i Umeå, tillsammans med ett antal amerikanska forskningscenter, fått totalt 80 miljoner kronor i anslag för molekylärepidemiologiska studier av bland annat LRIG och liknande molekyler i hjärntumörer.

Under en rundvandring på forskningsenheten träffar vi den kinesiske neurokirurgen Yi Wei och hans svenske forskarkollega Håkan Hedman som båda är djupt involverade i LRIG-projektet.



Docent Björn Zackrisson är för närvarande projektledare i en satsning som ska skapa ett nationellt centrum för cancerbehandling med protonterapi i Uppsala, vilket också blir Nordens första. Det finns ett 20-tal sådana i världen.

Roger Henriksson lyfter fram sin skickliga personal och säger om det aktuella projektet att det nog är det mest spännande som han varit med om i sitt forskningsarbete. Utöver detta har Umeå en omfattande forskning om prostatacancer och epidemiologiska studier generellt inom tumörområdet.

Vid onkologen i Umeå har det under en lång följd av decennier gjorts en uttalad satsning på strålbehandling. Nestor Lars-Gunnar Larsson pekade på sin tid ut färdriktningen för verksamheten och det genomsyrar än i dag kliniken. Ett nära och långvarigt samarbete med radiofysiker och med spjutspetsar inom strålindustrin gör att man i Umeå kan erbjuda behandlingar i absolut världsklass.

– Vi stoltserar gärna med att vi har en unik strålbehandling och den kan till

stor del tillskrivas det nära samarbetet med radiofysiker.

– Vi märker också att det finns ett starkt intresse från leverantörer av dosplaneringssystem och från strålindustrin när det gäller att teckna avtal med oss. Vi är exempelvis referensklínik för Siemens utvecklings- och forskningsverksamhet, säger docent Björn Zackrisson, chef för strålbehandlingen.

### INTEGRERAD MAGNETRÖNTGEN

I Umeå genomförs årligen runt hundra behandlingar med den mest avancerade strålbehandlingstekniken IMRT, vilket är en jämförelsevis stor del jämfört med övriga landet. Man behandlar också rutinmässigt patienter med Racetrack, vilket understryker det faktum att Umeå kommit långt vad gäller högprecisionsbehandlingar.





Klinikchefen Göran Edbom ser fram mot att sätta spaden i jorden och bygga en ny klinik.



Professor Roger Henriksson vill gärna lyfta fram människan i verksamheten. "I slutänden beror framgången på vilken brainpower och vilken emotionell power som finns bland personalen", säger han.

Det senaste i utvecklingen är en magnetkamera som är integrerad i strålbehandlingen. Patienten fixeras under magnetkameran och rullas sedan enkelt in för strålning. Just den här behandlingsmodellen kommer att finslipas ytterligare när kliniken flyttar in i nya lokaler.

En öppen lokallösning mitt i strålningsenheten kallas dosplaneringsrummet och där sitter ingenjörer, dosplanerare, fysiker och läkare tillsammans. Samarbetet dem emellan är viktigt för slutresultatet.

– Det handlar om enkel kommunikation och interaktion, både formell och informell och att sitta tillsammans betyder mycket. Det här sättet att arbeta i kombination med att vi utvecklat underlagen är värdefullt, säger Björn Zackrisson.

Läkaren Silvia Johansson understryker dock att hon och hennes kollegor har blivit säkrare på vilka områden som ska strålbehandlas. Det visuella hjälpmedlet är viktigt och kan jämföras med hur man använder GPS och sjökort för att navigera rätt. På avdelningen finns sex strålbehandlingsmaskiner och för Silvia Johansson handlar en stor del av arbetet om att se till så att logistiken flyter och att resurserna används effektivt.

Björn Zackrisson är för övrigt projektledare i den satsning som ska skapa ett nationellt centrum för cancerbehandling med protonterapi i Uppsala. Sju landsting står bakom projektet som har en virtuell organisation och som hämtat inspiration från hur man arbetar med telemedicin i Umeå.

#### OMFATTANDE PATIENTVÅRD

I Umeå sker en omfattande vård av onkologpatienter. Sett till befolkningens mängd i upptagningsområdet är de 61 vårdplatserna betydligt fler än vad storstadsregionerna har. Men kliniken drar också en viss nytta av att skriva in många patienter, urvalet blir större för kliniska studier. Här utförs många tidiga studier på patienter som behandlas med potentiella nya läkemedel.

En stor egen vårdverksamhet får också till följd att onkologipatienterna oftast väljer att gå direkt till vårdavdelningen när de är i behov av akutvård. Den servicen och hjälpen ställer kliniken upp med. Fördelarna för patienterna är att telefon- och väntetider i regel är lika med noll.

Klimatet på kliniken beskrivs i varma ordalag av Roger Henriksson. Han





Forskarna Håkan Hedman och Yi Wei samarbetar inom projektet LRIG

är för sin egen del övertygad om att vad han beskriver som ett antiauktoritärt arbetssätt är den viktigaste anledningen till att han själv varit på kliniken sedan 1984.

– Flera av oss som arbetar i Umeå har blivit erbjudna väldigt bra tjänster på andra platser i landet och utomlands, men har valt att stanna för att det är en bra arbetsplats med möjlighet till mjukare interaktioner med kolleger, säger Roger Henriksson.

Göran Edbom och Björn Zackrisson ger honom rätt och gör en koppling till den legendariske föregångaren och klinikfadern Lars-Gunnar Larsson, som även han var hett villebråd för andra kliniker men som valde att stanna kvar. På så sätt har onkologen i Umeå under årens lopp aldrig dränerats på kompetens, utan man har kunnat bevara och bygga upp







Silvia Johansson och Björn Zackrisson har fått bättre underlag för strålbehandling sedan en magnetkamera köptes till kliniken. Nu matchar de bilder från datatomografin med bilder från magnetkameran.

kompetens med hjälp av andra medarbetare som också lockats av Umeå-andan, menar de.

#### **PATIENTHOTELL MED OMTANKE**

När de tre ledande personerna på Umeås onkologiklinik talar om det mänskliga perspektivet i verksamheten har patienthotellet en stor del i det. Det kan ses som ett komplement till de 61 platserna på vårdavdelningen. Här finns 120 platser och ofta är det fullbelagt av patienter som kan ha hemadress Kalix, Sveg, Järpen eller Kramfors. Upptagningsområdet stäcker sig från Treriksröset i norr till Medelpad och Härjedalen i söder och innefattar cirka 900 000 invånare.

Multidisciplinär konferens i Umeå, ett viktigt sätt att skapa internationella samarbeten.





Sjuksköterskan Margareta Wickman med hotellgästerna Tommy Belander, Herbert Lundberg och Sven-Bertil Bengtsson på Oasen, som är en slags terapiavdelning som tillhör patienthotellet.

På hotellet bor patienterna i regel mellan en och nio veckor medan de får strålbehandling. På helgerna åker de hem eller också stannar de, kanske kommer en anhörig på besök.

En av patienthotellets två sjuksköterskor är Margareta Wickman som arbetat där sedan slutet av 80-talet. Hon älskar sitt jobb och blir känslomässigt berörd av att berätta om sina erfarenheter, trots att hon varit där så länge. Det visar kanske mer än något annat vilket speciellt arbete hon har.

– Det gäller för oss att se hela personen. Patienterna kan ofta vara på tuffa behandlingar och få en massa information som de har svårt att tolka. När de blir ensamma på rummet kommer tankar om både det ena och det andra. Det har visat sig att många kommer till oss sjuksköterskor för att prata och få stöttning, säger Margareta Wickman.

Hon kan berätta åtskilliga episoder om när hon sett en liten rynka i pannan hos en gäst och hur hon genom att skapa ett förtroende har fått personen att lätta på hjärtat. Ofta är det just det som behövs.

För många av gästerna är det ändå kontakten med andra cancersjuka som är viktigast. De stöttar varandra och många blir vänner för livet. Är det någon som inte kommer till frukosten så kan man nästan säga att larmet går, då sticker någon iväg och kollar direkt vad som hänt. Orsaken kan kanske vara så enkel att personen fått en ny ledig tid för behandling, berättar sköterskan.

#### KAMRATSKAP PÅ SNICKERIET

Många av de boende på patienthotellet hittar en viktig sysselsättning på snickeriet Oasen där Sven-Olof Nygren leder verksamheten. Här tillverkas allt från slidknivar till vackert broderade handdukar. Och stämningen är uppsluppen. Det skojar friskt om allt möjligt när vi besöker Oasen. Alla som är där just då är överens om att tillvaron hade varit betydligt svårare utan kamratskapet på

snickeriet. Det går historier om dem som inte klarat av att komma och ta farväl vid "muck" för att känslorna varit allt för starka.

Patienthotellet ligger i samma byggnad som ett anhörrhotell och en restaurang som drivs i privat regi. Patienthotellets båda sjuksköterskor arbetar dagtid, men genom ett samarbetsavtal med den privata aktören har patienterna under kvällar och nätter möjlighet att få hjälp av den sjuksköterska som bemanar den gemensamma receptionen.

När vi är på väg ut från hotellet stöter vi på pitebon Karl-Erik Hedlund som sitter och väntar på skjuts. Han är sedan många år aktiv i Lions och säger att han under sin behandling sett vad pengarna som han varit med och samlat in går till. Beslutsamt säger han att han ska hem och jobba vidare med insamlingar.

ANDERS LÖVGREN, FRILANSJOURNALIST, RALF BERGMAN, FOTOGRAF



# AMERICAN SOCIETY OF



**A**merican Society of Hematologys (ASH) årliga möte 2006 gick av stapeln i början av december i Orlando, Florida. Mötet gav hematologer från hela världen en uppdaterad översikt över ett brett spektrum av hematologiska sjukdomar och presentationerna på mötet innehöll det senaste i hematologisk forskning. Många svenskar hade korsat Atlanten för att delta och några kunskapstörstande uppsala-hematologer ger här sin rapport.

# HEMATOLOGY

## Ny monoklonal antikropp vid behandling av PNH

Överläkare **Helene Hallböök**, Akademiska sjukhuset i Uppsala, sammanfattar nyheterna på ASH vid behandling av Paroxysmal nocturnal hemoglobinuri och Akut lymfatisk leukemi.

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuri (PNH) är en ovanlig sjukdom som visar sig bero på en klonal stamcellsskada. PNH ger upphov till kronisk komplementmedierad hemolys, trombosbenägenhet och stundom aplastisk anemi. Detta beror på en mutation i en gen på X-kromosomen vid namn PIG-A.

På grund av denna mutation kommer cellerna att få en defekt på en typ av membranbundet protein som bland annat är viktigt för reglering av komplementfaktorer. Tidigare har det saknats specifik behandling för PNH förutom allogen benmärgstransplantation.

Nu har en ny behandling utvecklats i form av en monoklonal antikropp vid namn eculizimab som är riktad mot senare delen av komplementkaskaden (C5).

Vid mötet rapporterades två fas III-studier (education program och abstrakt 123, 124 och 971). Studierna inkluderade 87 respektive 97 patienter och dessutom hade man gjort en sammanställning av frekvens av trombos under eculizimab-behandling för totalt 195 patienter.

I sammanfattning fann man att patienterna behövde färre erytrocyttransfusioner under behandlingen och cirka 50 procent av patienterna blev helt transfusionsoberoende. Man noterade också en kraftig minskning (cirka 90 procent reduktion) av antal trombosinsjuknanden under behandlingen (jämfört med antal



# AMERICAN SOCIETY OF

tromboser som samma patienter hade haft under 12 månader före start av behandlingen).

Biverkningarna bestod huvudsakligen av huvudvärk under de första behandlingsveckorna. Ett observandum är att blockeringen av slutet av komplementkaskaden ökar risken för *Neisseria meningitidis*-infektioner varför alla patienter vaccinerats innan behandlingsstart. Det är också intressant att antal celler i cirkulationen som tillhör PNH-klonen *ökar* under behandlingen, på grund av att dessa celler inte längre lyseras.

I förlängningen innebär detta att behandlingen med ecilizimab bör vara kontinuerlig eftersom man annars kan utlösa ett hemolytiskt skov.

## BEHANDLING AV VUXNA MED ALL

Akut lymfatisk leukemi (ALL) har högst incidens i barnaåren men förekommer i alla åldrar. För behandlingen av vuxna patienter fanns det minst tre intressanta teman vid årets ASH: behandling med tyrosinkinaser, allogen stamcellstransplantation i första remission och behandling av vuxna med barninspirerat behandlingsprotokoll.

Philadelphia-kromosom-positiv ALL utgör en högriskgrupp där långtidsöverlevnad utan allogen stamcellstransplan-

tation är låg. I en studie från M D Anderson rapporterades kombinationsbehandling med tyrosinkinasi-inhibitorn imatinib i kombination med cytostatikabehandling (hyper-CVAD) för patienter med Philadelphia-positiv ALL (abstrakt 284).

43 patienter erhöll denna behandling följt av kontinuerlig underhållsbehandling med imatinib. 91 procent nådde komplett remission. 15 patienter genomgick en allogen stamcellstransplantation och treårsöverlevnaden för dessa var 60 procent jämfört med 56 procent för de som inte genomgått transplantation. Behandlingsresultaten skilde sig inte mellan patienter över och under 60 år.

Den stora MRC UKALL XII/ECOG E 2993-studien har inkluderat 1 980 patienter sedan 1993. I abstrakt 2 rapporterades behandlingsresultaten för de 915 patienterna med Philadelphia-kromosom-negativ ALL som, beroende på tillgång till lämplig HLA-identisk benmärgsdonator i familjen, antingen planerats för allogen stamcellstransplantation eller randomiserats mellan underhållsbehandling med cytostatika och autolog stamcellstransplantation.

För patienterna med så kallad högriskleukemi (här definierat som ålder över 35 år eller höga värden av vita blodkroppar vid diagnos) fann man ingen sä-

ker skillnad i överlevnad mellan de grupper som erhölet behandling med kemoterapi, allogen eller autolog stamcellstransplantation (fem års sjukdomsfri överlevnad 31–38 procent).

Så kallade standardriskpatienter som ämnats för en allogen stamcellstransplantation hade en signifikant högre femårs sjukdomsfri överlevnad (59 procent) jämfört med de som behandlats med kemoterapi (47 procent) vilket i sin tur var bättre än för de som erbjudits en autolog stamcellstransplantation.

Detta förklarades av att de patienter som allogentransplanterats hade en lägre risk för återfall, som dock till del uppvägs av en högre behandlingsrelaterad mortalitet.

I abstrakt 147 redovisades behandlingsresultat för 212 patienter upp till 55 år med Philadelphia-kromosom-negativ ALL som behandlats enligt ett barninspirerat behandlingsprotokoll (GRA-ALL-2003), dock med rekommendation om allogen stamcellstransplantation för högriskpatienter. Två års sjukdomsfri överlevnad var 56 procent och behandlingen var väl genomförbar.

Den grupp som (jämfört med föregående behandlingsprotokoll) erhölet förbättrade behandlingsresultat var åter patienterna under 40 år.

HELENE HALLBÖÖK, ÖVERLÄKARE, VERKSAMHETSOMRÅDE HEMATOLOGI, AKADEMISKA SJUKHUSET, UPPSALA  
FOTOGRAF: JONAS INTERSTEIN





## JAK2 – en tung börda att bära

Professor **Gunnar Birgegård**, Akademiska sjukhuset  
i Uppsala, sammanfattar nyheterna på ASH inom området  
myeloproliferativa sjukdomar.

