



Onkologi

i sverige •

den oberoende
tidningen för
svensk cancervård

Onkologikliniken på
Centralsjukhuset i Karlstad

Cellcykelförändringar i
cancer – så mycket mera
än proliferationskontroll

Genombrott för behandling
av avancerad njurcancer

KONGRESSREFERAT:

ASH och SOFs höstmöte

Neulasta®

förebygger
febril neutropeni
*effektivare** än
dagligt G-CSF



AMGEN®
Oncology

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

*von Minckwitz G. et al. Eur J Cancer
2006;suppl 4:151

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

Dosering: En dos av 6 mg (en förfylld spruta) Neulasta rekommenderas för varje kemoterapicykel, administrerad som en subkutan injektion cirka 24 timmar efter behandlingen med cytotoxisk kemoterapi. För fullständig information vid förskrivning, produktresumé (granskad Amgen nov -07) och aktuella priser, se www.FASS.se och www.lfn.se

 **Neulasta®**
(pegfilgrastim)

Optimal protection



Solen lyser även över Gustavsberg...

På hemsidan www.onkologiisverige.se har du nu möjlighet att kostnadsfritt prenumerera på ett nyhetsbrev med veckans nyhetsflöde inom cancerområdet. Tanken är att du lätt ska kunna hålla dig ajour med nyheterna under veckan som gått. Gå in och anmäl dig nu!

I detta nummer av tidningen kan du bland annat läsa referat från hematologikongressen ASH i Atlanta och Svensk onkologisk förenings höstmöte, få en ökad kunskap om RAS-inhibitorer, IgF-1 receptorn och om cellcykelförändringar. Vi har också en översiktsartikel om njurcancer och dess behandlingsmöjligheter som tagit stora steg framåt senaste året.

När jag skriver detta har solen och ljuset hittat tillbaka utanför redaktionsfönstret efter att ha lyst med sin frånvaro sedan november. Om redaktionen legat i riksgränsen hade det varit helt normalt men vi befinner oss i Gustavsberg....

I Karlstad sägs solen lysa särskilt bra och alla som åker till årets onkologidagar i mars kan själva se om det stämmer. Före resan dit kan ni bekanta er mer med årets värd, Onkologikliniken i Karlstad, som vi besökt inför detta nummer.

Trevlig läsning!

Patrik Gustavsson
ansvarig utgivare

redaktionsråd



Bo Lennernäs
Överläkare, Docent
Jubileumskliniken
Sahlgrenska
Universitetssjukhuset



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



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



Pär Stattin
Överläkare, Docent
Urologiska kliniken
Norrlands Universitetssjukhus



Elisabet Lidbrink
Överläkare,
Radiumhemmet
Karolinska Universitets-
sjukhuset



Sverre Sörensen
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 inlägga: 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

Angiogeneshämning

Gör första linjen längre



- ✓ Vid metastaserad kolorektalcancer*
- ✓ Vid metastaserad bröstcancer*
- ✓ Vid metastaserad lungcancer*
- ✓ **Nu även godkänt vid metastaserad njurcancer***

AVASTIN[®]
bevacizumab
Turn down angiogenesis

Avastin[®] (bevacizumab) (L01XC07) B, EF är en monoklonal antikropp mot VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Produktresumé uppdaterad 2007-12-14.

***Indikationer:** I kombination med intravenöst 5-fluorouracil/folinsyra eller intravenöst 5-fluorouracil/folinsyra/irinotecan som första linjens behandling av patienter med metastaserad kolorektalcancer. I kombination med paklitaxel som första linjens behandling av patienter med metastaserad bröstcancer. I tillägg till platinabaserad kemoterapi, är indicerat som första linjens behandling av patienter med icke-resecebar avancerad, metastaserad eller recidiverad icke-småcellig lungcancer undantaget histologi som domineras av skivepitelcancer. I kombination med interferon alfa-2a som första linjens behandling av patienter med avancerad och/eller metastaserad njurcellscancer. **Beredningsform, förpackningar och pris (AUP):** Koncentrat till infusionsvätska, lösning 25 mg/ml, 4 ml (3331,50 kr) och 16 ml (12067 kr). **Dosering:** 5, 7,5, 10 eller 15 mg/kg kroppsvikt givet som en intravenös infusion varannan eller var tredje vecka beroende på indikation. Behandling pågår till progression av den underliggande sjukdomen eller oacceptabel toxicitet. **Varningar och försiktighet:** GI-perforationer, fistlar, sår-läkningsskomplikationer, hypertension, proteinuri, tromboemboli, blödningar, lungblödning/hemoptys. Avastin är kontraindicerat vid CNS-metastaser och graviditet. För aktuellt pris och ytterligare information: www.fass.se.



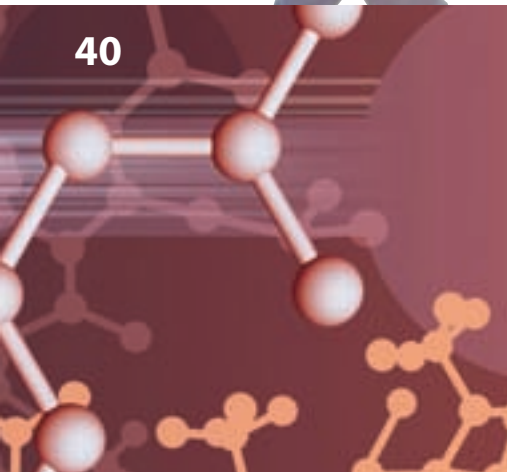
36



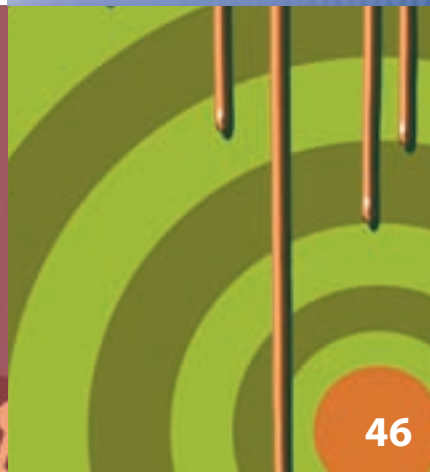
14



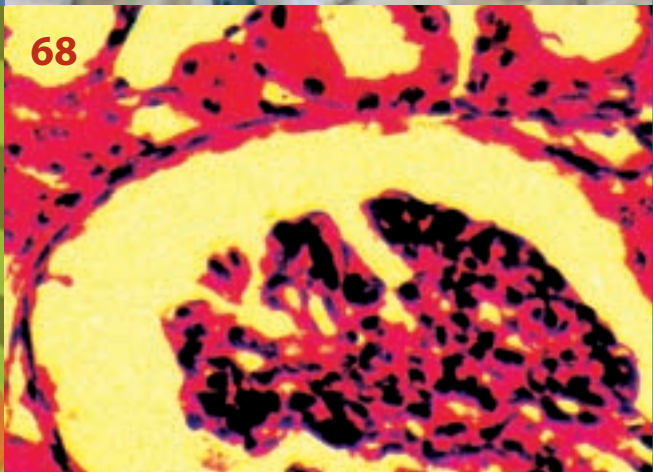
52



40



46



68

Kongressreferat

American Society of Hematology: RPS14-genen orsak till 5q-syndromet **14**
Lars Nilsson

SOFs höstmöte: Botad till ett liv med bästa möjliga livskvalitet **80**
Elisabet Lidbrink

Ledarskap

Mödan värt att ta referenser **20**
Gunilla Andersson

Forskning

Cellcykelförändringar i cancer – så mycket mera än proliferationskontroll **26**
Göran Landberg

IGF-1-receptorn en intressant målmolekyl **40**
Olle Larsson

Posttranslationell modifiering av RAS – en angreppspunkt för cancerbehandling **46**
Martin Bergö

Barncancer

Samlat grepp mot hjärntumörer och neuroblastom **36**
Maja Hök

Kliniken i fokus

Onkologikliniken på Centralsjukhuset i Karlstad: Vi har bra stöd från landstingsledningen **52**
Örjan Arwidsson

Palliativ vård

Palliativ vård – kusinen från landet? **60**
Greger Fransson

Njurcancer

Genombrott för behandling av avancerad njurcancer **68**
Per Sandström, Ulrika Harmenberg och Peter Wersäll

Ledare

3

Redaktionsråd

4

Notiser & Pressklipp

8



Taxotere[®]

En hörnsten inom cancerbehandling

Förlänger livet vid följande tumörområden:

- Bröstcancer¹
- Icke-småcellig lungcancer²
- Hormonrefraktär prostatacancer³
- Metastaserande magcancer⁴
- Huvud- och halscancer⁵

Bröstcancer:

TAXOTERE (docetaxel) i kombination med doxorubicin och cyklofosamid är indicerat för adjuvant behandling av patienter med operabel nodpositiv bröstcancer.

TAXOTERE (docetaxel) i kombination med doxorubicin är indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer som tidigare inte behandlats med cytostatika för denna sjukdom.

TAXOTERE (docetaxel) monoterapi är indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer efter svikt på tidigare cytostatikabehandling. Cytostatikabehandlingen bör ha inkluderat ett antracyklin eller ett alkyliserande medel.

TAXOTERE (docetaxel) i kombination med trastuzumab är indicerat för behandling av patienter med metastaserad bröstcancer vilkas tumörer överuttrycker HER2 och som inte tidigare fått kemoterapi mot metastaserad sjukdom.

TAXOTERE (docetaxel) i kombination med capecitabin är indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer efter svikt på cytostatikabehandling. Tidigare terapi bör ha inkluderat ett antracyklinpreparat.

Icke-småcellig lungcancer:

TAXOTERE (docetaxel) är indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer, efter behandlingssvikt på tidigare kemoterapi.