Inom området myeloproliferativa sjukdomar (MPD) är det framförallt två forskningsinriktningar som dominerar i år. Av direkt kliniskt intresse är de nya data som indikerar att förhöjda neutrofilantal har betydelse för tromboskomplikationer.

Det har tidigare visats av Ana Falanga att neutrofilerna är aktiverade vid MPD. Pilotstudier har det senaste året antytt ett samband mellan leukocyter i blodet och tromboemboliska komplikationer.

En italiensk grupp, Vanucchi et al, har gjort en prospektiv studie, där detta samband bekräftas. I denna studie på polycytemia vera-patienter (PV) analyserades också JAK2-mutationer kvantitativt, och ett klart samband kunde ses mellan graden av JAK2-uttryck och LPK (positivt), mjältstorlek (positivt), klåda (positivt), tromboskomplikationer (positivt), MCV (negativt) och s-epo (negativt).

Vanucchis grupp föreslår därför att graden av JAK2-uttryck inkluderas i riskstratifieringen för PV som en högriskfaktor vid en viss nivå av JAK2.

Resultatens betydelse underströks av att studien utvalts för presentation i plenary-session. En direkt konsekvens är att assayer för JAK2 bör vara kvantitativa. Tills vidare kan emellertid neutrofilantallet förmodligen användas som surrogatmarkör och cytoreduktiv behandling för att minska LPK blir alltmer aktuell.

### ATT FÖRSTÅ SAMBAND

Den andra stora forskningslinjen på MPD-området handlar om att förstå

sambandet mellan JAK2-mutationen och sjukdomsuttrycken. Vid PV kan mutationen förklara hela fenotypen, men vid essentiell trombocytyt (ET) och myelofibros (MF), där bara hälften av patienterna har mutationer och nästan alltid i heterozygot form, kan ju fenotypen inte förklaras bara av denna punktmutation.

Hos en minoritet av MF- och ET-patienterna har nu andra mutationer upptäckts och jakten går vidare på andra mutationer och på mikromikromiljöfaktorer som kan förklara skillnaderna. En nyhet som uppmärksammas är den reduktion av JAK2-uttryck som interferonbehandling av PV lett till i en fransk studie av Kiladjian et al.

Vid PV tycks det alltså som om JAK2-uttrycket kan användas som en molekylär behandlingsmarkör, särskilt om man betänker Vanucchis data ovan. Reduktionen var från cirka 50 procent till cirka 27 procent med bara enstaka fall med total regress. Värdet av denna nedgång är ännu osäker, men europeiska studier planeras för att jämföra molekylärt svar på interferon respektive hydroxyurea.

Värdet av JAK2-analys i diagnostiken vid levernära tromboser påvisades i ett franskt arbete med flera hundra patienter med Budd-Chiari-syndrom eller portaventrombos. 40 procent av dessa patienter visades ha MPD, och JAK2 underlättade diagnostiken som i den akuta situationen annars är svår med de traditionella metoderna.

### FUNKTIONELL JÄRNBRIST

Kunskapen om järnomsättningen har ökat dramatiskt de senaste åren och även om mycket handlar om att kartlägga ytterst komplexa signalsystem är somligt av direkt klinisk betydelse.

Nancy Andrews är kanske den viktigaste aktören, med ett stort forskningslab med många entusiastiska medarbetare. Hennes grupp arbetar intensivt med att kartlägga signalvägarna.

Det är känt att hepcidin är den viktigaste dirigenten. En uppreglering av hepcidin ger minskning av ferroportin som är den enda transportören av järn från celler.

Följden blir att mindre järn transporteras in i blodet från enterocyterna och framförallt att järn från nedbrytningen av erythrocyter ackumuleras i makrofagerna där det läses fast utom rätkhåll för erythropoesen. Det är detta som benämns funktionell järnbrist och som bidrar till anemin hos cancerpatienter och andra med ACD (anemia of chronic disease).

Den kliniska applikationen av denna kunskap är att tillståndet behandlas med intravenöst järn, särskilt när epo-behandling ökar kravet på järntillgänglighet. Vår svenska NiFe-studie kommer strax i tryck i den amerikanska tidskriften Leukemia och järnomsättningsresultaten redovisades i ett abstrakt vid ASH.

Responsfrekvensen på Epo hos lymfom-myelom-patienter med bevisad järnförekomst i benmärgen ökade från 54 till 91 procent, Hb-svaret kom snabbare och var större hos de patienter som fick järn intravenöst samtidigt med Epo.

Studien bekräftar tidigare pilotstudier och indikerar att patienter med funktionell järnbrist bör ha järn intravenöst parallellt med Epo-behandling.

På hemokromatosområdet uppmärksammas alltmer två tillstånd utöver den klassiska hemokromatosen hos vuxna (HFE-genen, med den vanliga 2824-mu-

tationen) nämligen mutation i ferroportingen eller i Tf-receptor 2. Båda dessa gener kan ge hemokromatos och mutationer i dessa gener är differentialdiagnoser vid ferritinökning som inte förklaras av HFE.

Fransmannen Brissot höll som vanligt en lysande didaktisk föreläsning och

framhöll att heterozygoti för HFE-mutationer inte leder till järnackumulation, inte heller en sammansatt heterozygoti för två mutationer. En förhöjd transferrinmättnad måste föreligga för att hemokromatos ska utvecklas, annars måste man söka andra förklaringar till ett förhöjt s-ferritin.

GUNNAR BIRGEGÅRD, PROFESSOR, ÖVERLÄKARE, VERKSOMRÅDE HEMATOLOGI, AKADEMISKA SJUKHUSET, UPPSALA



## Nya prognostiska markörer vid KLL

Specialistläkare Anna Åleskog, Akademiska sjukhuset i Uppsala, sammanfattar nyheterna på ASH om Kronisk lymfatisk leukemi och Multipelt myelom.

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) har länge ansetts vara en sjukdom där leukemicellerna ackumuleras till följd av defekt apoptos. Nicholas Chorzazki diskuterade sjukdomens biologi vid en educational session och presenterade nya data som indikerar att patienter med KLL inte bara ackumulerar lymfocyter utan också har lymfocyter med snabb proliferation.

Proliferationstakten varierar mellan olika patienter och det kan också finnas subkloner av snabbt prolifererande celler inom en individuell leukemiklon. I vilken utsträckning detta påverkar den kliniska bilden och svaret på behandling är fortfarande oklart.

### NYA PROGNOSTISKA MARKÖRER

Prognosen vid KLL är mycket varierande. Även om den kliniska stadiindelningen fortfarande är basen i bedömningen av patientens prognos så har ett

antal biologiska markörer, speciellt serummarkörer, cytogenetiska abnormiteter (interfas-FISH), IgVH-mutationsstatus, CD38- och ZAP70-uttryck hos leukemicellen erbjudit viktig, oberoende prognostisk information. Emili Montserrat diskuterade dessa olika prognostiska markörer i sitt föredrag. Han menade att innan dessa inkluderas i den kliniska vardagen och läggs till grund för terapibeslut måste metoderna standardiseras och deras prognostiska värde måste valideras i en stor prospektiv studie. Endast de markörer som ger oberoende prognostisk information och de med terapeutiskt relevans bör behållas. Tills vi nått dit ansåg han att dessa nya prognostiska markörer skall ligga till grund för terapibeslut bara inom ramen för kliniska studier.

### EN STARK MARKÖR

Stephan Stigenbauer talade vid sympo-

siet "Rising the new challenges of CLL-therapy" om riskstratifierad terapi. Även han drar slutsatsen att tiden ännu inte är mogen för riskstratifierad terapi utanför kliniska studier.

Han redogjorde dock för en av de prognostiska markörerna som visat sig användbar när det gäller att förutsäga svaret på behandling, nämligen del(17p). Det är en mycket stark markör för dålig prognos med en medianöverlevnad hos patienterna på endast 2,5–4 år.

Förekomst av del(17p) har visat sig vara associerad med resistens mot alkylerare, purinanaloger och rituximab.

Stephan Stigenbauer presenterade den tyska CLL2H-studien (uppdaterad 2006) med subkutan alemtuzumab till fludarabinrefraktära KLL-patienter som visade att alemtuzumabeffekten var oberoende av genetisk riskfaktor – del(17p), del(11q).

CAM307-studien, en randomiserad fas III-studie med alemtuzumab vs klorambucil som första linjens behandling (n=282), presenterades av Peter Hillmen (abstrakt 301). Alemtuzumab var i studien vältolererat och effektivt även hos genetiska högriskgrupper som de med del(17p).

Stephan Stigenbauer presenterade även en nyligen publicerad studie där alemtuzumab i kombination med högdossteroider föreföll vara effektivt hos denna genetiska högriskgrupp. Alemtuzumab i kombination med metylpred-

nisolon gavs till del(17p)-patienter (n=5) och det resulterade i tre kompletta och två partiella remissioner<sup>1</sup>.

Slutligen presenterade han två pågående studier, en brittisk och en fransktysk, där del(17p) och fludarabinrefraktära KLL-patienter behandlas med alemtuzumab kombinerat med högdos steroider.

## NYA LÄKEMEDEL VID MULTIPLE MYELOM

Myelom är en av de vanligast förekommande hematologiska tumörsjukdomarna som huvudsakligen drabbar äldre personer. För de patienter som är behandlingskrävande och inte är kandidater för autolog stamcellstransplantation har sedan årtionden cytostatika i form av MP (melfalan, prednisolon) varit den traditionella behandlingen.

Tillkomsten av nya läkemedel, som immunmodulerande läkemedel och proteasomhämmare, vilka är aktiva vid terapiresistenta/sviktande sjukdom, gör att intresset ökat för att inkorporera dessa nya läkemedel i primärterapi. Både vid årets educational session och på ett satellitsymposium anordnat av The International Myeloma Foundation diskuterades första linjens terapi för denna stora grupp av myelompatienter som inte är aktuella för stamcellstransplantation.

Robert Orlowski gick igenom data från flera nyligen publicerade fas II-studier som visat att tillägg av immunmodulerande läkemedel (thalidomid alternativt lenalidomid) eller proteasomhämmaren bortezomib till MP ökar respons-siffrorna (ORR samt CR), låt vara till priset av en ökad frekvens toxicitet (främst djupa venromboser och perifer neuropati).

Två nyligen publicerade randomiserade fas III-studier redovisades, vilka visar att tillägget av thalidomid till MP (MPT) förlängde tiden till progress (PFS 29 månader mot 15 månader) och i den franska studien även överlevnaden (OS 54 mot 32 månader) jämfört med enbart MP<sup>2,3</sup>.

Flera aktuella fas II-studier med de nyare kombinationerna MP-lenalidomid (abstrakt 3558), MP-bortezomib<sup>4</sup> och thalidomid-dexametason-doxorubicin<sup>5</sup>,

alla med en hög andel responser (84–89 procent) och en betydande andel kompletta remissioner redovisades.

Om detta kommer att översättas till en förlängd överlevnad återstår att se. Jesus San-Miguel drog slutsatsen att de nya kombinationsbehandlingarna nu utmanar MP som standardbehandling. Orlowski underströk att alla icke-transplantationspatienter är olika och att det kommer att bli allt viktigare att riskstratifiera patienterna med hänsyn till bland annat ålder, cytogenetik, albumin och beta-2-mikroglobulin för att kunna styra valet av behandling.

## INTE BARA PLASMACELLER

Att myelomterapi handlar om så mycket mer än att bara attackera plasmacellerna var ett genomgående tema på educational session. Jeffrey Zonder diskuterade den ökade tromboemboliska incidensen (vanligtvis djup ventrombos) hos myelompatienter. Han redovisade den ökade risken för tromboembolism även hos obehandlade myelompatienter. Denna risk ökar ytterligare med behandling, speciellt med dexametasonbaserade regimer.

Allra högst risk förefaller de patienter som behandlas med de immunmodulerande läkemedlen thalidomid och lenalidomid ha. Han redogjorde i detalj för den tromboemboliska incidensen i studier med thalidomid och den förefaller ligga kring 15 procent när thalidomid kombineras med steroider.

Orsaken till denna ökade incidens är ännu inte helt klarlagd men förklaringsmodeller på det molekylära planet presenterades. Initiala studier har visat att lågdos Waran inte förefaller reducera risken medan fulldos Waran gör det.

Vissa studier har överraskande visat att acetylsalicylsyra verkar kunna reducera risken. Zonder gick också igenom alla studier om lågmolekylärt heparin (LMWH) och det förefaller som om LMWH i fulldos reducerar risken för tromboembolism hos dessa patienter. Dr Zonder ansåg att alla patienter som behandlas med lenalidomid eller thalidomid skulle ha någon typ av antikoagulantia men om standardprofylaxen blir

LMWH i fulldos eller något annat återstod att se.

## BIVERKNING AV BISFOSFONATER

Bhoomi Mehrotra diskuterade biverkningarna av bisfosfonater. Bisfosfonater har varit en del av myelomterapi i snart 10 år och har visat sig förlänga tiden till skelettrelaterade komplikationer, förbättra smärtkontrollen och minska risken för hypercalcemi hos myelompatienter.

Nuförtiden behandlas de flesta myelompatienter med bisfosfonater. De senaste åren har dock entusiasmen för behandlingen grumlats av en biverkning som blivit allt mer tydlig, nämligen osteonekros i käken (osteonecrosis of the jaw, ONJ). Incidensen av ONJ är inte helt känd men har i olika rapporter legat mellan 1,8–12,8 procent.

Komplikationen ökar med längden av behandlingen med bisfosfonater. Risken förefaller också variera med olika preparat, med kortare tid till insjuknande i ONJ med mer potenta bisfosfonater. Mediantiden för utveckling av ONJ med bisfosfonater i tablettform och pamidronat och zoledronat intravenöst är 54, 34 respektive 16 månader<sup>6</sup>.

Den viktigaste predisponerande faktorn för utveckling av ONJ var invasiva tandingrepp. Någon specifik behandling för ONJ finns inte och därför ansågs prevention viktigast. Methrotra rekommenderade tandläkarbedömning inklusive röntgen före start av bisfosfonaterapi, att undvika invasiva tandingrepp under behandlingen och att vara uppmärksam på käksmärta (kardinalsymtomet vid ONJ).

## Referenser

1. Pettitt A et al. Alemtuzumab in combination with high dose methylprednisolone in a logical feasible and highly active therapeutic regimen in CLL patient with p53 defects. *Leukemia* 2006;20:1441-1445
2. Facon T et al. Superiority of melphalan-prednisone (MP) + thalidomide over MP and



autologous stem cell transplantation in the treatment of elderly patients with multiple myeloma J Clin. Oncol. 2006;24:1s Abstract 1.

3. Palumbo A et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple my-

eloma: randomised controlled trial. Lancet 2006;367:825-831

4. Mateos MV et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: results of a multicenter phase I/II study. Blood 2006;108:2165-2172.

5. Offidani M et al. Thalidomide-dexamethasone and pegylated liposomal doxorubicin for newly diagnosed multiple myeloma patients over 65 years. Blood 2006;108:2159-2164.