TAXOTERE (docetaxel) i kombination med cisplatin är indicerat för behandling av patienter med icke resektabel, lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer som tidigare ej behandlats med cytostatika för denna sjukdom.

Prostatacancer:

TAXOTERE (docetaxel) i kombination med prednison eller prednisolon är indicerat för behandling av patienter med hormonrefraktär metastaserande prostatacancer.

Magsäckscancer av adenocarcinomtyp:

TAXOTERE (docetaxel) i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil är indicerat för behandling av patienter med metastaserande adenocarcinom i ventrikeln, inklusive adenocarcinom i den gastroesofagala övergången, vilken inte behandlats med cytostatika för metastaserande sjukdom tidigare.

Huvud- och halscancer:

TAXOTERE (docetaxel) i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil är indicerat för induktionsbehandling av patienter med inoperabel lokalt avancerad skivepitelcancer i huvud-halsregionen.

Styrkor och förpackningsstorlekar: Koncentrat och vätska till infusionsvätska, lösning 20 mg samt 80 mg i kombinationsförpackning med injektionsflaska för engångsbruk. För ytterligare information se www.fass.se

Referenser:

1. Martin et al, N Engl J Med 2005;352:2302-13
2. Fossella et al, JCO 2003;21:3016-24
3. Tannock et al, NEJM No 15, Oct 7 2004;1502-1512
4. E van Cutsem et al, JCO 2006;24:31pp4991
5. Vermorken et al, ASCO 2004, abstract 5516



Förläng det aktiva livet med grabbarna.

80% av alla patienter med långt gången prostatacancer kommer att utveckla benmetastaser. Av dessa drabbas mer än hälften av skelettkomplikationer om de inte får behandling. Zometa är den enda bisfosfonaten med bevisat förebyggande effekt mot skelettkomplikationer vid prostatacancer.^{1,2} Genom att sätta in Zometa tidigare i behandlingscykeln kan smärtsamma benbrott undvikas. Det skulle kunna betyda att grabbarna fick ytterligare en tur bland skären.



ZOMETA
zoledronsyra 

Försvavar skelettet vid benmetastaser

1. Saad F et al. J Natl Cancer Inst 2002;94:1458-68 2. www.fass.se. Zometa är receptbelagt (R.) och ingår i förmånssystemet (F). **Indikation:** Förebyggande av skelettrelaterade händelser (patologiska frakturer, ryggmärgskompression, strålning av eller kirurgiska ingrepp i benvävnaden eller tumörinducerad hypercalcemi) hos patienter med avancerade benvävsmetastaser. Behandling av tumörinducerad hypercalcemi. **Dosering:** Rekommenderad dos 4 mg var 3:e-4:e vecka. Koncentratet ska spädas med 100 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml eller glukoslösning 50 mg/ml. **Förpackning och pris:** Koncentratet till infusionsvätskan, lösning 4 mg/5 ml 1 x 5 ml injektionsflaska – 2831,50 kronor. För fullständig information se www.fass.se



Köp Bröstkaldern 2008

En kalender till förmån för en ytterst kvinnlig sak, eller två - nämligen kvinnobrösten. Tolv svenska bröstcancerspecialister

ställer upp i kalendern för att sprida kunskap om bröstcancer och samla in pengar till Bröstcancerfonden. Vilken är din favorit? (Källa: BRO)

Revlimid ger ökad livslängd för patienter med multipelt myelom

Två omfattande fas III-studier rapporterar att behandling med Revlimid (lenalidomid) i oral form plus dexametason leder till förlängd total överlevnad jämfört med dexametason plus placebo för patienter med multipelt myelom som genomgått tidigare behandling. Studierna har publicerats i tidskriften New England Journal of Medicine.

Två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade multicenterstudier utvärderar Revlimid plus dexametason hos patienter med multipelt myelom som genomgått tidigare behandling. (Källa: Celgene)

Njuncancer den fjärde indikationen för Avastin

Avastin fördubblar den tid en njuncancerpatient lever utan att sjukdomen förvärras. Detta är den fjärde indikationen för Avastin, som redan används mot tarmcancer, bröstcancer och lungcancer.

I den randomiserade fas III-studien AVOREN ingick 649 patienter med spridd njuncancer. Alla fick behandling med interferon som kan verka både direkt på tumören och genom att stimulera immunsystemet. Hälften av patienterna fick tillägg av Avastin (bevacizumab).

Patienterna som fick Avastin i tillägg levde 10,2 månader utan sjukdomsförsämring - vilket innebär en fördubbling av den progressionsfria överlevnaden. Hos drygt 31 procent av dem som fick Avastin minskade tumören avsevärt (tumorrespons) jämfört med 13 procent av dem som enbart fick interferon.

Tillägget av Avastin tolererades väl av patienterna. Resultaten bedömdes som så goda att det ansågs oetiskt att hälften av patienterna inte skulle få den effektivaste behandlingen. Därför avbröts studien i förtid så att alla patienter kunde erbjudas Avastin. (Källa: Roche)

Målsökande strålbehandling förlänger tid till återfall

Patienter med utbrett follikulärt lymfom kan få förlängd tid till återfall med i median två år. Detta visar nya data från en stor multinationell fas III-studie FIT (Zevalin first-line indolent trial) bland lymfompatienter som presenterades på ASH-kongressen i Atlanta i december.

Traditionellt behandlas utbrett follikulärt lymfom med cytostatika. I den nu presenterade studien har man efter cytostatikabehandlingen gett en konsoliderande behandling med Zevalin.

Zevalin är en antikropp till vilken man har kopplat en radioaktiv isotop. Behandlingen innebär en målsökande strålbehandling. Med denna konsoliderande behandling har man i studien visat att man kan förlänga mediantiden till försämring eller återfall med 37 månader, jämfört med 13 månader i kontrollgruppen.

FIT-studien baseras på data från 414 patienter med follikulärt lymfom från Europa och Kanada. I Sverige deltog sex patienter. Alla patienterna i studien hade fått cytostatikabehandling och svarat på behandlingen. Efter avslutad cytostatikabehandling fick hälften av patienterna konsoliderande Zevalinbehandling. (Källa: Bayerschering)



Nya bröstcancerläkemedel lönsamma för vården

Nya effektiva läkemedel som skyddar mot återfall i bröstcancer kan vara mer kostnadseffektiva än vad som hittills visats. En ny svensk studie visar på att kostnaden för sjukvården för att behandla ett återfall i bröstcancer är upp till nio gånger högre än vad tidigare kostnadsanalyser kommit fram till.

Under de senaste åren har ett flertal nya effektiva läkemedel mot bröstcancer, som till exempel aromatashämmare, Taxotere och Herceptin, införts som förebyggande behandling. Detta har lett till en kostnadsökning för sjukvården varför de nya läkemedlen har ifrågasatts. Närmare 5 000 kvinnor som passerat klimakteriet får varje år besked om att de har en tidig hormonkänslig bröstcancer.

Dessa erbjuds i regel en femårig hormonbehandling som skydd mot återfall efter operation. Genom att använda aromatashämmare som alternativ eller tillägg till tamoxifen för kvinnor minskas antalet bröstcanceråterfall framför allt i högriskgruppen. Herceptin, som är en annan ny skyddande behandling, rekommenderas i dag till samtliga kvinnor med så kallad HER2-positiv bröstcancer. Cirka 1 000 kvinnor får denna diagnos varje år.

- Även om Herceptin är förhållandevis kostsam för sjukvården sparas ungefär hälften in tack vare att antalet återfall halveras, anser Henrik Lindman, som är initiativtagare studien som presenterades på den årliga internationella bröstcancerkongressen i San Antonio, Texas, USA i december.

- Dessutom är även preventiva strategier, som förebyggande undersökningar med mammografihälsoundersökningar, sannolikt betydligt mer kostnadseffektiva än man tidigare trott, tillägger Henrik Lindman.

Studien som har gjorts av Akademiska sjukhuset i samarbete med Uppsala Universitet och European Health Economics har bland annat finansierats med ett stipendium från Novartis Onkologi i Sverige. (Källa: Novartis)

Barncancerfonden finansierar unik nordisk biobank för leukemi

Barncancerfonden finansierar en nordisk biobank för leukemi som byggs upp på Akademiska sjukhuset i Uppsala. Den är den första i sitt slag och kommer att bli mycket värdefull inom barncancerforskningen kring leukemi. Forskarna kommer att kunna testa hypoteser och läkemedel med hjälp av biobankens material och få snabba svar. Därmed kan nya behandlingsmetoder och förbättrad vård snabbare nå de barn som insjuknar i leukemi, en av de vanligaste barncancerformerna.

Den nya biobanken vid Akademiska sjukhuset i Uppsala började byggas upp under förra året. Blodprover och benmärgsprover samlades in från alla nordiska barn som nyinsjuknat i eller fått återfall av leukemi. Gudmar Lönnerholm, professor och överläkare vid barnonkologiska kliniken, är en av initiativtagarna till biobanken och ansvarig för den praktiska driften. Han ser fram emot en växande bank med ett allt större antal prover. (Källa: Barncancerfonden)

Mindre risk för återfall i bröstcancer med Arimidex

Risken för återfall i bröstcancer kan minska med 24 procent om patienterna får Arimidex (anastrozol) i stället för dagens standardbehandling tamoxifen, de närmaste fem åren efter ett bröstkirurgiskt ingrepp. Risken att drabbas av ett återfall i det andra bröstet minskar med hela 40 procent om kvinnorna ges Arimidex direkt efter operationen. Dessutom ökar tiden för sjukdomsfri överlevnad med 15 procent om kvinnorna får Arimidex. Det visar nya data som presenterades vid den internationella bröstcancerkongressen i San Antonio i USA i december.

Den aktuella studien ATAC 100 har pågått under 100 månader och är därmed en av de längsta bröstcancerstudier som genomförts. 9 366 patienter från 381 cancercenter i 21 länder har deltagit i studien. Samtliga kvinnor hade passerat klimakteriet och var diagnostiserade med tidig bröstcancer.

Studien jämförde effekt och tolererbarhet hos Arimidex (anastrozol) och tamoxifen, två adjuvanta behandlingsformer för tidig bröstcancer. När resultaten presenterades var den övergripande slutsatsen att behandling med Arimidex från start innebär att fler patienter slipper få beskedet att de fått ett återfall av bröstcancer. Studien publicerades även i tidskriften The Lancet Oncologys nätupplaga.

Fler kvinnor dör i lungcancer än bröstcancer

För första gången dör fler kvinnor i lungcancer än bröstcancer i Sverige. Det visar nya siffror från Socialstyrelsen. Dödligheten i lungcancer bland kvinnor har ökat med 75 procent på knappt 20 år.

År 2005 avled 1 564 kvinnor i någon elakartad tumör i bronker och lungor. Samma år avled 1 541 kvinnor i bröstcancer, den vanligaste cancerformen bland svenska kvinnor. Därmed dör för första gången fler kvinnor i Sverige i lungcancer än bröstcancer.

- Det är förfärande att se lungcancer öka bland kvinnor eftersom denna cancerform är den allra lättaste att förebygga. Trots alla insatser är det fortfarande alldeles för svårt att få effektiv hjälp att sluta röka. Nya läkemedel ger bättre behandlingsresultat för lungcancerpatienterna än de tidigare, men det viktigaste är fortfarande att aldrig börja röka, eller att sluta, säger Gunilla Bolinder, överläkare vid Karolinska universitetssjukhuset, Solna.

Varje år drabbas omkring 3 500 personer i Sverige av lungcancer. År 2005 fick 1 923 män och 1 521 kvinnor diagnosen. Det är även den cancerform som skördar flest liv, sammanlagt dog 3 501 personer i lungcancer år 2005. (Källa: Socialstyrelsen)



ETT GLAS OM DAGEN
EXJADE®
ETT HELT NYTT SÄTT ATT BEHANDLA
ÖKAD JÄRNINLAGRING



Indikationer EXJADE är indicerat för behandling av kroniskt ökad järninlagring orsakad av frekventa blodtransfusioner (erytrocytkoncentrat ≥ 7 ml/kg/månad) till patienter med beta-talassemi major från 6 års ålder och uppåt. EXJADE är också indicerat för behandling av kroniskt ökad järninlagring när deferoxaminbehandling är kontraindicerad eller otillräcklig hos patienter med övriga former av anemier, patienter i åldrarna 2-5 år samt patienter med beta-talassemi major med ökad järninlagring orsakad av blodtransfusioner (erytrocytkoncentrat < 7 ml/kg/månad). **Biverkningar** Vanligast är gastrointestinala besvär (illamående, kräkningar, diarré eller buksmärtor hos 26 % av patienterna) och hudutslag (7 % av patienterna). Biverkningarna är dosberoende, mestadels lindriga till måttliga och i allmänhet övergående även om behandlingen fortsätter. **Varningar/försiktighet • månatlig kontroll av serumkreatinin** Dosminskning kan behövas i vissa fall av icke-progressiv ökning av serumkreatinin; Exjade skall sättas ut om serumkreatinin uppvisar en progressiv höjning som överstiger övre normalgränsen för åldern. **Styrkor och förpackningar** Styrkor 125, 250 och 500 mg. 84 dispergerbara tabletter per förpackning. **För ytterligare information** se www.fass.se

Behandling med Glivec stoppar dödlig form av leukemi

Patienter med den livshotande blodcancerformen kronisk myeloisk leukemi (KML) har hopp om ett normallångt liv när de behandlas med Glivec (imatinib). Risken för allvarliga återfall minskar ju längre behandlingen pågår. Det visar nya data från en stor internationell studie som presenteras vid den årliga hematologiska kongressen ASH i Atlanta, USA.

Patienterna i IRIS-studien har behandlats i sex år. I studien ingår drygt 1 100 patienter med nydiagnosticerad KML vid 177 sjukhus i 16 länder, varav åtta svenska universitetssjukhus.

Total överlevnad är 88 procent. När dödsfall efter benmärgstransplantation och orsaker som inte var kopplade till KML räknats bort är siffran 95 procent. Under de 72 månader studien hittills pågått har mindre än 5 procent av patienterna avlidit i KML. (Källa: Novartis)

Nytt gentest för prostatacancer på väg

Snart kan personer med förhöjd risk för prostatacancer identifieras med ett enkelt DNA-test. Det hoppas forskare vid Karolinska Institutet, som i en studie nu har visat att män som bär på en kombination av kända riskgener löper fyra till fem gånger ökad risk att drabbas av prostatacancer.

- Inom en snar framtid kommer PSA-prov att kunna kombineras med enkla genetiska tester. Det innebär att färre män kommer att behöva genomgå biopsi i onödan och att fler som har prostatacancer kan upptäckas, säger Henrik Grönberg, professor vid Karolinska Institutet.

Fem relativt vanliga genvarianter som påverkar risken har hittills upptäckts. Men var och en av dessa genvarianter påverkar risken endast marginellt och kunskapen om dem har inte kommit enskilda patienter till nytta.

Nu har en forskargrupp vid Karolinska Institutet i samarbete med amerikanska forskargrupper för första gången analyserat betydelsen av dessa fem genetiska varianter tillsammans, inte bara var för sig som tidigare studier. Resultaten, som publiceras i New England Journal of Medicine, visar att män som bär på fyra eller fler riskvarianter har en fyra till fem gånger ökad risk att drabbas av prostatacancer. Om männen dessutom hade nära släktingar som haft prostatacancer ökade risken ytterligare.

Studien är baserad på genetiska analyser av cirka 4800 svenska män, där knappt 3000 hade prostatacancer och 1800 inte hade någon prostatacancerdiagnos.

Håll dig uppdaterad om
de senaste onkologinyheterna.
Anmäl dig till nyhetsbrev på

www.onkologiisverige.se

Torisel godkänd för behandling av avancerad njurcellscancer

Wyeths Torisel (temsirolimus) är nu godkänd som förstahandsbehandling för patienter med avancerad njurcellscancer som har minst tre av sex prognostiska riskfaktorer. Torisel är den enda godkända cancerterapi som specifikt hämmar mTOR-kinas (mammalian target of rapamycin), som har betydelse för reglering av cellproliferation, celltillväxt och cellöverlevnad.

Torisel är den enda njurcancerterapi som bevisats förlänga den totala medianöverlevnaden jämfört med interferon alfa hos patienter med avancerad njurcellscancer.

Torisel studerades i en fas III-prövning med tre armar på 626 patienter med avancerad njurcancer och tre eller fler av sex förvalda prognostiska riskfaktorer. Patienterna har inte erhållit någon föregående systemisk terapi.

I studien ökade Torisel signifikant den totala medianöverlevnaden med 49 procent jämfört med interferon alfa (10,9 månader jämfört med 7,3 månader, $p=0,0078$). Torisel förknippades också med en statistiskt signifikant förbättring jämfört med interferon alfa i den sekundära ändpunkten för progressionsfri överlevnad (5,6 månader jämfört med 3,2 månader, $p=0,0042$). Kombinationen av Torisel och interferon alfa resulterade inte i någon signifikant ökning av den totala överlevnaden jämfört med enbart interferon alfa. (Källa: Wyeth)

Dr. Judah Folkman är död

Världskänd cancerforskare som bland annat upptäckte angiogenesen är död. Han dog oväntat då han besökte Vancouver för att hålla en föreläsning. (Källa: PR Newswire)



Dr. Judah Folkman under en föreläsning vid SOFs årsmöte på Stockholmsmässan 2005.

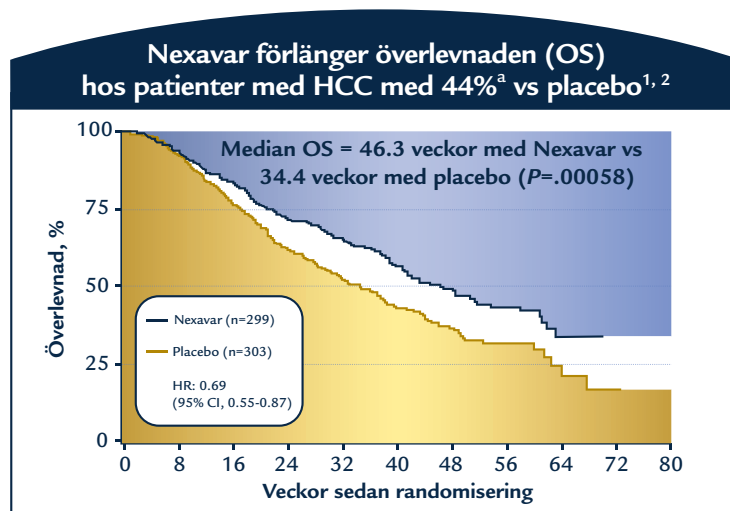
Ny indikation!

Hepatocellulärt carcinom (HCC)

Nexavar (sorafenib), som sedan tidigare är godkänd för avancerad njurcellscancer (RCC), är nu även godkänd för levercellscancer (HCC)



Take Life Further



^aFormel: $(1.0/\text{HR} - 1) \times 100\%$.

- Nexavar fördubblade i median tiden till tumörprogression vs placebo (24 veckor vs 12,3 veckor; $P=0,000007$)^{1, 2}

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

Materialet granskat oktober 2007.