6. Mehrotra B et al. Bisphosphonates related osteonecrosis of the jaw, Single institutional update. Blood. 2005;106:11 89a

SPECIALISTLÄKARE ANNA ÅLESKOG, VERKSAMHETSOMRÅDE HEMATOLOGI, AKADEMISKA SJUKHUSET, UPPSALA



## Många behandlingsalternativ vid **KML**

Den viktigaste informationen kring Kronisk myeloisk leukemi, KML, på ASH rörde alla nya läkemedel. Behandlingsalternativen är många. Glivec behåller sin ställning som förstahandsval i behandlingsarsenalen. Vikten av noggrann monitorering av behandlingseffekt var också ett viktigt budskap.

### REDAN VÄLKÄNDA LÄKEMEDEL

**Imatinib** (Glivec, Novartis) är fortfarande förstahandsval vid kronisk fas av sjukdomen. Nio av tio patienter är i livet efter fem års uppföljning i den så kallade IRIS-studien. Det är dock oklart hur många av dessa som fortfarande har ett tillfredsställande terapisvar. Bland annat har cirka 30 procent av de som startade på imatinib lämnat den behandlingen på grund av intolerans mot imatinib eller terapisvikt.

Biverkningarna av imatinib är relativt få och tycks avta med åren. Novartis har i samarbete med kliniska studiegrupper gått igenom stora patientmaterial utan att finna stöd för att imatinib skulle ha en cardiotoxisk effekt, något

Professor  
**Bengt Simonsson,**  
Akademiska sjukhuset i  
Uppsala, sammanfattar  
nyheterna på ASH vid  
behandling av Kronisk  
myeloisk leukemi

som i somras hävdades efter studier på möss. Imatinib ökar risken för fosterskada (bland annat defekter i hjärna och skelett) och skall därför inte ges i samband med graviditet.

Risken för fosterskada om fadern står på imatinib i samband med konceptionen förefaller däremot vara relativt liten. Ett trettiotal sådana förlösningar har rapporterats och inte i något enda fall observerades någon skada på det nyfödda barnet.

**Dasatinib** (Sprycel, BMS), som nu registrerats i Sverige på indikationen

imatinibintolerans/-svikt, håller också ställningarna. Bland cirka 400 patienter i kronisk fas (varav 75 procent imatinibresistenta) som följts upp i över 12 månader var det en hög andel som hade mycket bra hematologiska och cytogenetiska svar.

Största bekymret med dasatinib är dess vätskeretinerande effekt. Således får cirka en fjärdedel av patienterna pleura-utgjutningar, som i en del fall varit mycket allvarliga. Det förefaller dock som om förekomsten av denna biverkan reduceras rejält om dagsdosen dasatinib ges vid ett tillfälle i stället för att delas upp på två. En minskning av dagsdosen från 140 till 100 mg tycks också verka i samma riktning.

I en randomiserad fas II-studie vid suboptimalt svar på imatinib 400 mg hade dasatinib i dosen 70 mg x 2 bättre hematologisk och cytogenetisk effekt än imatinib 400 mg x 2. Uppföljningstiden i denna studie är dock relativt kort.

**Nilotinib** (Tasigna, Novartis) visar också bra hematologisk och cytogenetisk effekt vid imatinibintolerans/-svikt. Pa-

tientantalet var dock mindre och uppföljningstiderna kortare än vid dasatinibstudier på motsvarande patientgrupper. Biverkningsidan tycks mindre bekymmersam än vid dasatinibbehandling. De tidigare alarmerande rapporterna om hjärtrytmrubbningar har nu efter en mycket grundlig studie av nilotinib-behandlade patienter och friska försökspersoner helt kunnat avskrivas.

#### NYA KML-LÄKEMEDEL

Minst ytterligare 11 droger finns nu i "pipe-line" för behandling av KML. Fyra av dessa är sannolikt aktuella för fas I-II-studier redan under våren 2007, bland annat i Sverige.

**MK-0457** (MSD) är en hämmare av aurorakinaser, FLT3 och bcr/abl och har i prekliniska studier effekt vid T315I-mutationen, vid vilken resistens föreligger mot imatinib, dasatinib och nilotinib. I fas I-II-studier har MK-0457 effekt vid leukemi med T315I-mutation, vilken innebär att resistens föreligger mot imatinib, nilotinib och dasatinib. En klinisk prövning med MK-0457 på denna patientgrupp kommer sannolikt igång i Sverige under andra kvartalet 2007.

**LBH589** (Novartis) är en histonacetylshämmare, som i prekliniska försök har en antitumoral effekt på KML-celler, även vid förekomst av T315I-mutation. Klinisk prövning av detta läkemedel på imatinibresistent leukemi kommer sannolikt också att starta i Sverige under våren 2007.

**INNO-406** (Innovive Pharmaceuticals) är en hämmare av bcr/abl-Lyn som för närvarande genomgår en fas-I-studie i USA och Europa. Läkemedlet är mer potent än imatinib och tycks in vitro ha effekt vid alla kända mutationer utom T315I. Biverkningsprofilen ser relativt bra ut. Möjligen kan en fas II-studie vid resistens/intolerans mot imatinib, dasatinib och nilotinib vara aktuell i Sverige sent i vår.

En annan intressant drog är **SKI606** (bosutinib, Wyeth), som binder till bcr/abl o src, men i motsats till dasatinib inte till PDGF-receptorn. Detta är kanske en förklaring till betydligt mindre bekymmer med pleuraugjutningar. En signifikant biverkan är dock diarréer, som observerades hos en majoritet av patienterna. Hos cirka 70 patienter med imatinibresistent/-intolerant KML i kronisk fas har många bra hematologiska och cytogenetiska svar registrerats. I denna studie ingick också fem patienter med dasatinibresistens, varav fyra svarade bra. På grund av korta uppföljningstider kan man dock inte dra några långtgående slutsatser beträffande effekter och biverkningar. En fas II-studie vid imatinibresistens planeras komma igång i Sverige sannolikt också under våren -07.

#### VÄXANDE BEHANDLINGSARSENAL

Sammanfattningsvis kommer sannolikt behandlingsarsenalen vid KML snart att vara mycket stor. En svårighet är dock att på denna lilla grupp patienter kunna utvärdera alla nyheter. Huruvida vi i Sverige kommer att kunna bidra med patienter till alla de studier som planeras starta under våren är därför osäkert.

Mutationer och resistensutveckling är ett fortgående problem, om än bara för en minoritet av patienterna.

För att minska risken för resistens talades det vid ASH mycket om det potentiella värdet av kombinationsterapi. Möjligen kan KML-behandling mycket snart liknas den vid HIV: En kombination av flera läkemedel som leder till långvarigt goda behandlingsresultat och minskad eller eliminerad risk för resistensutveckling.

Betydelsen av hematologisk, cytogenetisk och molekylärbiologisk monitorering av behandlingseffekten betonades återigen.

Ett standardiseringsarbete för kvantifiering av bcr/abl där bland annat 40 eu-



ropeiska laboratorier deltar beräknas vara klart i början av 2007. Liksom ett arbete för harmonisering av denna analys. De flesta länder (dock ej USA) där KML behandlas med imatinib har representanter i en arbetsgrupp, som avser att före årets slut publicera en artikel med rekommendationer för hur kvantitativ analys av bcr/abl skall utföras och hur resultat skall redovisas.





# CERVIXCANCER KAN STOPPAS I SIN LINDA

Cancer i livmoderhalsen, cervixcancer, ser ut att kunna utrotas genom en kombination av vaccinering mot HPV-virus och fortsatt screeningverksamhet. När fallen därmed blir få samtidigt som behandlingsmetoderna blir specialiserade bör behandlingen centraliseras i Sverige eller till och med i Skandinavien, skriver överläkare **Thomas Högberg**, Onkologiska kliniken, Universitetssjukhuset, Linköping.

Vad nytt inom cervixcancer? Om jag för tio år sedan hade tillfrågats om att skriva en artikel på det temat hade den inskränkt sig till två ord, nämligen: Inte mycket.

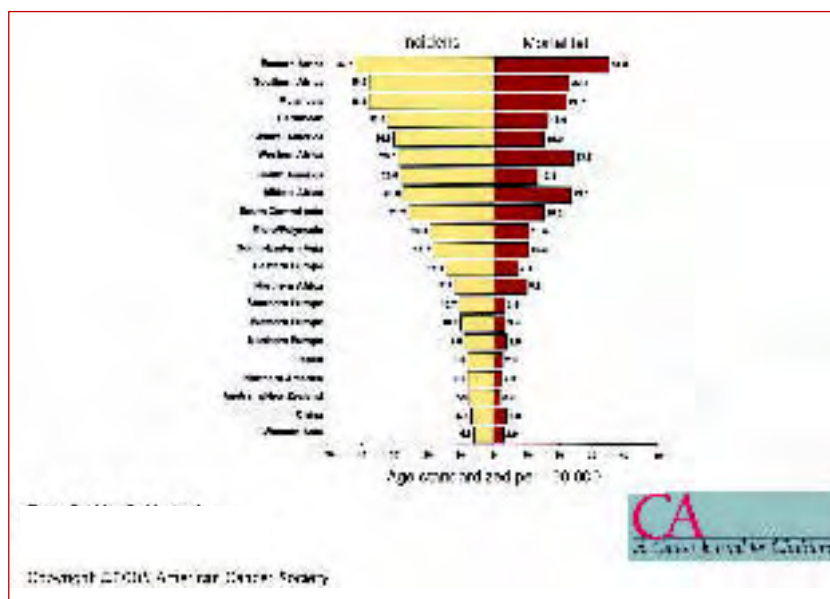
Under det senaste decenniet har det dock varit en dramatisk utveckling inom området. Vi står inför det hisnande perspektivet att vi med en kombination av populationsbaserade vaccinerings- och

screeningprogram i princip kan förhindra att en betydande cancerform överhuvudtaget uppstår.

## EPIDEMIOLOGI

Globalt sett är cervixcancer ett mycket stort problem och den utgör den näst vanligaste cancerformen bland kvinnor<sup>1</sup> (se figur 1). Den senaste globala uppskattningen avser 2002 och man räknar

## ÅLDERSSTANDARDISERAD INCIDENTS OCH MORTALITET FÖR CERVIXCANCER



Figur 1. Global åldersstandardiserad incidens och mortalitet för cervixcancer. Källa: American Cancer Society. From Parkin, D. M. et al. CA, A Cancer Journal for Clinicians 2005;55: 74 – 108.



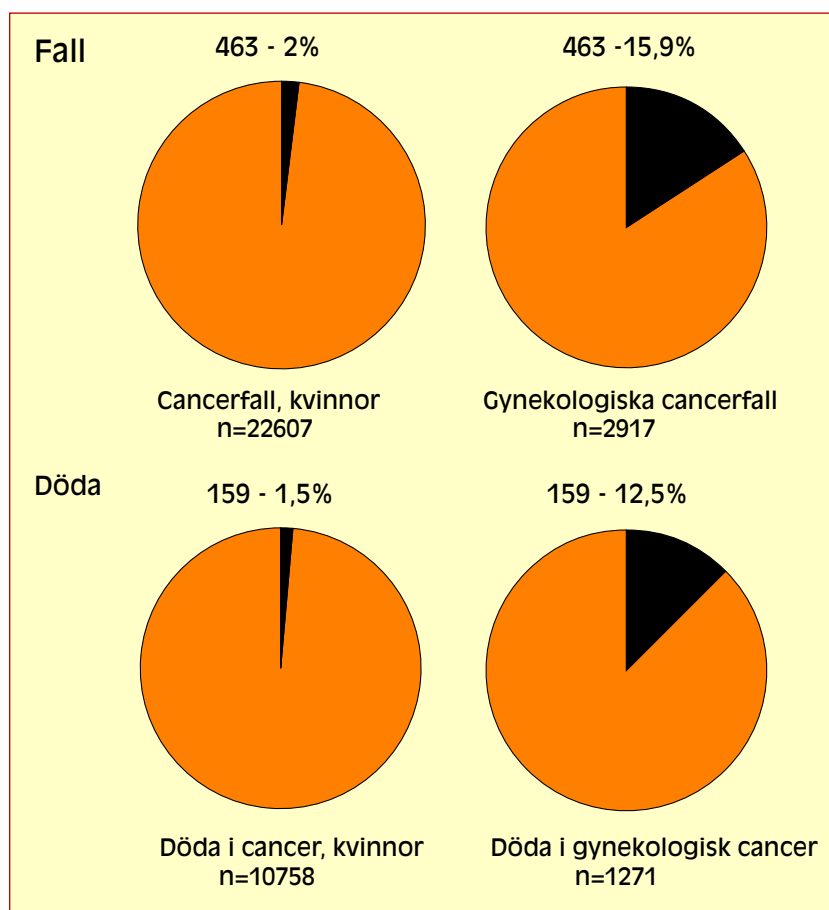


## ... gynekologisk cancer

då med att 493 000 nya fall inträffade och att 274 000 kvinnor dog i cervixcancer. 83 procent av fallen inträffade i utvecklingsländer och cervixcancer utgör där 15 procent av cancer hos kvinnor.

Den beräknade femårsöverlevnaden var också sämre för u-länder än för i-länder; 41 procent jämfört med 61 procent. I stora delar av världen, som Afrika söder om Sahara, Centralamerika och södra Centralasien är cervixcancer den vanligaste cancerformen hos kvinnor, till och med vanligare än bröstcancer. I Sverige hade vi samma år 463 nya fall av cervixcancer (2 procent av kvinnlig cancer) och registrerade 159 dödsfall i cervixcancer<sup>2,3</sup> (se figur 2).

### CERVIXCANCER I SVERIGE 2002

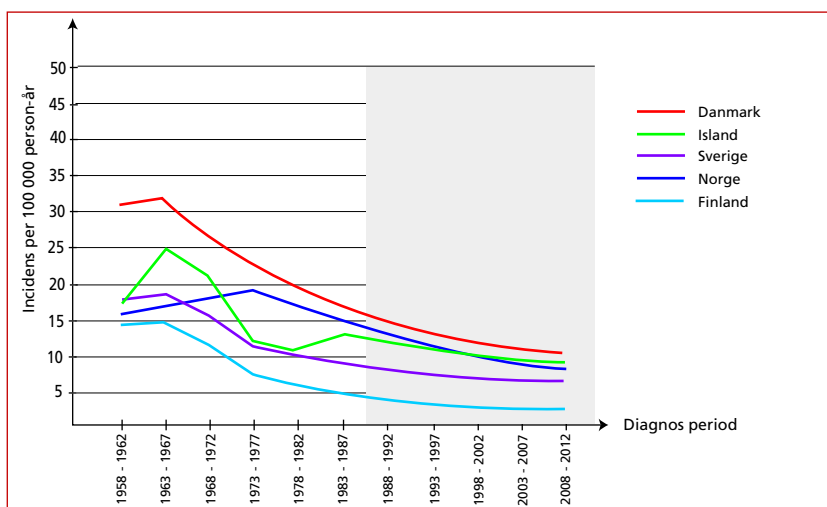


Figur 2. Antal fall av cervixcancer och antalet dödsfall orsakad av cervixcancer i Sverige 2002 relaterat till det totala antalet cancerfall respektive dödsfall orsakad av cancer hos kvinnor och totala antalet fall av gynekologisk cancer respektive antalet dödsfall orsakad av gynekologisk cancer.