Referenser: 1. Llovet L, Ricci S, Mazzaferro V, et al; for the SHARP Investigators Study Group. Sorafenib improves survival in advanced hepatocellular carcinoma (HCC): results of a phase III randomized placebo-controlled trial (SHARP trial). Oral presentation at ASCO 2007 (J Clin Oncol. 2007;25(18S)(suppl) [ASCO abstract LBA1]). 2. www.lakemedelsverket.se



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

Nexavar®
(sorafenib) tabletter

More Time for Living

American Society of Hematology, ASH, 2007

RPS14-GENEN orsak till 5Q-SYNDROMET

Genom att använda RNAi-metodik har man nu identifierat genen RPS14 som orsak till 5q-syndromet vid MDS, myelodysplastiskt syndrom. 5-azacytidine har visats kunna förlänga överlevnaden vid högrisk-MDS. För MPS, myeloproliferativa sjukdomar, har upptäckten av JAK2-mutationen bland annat lett till en förenklad diagnostik och dessutom till ett flertal JAK2-hämmare som verkar mycket lovande. Detta är bara några exempel på alla vetenskapliga presentationer på ASH i december 2007. Överläkare **Lars Nilsson**, hematologen, Universitetssjukhuset i Lund, har gjort ett personligt urval från mötet.

ASH-mötet i Atlanta den 7–11 december i fjol omfattade 3 745 bidrag, varav 846 muntliga presentationer. Min presentation är naturligtvis vinklad utifrån mina personliga hematologiska intressen, men inte ens inom dessa områden – myelodysplastiska syndrom, MDS, och myeloproliferativa sjukdomar, MPS – kan jag göra anspråk på någon heltäckande bevakning.

MDS RPS14-genen presenterades som förklaring till 5q-syndromet i det första abstraktet under plenarsessionen. RPS14 är en av de 41 generna som är lokaliserade till "the common deleted region", CDR (5q31-32) på den långa armen av kromosom 5, vid det typiska 5q-syndromet. Genom att systematiskt och individuellt slå ut alla dessa 41 gener i normala humana CD34-positiva benmärgs-celler in vitro med RNA interferens-me-

todik (RNAi) kunde man se att endast RPS14-brist resulterade i det typiska blocket i den erythroida differentieringen (anemi) medan megakaryocytydifferentieringen inte påverkades (bevarade eller till och med förhöjda trombocyter).

Genom att tillföra RPS14-genen till benmärgs-celler från patienter med 5q-syndrom kunde man motverka det erythroida blocket, vilket inte sågs då man tillförde RPS14-genen till benmärgs-celler från andra typer av MDS (icke 5q-syndrom).

Detta är naturligtvis ett stort genombrott inom MDS-fältet och det kommer att ligga till grund för fortsatt detaljerad karakterisering av 5q-syndromet och kanske på sikt även andra typer av MDS.

Dessutom etablerades härmed en oväntad koppling mellan den kongenitala Diamond-Blackfan-anemin där

bland annat RPS19-mutationer leder till haploinsufficiens och erythroid blockad med anemi och det förvärvade 5q-syndromet.

Detta exemplifierar också den enorma potential som ligger i upptäckten av mikro-RNA som är naturligt förekommande (mer än 500 identifierade) små RNA-molekyler funna inom hela genomet och som destabiliserar/degraderar mRNA, blockerar translationen respektive reducerar proteinsyntesen.

Mikro-RNA är essentiella för normal utveckling och har befunnits vara dysreglerade vid många cancerformer. Flera presentationer omfattade kartläggningen och betydelsen av mikro-RNA och genexpression vid normal hematopoies (till exempel mikro-RNA-223 som negativt modulerar neutrofil proliferation och differentiering och mikro-RNA-150 som via TPO, trombopoietin, nedreglerar



megakaryopoese) och ett ännu större antal presentationer omfattade mikro-RNA vid olika hematologiska maligniteter (global mikro-RNA-expression typisk för AML-stamceller, mikro-RNA-29b nedreglerad vid kemoresistent AML, mikro-RNA-16-dysreglering vid mantelcellslymfom som leder till sämre prognos respektive mikro-RNA-155 som är överuttryckt vid AML).

EPIGENETIK

Epigenetik definieras som ett antal biokemiska modifieringar av kromatinet som, utan att förändra den primära DNA-sekvensen, har betydelse för genexpressionen. Detta kan ske på DNA-nivå genom till exempel metylering av promotorassocierade CpG-områden, vilket leder till inaktivering av gener på motsvarande sätt som om genen vore deleterad eller inaktiverad av en mutation men med den skillnaden att metyleringen till viss del är reversibel.

Den så kallade histonkoden representerar olika biokemiska förändringar kring histonsvansarna, som också påverkar gentranskriptionen. Histonacetylering kontrolleras genom enzymen histonacetyltransferas (HAT) respektive histon deacetyltransferas (HDAC) varmed gentranskription är möjlig eller inte, även dessa processer är reversibla och till sin natur snabbare än metylering/demetyleringsmekanismerna.

DNA-metylering och histonkodförändringar samverkar för att inaktivera gener vilket sannolikt kommer att få stor betydelse för hur man kombinerar olika epigenetiskt aktiva droger. Det är numera välkänt att det vid många cancersjukdomar föreligger en utbredd geninaktivering som en viktig patogene-tisk mekanism.

MDS är inget undantag och framför allt vid högrisk-MDS (IPSS Int-2 och High) föreligger hypermetylering av genom inkluderande bland annat p15,

calcitonin och RIL. Det finns för närvarande två hypometylerande droger registrerade i USA, 5-azacytidin (Vidaza) och 5-aza-2-deoxycytidin (Dacogen) emedan enbart 5-azacytidin kan erhållas på licens i Sverige.

Tidigare studier med dessa droger på MDS- och AML-patienter har visat en relativt låg komplett respons (CR) på omkring 10 procent men ändå kunde man se positiva effekter, som längre tid till progression, trend till ökad överlevnad och förbättrad livskvalitet. Dessutom är drogerna associerade med låg toxicitet. 75–90 procent av svaren kommer mellan fjärde och sjätte kuren vilket indikerar att man bör ge minst 4–6 kurer innan man eventuellt överger behandlingsstrategin.

5-AZACYTIDIN FÖRLÄNGER LIVET

Pierre Fenaux, från Paris, Frankrike, presenterade resultaten från en Pharmions-ponsrad, global fas III-studie, en pro-

spektiv, randomiserad multicenterstudie med 5-azacytidin vid högrisk-MDS (IPSS Int-1 och High) jämfört med "doctors best choice", bestående av enbart BSC (best supportive care) plus induktionsbehandling eller BSC plus lågdos Cytosar.

358 MDS-patienter inkluderades varav 179 erhöill 5-azacytidin 75 mg/m² subkutant x 7 dagar, var 28:e dag. I medeltal fick patienterna i studien 9 kurer. 105 patienter erhöill enbart BSC, 49 patienter lågdos Cytosar 20 mg/m² x 14 dagar, var 28:e dag tills progress, i medeltal 4 kurer, och 25 patienter fick standard induktionsbehandling.

70 procent av patienterna var 65 år eller äldre och 58 procent hade RAEB (refraktär anemi med ringsideroblaster) och 34 procent RAEBt (RAEB i transformation). Det handlade således om äldre MDS-patienter med mycket dålig prognos. Resultaten var överlag bättre för 5-azacytidingruppen med total överlevnad (OS, overall survival) 24,4 månader jämfört med 15 månader för de andra patienterna (11,5 månader för BSC, 15,3 månader för lågdos Cytosar och 15,7 månader för induktionsbehandling). Tvåårsöverlevnaden var 58 procent för 5-azacytidin och 26 procent för de övriga.

Trots att antalet patienter i lågdos Cytosar- respektive induktionsbehandlingsgrupperna var relativt lågt sågs en trend för bättre överlevnad för de 5-azacytidinbehandlade patienterna jämfört med dessa grupper. Först efter tre månader kunde överlevnadsvinsten spåras, vilket återigen indikerar att 5-azacytidinbehandlingen bör fortsättas till minst 4–6 kurer innan den slutgiltigt utvärderas.

Sammanfattningsvis får det nu anses bevisat att 5-azacytidin förlänger livet på högrisk-MDS-patienter och denna behandling bör ses som förstahandsval till dessa patienter. Intressant nog gäller detta oavsett ålder, FAB- grupp, WHO-grupp, cytogenetik, cytopenigrad, blastfrekvens och LD (laktatdehydrogenas)-nivå i denna studie. Dessutom krävs inte att patienterna uppnår CR (17 procent i 5-azacytidingruppen jämfört med 8 procent för de övriga) för att de skall överleva längre – CR var 36 procent i induk-

tionsbehandlingsgruppen, som trots detta hade sämre överlevnad.

FLEXIBILITET I DOSERING

Nordiska MDS-gruppen presenterade preliminära resultat med 5-azacytidinbehandling (60–75 mg/m² x 5 dagar subkutant, var 28:e dag, som underhållsbehandling till högrisk-MDS- (n=23) eller MDS-AML-patienter (n=37) som uppnått CR (40 procent) efter induktionsbehandling. Totalt 60 patienter med medelålder 68 år inkluderades. Patienter med metylering av E-cadheringen hade lägre CR-frekvens och ingen patient med metylering av både p15, E-cadherin och HIC-generna (hypermetylerad in cancer) uppnådde CR. Mediantiden till återfall var 13 månader och hos 30 procent av patienterna var tiden till återfallet längre än 20 månader men metyleringsstatus korrelerade inte till hur länge remissionen varade. Studien kan vara hypotesgrundande och möjligen skall man initialt ge 5-azacytidin till patienter med utbredd metylering, för att senare eventuellt ge standard induktionsbehandling.

Data presenterades också som tyder på att 5-azacytidin kan ges till MDS-patienter (RA/RARS 57 procent, RAEB 30 procent) med viss flexibilitet för olika doseringsscheman. Således fann man inga uppenbara skillnader i effekt (hematologiskt svar respektive transfusionsberoende, 51 respektive 60 procent) eller bieffekter om drogen gavs 75 mg/m² subkutant 5 dagar, 2 dagars uppehåll och ytterligare 2 dagar (totalt 7 dagar/525 mg/m²), 50 mg/m² subkutant 5 dagar, 2 dagars uppehåll och ytterligare 5 dagar (totalt 10 dagar/500 mg/m²) eller 75 mg/m² subkutant i 5 dagar (totalt 5 dagar/375 mg/m²).