### SCREENING

De nordiska länderna startade tidigt screeningprogram. På Island startade man ett populationsbaserat program 1969, i Finland 1970 och i Sverige gradvis under en tioårsperiod 1967–77. Dan-

### OBSERVERAD OCH KALKYLERAD INCIDENSUTVECKLING FÖR CERVIXCANCER I NORDEN



Figur 3. Åldersstandardiserad incidens för cervixcancer för de nordiska länderna. Den vita delen av kurvan bygger på observerade data och den grå delen utgör en prognos.

Figur 3 visar kurvor för incidensutvecklingen i de nordiska länderna före och efter införandet av screeningprogram. Man kan se att alla de nordiska länderna före programmets start hade stigande incidenskurvor, men på olika nivåer. De länder som infört screening visar alla sjunkande incidenskurvor, medan Norges incidenskurva började falla betydligt senare. I Sverige har såväl incidens (se figur 4) som mortalitet i stort sett halverats sedan screeningprogrammet infördes.

Cervixscreening infördes innan man insett betydelsen av randomiserade försök. De nordiska kurvorna anses vara den bästa evidensen för cervixscreeningens betydelse.

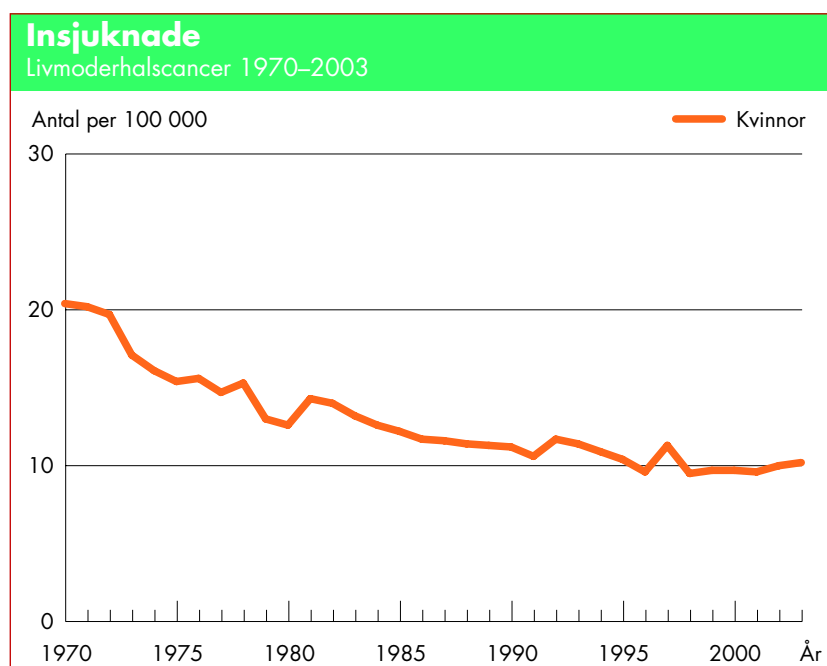
Screeningprogram kräver dock en ganska väl utvecklad infrastruktur. I länder där cervixscreening inte har kunnat genomföras fortsätter cervixcancer att vara en av de vanligaste dödsorsakerna för yngre kvinnor.

### BEHANDLING

Traditionellt har man använt strålbehandling eller kirurgi enbart eller en kombination av båda.

Brakyterapi med radium- eller senare cesiuminlägg utvecklades redan tidigt under 1900-talet och tre skolor bildades; Stockholms-, Paris- och Manchester-metoderna. De använde olika applikatorer,

#### INCIDENSUTVECKLING FÖR CERVIXCANCER I SVERIGE 1960-2005



Figur 4. Åldersstandardiserad incidens för cervixcancer från Cancer i siffror 2005, Cancerfonden.

olika dosrater och olika metoder för att bestämma och ange stråldoserna.

Man kunde tidigt visa bra behandlingsresultat vid lokaliserade tumörer. På 50-talet kom högvoltacceleratorerna som möjliggjorde extern strålbehandling med homogen dos i bäckenet. Patienter med högre tumörstadiet (IB2-IV) behandlas vanligen radiologiskt.

Tekniken för radikal hysterektomi (bortopererande av livmoderkroppen och livmoderhalsen med omkringliggande vävnader) utvecklades under sista decenniet av 1800-talet och början av 1900-talet av Clark i USA och Wertheim i Europa. I Wertheims serie på 500 patienter publicerad 1912 var den peroperativa mortaliteten 30 procent för de första hundra patienterna och 15 procent för de sista hundra. Radiologisk behandling kom därför att helt dominera tills att utvecklingen av anestesi och intensivvård gjorde att den peroperativa mortaliteten kunde kontrolleras.

Operationsmetoden utvecklades ytterligare framförallt beträffande lymfkörteldissektionen tillsammans med avlägsnande av hela parametriet (bindväven som omger livmodern) av Meigs i Boston i slutet av 30- och 40-talet. Operationen benämns numera Wertheim-Meigs operation.

De flesta patienter med lågt tumörstadium (IA2-IB1) behandlas och botas med denna operation.

#### SAMBANDET MED HPV

Man har länge misstänkt att cervixcancer haft samband med någon sexuellt överförd faktor. På senare tid har man kunnat visa att den absoluta majoriteten av fallen är associerade till HPV-virusinfektioner (humant papillomvirus). HPV-virus finns i mer än 100 varianter.

De flesta av dessa, inklusive typ 6 och 11, som orsakar vanliga könsvärtor, är helt ofarliga. En handfull av virustyperna är onkogena. Cirka 70 procent av cervixcancer av skivepiteltyp och 86 procent av adenocarcinomtyp är associerad till HPV typ 16 och 18.

HPV-virus har mycket stor spridning i befolkningen bland både män och kvinnor. De flesta normalt sexuellt aktiva personer har någon gång varit smittade av HPV-virus. Hos den absoluta majoriteten läker infektionen inom kort ut och kroppen eliminerar virus. Sådana infektioner sätter inga spår utöver en immunitet.

En del individer klarar av okända skäl inte av att eliminera virus. Virus-DNA etablerar sig då i cellkärnorna. Om det rör sig om onkogena virus kommer cellerna att producera virusprotein som

bland annat inaktiverar proteinet p53 ("the guardian of the genome") och risken för ackumulering av mutationer stiger kraftigt, och därmed ökar även risken för utveckling av förstadiet till cancer och sedan invasiv cancer.

HPV-virus kan också infektera celler i vulva, penis, anus eller i huvud/halsområdet. En del av de maligna tumörerna på dessa ställen är HPV-associerade.

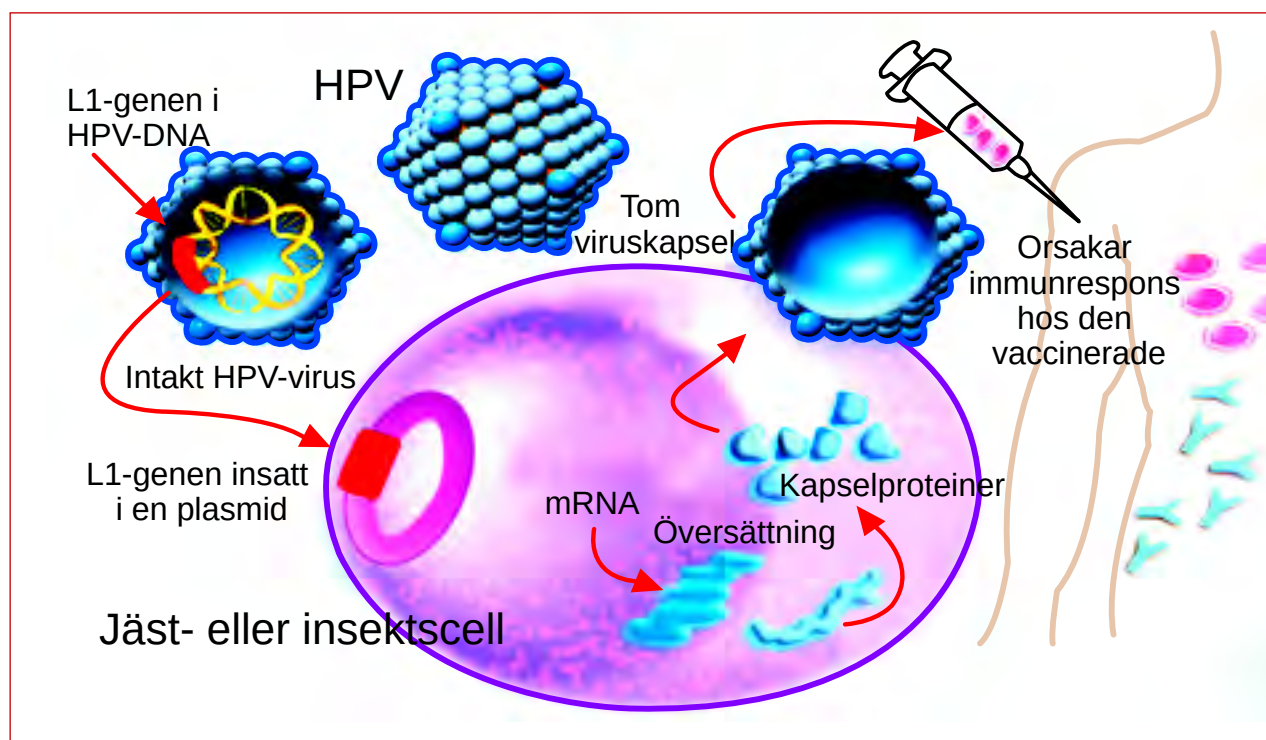
HPV-infektion med onkogena virus är således en nödvändig men inte tillräcklig faktor för utveckling av den absoluta majoriteten av cervixcancer och för en del vulva-, penis-, anal- och huvud/halscancer.

#### VACCINATION MOT HPV

Dessa kunskaper tillsammans med att man lyckades tillverka syntetiska tomma viruskapslar ledde till utveckling av vacciner mot HPV 16 och 18<sup>4,5</sup> (se figur 5). Ett sådant vaccin (som också riktar sig mot de icke-onkogena HPV 6 och 11) har under året godkänts i större delen av världen.

Ett godkännande för ytterligare ett vaccin mot HPV 16 och 18 förväntas nästa år. Vaccinerna har visat sig ge ett praktiskt taget totalt skydd mot HPV 16- och 18-infektioner. Det är dock för tidigt att visa resultat angående skydd mot cancerutveckling, men eftersom





Figur 5. HPV-virusets L1-gen som kodar för det virusprotein som bygger upp viruskapseln förs in i antingen jästceller eller insektsceller. Dessa celler börjar då producera virusprotein för viruskapseln (kapselproteiner). När tillräcklig mängd protein bildats slår sig dessa spontant samman och bildar tomma viruskapslar. Då dessa saknar virus-DNA är de inte infektiösa, men stimulerar kroppens immunförsvar när de förts in i kroppen.

HPV-infektion med onkogen virus är en nödvändig förutsättning för cancerutvecklingen tar man detta för givet. Hur länge immuniteten kvarstår är okänt. Kritiker varnar också för risken att andra onkogen HPV-virus tar över, men om detta är någon reell risk vet man inte.

Flera länder planerar nu vaccinationsprogram för barn eller ungdomar före sexualdebut. Vaccinering av kvinnor (eller män) som redan sexualdebuterat är kontroversiell. Risken för att redan vara infekterad är stor. Om man då klarat av att läka ut infektionen har man kanske litet behov av vaccinationen (som kan hindra nya infektioner).

Om man blivit smittad och inte kunnat läka ut infektionen och om virus-DNA har etablerat sig i cellerna hjälper inte vaccinet som ger upphov till immunitet riktad mot virusets proteinkapslar.

Vaccinering borde sålunda inte kunna påverka redan inkorporerat virus-DNA.

I utvecklade länder med bra screeningprogram kommer vaccination mot cervixcancer att ha en begränsad effekt.

Cervixcancer har ju där redan reducerats till en ganska ovanlig cancerform.

Eftersom upp till 30 procent av cervixcancer inte påverkas av vaccinationen kan man dock inte lägga ner screeningprogrammen. Det finns en uppenbar risk för att myndigheterna gärna vill dra in på resurserna för screening, när man satsat pengar på vaccinationsprogram.

I länder som saknar screeningprogram, speciellt i u-länder, skulle ett vaccinationsprogram ha enorm betydelse, men man står där inför gigantiska ekonomiska problem. Kanske kan det nyligen inrättade "International finance facility for immunisation" ([www.iffim.com](http://www.iffim.com)) där ett flertal i-länder förbundit sig att satsa pengar bidra.

Sverige planerar till exempel att satsa cirka 276 miljoner kronor under en 15-årsperiod.

#### NYHETER INOM BEHANDLINGEN

Det kommer att ta ganska lång tid innan ett vaccinationsprogram påverkar incidensen. Vi kommer därför fortsatt att behöva behandla cervixcancer. Även om framstegen inte är lika dramatiska på

behandlingssidan har betydande framsteg gjorts under senare år.

Tidig cervixcancer har sedan länge kunnat behandlas med mycket goda resultat med antingen lokal radioterapi (brakyterapi) oftast i kombination med extern strålbehandling eller med kirurgi kompletterad med extern strålbehandling i utvalda fall. Valet mellan dessa metoder styrs huvudsakligen av tradition och mer eller mindre välgrundade åsikter om behandlingsbiverkningar.

Man har till exempel hävdats att strålbehandling gav upphov till bland annat torrhet i slidan vilket kirurgisk behandling inte skulle göra. Karin Bergmarks<sup>6</sup> intervjustudier av patienter som behandlats för cervixcancer väckte stort uppseende då hon visade att patienter som behandlats med enbart kirurgi hade i stort sett lika mycket besvär med torrhet i slidan som de som behandlats med strålbehandling.

Resultaten borde dock inte vara så förvånande. Slidsekretion är nervöst styrd och man har allt sedan Wertheims tid känt till att man skadar nervbanor bland annat till urinblåsan vid operationen.



#### NERVSPARANDE KIRURGI

Japanska gyn-kirurger utvecklade på 60-talet så kallad nervsparande kirurgi<sup>7</sup>. Denna teknik togs sedan upp av Japanska kolorektalkirurger och den spred sig till västvärldens kolorektalkirurger. Västvärldens gynkirurger plockade sedan upp tekniken från sina kolorektalkollegor.

Tekniken används vid flera center, och man har visat att korttidsskomplikationer i form av bristande kontroll av urinblåsefunktion minskat. Långtidseffekter på sexuella funktioner har ännu inte rapporterats, men uppföljningsstudier pågår.

#### FERTILITETSBEVARANDE KIRURGI

Traditionell behandling av cervixcancer medför utom i de allra tidigaste stadierna infertilitet. Daniel D'Argent i Frankrike introducerade så kallad trakelektomi med laparoskopisk lymfkörtelutrymning<sup>8</sup>. Trakelektomi innebär att endast tumören och större delen av cervix avlägsnas. Uterus bibehålls alltså.

Så vitt jag vet utfördes den första svenska operationen av Ernst Simonsen i Linköping 1989 på en patient med en cervixcancer i stadium IB. Denna patient födde samma år sitt första barn och fick senare ytterligare ett. Den samlade internationella erfarenheten har visat att metoden är säker vad gäller cancerkontroll, förutsatt att man noggrant väljer ut lämpliga patienter.

Världen runt har nu många barn fötts av mammor som behandlats för tidig cervixcancer. Tyvärr finns det en tendens

**"Man har länge misstänkt att cervixcancer haft samband med någon sexuellt överförd faktor."**

till för tidiga födselar på grund av att den kvarvarande delen av cervix inte fungerar optimalt. Risken för prematuritet är 30 procent och risken för abort 35 procent. Vid en nyligen genomförd genomgång i Sverige rapporterades 46 operationer och dessa kvinnor hade efter behandling fött 15 barn.

#### RADIOKEMOTERAPI

Under början av 90-talet kom under kort tid ett antal randomiserade studier som testade kombinerad kemo- och radioterapi (radiokemoterapi) gentemot enbart radioterapi. Alla dessa studier visade trots ganska olika behandlingssituationer en klar överlevnadsfördel för radiokemoterapi.

Detta fick NCI (National cancer institute, USA) att göra den tämligen ovanliga åtgärden att gå ut med ett så kallat "clinical announcement", där man skrev att radiokemoterapi bör övervägas vid behandling av patienter med cervixcancer (<http://www.cancer.gov/newscenter/cervicalcancer>). Bland annat detta "announcement" gjorde att radiokemoterapi snabbt blev rutin världen runt. Senare metastudier visade att inte bara den lokala kontrollen förbättrades, utan också en tendens till att antalet fjärrmetastaser minskade<sup>9</sup>.

#### EFTERLADDNINGSTEKNIK

Strålbehandling med manuellt hanterade radium- eller cesiuminlägg utsatte personalen för radioaktiv strålning och har därför ersatts med efterladdningstekniker. Det innebär att man lägger in

applikatorer som sedan laddas med radioaktiva källor via fjärrmanövrering.

Beroende på doshastigheten talar man om lågdosrat, mellandosrat och högdosrat. Vid lågdosrat rör sig behandlingstiden om flera dygn, vid mellandosrat om timmar och vid högdosrat om minuter. Ett sätt att med högdosrat simulera lågdosrat är så kallad pulsad högdosrat, där man fraktionerar behandlingen till några minuter exempelvis en gång per timme.

Anledningen till att vilja efterlikna lågdosrat är att lågdosrat har radiobiologiska fördelar och att konventionell högdosrat måste fraktioneras. Om man har komplicerade applikationer med till exempel multipla nålar måste dessa, om man använder högdosrat, antingen ligga kvar under flera dygn eller appliceras på nytt. Högdosrat ger å andra sidan dosplaneringsfördelar eftersom det är lättare att hålla applikatorerna fixerade under kort tid.

## DOSPLANERING

Dosplanering av gynekologisk brakyterapi kompliceras av att organens läge påverkas av applikatorerna och av varierande fyllnad av urinblåsa och rektum. CT (datortomografi) har inte varit någon bra metod för att kartlägga bäckenorganens begränsningar och inbördes relationer. Metall-applikatorer har gett störningar och kolfiberapplikatorer har varit klumpigare och inte lika stabila.

Vidare är det logistiska problem kring att kunna undersöka patienterna upplagda på behandlingsbordet med applikatorerna fixerade på plats. Framför allt Richard Pötter i Wien har arbetat med konceptet med MR-undersökning (magnetrontgen) på strålbehandlingsavdelningen med brakyterapiapplikatorerna på plats som underlag för dosplanering<sup>10</sup>.

Preliminära långtidsresultat från hans behandlingsserie visar bättre lokal kontroll jämfört med ett historiskt kontrollmaterial bestående av patienter behandlade i Wien före den MR-baserade dosplaneringen infördes.

## SAMMANFATTNING

Cervixcancer är den första cancerform där man ser möjlighet att utrota cancerformen genom en kombination av vaccinering mot HPV-virus och fortsatt screeningverksamhet. HPV-vaccinering kan också förväntas förebygga en del av vaginal-, vulva-, anal- och huvudhalscancer.

Nervsparande kirurgi kan minska biverkningarna. Många patienter med tidig cervixcancer kan i dag behandlas med bibehållen fertilitet. Bättre dosplanering kan ge bättre behandlingsresultat och mindre biverkningar.

I framtiden kan man anta att antalet fall av cervixcancer blir så få och behandlingsmetoderna så specialiserade att både kirurgi och brakyterapi bör centraliseras i Sverige eller till och med i Skandinavien.

## Referenser

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108
2. Cancer Incidence in Sweden 2002. Statistics health and diseases 2003:11. Socialstyrelsen, epidemiologiskt centrum (tillgänglig via [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)).
3. Dödsorsaker 2002. Statistik dödsorsaker 2004:5. Socialstyrelsen, epidemiologiskt centrum (tillgänglig via [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)).

4. Roden R, Wu TC. How will HPV vaccines affect cervical cancer? *Nat Rev Cancer*. 2006; 6: 753-63.

5. Dillner J, Andrae B, Westermarck B. Svensk konsensus om vaccination mot cervixcancer. Vaccinationsprogram bör införas i grundskolan med sikte på att utrota HPV16/18. *Läkartidningen* 2006; 103: 3377-3379.

6. Bergmark K, Lundqvist EA, Steineck G. Svensk studie av kvinnor som behandlats för cervixcancer. Gynekologisk cancer påverkar ofta sexualiteten. *Läkartidningen*. 2000; 97: 5347-55.

7. Maas CP, Trimbo JB, DeRuiter MC, van de Velde CJ, Kenter GG. Nerve sparing radical hysterectomy: latest developments and historical perspective. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2003; 3: 271-9.

8. Leitao MM Jr, Chi DS. Fertility-sparing options for patients with gynecologic malignancies. *Oncologist*. 2005; 10: 613-22.

9. Green J, Kirwan J, Tierney J, Vale C, Symonds P, Fresco L, Williams C, Collingwood M. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; 3: CD002225

10. Haie-Meder C, Potter R, Van Limbergen E, Briot E, De Brabandere M, Dimopoulos J, Dumas I, Hellebust TP, Kirisits C, et al.; Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiother Oncol*. 2005; 74: 235-45.

THOMAS HÖGBERG, DOCENT, ÖVERLÄKARE ONKOLOGISKA KLINIKEN, UNIVERSITETSSJUKHUSET I LINKÖPING





# FORSKNINGEN ute på klinikerna MINSKAR



Andelen läkare som disputerar minskar i Sverige. På Onkologiska kliniken vid Karolinska universitetssjukhuset i Stockholm bildades våren 2006 en projektgrupp för att stimulera läkare som går specialistutbildning (ST-läkare) till forskning. För de ST-läkare som beslutar sig för att börja forska garanterar kliniken tid för att delta i forskarutbildning och att gå på internationella möten och kliniken har en hög ambition att ge ledighet för forskningsarbete.

**G**enerellt minskar andelen läkare som disputerar i Sverige. Enligt en utredning av Läkarsällskapet har antalet läkare som disputerat minskat med 38 procent mellan 2001–2004, (Sjukhusläkaren 2006/2). Inom onkologin har forskningen alltid haft en hög prioritet i verksamheten, trots detta har det blivit markant färre yngre läkare som startar forskningsprojekt under senare år. Den prekliniska forskningen bedrivs numera i stor utsträckning av molekylärbiologer, bioke-

mister och andra yrkeskategorier.

Bakgrunden till detta har säkert flera orsaker, men en mer pressad klinisk vardag, svårigheter att få ledig tid för forskning och forskningens ökande komplexitet är några viktiga.

En forskarutbildning leder till ett fördjupat kunnande och till kritisk värdering av medicinsk fakta som kan bidra till en förbättrad kvalitet i det kliniska arbetet. Det ökade metodologiska kunnandet skapar förutsättningar för att implementera och utveckla evidensbaserad

medicin liksom för en aktiv klinisk och translationell forskning (forskning som omsätter prekliniska resultat till praktisk sjukvård). Även i rent preklinisk forskning krävs kunskap om kliniska frågeställningar för att snabbt kunna omsätta viktiga forskningsresultat i praktiken.

Detta motiverar att stora insatser görs för att stimulera aktivforskning i läkarkåren.

## ST-LÄKARNAS SITUATION

Onkologiska kliniken vid Karolinska universitetssjukhuset i Stockholm består i dag av tre geografiska delar: Radiumhemmet (RAH), Södersjukhuset (SÖS) och Danderyds sjukhus. Kliniken har ett nära samarbete med Cancercentrum Karolinska (CCK) och andra institutioner inom Karolinska institutet.

Utbildning av ST-läkare sker framförallt på RAH och SÖS och i dag består ST-gruppen av drygt fyrtio läkare varav knappt 20 procent har disputerat och knappt tio procent genomgår forskarutbildning.

På onkologikliniken har en diskussion länge förts om hur forskning hos yngre läkare kan stimuleras. I samband med dessa diskussioner fann vi att det finns ett stort intresse för forskning inom ST-gruppen, men att det är svårt att hitta projekt och handledare. Kontaktytan mot institutionen är liten, särskilt i den del av kliniken som finns utanför Radiumhemmet.

De yngre läkarna upplever en otydlighet i var kliniken står i fråga om forskarutbildning för ST-läkare. Att forska och disputeras anses viktigt och är en merit som krävs för att komma ifråga till en överläkartjänst, samtidigt görs inga insatser för att underlätta att man påbörjar ett forskningsprojekt och dessutom kan det vara svårt att få ta ut tid till forskning.

Det finns även från institutionens sida ett stort intresse av att skapa nätverk mellan prekliniska forskare och kliniskt verksamma läkare för gemensamma projekt. Forskare har i dag svårigheter att hitta intresserade samarbetspartner inom kliniken trots uppenbara vinster för båda parter. En orsak till detta är den pressade arbetssituationen i kliniken men även att naturliga mötespunkter saknas. Forskargrupperna har också ett stort intresse av att rekrytera läkare för doktorandutbildning för translationella projekt. En effekt av ett utökat samarbete på ST-nivå är att de kontakter som etableras kommer att bestå under fortsatt klinisk verksamhet.

## POSITIV GRUNDINSTÄLLNING

För att hitta nya infallsvinklar och för att skapa förutsättningar för att möta de behov och önskemål som ST-gruppen, kliniken och institutionen har, bildades våren 2006 en projektgrupp med primär målsättning att öka andelen ST-läkare som disputerar.

Det ska ske genom att utarbeta en fungerande struktur för ST:s forskarutbildning som kan permanentas i den kliniska verksamheten, att öka kunskapen om prekliniska forskningsresultat hos klinikerna och att utöka kontaktytorna och nätverket mellan läkare och forskare.

Under våren diskuterades onkologiska kliniken inställning till forskning under specialistutbildning vilket formulerades i en tydligt positiv grundinställning i kliniken generella specialistutbildningsplan (ST-plan). Detta innebär att redan i samband med anställningen ges en allmän generell information om forskning vid kliniken av ST-cheferna för att stimulera till engagemang inom forskningen. Forskning tas också upp som ett återkommande ämne vid utvecklingssamtal. ST-läkaren får tidigt information om och möjlighet att delta i forskningsrelaterade aktiviteter vid institutionen, som Institutionens dag, KI cancer retreat och translationella seminarier. Detta ingår i den lokala målbeskrivningen för ST-utbildningen på universitetskliniken.

## HANDLEDNING OCH UTBILDNING

För att utöka kontaktytorna och för att vägleda och stödja intresserade ST-läkare utsågs kontaktpersoner inom klinisk forskning, epidemiologi och preklinisk forskning. Detta är personer som har en gedigen forskningsbakgrund och en förankring inom klinik och institution. De finns tillgängliga för praktisk rådgivning inför påbörjandet av forskarutbildning. Kontaktpersonerna ska ses som ett komplement till studierektor för doktorandutbildningen och ST-chefer.

För att stimulera och öka kunskapen hos nyanställda ST-läkare men även för

att skapa en diskussionsplattform har en återkommande kurs i tumörbiologi inrättats. Kursen gavs första gången i oktober 2006 och omfattade två dagar på internat. Syftet är att ge en grundläggande insikt i tumörbiologi för att ge en bas för fortsatt forskningsintresse och en möjlighet för forskare att vidarebefordra nya rön till kliniker.

För att ge en större kunskap om specifika projekt inom det translationella området, där möjlighet till forskarutbildning ges, ordnas regelbundna möten mellan ST-läkarna och forskargrupperna. Vid varje tillfälle presenterar några forskargrupper sin verksamhet och några aktuella projekt. Möjlighet ges till samtal och diskussion.

För de ST-läkare som beslutar sig för en forskarutbildning garanterar kliniken tid för att delta i kursen Forskarskola på 20 poäng. Det får också större möjligheter att delta i internationella möten och kliniken har en hög ambition att ge ledighet för forskningsarbete.

Projektet är väl förankrat i klinikledningen och har rönt stort intresse även från FoU-ledningen på sjukhuset. I ST-gruppen har intresset varit stort för aktiviteterna och flera ST-läkare har knutits till nya projekt.

### Projektgrupp

Från onkologiska kliniken:

Annelie Liljgren, biträdande överläkare, ST-chef

Maria Albertsson, professor, ST chef

Erika Isaksson-Friman, specialistläkare

Marie Hjelm-Eriksson, specialistläkare, ST-studierektor

Anders Ullén, specialistläkare

### Från institutionen:

Dan Grandér, docent, studierektor

Lars Holmgren, professor, studierektor doktorandutbildningen

Arne Östman, professor

Karin Aase, post doc-ansvarig

ERIKA ISAKSSON-FRIMAN, MEDICINE DOKTOR, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET

MARIE HJELM-ERIKSSON, MEDICINE DOKTOR, ST-STUDIEREKTOR, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET

# *Lovande försök med* **T-CELLSBASERAD IMMUNTERAPI**

Kunskapsexplosionen inom immunologisk forskning de senaste årtiondena har skapat helt nya förutsättningar för att utveckla nya immunterapeutiska behandlingsmetoder mot cancer. Ett flertal monoklonala antikroppar har redan blivit godkända för kliniskt bruk och lovande försök pågår att utveckla immunterapi som bygger på specifik aktivering av T-celler och NK-celler. Professor **Rolf Kiessling** och doktorn **Mikael Hanson** vid institutionen för onkologipatologi, Karolinska institutet, ger här en överblick över immunterapiområdet.

**E**tt antal nya cancerterapi som bygger på den ökade kunskapen om den molekylärbiologiska bakgrunden till cancer har det senaste årtiondet börjat utprövas i kliniskt bruk, ibland med mycket lovande resultat. Dit hör exempelvis antiangiogenesterapi, tyrosinkinashämmare och försök att med små molekyler blockera cellcykeln eller normalisera funktionen hos tumörsuppressorgen p53. Även den moderna immunterapi kan räknas till denna målriktade grupp av behandlingsmetoder (targetet therapy) mot cancer.

#### VIKTIGA GENOMBROTT

Flera viktiga genombrott har gjorts de senaste åren när det gäller användandet av monoklonala antikroppar (mAb) inom onkologi<sup>20</sup>. Som exempel på detta kan nämnas godkännandet av bevacizumab (Avastin), en anti-vaskulär antikropp som i kombination med kemoterapi visats förlänga överlevnaden vid behandling av metastaserande kolorektal-, lung- och bröstcancer.