IPSS (international prognostic scoring system) är numera ett erkänt prognostiskt verktyg vid MDS men förutom att det grundas på obehandlade patienter, finns det många övriga faktorer som påverkar prognosen vid MDS (LD-nivå, benmärgsfibros, förekomst av blaster i blod, MDS sekundärt till annan hematologisk sjukdom, ålder och en del "nya" cytogenetiska avvikelser).

Dessutom är transfusionsberoende en oberoende prognostisk faktor oavsett cytogenetisk riskgrupp. Skillnader ses framför allt vid lågrisk-MDS (Low, Int-1) men även vid högrisk-MDS (Int-2, High). Det är fortfarande oklart om detta enbart avspeglar en mer allvarlig MDS-biologi hos de patienter som blir transfusionsberoende eller om själva transfusionerna genom sekundär järnöverinlagring och organskador bidrar till den försämrade prognosen.

Emellertid finns data som pekar på att behandlingar som minskar eller upphäver transfusionsberoendet också förbättrar prognosen. Dessutom presenterades prospektiva data som för första gången visar en överlevnadsvinst av effektiv järnkelerande behandling av transfusionsberoende MDS-patienter. 76 MDS-patienter, varav 60 procent lågrisk (och 8,3 procent 5q-) och 21 procent RAEB, behandlades med olika typer av järnkelerande behandling i standard eller låg dos under minst sex månader och jämfördes med MDS-patienter som inte fick någon järnkelerande behandling alls.

Överlevnadsvinsten var tydlig för patienter som erhöill standard järnkelerande behandling (115 månaders medianöverlevnad) jämfört med ingen behandling (50 månaders medianöverlevnad). Lågdoserad järnkelerande behandling visade 69 månaders medianöverlevnad. Vinsterna var mest uttalade för lågrisk-patienterna.

FYRA KLINISKA PARAMETRAR

Med hjälp av fyra kliniska parametrar föreslog Alan List, Florida vilken behandling som kan väljas för anemiska lågrisk-MDS-patienter (Low och Int-1):

1. Patienter med 5q-deletion (med eller utan andra aberrationer) bör om möjligt erbjudas lenalidomid eftersom det stora flertalet (75–80 procent) svarar med transfusionsberoende, många dessutom får ett partiellt eller komplett cytogenetiskt svar och det finns en klar trend till en överlevnadsvinst för dem som svarar (även om prospektiva data saknas). Cytopenier (främst trombocytopeni) indikerar god respons, vilket också exemplifieras av att icke 5q-deleterade MDS-pa-

tienter reagerar med cytopenier i mindre grad. Lenalidomidbehandlingen är förknäad med få allvarliga biverkningar men myelosuppressionen kan komma snabbt och bli uttalad, varför noggrann kontroll och observans på detta är ett måste – dödsfall i neutropen infektion finns beskriven.

2. Patienter under 60 år, speciellt de med kort tids transfusionsberoende och/eller lågt transfusionsbehov (mindre än 2 enheter/månad) kan erbjudas immunsuppressiv behandling (ATG med eller utan Cyklosporin A), speciellt om de har normal karyotyp och är HLA-DR15-positiva respektive har en PNH-klon. Det finns data som pekar på förlängd överlevnad och minskad AML-risk hos dem som svarar.

3. Erytropoietinbehandling (EPO-behandling med eller utan G-CSF) bör erbjudas vid symtomgivande anemi, speciellt vid relativt låg endogen serum-EPO (lägre än 500), lågt transfusionsbehov (mindre än 2 enheter/månad) och mindre än 10 procent blaster i benmärgen. Patienter med 5q-syndrom anses svara i lägre frekvens (10 procent) än andra lågrisk-MDS (20–40 procent). Det har inte påvisats någon ökad risk för AML-transformation, snarare finns data som tyder på en trend till förlängd överlevnad och minskad risk för AML-transformation.

4. Hypometylerande behandling (läs 5-azacytidin) är redan en accepterad behandling i USA för att minska eller upphäva transfusionsberoende vid lågrisk-MDS (se ovan). Intressant nog tycks 5-azacytidin kunna återställa EPO-känsligheten hos tidigare EPO-refraktära patienter. Detta fenomen har också noterats efter lenalidomidbehandling, möjligen sekundärt till uppgradering av EPO-receptorn.

AMG531-BEHANDLING

Trombocytopeni är bidragande som dödsorsak vid MDS i 10–20 procent av fallen och komplicerar eller omöjliggör behandlingar i ännu större omfattning. Dessutom leder det till en betydande blödningsmorbidity. Till skillnad från den framgångsrika erytropoietin-be-

handlingen av anemi har det fram till nu varit problematiskt att finna en fungerande trombopoietinbehandling för trombocytopeni.

Vid mötet presenterades data för behandling med AMG531 (Romiplostin), som är en så kallad peptibody TPO-agonist, av 44 lågrisk-MDS-patienter med trombocytnivåer lägre än 50 (median 25), en tredjedel med blödningar, resten utan. Behandlingen ges subkutan en gång per vecka och i studien gavs tre injektioner. På biverkningssidan noterades huvudvärk, yrsel, influensaliknande besvär och diarré.

54 procent svarade med en trombocytökning (oavsett om initial trombocytnivå var högre eller lägre än 20) med en latens på tre veckor till fem månader och en genomsnittlig varaktighet på 22 veckor. 34 procent hade trombocytnivå högre än 100 och behovet för trombocyttransfusioner halverades.

Eftersom hematopoietiska stamceller uttrycker TPO-receptorn finns en viss oro för att behandlingen kan leda till progression och blastökning, i denna studie noterades blastökning hos en patient och AML hos en, det vill säga knappast högre än förväntat för MDS. Studien fortsätter med en extensionsdel och utan tvekan är detta ett intressant tillskott i behandlingsarsenalerna vid MDS.

AMG531-behandling vid ITP (idiopatisk trombocytopen purpura) presenterades också. 63 splenektomerade ITP-patienter med i medeltal 15 i trombocytvärde randomiserades till veckovis subkutan AMG531-behandling under 24 veckor eller placebo. Patienterna hade behandlats med 5–6 övriga droger som inkluderade steroider, Imurel och Danazol. 38 procent erhöill bestående (under mer än 6 veckor) trombocytökning med mer än 50, totalt svarade 79 procent och 50 procent svarade inom 4 veckor.

Inga dödsfall rapporterades i AMG531-gruppen men tre i placebogruppen. En patient fick ökat retikulिन i benmärgen, dock reversibelt efter att AMG531 satts ut. En patient fick en trombos. Inga neutraliserande antikroppar mot AMG531 eller endogen TPO noterades.

Sammanfattningsvis finns nu positiva överlevnadsdata för 5-azacytidin vid högrisk-MDS, järnkelerande behandling vid transfusionsberoende lågrisk-MDS och trender till bättre överlevnad även för lenalidomid vid lågrisk-MDS med 5q-deletion respektive EPO-behandling och immunsuppressiv terapi vid lågrisk-MDS. Dessutom nya intressanta TPO-agonister vid trombocytopeni vid MDS.

Slutligen har man genom att använda RNAi-metodik kunnat identifiera RPS14 som 5q-syndromgenen.

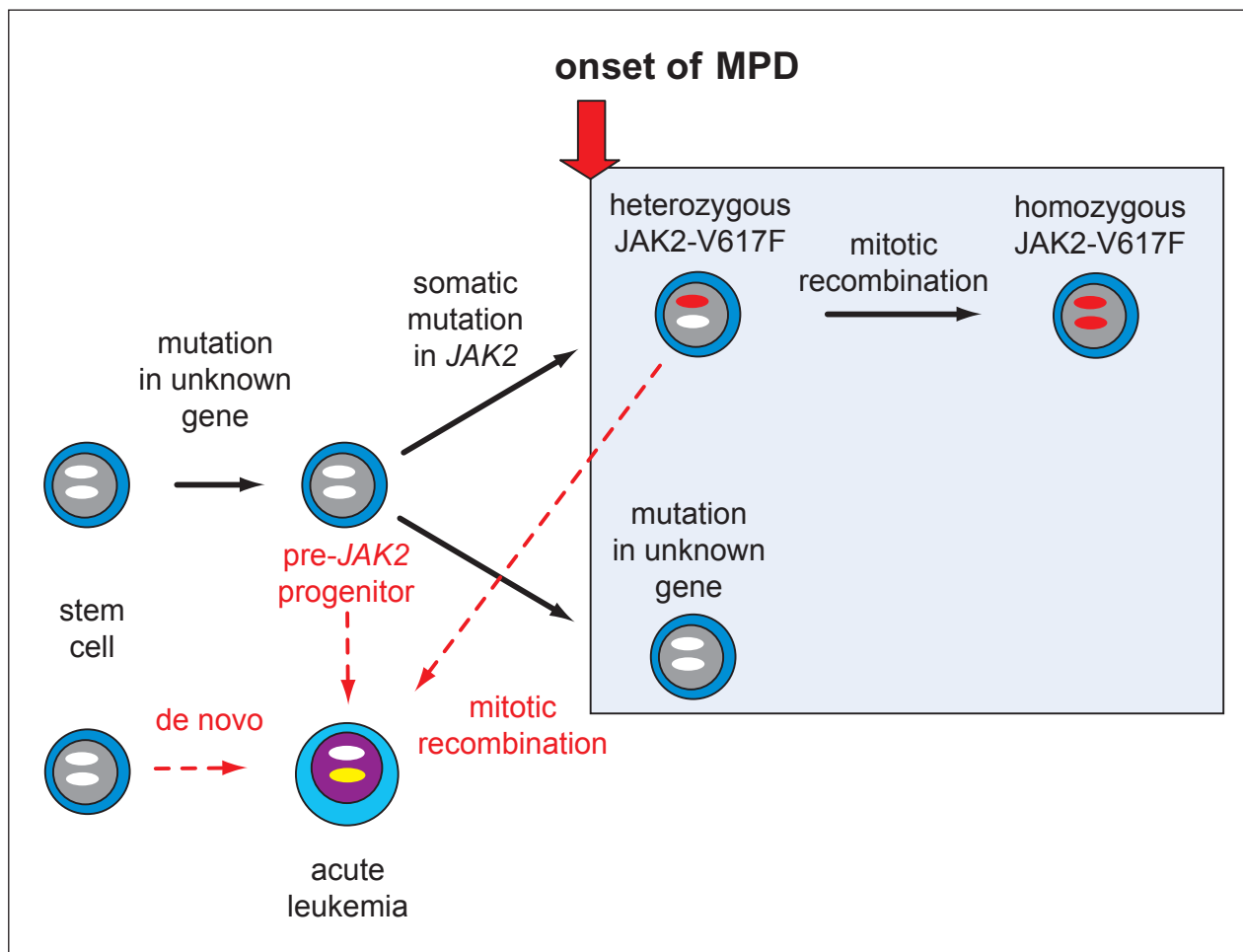
MPS Sedan år 2005 då JAK2V617F-mutationen upptäcktes har MPS-fältet (myeloproliferativa sjukdomar) vetenskapligt expanderat kraftigt och JAK2V617F har nu fått avgörande betydelse för förståelsen av dessa sjukdomar liksom för hur vi praktiskt ställer diagnosen och utformar våra diagnostiska regler (WHO).

Dessutom kommer upptäckten sannolikt att få både prognostisk och terapeutisk betydelse. Vid mötet presenterades flera JAK2-inhibitorer som tycks lovande. MPS-fältets expansion avspeglades också vid mötet genom att två av de vetenskapsmän som ligger bakom JAK2V617F-upptäckten hedrades på olika sätt. Radek Skoda från Basel, Schweiz fick äran att hålla Ham Wasserman-föreläsningen och William Vainchenker från Paris, Frankrike belönades med Damesheks pris.

Radek Skoda gav en mycket intressant översikt, "The genetic basis of myeloproliferative disorders", där han framhöll tre principiellt viktiga frågor. Hur kan en och samma mutation leda till tre visserligen liknande men ändå olika kliniska fenotyper (polycytemia vera, PV, essentiell trombocytemi, ET och idiopatisk myelofibros, MF)? Genom att använda ett inducerbart transgenssystem kan man skapa både en PV-liknande och en ET-liknande modell där skillnaden ligger i olika expressionsnivåer av JAK2-mutationen.

En relativt låg expressionsnivå ger en ET-liknande bild, en relativt högre expressionsnivå ger en PV-liknande bild

KLONAL MODELL VID MPS



Figur 1. Modellen föreslår en tidig okänd mutation i en blodbildande stamcell. I denna celltyp uppstår, som en sekundär händelse, JAK2-mutationen i heterozygot form, vilken sedan genom mitotisk rekombination ger upphov till en homozygot JAK2-mutation (JAK2-positiv MPS). Alternativt uppstår ytterligare en okänd mutation som en sekundär händelse (JAK2-negativ MPS). I denna modell visas också hur en sekundär AML kan bli JAK2-negativ, till följd av en "AML-händelse" i en tidig "pre-JAK2-cell" trots att patienten initialt haft en JAK2-positiv MPS.

Källa: ASH Education Book 2007, Skoda Figure 2

och mycket höga expressionsnivåer ger en mera MF-liknande bild. Detta skulle således kunna förklara inte bara de olika fenotyperna per se utan också varför det finns en viss klinisk överlappning mellan de olika MPS-typerna.

Den andra huvudfrågan är huruvida JAK2V617F-mutationen är den primära orsaken till MPS eller i alla fall till PV. Detta tycks inte vara fallet eftersom det finns ytterligare JAK2-mutationer i exon 12 som ger en uttalad men isolerad erytrocytos, detta ses i 3 procent av kliniskt typisk PV-sjukdom. Dessutom finns det MPLW515-mutationer som hittas i en procent av alla sporadiska ET-

fall och fem procent av alla sporadiska MF-fall.

Dessutom tyder klonalitetsstudier hos PV-patienter med både 20q-deletion och JAK2V617F-mutation på att 20q-klonen är betydligt större än JAK2-klonen, vilket indikerar att 20q-deletionen skedde tidigare än JAK2-mutationen, åtminstone i vissa fall.

Slutligen har man studerat JAK2V617F-mutationens betydelse vid AML-transformation från MPS-sjukdom. I drygt 50 procent av AML-fall som utvecklats från JAK2V617F-positiva PV-patienter, är AML-sjukdomen JAK2V617F-negativ. Detta indikerar fö-

rekomst av en tidig klonal (till följd av någon annan genetisk händelse), men JAK2V617F-negativ, celltyp som ursprung till AML-klonen. Baserat på ovanstående har man kommit fram till den klonala modell som ses i figur 1.

JAK2-INHIBITORER

Under en terapiesession för MPS presenterades ett flertal JAK2-inhibitorer varav två har nått fram till kliniska humanstudier.

XL019 är en oralt tillgänglig hämmare av både muterad JAK2 och vildtyp-JAK2 (men relativ eller ingen hämning av övriga kinaser) som har testats i

en fas I-studie på totalt nio JAK2V617F-positiva patienter med primär MF eller MF sekundär till PV eller ET. Drogen har en halveringstid på 27 timmar, absorberas snabbt, ges dagligen (21 dagar i studien) och nedreglerar STAT5 i in vitro-studier.

Glädjande nog sågs ingen signifikant myelosuppression (trots att vildtyp-JAK2 också hämmas), det vill säga ingen leukopeni eller trombocytopeni, men däremot reducerades mjältstorleken med 33–100 procent hos alla och JAK2-allelbördan minskades något liksom CD34⁺-halten i blodet. Transfusionsbehovet eller LD-nivåerna påverkades inte.

INCB018424 är också en oralt tillgänglig JAK2-selektiv (inte andra kinaser) hämmare som gavs i dosen 25 mg x 2 eller 50 mg x 2 till 32 patienter med primär MF eller MF sekundär till PV eller ET med medelålder 63 år. Alla patienter fick en snabb och påtaglig reduktion av mjältstorleken, förbättrat allmäntillstånd, minskad klåda, leukocytos normaliserades och transfusionsoberoende noterades. STAT3 nedreglerades och JAK2-allelbördan reducerades. Vissa patienter utvecklade trombocytopeni men inga andra allvarliga biverkningar noterades.

Övriga presentationer med JAK2-inhibitorer omfattade ITF2357, som är en HDAC-hämmare, på primära PV- och ET-celler in vitro, TG101348 i en musmodell för PV och AZ-01 i en annan musmodell för PV.

I samma terapisession presenterades provokativa data från en riskfaktoranalys för AML-transformation hos 311 MF-patienter från Mayokliniken i USA. Mann fann vid en multivariabel analys att blastfrekvens högre än tre procent i blodet ($p < 0,0002$) och trombocytnivåer över 100 ($p < 0,02$) vid diagnos var oberoende riskfaktorer för AML-transformation.

Dessutom fann man i en multivariabel analys att behandling med EPO ($p < 0,005$) eller Danazol ($p < 0,007$) också

var oberoende riskfaktorer för AML-transformation, vilket ledde till en animerad diskussion där bland annat huvudförfattaren Ayalew Tefferi själv var inblandad och manade till försiktighet med okritisk EPO-behandling vid MF. Alternativt kan förstås uttalad anemi, som leder till EPO-behandling, vara ett uttryck för en biologiskt mera allvarlig MF-sjukdom med ökad risk för AML-transformation.

TROMBOCYTOS VID MPS

Dr. Alessandro Vanucci från Italien presenterade en utmärkt översikt över hur trombocytos och trombos vid MPS ska handhas. Trots att diagnostiken har underlättats för de trombocytosfall som är JAK2-positiva kvarstår problematiken med att urskilja patienter med reaktiv trombocytos bland dem som är JAK2-negativa.

Reaktiv trombocytos är per se inte associerad med vare sig trombosrisk eller erytromelalgi. I de nya föreslagna WHO-kriterierna har också trombocytosgränsen sänkts till 450 (tidigare 600) eftersom en signifikant fraktion av ET-patienter (drygt 10 procent) har trombocytnivåer mellan 450 och 600, varav uppskattningsvis hälften är JAK2-positiva. Risken för trombos är inte associerad till trombocytnivån vid ET eller PV, men ett sådant samband finns vid primär MF.

Däremot ökar risken för blödningar vid trombocytnivåer över 1 500. Etablerade riskfaktorer för trombos vid ET och PV är tidigare trombos och ålder över 60 år. Potentiella/implicerade nya riskfaktorer är leukocytos över 15 och JAK2V617F-allelbörda över 75 procent vid PV-respektive JAK2-positivitet och speciellt homozygositet vid ET. Behandlingsmässigt bör alla PV- och ET-patienter ställas på profylax med lågdos ASA och de med tidigare trombos och/eller ålder över 60 år bör erbjudas myelosuppressiv behandling.

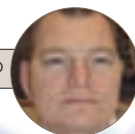
Därvidlag har hydroxyurea en särställning eftersom det har visats vara att föredra framför anagrelid i en stor randomiserad studie (PT-1), det är associerat med få biverkningar och det dessutom påverkar leukocytosen. Interferon bör erbjudas yngre individer, de med uttalad klåda och under graviditet. Tolereras preparatet kan man ofta reducera dosen signifikant med fortsatt god kontroll av sjukdomen.

Den enda kurativa behandling för MF är allogen stamcellstransplantation men den transplantationsrelaterade mortaliteten (TRM) är hög vid myeloablativ konditionering. Många studier har visat att reducerad konditionering är ett alternativ med bevarad kurativ potential men med mycket längre TRM.