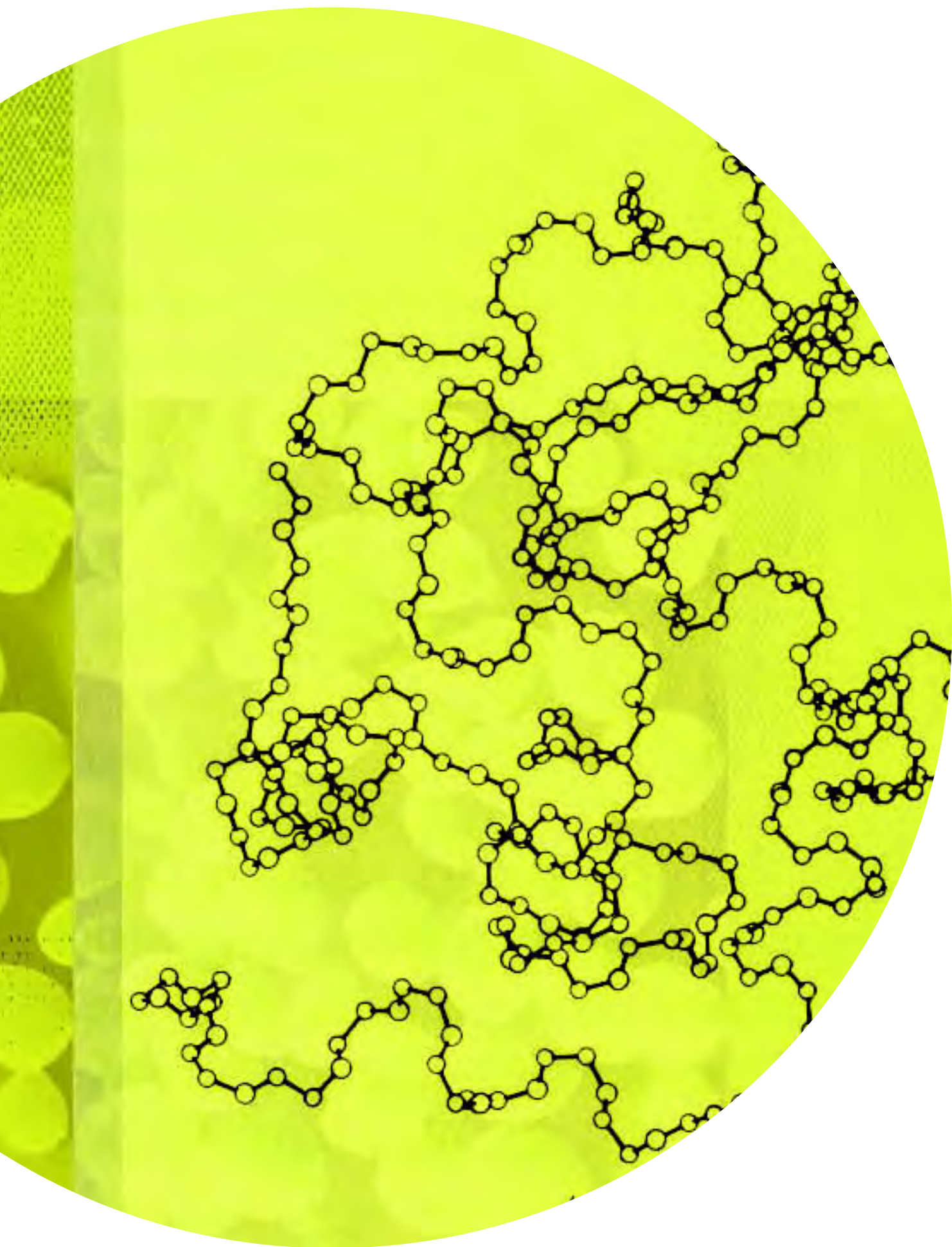
Vidare har cetuximab (Erbix), en antikropp riktad mot epidermal growth factor (EGF), visat lovande kliniska resultat hos patienter med kolorektalcancer, och antikroppen trastuzumab (Herceptin), som känner igen onkogenen Her2/neu, har visats minska återfallen i bröstcancer och öka överlevnaden i denna sjukdom.

Sammantaget gör dessa erfarenheter att det finns en stor optimism när det gäller användandet av mAb inom onkologi, och många fler monoklonala antikroppar är under utveckling eller finns redan i kliniskt bruk.

Den stora begränsningen med dessa antikroppar är emellertid att de endast kan användas mot tumörantigen på cellytan. Eftersom majoriteten tumörantigener kommer från intracellulära proteiner (se vidare nedan), som inte nås av mAb-baserad terapi, så finns ett stort behov av T-cellsbaserad immunterapi.

Tack vare en kunskapsexplosion inom immunologisk forskning de senaste årtiondena finns det helt nya förutsätt-





ningar att även utveckla nya immunterapeutiska behandlingsmetoder som baseras på aktivering av det cellulära immunförsvaret. Vi känner nu den molekylära bakgrunden till hur immunsystemets olika komponenter, som T-celler, B-celler, NK-celler och de antigenpresenterande cellerna fungerar och interagerar med varandra.

Genom de upptäckter som låg till grund för 1996 års nobelpris vet vi även hur T-cellerna känner igen antigen på virusinfekterade celler och tumörceller i form av ett komplex på cellytan mellan HLA-antigen (human leukocyte antigen) och små peptider från intracellulära proteiner.

Denna nya kunskap inom immunologin har skapat nya förutsättningar för att på rationell basis utarbeta immunterapeutiska metoder som baserar sig på "specifika" molekyler och antigen som känns igen av det cellulära immunsystemet.

### *Ospecifik aktivering av immunförsvaret med bakterier och cytokiner*

Redan för mer än hundra år sedan beskrev William Coley, en kirurg från New York, hur tumörerna helt försvann hos de av hans cancerpatienter som utvecklade och överlevde erysipelasinfektioner. Med dessa fynd som grund framställde han ett bakterieextrakt, "Coley's toxin", som han i historiens första immunterapiförsök mot cancer behandlade över 800 patienter med<sup>7</sup>. En signifikant andel av patienterna svarade med långvarig tillbakabildning av sina tumörer, men mekanismen för detta var och är fortfarande okänd.

Många andra forskare uppmuntrades av denna studie, och försök har utförts att behandla cancer bland annat med BCG-vaccin eller *Corynebacterium parvum* injicerat direkt in i tumörer som exempelvis malignt melanom<sup>1</sup>. Även om de ursprungliga försöken på ett mindre antal patienter föreföll lovande kunde dessa resultat aldrig bekräftas i studier med ett större antal patienter.

Men BCG-behandling lever fortfarande kvar som en etablerad behandlingsmetod vid behandling av ytligt växande urinblåsecancer och har visat sig ha bättre klinisk effekt än exempelvis doxorubicin<sup>6</sup>. Man vet nu att BCG som administreras intravesikulärt orsa-

kar en cystit och ett inflammatoriskt tillstånd som leder till frisättning av pro-inflammatoriska cytokiner och ett inflöde av lymfocyter och granulocyter. Sammantaget leder denna ospecifika inflammation till den önskade antitumöreffekten, men den molekylära bakgrunden till denna är ännu ej känd.

Cytokinerna och deras receptorer var under immunologins barndom dåligt beskrivna på molekylär nivå och var då svåra att renframställa. Men genom den nya molekylärbiologiska teknologin blev det möjligt att producera cytokiner i kvantiteter som räcker för behandling av patienter.

Prototypen för cytokiner som används vid patientbehandling är Interleukin-2 (IL-2) som i mitten på 80-talet började användas i kliniska försöksserier på patienter med metastaserande malignt melanom och även njurcancer<sup>2</sup>. IL-2 har förmågan att aktivera både NK-celler och T-celler, vilket man tror utgör grunden för dess förmåga att framkalla kliniska svar och i en mindre andel av patienterna (4–7 procent) även en total återgång av sjukdomen<sup>11</sup>.

Av speciellt intresse är att hos den minoritet av patienter som svarar på IL-2 så är svaren ofta mycket långvariga, till skillnad mot vad man ser hos patienter som behandlats med kemoterapi.

Den stora utmaningen är dock att finna prediktiva faktorer som kan användas för att förutsäga vilka patienter som kommer att svara på IL-2-terapi. Mycket höga doser av IL-2 används i majoriteten av dessa studier, vilket ofta leder till svåra biverkningar, som lungödem och behov av behandling på intensivvårdsavdelning. Studier pågår därför även med lägdos IL-2-behandling, som kan tolereras under längre behandlingsperioder utan biverkningar och som då främst aktiverar NK-celler<sup>8</sup>.

Eftersom NK-cellerna är den lymfocytpopulation som effektivt samverkar med antikroppar i antikroppsmedierad cellulär cytotoxicitet (ADCC) så har detta motiverat studier där lägdos IL-2 kombinerats med antikroppsterapi<sup>9</sup>. Som en följd av det stora intresset för klinisk användning av IL-2 har därefter ett stort antal andra cytokiner prövats kliniskt.

Många förväntningar fanns exempelvis på cytokinet IL-12, där prekliniska försök visade på en stark effekt mot tu-

mörväxt, och där fas I-studier tydde på att detta cytokin inte hade några biverkningar. Men i efterföljande fas II-studier, där den initiala testdosen uteslöts, kom det fram oväntade och allvarliga biverkningar med flera dödsfall<sup>10</sup>.

Detta har fått intresset för användningen av detta cytokin på kliniken att avstanna helt.

### *Specifik aktivering av kroppens immunsystem med cancerrvaccin*

Vaccin mot de vanligaste infektionssjukdomarna har varit den kanske viktigaste orsaken till att bidra till höjd livskvalitet och minskad dödlighet i utvecklingsländerna. Men trots att drygt två hundra år har gått sedan Edward Jenner år 1798 beskrev ett vaccin mot smittkoppor så finns än i dag inget fungerande vaccin mot många bakterie-, parasit- och virussjukdomar, som malaria, Hepatit C-virus och HIV.

Till listan av sjukdomar som man trots mycket forskning ännu inte lyckats framställa ett kliniskt fungerande vaccin för hör även cancer, även om forskningen kring cancerrvaccin de senaste årtiondena har varit intensiv.

Tumörantigen definierades först i försök på möss, där det under 60-talet visades att man kan vaccinera möss mot cancer genom injicering av avdödade tumörceller till inavlade möss. Om dessa vaccinerade möss sedan injicerades med levande tumörceller ledde detta till att dessa tumörceller stöttes bort.

Senare visade det sig att de så kallade cytotoxiska T-lymfocyterna (CTL) spelade en avgörande roll i denna tumöravstötning och att det tumörantigen dessa CTL kände igen till sin natur inte skiljer sig från exempelvis det antigen som CTL känner igen på virusinfekterade celler.

Dessa antigen utgör ett komplex mellan HLA klass I (human leukocyte antigen klass I) och små 8–10 aminosyror långa peptider som kommer från olika intracellulära proteiner. Man kan säga att det CTL känner igen på cellytan utgör en spegelbild av cellens inre.

Dessa tidiga pre-kliniska försök utfördes med tumörer från möss som behandlats med starkt carcinogena kemikalier eller virus. Man antog då att spontana humana tumörer inte hade förmågan att aktivera immunförsvaret och att de inte var immunogena, det vill säga

kan kännas igen och aktivera immunsystemet.

Detta antagande visade sig senare felaktigt, och en viktig milstolpe inom tumörimmunologin kom i och med att det första humana tumörantigenet klonades<sup>4</sup>. Från att använda dåligt karakteriserade vacciner som bestod av avdödade celler eller cellhomogenisat, vilket varit fallet när det gäller den första generationens humana cancer vacciner, öppnade detta vägen för en rationell och målriktad immunterapi som baseras på väl definierade molekyler.

Upptäckten av humant tumörantigen gav även möjligheten att monitorera det immunologiska svaret mot dessa tumörantigener med kvantitativa och reproducerbara immunologiska mätmetoder.

### *ett stort antal humana tumörantigener kan användas för immunterapi.*

Detta genombrott har lett till att ett stort antal humana tumörantigener de senaste 20 åren har klonats och karakteriserats, och flera av dessa ingår nu som komponenter i pågående försök med tumörvaccin på kliniken<sup>17</sup>.

Tumörantigener kan delas upp i olika grupper.

I en grupp av tumörantigener ingår de proteiner i cancerceller som är förändrade eller muterade, som typexemplet BCR/ABL-fusionsproteinet i leukemi. En annan grupp antigener, som kanske utgör den numerärt största gruppen, är de antigener som är vävnadsspecifika. Dessa antigener är helt normala, icke muterade kroppsegna proteiner, exempelvis de enzymer som är aktiva vid melaninproduktionen både hos melanocyter och maligna melanomceller.

Ännu en grupp tumörantigener är så kallat cancer testis-antigen (CTA). Detta antigen klonades främst från maligna melanom, men förekommer även i olika typer av carcinom, dock inte i normalvävnad, med undantag från testis och i trofoblaster (därför namnet cancer testis-antigen).

Ytterligare en grupp intressanta tumörantigener är proto-onkogenerna som förekommer i flera olika typer av humana cancerceller, men som även finns uttryckt i låg mängd i vissa normala vävnader. Ett typexempel på dessa är Her2/neu-molekylen som är amplifierad i cirka

20 procent av bröstcancerfallen och som där utgör ett dåligt prognostiskt tecken. Humaniserade monoklonala antikroppar mot Her2/neu (Herceptin) har med framgång använts i terapi mot bröstcancer och visats kunna förlänga överlevnaden hos dessa patienter, främst om det används i kombination med kemoterapi<sup>20</sup>.

Försök pågår även att "vaccinera" cancerpatienter genom injektion av peptider, proteiner eller DNA-molekyler från Her2/neu och på detta sätt aktivera både kroppens T-celler och B-celler.

Aktiviteten är mycket hög bland forskare och kliniker i försök att utpröva tumörvaccin som baseras på tumörantigener, och hundratals kliniska studier har utförts eller pågår. De flesta av dessa är fas I-studier på ett relativt litet antal cancerpatienter med avancerad tumörsjukdom.

Det finns en stor uppfinningsrikedom när det gäller i vilken form dessa vacciner skall administreras. Det kan handla om små peptider som "skraddarsyts" från någon av de ovan nämnda tumörantigener, av rekombinant protein från dessa, av DNA-molekyler eller av mRNA-molekyler som kodar för dessa proteiner och som vid injektion i muskel eller hud uttrycker tumörantigenet i fråga.

Gemensamt för många av de kliniska försöken med tumörvaccin är att dessa kan framkalla ett T-cellssvar, men att de mer sällan leder till ett objektivt kliniskt svar hos de behandlade patienterna. Många orsaker kan ligga bakom detta och några av dessa diskuteras nedan.

### *Adjuvans är avgörande för att vacciner skall kunna fungera.*

Även om det avgörande genombrottet inom immunterapi mot cancer har varit kloning av ett antal väldefinierade tumörantigener så måste ett effektivt tumörantigen även innehålla andra viktiga komponenter.

Eftersom de flesta tumörantigener är intracellulära, och därmed inte tillgängliga för antikroppar som bara känner av antigenet på cellytan, så är förmågan att aktivera T-celler avgörande för ett effektivt tumörvaccin. Förutom själva antigenet måste ett tumörvaccin, liksom andra vacciner, innehålla ett ämne som på injektionsplatsen "förstärker" vaccinet och skapar den rätta "miljön" för att immunsystemet effektivt skall kunna aktiveras.