I en italiensk studie av primär MF konditionerades de 39 patienterna (medelålder på 51 år) som studien omfattade med tiotepa plus cyklofosamid. Överlevnaden (median) var 50 procent efter 823 dagar. Genom att analysera fyra positiva kliniska parametrar (Karnovsky-index 100 procent; mindre än ett år mellan diagnos och transplantation; HLA-identiskt syskon; splenektomi) kunde man selektera fram högriskpatienter ($n=17$) som enbart hade en eller ingen positiv parameter, respektive lågriskpatienter ($n=22$) som hade två eller flera positiva parametrar. Högriskpatienterna hade en överlevnad på 0 procent efter fyra år medan lågriskpatienterna hade en överlevnad på 83 procent efter fyra år med en tydlig platå redan efter ett år.

Sammanfattningsvis har upptäckten av JAK2-mutationen lett till förenklade WHO-kriterier för diagnostik, till en påtagligt bättre förståelse av MPS-sjukdomarna och till en begynnande prognostiskt nytta och dessutom till ett flertal JAK2-hämmare som verkar mycket lovande.

LARS NILSSON, ÖVERLÄKARE, VERKSAMHETSOMRÅDE HEMATOLOGI, UNIVERSITETSSJUKHUSET I LUND



Referenstagning är ett av flera urvalsinstrument som rätt använt ger en bra kompletterande bild av den sökande. Genom att förbereda och strukturera sina referenstagningar skapar man ett bra kompletterande beslutsunderlag inför val av kandidat, skriver ledarskapskonsulten **Gunilla Andersson**.

Syftet med referenser är att få tidigare uppgifter bekräftade eller dementerade och att få en fördjupning inom prioriterade områden. Det kan också handla om att få fram negativ kritik som den sökande eventuellt har undvikit. Slutligen är det en bra metod för att göra en prognos för framtiden genom att skaffa sig kunskap om tidigare prestationer.

Att ta referenser bygger på två antagande.

Det första är att det är möjligt att göra en prognos inför framtida beteenden och prestationer utifrån den kunskap man har om den sökandes tidigare beteenden och prestationer.

Det andra antagandet är att de personer som känner sökanden och som har sett vad denne har åstadkommit är bra informationskällor.

TRÄFFSÄKERHETEN ÖKAR

Hur stort är värdet av referenser? Det finns omfattande forskning inom området rekrytering där man bland annat tittat på olika rekryteringsmetoders validi-

tet. Begreppet validitet kan översättas till "att mäta det man avser att mäta". Det vill säga hur mycket kan vi lita på att en viss urvalsmetod säger något om den sökandes framtida prestation. På en validitetsskala från 0 till 1 motsvarar 0 ett slumpmässigt urval och 1 ger en perfekt förutsägelse av den sökandes framtida prestation.

I rekryteringssammanhang är det en omöjlighet att komma upp till 1 eftersom både den sökande och de som gör bedömningarna är människor och inte maskiner. Däremot kan man öka sin träffsäkerhet betydligt över den slumpmässiga nivån med kunskap om rekrytering och urval.

Det går till exempel att komma upp till cirka 0,55 genom att använda kompetensbaserad intervjuteknik. De validitetssiffror för referenstagning från olika studier som tidigare publicerats har legat relativt lågt. På senare år har man kunnat konstatera att siffrorna har höjts och man säger numera att man hamnar något under 0,30. Det innebär att det är väl värt att använda referenstagning på

ett genomtänkt och strukturerat sätt.

Det troliga skälet till att tidigare forskning har visat lägre validitetssiffror för referenstagning är att mycket av den forskningen var amerikansk och många amerikanska arbetsgivare är försiktiga med att säga något som helst negativt om tidigare arbetstagare eftersom de då riskerar att bli stämda.

För att referenserna ska ha en god prognostisk validitet krävs att referenstagningen är lika väl förberedd och genomtänkt som resten av rekryteringsprocessen.

Här följer en lista på bra saker att tänka på vid referenstagning:

- **Se till att referenten har tid.** För att få ut så mycket värdefull information som möjligt behöver varje referenssamtal få ta tid. Se därför till att den som ska lämna referenser har tid och befinner sig på en lämplig plats. Om så inte är fallet be då om en avtalad telefonid. Att ett referenssamtal tar cirka 45 minuter är fullt rimligt.

- **Ta endast uppgivna referenser.** Ring bara till de referenter som kandidaten

Mödan värt att ta

referenser

har uppgivit och som denne har vidtalat men specificera gärna vilka ytterligare referenter du skulle vilja tala med och låt den sökande kontakta dessa. Det kan vara personer du känner eller en chef på en klinik som personen inte har uppgivit. Detta gör att du kommer ifrån det faktum att den sökande möjligen enbart givit referenter från den egna "supporterklubben".

- **Tänk 360 grader.** Försök se till att du får referenter på olika positioner kring den sökande. Om det är en chef som rekryteras bör man till exempel få möjlighet att prata med den personens chef, medarbetare och kollegor.

- **Ta minst tre referenser.** För att få ett bra underlag behöver man ta minst tre referenser gärna fler om det är möjligt. Det ger en mer mångfacetterad bild av personen.

- **Ta referenser bara om du har träffat den sökande.** Se till att den som tar referenser också har intervjuat den sökande. Detta för att kunna relatera till och reflektera på det som sägs utifrån egna iakttagelser kring den sökande

- **Ta referenser bara på slutkandidat.** Referenstagning måste få ta tid för att det ska bli ett urvalsinstrument som det går att lita på. Det gör att man bör ta referenser bara på en eller två slutkandidater annars stjäl man tid från dem som lämnar referenser och från rekryteringsprocessen.

- **Ge information till referenten.** Ge information om det tänkta jobbet, om kliniken och om miljön till den som ska lämna referenser. I studier inom den brittiska armén har det visat sig att det finns ett positivt samband mellan de resultat de sökande nådde under sin officersutbildning och hur välinformerade referenterna var när de gav referenser inför antagningen till utbildningen.

- **Använd kompetensbaserade frågor** kopplade till kravprofilen. Det är viktigt att hela tiden vara konsekvent och fråga efter det man letar efter. Det vill säga det man har beskrivit i sin kravprofil. Det gäller att genom ett antal frågor utröna om personen tidigare har uppvisat dessa kompetenser. Referenten kan till exempel ombes att beskriva en situation där den sökande har visat prov på till exempel strategisk förmåga, om detta är en av kompetenserna i kravprofilen.

- **Ställ konkreta frågor.** Fokusera på vad personen konkret har åstadkommit i sitt tidigare jobb, inte på vad personen rent hypotetiskt skulle kunna åstadkomma.

- **Ställ tydliga och direkta frågor.** Som man ropar får man svar heter det ju. Det är definitivt viktigt att ha i minnet när man tar referenser. De flesta av oss skulle gissningsvis inte ha så svårt att undanhålla sådan information som vi inte får några frågor på. Men de flesta av oss har betydligt svårare för att ljuga på direkta frågor.

MOTSATSORD EN BRA METOD

Ett effektivt sätt att ge referenserna djup och bredd är att använda en metod med motsatsord. Det hjälper också referenterna som inte alla gånger är så vana vid att bedöma andra människor att hitta ord för sina bedömningar. Välj ut ett antal motsatsord som är relevanta för befattningen. Be referenten beskriva om den sökande lutar mer åt ena eller andra hållet. Be också om exempel på att personen brukar bete sig på det ena eller det

andra sättet. De kan hända att referenten bedömer att personen ligger någonstans mitt emellan och då är det intressant att höra när han/hon betar sig på det ena respektive det andra sättet.

Listan i tabellen här invid kan givetvis göras längre och det gäller att hitta de ord som bäst fångar de kompetenser som är beskrivna i kravprofilen. Min erfarenhet är att sex till åtta motsatspar kan vara lämpligt att använda. Med fler än så riskerar genomgången blir för ytlig, det går inte att lägga tillräcklig tid på varje motsatsord.

Det finns ett antal felkällor i referenstagning, som kan vara värda att vara uppmärksam på. En anledning till att man inte får ut någon användbar information kan vara att referenten inte har sett tillräckligt mycket av den sökandes prestationer eller är påverkad av enskilda händelser i relation till kandidaten. Tar man av någon anledning referenser hos nuvarande arbetsgivare kan man dessutom riskera överdrivet positiva eller överdrivet negativa referenser beroende på om referenten vill behålla eller bli av

” För att referenserna ska ha en god prognostisk validitet krävs att referenstagningen är lika väl förberedd och genomtänkt som resten av rekryteringsprocessen.”

ERBITUX® 5mg/ml

Blocks EGFR – opens new options

CETUXIMAB

NY
formulering

Koncentrerad bekvämlighet

Den nya ERBITUX 5 mg/ml formuleringen – för snabb, flexibel och enkel beredning och administrering



- Mindre vätska innebär mindre hantering
- Färdig att användas eller spädas om så önskas*
- Inget filter behövs

Merck Serono Oncology | *Targeting Cancer for Better Lives*

Erbitux®

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 skivepitelcancer i huvud och hals. **Förpackningar:** Erbitux 5 mg/ml infusionsvätska, lösning. 1 ml infusionsvätska, lösning innehåller 5 mg cetuximab. En injektionsflaska innehåller 20 ml (100 mg) eller 100 ml (500 mg) cetuximab. E.Merck AB, Box 24084, 104 50 Stockholm, Sverige, Telefon 08-545 669 70, www.merck.se, www.erbitux.com, www.tarmacancer.nu

För övrig information se www.fass.se

*Steril NaCl 0.9%, Data on file

S.CET.07.05.01

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

MERCK
SERONO

med personen. En felkälla hos den som tar referenser är om han eller hon är alldeles för angelägen om att avsluta rekryteringen och därför inte hör den eventuella negativa informationen som kan komma fram.