Immunologer brukar för detta ändamål tillsätta ett adjuvans. I Sverige är med något undantag endast aluminiumsalter godkänt som adjuvans på människa, men ett antal nya och lovande ämnen utprövas nu för att ingå som adjuvans i den nya generationens tumör- och virusvaccin<sup>12</sup>. Bland dessa kan nämnas saponinkomplex som QS21 och ISCOM, samt olika bakterietoxiner i vilka man tagit bort den toxiska effekten men bevarat de starka adjuvansegenskaperna.

Prekliniska försök har visat att många adjuvans verkar genom att aktivera dendritiska celler (DC), som är högt specialiserade och synnerligen effektiva på att aktivera T-celler. På ytan av DC finns en familj molekyler, de så kallade "toll like"-receptorerna (TLR), vilka först upptäcktes hos *Drosophila*, och som är av avgörande betydelse för aktivering av kroppens immunförsvar även mot cancer<sup>18</sup>. Försök att designa adjuvans som binder till TLR på DC-celler pågår, vilket kan leda till en effektiv aktivering av dessa celler och därmed också av T-celler och NK-celler.

Som ett exempel kan nämnas adjuvans som utgör DNA-sekvenser som innehåller så kallade CpG-motiv. Dessa CpG-oligodeoxynucleotider (CpG ODN) innehåller sekvenser som främst finns i bakteriellt DNA och som har god adjuvanseffekt. Dessa CpG ODN kan binda till TLR 9 och öka effekten av tumörvaccin genom att aktivera DC<sup>23</sup>. Man kan fråga sig om sådana immunstimulerande bakteriella molekyler som binder till TLR kan ha varit ansvariga för effekten hos "Coley's toxin".

Även cytokiner, som IL-2, IL-12 eller GM-CSF (granulocyt-/makrofagkolonistimulerande faktor) som administreras tillsammans med tumörvaccin har använts som adjuvans. Tanken bakom att använda GM-CSF är att detta cytokin lokalt skall mobilisera DC, och att det skall leda till en förstärkning av T-cellsbaserade vacciner.

Försök utförs även med hela tumör-celler som "genmodifierats" och förmått uttrycka GM-CSF, IL2 eller IL-12. Ett flertal fas I-studier har genomförts med genmodifierade tumör-celler som uttrycker cytokiner, och även om dessa inte givit några biverkningar så har frekvensen av de kliniska svaren hos dessa tumörvaccinstudier inte varit hög<sup>13</sup>.



### *Tumörrvaccin baserat på DC.*

Upptäckten av DC som den viktigaste cellen för att aktivera naiva T-celler och även förståelsen av hur DC samverkar med NK-celler och på detta sätt kopplar samman T-cellsystemet med det naturliga immunsystemet har varit av stor vikt för utvecklingen av nya immunterapi-metoder inom onkologi<sup>21</sup>.

Det teknologiska genombrottet kom genom kunskapen hur man framställer stora mängder DC ex vivo. Det banade väg för användandet av DC som adjuvans i tumörrvaccin. Genom att antingen transfektera dessa DC med DNA eller mRNA som kodar för tumörantigen, sätta små peptider från tumörantigen på deras cellyta eller låta DC ta upp tumörproteiner, så kan dessa användas som tumörrvaccin.

Ett stort antal kliniska försöksserier har på detta sätt genomförts med DC, framställda från monocytter i perifert blod eller från CD34+-stamceller i benmärg. Flera av dessa studier har visat lovande resultat, men inget riktigt genombrott har ännu ägt rum. På Karolinska universitetssjukhuset i Solna har vi etablerat en cellterapienhet för DC-vaccin för kliniskt bruk, vilken ingår i ett europeiskt samarbetsnätverk (DC-Thera).

Flera studier pågår eller är på planeringsstadiet, som en klinisk försöksserie där B-CLL-patienter vaccineras med DC som behandlats med apoptotiska kroppar från leukemiceller.

### *Terapeutiska vacciner: en utmaning för cancerforskare och virologer.*

Nyligen har ett förebyggande vaccin mot livmoderhalscancer nått marknaden (Gardasil). I den bredare bemärkelsen omnämns detta vaccin ofta som ett "cervicvaccin". Men i själva verket är detta ett anti-viralt vaccin, som skyddar mot fyra olika slags HPV-typer (humant papillomavirus) som orsakar majoriteten (70 procent) av livmoderhalscancer och även merparten av genitala vårtor<sup>24</sup>.

Även om detta vaccin är en stor framgång när det gäller att förebygga virus-inducerad cancer kvarstår den stora utmaningen att framställa ett "terapeutiskt" vaccin mot våra vanligaste tumörsjukdomar. Detta bör ses i ljuset av att samma utmaning även kvarstår när det gäller terapeutiska vacciner i allmänhet,

och de stora genombrotten har låtit vänta på sig även när det gäller terapeutiska vacciner mot kroniska virusjukdomar, som HIV och Hepatit C-virus.

Många av de problem som finns när det gäller terapeutiskt tumörrvaccin finns även för vacciner mot kroniska virusinfektioner, och tumörimmunologer och virusvaccinforskare har därför ett fruktansamt samarbete framför sig för att övervinna dessa utmaningar att framställa terapeutiska vacciner.

Förutsättningarna för att se kliniska effekter i de pågående försöken med tumörrvaccin och många andra immunterapi-metoder mot cancer är inte optimala, då dessa studier oftast utförs på svårt sjuka patienter. Cancerpatienter i avancerat stadium av sjukdomen har ett dåligt fungerande immunförsvar, vilket kan vara en direkt följd av behandlingen, men även bero på den effekt tumören har på immunförsvaret<sup>14</sup>. Man får inte heller glömma att cancerceller har normala kroppsceller som sitt ursprung. Till skillnad mot kroppsförsvaret antigenener som ingår i virus- och bakterievaccin så utgör de tumörantigenener som oftast används i cervicvaccin till stor del av "kroppsegna" proteiner, som även förekommer i låga koncentrationer i normalvävnad (se ovan).

Tumörimmunitet mot dessa antigen kan därför sägas vara en slags "autoimmunitet", vilket även avspeglas i att patienter som utvecklat immunitet mot dessa antigen, genom immunterapi eller ibland till och med spontant, kan utveckla lättare autoimmuna manifestationer, som depigmentering (vitiligo).

Immunförsvaret har utvecklat mycket effektiva mekanismer att förhindra autoimmunitet, genom att antingen eliminera de T-celler som kan känna igen kroppsegna antigen eller genom att kontrollera dessa T-celler med effektiva regleringsmetoder som är verksamma ute i kroppens vävnader.

### *Eliminering av immunförsvarets "bromsar", Treg-cellerna, kan göra immunterapi mer effektiv.*

Den kanske viktigaste kontrollmekanismen för att undvika att T-celler reagerar mot kroppsegna proteiner är de så kallade regulatoriska T-cellerna (Treg-celler)(25). Dessa Treg-celler har de senaste åren stått i fokus både för forskning

kring autoimmuna sjukdomar och för försök att förbättra immunterapi av cancer. Även om Treg-celler förhindrar att vi utvecklar autoimmuna sjukdomar så gör dessa samtidigt alla försök att framkalla tumörimmunitet mot de tumörantigenener som utgörs av kroppsegna proteiner mycket svårare.

Men nu pågår många mycket lovande försök att kombinera immunterapi och tumörrvaccin med metoder som bygger på motverkan av effekten av Treg-celler eller eliminering av dessa från blodet hos cancerpatienter.

Det kanske tydligaste exemplet på betydelsen av Treg-celler som förklaring till många av problemen med immunterapi på cancerpatienter har erhållits vid försök med så kallat adoptiv immunterapi. Adoptiv immunterapi bygger på att man ex vivo odlar fram cancerpatientens egna T-celler och sedan ger tillbaka dessa genom intravenös infusion.

Tidiga försök genomfördes med T-celler som utvunnits ur patientens TIL-celler (tumörinfiltrerande lymfocyter), i vilka de T-celler som specifikt kunde känna igen patientens egna tumör-celler anrikats på ett naturligt sätt. Genom att odla fram TIL-celler ex vivo kan ett stort antal ges tillbaka till patienten och i en viss andel av dessa patienter ge en klinisk effekt.

Men nyligen har det visats att om de melanompatienter som genomgår adoptiv immunterapi med TIL först genomgår en behandling med lågdos, icke-myeloablativ kemoterapi så leder detta till kliniska svar hos kring 50 procent av de behandlade patienterna<sup>27</sup>. Hos många av de behandlade patienterna kunde man visa att de injicerade TIL-cellerna fanns kvar i perifert blod under lång tid och att detta gav ett kliniskt svar.

En viktig förklaring till den övertygande kliniska effekten hos dessa patienter anses vara att Treg-celler är speciellt känsliga för denna behandling. Eliminering av Treg-celler kan leda till att de injicerade TIL-cellerna ges möjlighet att proliferera och leva vidare i de behandlade patienterna, och på detta sätt kunna uppnå en effekt mot tumören. Frågan om liknande försök att minska antalet av Treg-celler eller alternativt blockera deras effekt in vivo även kan öka effekten av cervicvaccin undersöks för närvarande i flera kliniska studier, bland an-

nat genom att blockera den för Treg-celler viktiga molekylen CTLA-4<sup>26</sup>.

Sammantaget visar dessa mycket lovande försök att det finns en stor potential i T-cellsbaserad immunterapi, förutsatt att man minskar de reglerande mekanismerna hos immunsystemet. Det återstår att visa om liknande resultat även kan erhållas med metoder som inte är lika komplicerade och tekniskt krävande.

### *Tumörceller kan göra sig osynliga för kroppens T-celler*

En annan utmaning i försöken att få terapeutiska vacciner att fungera är förmågan hos både tumörceller och virusinfekterade celler att "fly undan" igenkänning av de cytotoxiska T-cellerna genom att tappa uttrycket av HLA klass I-molekylen. I majoriteten av cancertumörerna har uttrycket av HLA klass I-antigenet minskat kraftigt eller helt försvunnit från cellytan<sup>27</sup>.

Mekanismen bakom detta tros hänga ihop med att tumörer har en stor genetisk heterogenitet, och att de celler som av olika anledningar "tappat" HLA klass I-uttrycket på cellytan får en tillväxtfördel eftersom de är "osynliga" för de cytotoxiska T-cellerna. Vid immunterapi-försök på cancerpatienter har man noterat att patienter som först svarat på denna terapi men sedan fått återfall fått tumörer som förlorat HLA klass I-uttryck. Onkogenet har på samma sätt som många olika virus dessutom förmågan att nedreglera uttrycket av HLA klass I-molekylerna i de transformerade tumörcellerna<sup>27</sup>.

Sammantaget försvårar denna förmåga hos tumörceller att göra sig osynliga för T-celler immunterapi.

En möjlighet att komma runt denna svårighet tros vara att kombinera T-cellsbaserad immunterapi med immunterapi i vilken NK-celler ingår som en viktig komponent. Denna möjlighet bygger på fyndet att NK-celler mer effektivt känner igen de tumörceller eller virusinfekterade celler som saknar eller har låga nivåer av HLA klass I-molekyler<sup>3</sup>. Genom denna förmåga hos NK-cellerna att aktiveras av avsaknad av de kroppsegna HLA klass I-molekylerna i stället för att som för T-cellerna aktiveras av närvaron av HLA klass I (missing self)<sup>3</sup> kan NK-terapi utgöra ett attrak-

tivt komplement till T-cellsterapi av cancer.

Ett relativt okomplicerat sätt att aktivera NK-celler är genom administration av IL-2 till cancerpatienter. Som nämnts ovan har IL-2 biverkningar, och det kan dessutom riskera att aktivera även Treg-celler som uttrycker receptorer för IL-2 på sin yta. Det behövs därför mer selektiva och precisa metoder att aktivera NK-celler.

Detta har de senaste åren möjliggjorts genom att man nu karaktäriserat ett stort antal "aktiverande" och "inhiberande" cellytereceptorer hos NK-cellerna. Ett attraktivt alternativ utgör därför möjligheten att utnyttja denna nyvunna kunskap om de cellytereceptorer som styr NK-cellernas aktivitet, och på detta sätt mer specifikt kunna styra NK-cellen till att känna igen cancerceller.

Ett exempel på hur denna kunskap redan har nått kliniken är försök med allogen stamcellstransplantation (SCT) på patienter med akut myeloid leukemi (AML). I en mycket uppmärksam studier har det visats att om donatorns NK-celler uttrycker inhibitoriska receptorer (killer cell immunoglobulin-like receptors, KIR) mot HLA-molekyler som saknas hos patienten, "KIR ligand mismatch", så leder detta till ökad överlevnad hos dessa AML-patienter<sup>19</sup>.

Mekanismen bakom dessa försök har tolkats som om "KIR-ligand mismatch" lett till en "missing self"-aktivering av de allogena NK-cellerna och därmed en ökad förmåga att eliminera kvarvarande AML-celler. Även om dessa resultat är kontroversiella så har de ökat intresset för att försöka behandla även icke hematopoietiska tumorsjukdomar med allogena NK-celler genom att avsiktligt "mismatcha" donatorns KIR med patientens HLA-molekyler.

### *Ett plus ett är tre: kombinationer av immunterapi med andra behandlingsformer kan ge synergieffekt*

Svårigheterna med att få immunsystemet hos svårt cancersjuka patienter att stöta bort cancerceller är således stora, vilket kan förklara den relativt begränsade framgången som denna terapiform hittills har haft i kliniskt bruk. Möjligheten att påverka cancersjukdomen med immunterapi i ett stadium då en mindre

tumörbörda föreligger, som med adjuvant behandling av högriskpatienter direkt efter operationen av primärtumören, är därför tilltalande.

Tiden är nu även mogen för att försöka integrera immunterapi med andra cancerterapi, både konventionella och nya målriktade sådana. Exempelen på denna typ av kombinationsterapier är många. Försök med "biokemoterapi" har redan i en fas III-studie visats ge bättre respons och längre progressionsfri överlevnad än enbart konventionell kemoterapi<sup>15</sup>.

Kombinationsterapier där monoklonala antikroppar som rituximab kombinerats med kemoterapi har visat lovande resultat vid behandling av non-Hodgkin's lymfom<sup>16</sup>. De lovande synergistiska effekterna av att kombinera lågdos kemoterapi med adoptiv T-cellsterapi<sup>22</sup> har redan diskuterats ovan. Synergieffekter av kombinationen tumörvaccin med antivaskulära antikroppar har även påvisats i prekliniska försök i vår grupp<sup>28</sup>, och på kliniken har kombinationen av den antivaskulära antikroppen Avastin med Herceptin givit lovande resultat.

Alla nya cancerterapi som nu är under en dynamisk utveckling och utprovning på kliniken har sina rötter i tumörbiologisk och immunologisk grundforskning. Viktiga upptäckter som gjorts i laboratoriet har nu nått kliniken, och de pågående kliniska försöken har gett nya idéer för biologisk "nyfikenhets"-forskning. Detta ömsesidiga samspel mellan grundforskning och klinik kommer med all säkerhet att revolutionera framtidens cancerbehandling.

### Referenser;

1. Morton, D., F. R. Eilber, R. A. Malmgren, and W. C. Wood. 1970. Immunological factors which influence response to immunotherapy in malignant melanoma. *Surgery* 68:158.
2. Rosenberg, S. A., M. T. Lotze, L. M. Muul, S. Leitman, A. E. Chang, S. E. Ettinghausen, Y. L. Matory, J. M. Skibber, E. Shiloni, J. T. Vetto, and et al. 1985. Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer. *N Engl J Med* 313:1485.

3. Karre, K., H. G. Ljunggren, G. Piontek, and R. Kiessling. 1986. Selective rejection of H-2-deficient lymphoma variants suggests alternative immune defence strategy. *Nature* 319:675.
4. Knuth, A., T. Wolfel, E. Klehmann, T. Boon, and K. H. Meyer zum Buschenfelde. 1989. Cytolytic T-cell clones against an autologous human melanoma: specificity study and definition of three antigens by immunoselection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 86:2804.
5. Ljunggren, H. G., and K. Karre. 1990. In search of the 'missing self': MHC molecules and NK cell recognition. *Immunol Today* 11:237.
6. Lamm, D. L., B. A. Blumenstein, E. D. Crawford, J. E. Montie, P. Scardino, H. B. Grossman, T. H. Stanisic, J. A. Smith, Jr., J. Sullivan, M. F. Sarosdy, and et al. 1991. A randomized trial of intravesical doxorubicin and immunotherapy with bacille Calmette-Guerin for transitional-cell carcinoma of the bladder. *N Engl J Med* 325:1205.
7. Starnes, C. O. 1992. Coley's toxins. *Nature* 360:23.
8. Meropol, N. J., M. Porter, L. E. Blumenson, M. J. Lindemann, R. P. Perez, L. Vaickus, G. M. Loewen, P. J. Creaven, K. A. Wilkes, M. A. Giedlin, and M. A. Caligiuri. 1996. Daily subcutaneous injection of low-dose interleukin 2 expands natural killer cells in vivo without significant toxicity. *Clin Cancer Res* 2:669.
9. Frost, J. D., J. A. Hank, G. H. Reaman, S. Frierdich, R. C. Seeger, J. Gan, P. M. Anderson, L. J. Ettinger, M. S. Cairo, B. R. Blazar, M. D. Krailo, K. K. Matthay, R. A. Reisfeld, and P. M. Sondel. 1997. A phase I/IB trial of murine monoclonal anti-GD2 antibody 14.G2a plus interleukin-2 in children with refractory neuroblastoma: a report of the Children's Cancer Group. *Cancer* 80:317.
10. Leonard, J. P., M. L. Sherman, G. L. Fisher, L. J. Buchanan, G. Larsen, M. B. Atkins, J. A. Sosman, J. P. Dutcher, N. J. Vogelzang, and J. L. Ryan. 1997. Effects of single-dose interleukin-12 exposure on interleukin-12-associated toxicity and interferon-gamma production. *Blood* 90:2541.
11. Atkins, M. B., M. T. Lotze, J. P. Dutcher, R. I. Fisher, G. Weiss, K. Margolin, J. Abrams, M. Sznol, D. Parkinson, M. Hawkins, C. Paradise, L. Kunkel, and S. A. Rosenberg. 1999. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol* 17:2105.
12. Singh, M., and D. O'Hagan. 1999. Advances in vaccine adjuvants. *Nat Biotechnol* 17:1075.
13. Jaffee, E. M., R. H. Hruban, B. Biedrzycki, D. Laheru, K. Schepers, P. R. Sauter, M. Gommernann, J. Coleman, L. Grochow, R. C. Donehower, K. D. Lillemoe, S. O'Reilly, R. A. Abrams, D. M. Pardoll, J. L. Cameron, and C. J. Yeo. 2001. Novel allogeneic granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-secreting tumor vaccine for pancreatic cancer: a phase I trial of safety and immune activation. *J Clin Oncol* 19:145.
14. Muller, L., R. Kiessling, R. C. Rees, and G. Pawelec. 2002. Escape mechanisms in tumor immunity: an update. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 21:277.
15. Eton, O., S. S. Legha, A. Y. Bedikian, J. J. Lee, A. C. Buzaid, C. Hodges, S. E. Ring, N. E. Papadopoulos, C. Plager, M. J. East, F. Zhan, and R. S. Benjamin. 2002. Sequential biochemotherapy versus chemotherapy for metastatic melanoma: results from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 20:2045.
16. Coiffier, B., E. Lepage, J. Briere, R. Herbrecht, H. Tilly, R. Bouabdallah, P. Morel, E. Van Den Neste, G. Salles, P. Gaulard, F. Reyes, P. Lederlin, and C. Gisselbrecht. 2002. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 346:235.
17. Davis, I. D., M. Jefford, P. Parente, and J. Cebon. 2003. Rational approaches to human cancer immunotherapy. *J Leukoc Biol* 73:3.
18. Okamoto, M., and M. Sato. 2003. Toll-like receptor signaling in anti-cancer immunity. *J Med Invest* 50:9.
19. Ruggeri, L., A. Mancusi, E. Burchielli, K. Perruccio, F. Aversa, M. F. Martelli, and A. Velardi. 2006. Natural killer cell recognition of missing self and haploidentical hematopoietic transplantation. *Semin Cancer Biol* 16:404.
20. Adams, G. P., and L. M. Weiner. 2005. Monoclonal antibody therapy of cancer. *Nat Biotechnol* 23:1147.
21. Palucka, A. K., B. Laupeze, C. Asford, H. Saito, G. Jego, J. Fay, S. Paczesny, V. Pascual, and J. Banchereau. 2005. Immunotherapy via dendritic cells. *Adv Exp Med Biol* 560:105.
22. Dudley, M. E., J. R. Wunderlich, J. C. Yang, R. M. Sherry, S. L. Topalian, N. P. Restifo, R. E. Royal, U. Kammula, D. E. White, S. A. Mavroukakis, L. J. Rogers, G. J. Gracia, S. A. Jones, D. P. Manguameli, M. M. Pelletier, J. Gea-Banacloche, M. R. Robinson, D. M. Berman, A. C. Filie, A. Abati, and S. A. Rosenberg. 2005. Adoptive cell transfer therapy following non-myeloablative but lymphodepleting chemotherapy for the treatment of patients with refractory metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 23:2346.
23. Cornet, S., J. Menez-Jamet, F. Lemonnier, K. Kosmatopoulos, and I. Miconnet. 2006. CpG oligodeoxynucleotides activate dendritic cells in vivo and induce a functional and protective vaccine immunity against a TERT derived modified cryptic MHC class I-restricted epitope. *Vaccine* 24:1880.
24. Brown, C., and K. Gaston. 2006. A quadrivalent vaccine for human papillomavirus. *Drugs Today (Barc)* 42:703.
25. Beyer, M., and J. L. Schultze. 2006. Regulatory T cells in cancer. *Blood* 108:804.
26. Waldmann, T. A. 2006. Effective cancer therapy through immunomodulation. *Annu Rev Med* 57:65.
27. Seliger, B., U. Ritz, and S. Ferrone. 2006. Molecular mechanisms of HLA class I antigen abnormalities following viral infection and transformation. *Int J Cancer* 118:129.
28. Holmgren, L., E. Ambrosino, O. Birot, C. Tullus, N. Veitonmaki, T. Levchenko, L. M. Carlson, P. Musiani, M. Iezzi, C. Curcio, G. Forni, F. Cavallo, and R. Kiessling. 2006. A DNA vaccine targeting angiomin inhibits angiogenesis and suppresses tumor growth. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:9208.

ROLF KIESSLING, PROFESSOR, INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI-PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET



MIKAEL HANSON, DOKTORAND, INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI-PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET







## Både plus och minus med LUNGANCERSCREENING

Lungcancerscreening skulle kunna förbättra prognosen för lungcancersjuka. Data från I-ELCAP-studien som publicerades i oktober visar att över 80 procent av de som fick diagnosen lungcancer genom screening hade sjukdom i stadium I. Ändå måste man utvärdera den samlade effekten av lungscreening innan man kan överväga att introducera metoden som rutin, skriver överläkare **Sverre Sörensen**, Lungmedicinska kliniken, Universitetssjukhuset i Linköping.

Lungcancer är en av de vanligaste tumörsjukdomarna och orsak till drygt 3 000 dödsfall per år i Sverige. Prognosen har visserligen förbättrats men är sämre än för andra vanliga cancertyper. Den relativa femårsöverlevnaden vid lungcancer i Sverige är 10 procent för män och 16 procent för kvinnor.

Bästa förebyggande åtgärden mot lungcancer är att rökare slutar röka och att icke-rökare inte börjar. 85–90 procent av all lungcancer har rökning som huvudsaklig eller bidragande orsak. Risken sjunker efter rökstopp jämfört med risken för den som fortsätter att röka. Detta sker gradvis och efter omfattande tobaksbruk är incidensen något förhöjd ännu efter 30 år om man jämför med individer som aldrig rökt. Bland svenskar som får lungcancer är 35 procent före detta rökare.

Prognosen vid lungcancer är, som vid andra tumörsjukdomar, relaterad till tumörstadiet vid upptäckt. Det är därför logiskt att tänka sig att program för tidig diagnostik skulle kunna förbättra prognosen.

Tanken är inte ny. Redan på 1960-talet gjordes studier av screening med hjälp av vanlig lungröntgen. Randomiserade studier av screening med lungröntgen med eller utan sputumcytologi (undersökning av celler i upphostat slem) utfördes på 70- och 80-talet. Man upptäckte lungcancer i tidigare stadier. Fler kunde opereras radikalt och överlevnaden hos de opererade var bättre. Däremot påverkades inte mortaliteten i lungcancer i den screenade populationen, vilket medförde att screening med den tidens metoder inte fick något allmänt genomslag.

» **Lungcancer är en av de vanligaste tumörsjukdomarna och orsak till drygt 3 000 dödsfall per år i Sverige. Prognosen har visserligen förbättrats men är sämre än för andra vanliga cancertyper.** «

Med datortomografi (CT) kan mindre tumörer upptäckas än med konventionell lungröntgen. Detta öppnar nya och förhoppningsvis bättre möjligheter till tidig diagnostik men skapar också nya problem. Små nodulära förändringar i lungorna är vanliga och CT på personer utan kliniska tecken på lungcancer visar förtätningar som inte alls har med cancer att göra.

Hur skiljer man cancer från benigna förändringar? Vilka fynd måste utredas, vilka måste kontrolleras och vilka behöver inte följas alls? För hantering av sådana problem har olika algoritmer utvecklats.

#### NYA DATA PUBLICERADE

Frågan om lungcancerscreening aktualiserades i oktober 2006 när data från I-ELCAP (International Early Lung Cancer Action Program) publicerades i New England Journal of Medicine. ELCAP startade 1993 med CT-screening av individer med ökad lungcancerrisk. Man fann att över 80 procent av de som fick diagnosen lungcancer genom screening hade sjukdom i stadium I.

Artikeln presenterar resultat av behandling av sådana patienter.

Studien omfattade 31 567 personer mellan 40 och 85 års ålder utan symtom som var i riskzon för lungcancer på grund av rökning och/eller exponering för yrkesmässiga carcinogener. Primär screening utfördes mellan 1993 och 2005. På individer med olika typer av patologiska fynd gjordes mellan 1994 och 2005 totalt 27 456 nya datortomografier 7–18 månader efter föregående screening. Lungcancer påvisades hos 484 av deltagarna. Av dessa hade 412 (85

procent) tumörstadium I och i denna grupp var den beräknade tioårsöverlevnaden 88 procent (95-procentigt konfidensintervall: 84–91).

Bland 312 patienter som opererades inom en månad från diagnos var femårsöverlevnaden 92 procent (88–95). Konklusionen i artikeln är att årlig CT-screening kan upptäcka lungcancer som kan botas.

Studien visar mycket bra långtidsresultat för de patienter som opererades. Är tiden mogen att införa CT-screening av högriskindivider som allmänt förebyggande strategi mot lungcancer?

I studien fick 1,3 procent av deltagarna diagnosen lungcancer i stadium I. Bakomliggande resursinsats på röntgen består av 59 023 datortomografier.

Livslång lungcancerriks hos rökare ligger i storleksordningen 10–20 procent. Interventionen har alltså åtgärdat endast en liten del av den sjuklighet i lungcancer som kan förväntas över längre tid i den studerade kohorten.

Screening gör att många små förändringar i lungorna upptäcks och majoriteten av dessa saknar klinisk betydelse. Mayo-kliniken startade 1999 en studie av spiral-CT med lågdosteknik för tidig upptäckt av lungcancer. Deltagarna var minst 50 år och hade minst 20 paketårs rökning i anamnesen.

Vid den första undersökningen hade 780 av 1 520 deltagare minst en icke förkalkad nodulär förtätning. Efter fem årliga CT-undersökningar hade totalt 3 356 sådana förtätningar påvisats. I studien upptäcktes 68 lungcancer hos 66 patienter. Risken att en förändring skall vara cancer är relaterad till storlek och tillväxt men fynden kräver ofta ytterligare undersökningar, ibland med invasiva metoder och en del måste opereras på cancermisstanke.

Några av de opererade visar sig i efterhand ha en godartad förändring som inte hade behövt opereras.

### BÅDE PLUS OCH MINUS

Något som också bör uppmärksammas är stråldosens storlek som kan bli ett problem särskilt vid upprepade under-

» **Prognosen vid lungcancer är som vid andra tumörsjukdomar relaterad till tumörstadiet vid upptäckt. Det är därför logiskt att tänka sig att program för tidig diagnostik skulle kunna förbättra prognosen.** <<

sökningar, trots utveckling av tekniker som ger mindre stråldoser. Det finns data som talar för att en liten fraktion av all cancer är orsakad av stråldoser från diagnostiska röntgenundersökningar.

Screening är alltså en intressant och komplex process som finner tidig cancer men som också kräver avsevärda resurser och skapar nya behov. En del rökare eller ex-rökare har KOL (kroniskt obstruktiv lungsjukdom) eller annan sjukdom som utgör hinder mot operation. Beräkningar av kostnad och nytta är därför centrala. Kan screening med CT minska dödligheten i lungcancer? Hur stora vinster uppnås och till vilket pris?

Prospektiva randomiserade studier pågår för att belysa dessa frågor. I USA startade "National lung screening trial" (NLST) år 2002. Undersökningen omfattar 53 476 deltagare från 46 institutioner och jämför CT-screening med vanlig lungröntgen. I Europa genomförs NELSON, en holländsk akronym för "Nederlands-Leuven longkranker screenings onderzoek". NELSON använder volymmätningar av parenkymförtätningar och analyser av tillväxthastighet som verktyg för att bedöma hur misstänkta lesioner skall hanteras. Studien startade 2003 och omfattar 15 523 deltagare, i huvudsak män, från fyra institutioner i Holland och Tyskland.

Slutsats: Den samlade effekten av denna typ av intervention måste utvärderas i prospektiva randomiserade studier innan man kan överväga att introducera metoden som rutinemässig förebyggande verksamhet.

### Referenser

The International Early Lung Cancer Action Program Investigators. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med* 2006; 355: 1763-71.

Xu DM, Gietema H, de Koning H, et al. Nodule management protocol of the NELSON randomised lung cancer screening trial. *Lung Cancer* 2006; 54: 177-184.

Jett JR. Limitations of screening for lung cancer with low-dose spiral computed tomography. *Clin Cancer Res* 2005;11: 4988s-92s.

SVERRE SÖRENSEN, ÖVERLÄKARE, DOCENT, LUNGMEDICINSKA KLINIKEN, UNIVERSITETSSJUKHUSET I LINKÖPING