Vad är då "dåliga referenser" och vad gör man när man får sådana? Dåliga referenser kan vara när det visar sig att den sökande inte har de erfarenheter som krävs för att uppfylla kravprofilen. Får man riktigt dåliga referenser så kan det vara skäl att inte gå vidare i rekryteringen. Då är det viktigt att ge den sökande information om varför man väljer att inte gå vidare och samtidigt uppmana henne/honom att prata med sina referenter för att få höra vilka referenser de ger.

Självklart är det också i det läget angeläget att ta många referenser för att utesluta att dåliga referenser är kopplade till enskilda referenters relation till den sökande. I de fall där man får fram sidor som tidigare inte har uppmärksammats är det förstås viktigt att fundera på om det är sidor som hindrar en anställning eller om det bara är så att det faktiskt är utvecklingsområden som det går att göra något åt.

I så fall är det viktigt att vara tydlig i återkopplingen till den sökande, och att kanske också i samband med anställningen göra en utvecklingsplan kopplad till just dessa områden. Detta bäddar för en bra start och fortsatt anställning.

STÄLL ÄVEN ALLMÄNNA FRÅGOR

Förutom de frågor som är kopplade till den befattning som är aktuell finns det några frågor man kan ställa vid alla rekryteringar. Det kan vara klokt att tala om för referenten att det är just frågor som ställs till alla. Det kan annars finnas en risk att frågorna som rör frånvaro och missbruk kan uppfattas som om man ställer dessa på förekommen anledning.

1. Under vilken tid har ni känt varandra?

2. I vilka roller har ni arbetat tillsammans?

3. Känner ni varandra privat?

4. Finns det något område som han/hon behöver utveckla? Om det är en chef som är referent kan man ställa frågan: Vilka utvecklingsområden diskuterade ni i ert senaste utvecklingssamtal?

5. Hur har den sökandes frånvaro sett ut?

6. Har du sett några tecken på att den här personen har missbruksproblem?

7. Finns det någon händelse eller något uppvisat beteende som gör att du skulle tveka att återanställa den här personen?

8. Tror du att andra som har arbetat med den här personen skulle dela din bild av henne/honom?

9. Är något som vi inte har berört som är viktigt att jag känner till?

Sammanfattningsvis kan sägas att ett gott råd är att lägga tillräckligt med tid och förberedelser på referenstagningen. Det blir då ett mycket bra urvalsinstrument som väl kompletterar de övriga urvalsinstrumenten som används vid rekrytering.

Litteraturtips

Kompetensbaserad rekrytering, intervju-teknik och testning av Malin Lindelöw Danielsson

Arbetsanalys och personbedömning – att öka träffsäkerheten vid urval och rekrytering av Edith Kahlke och Victor Schmidt

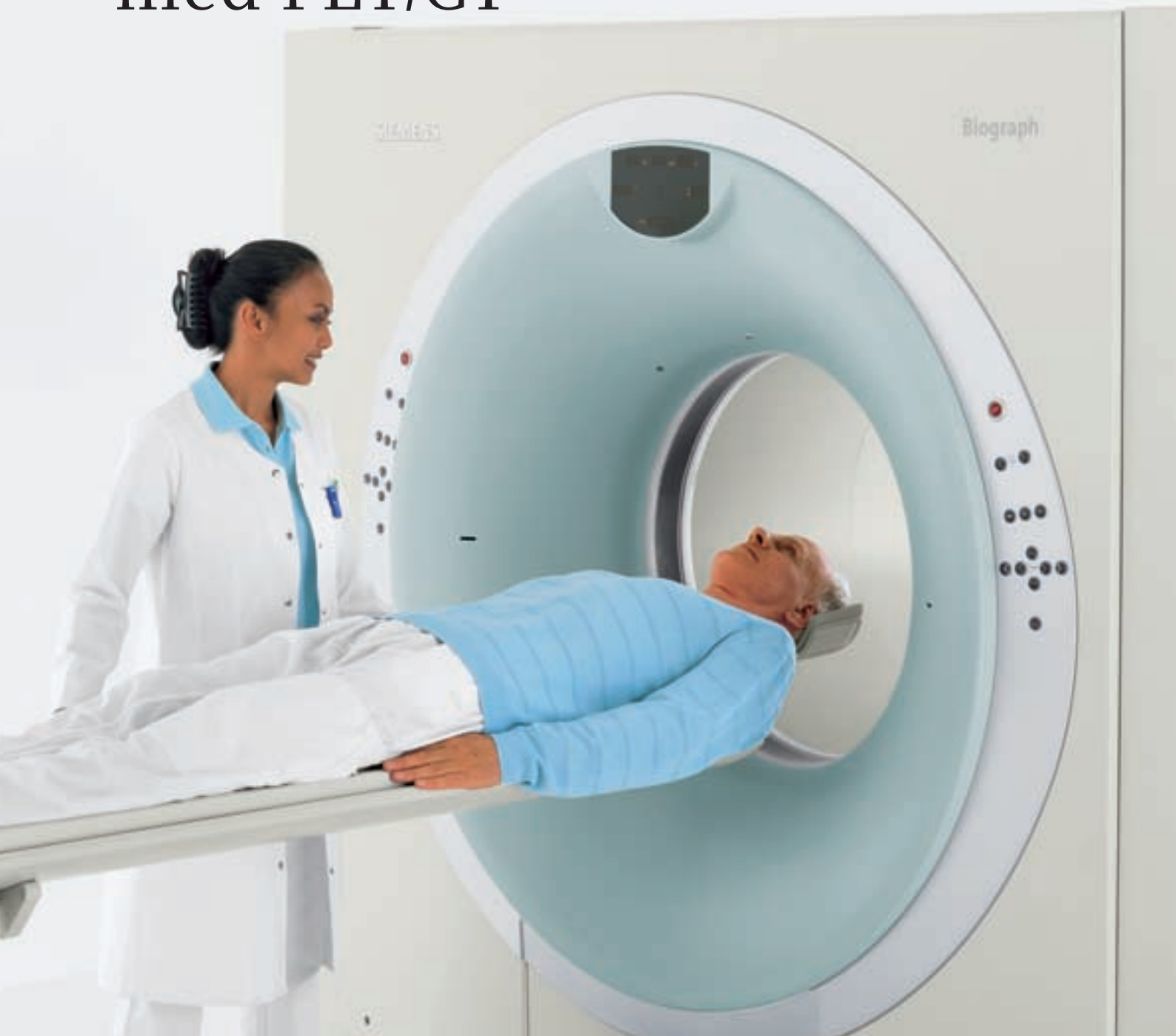
Ord och motsatsord –svensk antonymordbok av Göran Walter

EXEMPEL PÅ MOTSATSORD

Strategisk	Operativ
Förvaltare	Förnyare
Stresstålig	Stresskänslig
Strukturerad	Ostrukturerad
Reserverad	Utåtriktad
Individualist	Team-orienterad
Snabb	Långsam
Tystlåten	Kommunikativ
Flexibel	Oflexibel
Prestigefull	Prestigelös
Helhetsorienterad	Detaljorienterad
Teoretiker	Praktiker



Bättre cancerdiagnostik med PET/CT



Siemens Biograph TruePoint PET/CT är en helt ny klass av skanners för patientdiagnostik. Med Biograph ges en detaljerad bild av både anatomi och biologiska processer. Biograph 64, marknadens mest sofistikerade system inom molekylär avbildning, finns idag på Karolinska Universitetssjukhuset, Universitetssjukhuset i Linköping och kommer till Sahlgrenska Universitetssjukhuset i vår. Med PET/CT ges en bättre cancerdiagnostik, vilket underlättar valet av rätt terapi för varje patient. Läs mer på www.siemens.se/medical

Answers for life.

SIEMENS

... forskning



CELLCYKELFÖRÄNDRINGAR I CANCER – *så mycket mera än proliferationskontroll*

Vissa cellcykelreglerare, som cyklin D1 och cyklin E, påverkar också andra viktiga egenskaper för tumörcellen, som hur anti-hormonell behandling fungerar eller hur tumören växer in i omgivningen. Det innebär att man måste ta hänsyn till helheten och kopplingar mellan olika system när man designar nya cancermediciner, skriver professor **Göran Landberg**, Center för molekylär patologi vid Lunds universitet, där hans forskargrupp med molekylärbiologer, biomedicinare och läkare med olika specialinriktningar forskar kring cancer och tumörbiologi.

”Vilande tumörceller svarar troligtvis sämre på sedvanliga cancer-behandlingar och representerar sammantaget ett omfattande problem för effektiva behandlingsregimer.”

Okontrollerad celledelning, proliferation, är en av nyckelegenskaperna i cancer vilket naturligtvis är uppenbart i en process som börjar i en cell och kan sluta med en massiv tumörbörda och spridd tumörsjukdom. Sedan många år tillbaka har det varit känt att cellcykelreglerare oftast är felaktigt uttryckta i tumörceller och ibland kan definieras som onkgener eller suppressorgener med kraftig påverkan på transformation och tumörprogression.

Detta stämmer väl med att felaktigheter i kontrollen av celledelningen är centrala i tumörutvecklingen och sammantaget ger en ökad tillväxt men kanske framförallt ger cellen sämre möjligheter att hindra celledelning i skadade celler.

Vi och andra forskargrupper har upptäckt att vissa cellcykelreglerare också påverkar andra viktiga egenskaper för

tumörcellen som exempelvis hur anti-hormonell behandling fungerar eller hur cellen invaderar/migrerar in i den omgivande vävnaden. Att komplicerade regleringsmekanismer i en cell är sammanlänkade är inte oväntat, men det är viktigt att man tar hänsyn till dessa kopplingar mellan olika system när man exempelvis designar nya cancermediciner vilka specifikt blockerar nyckelegenskaper i en tumörcell.

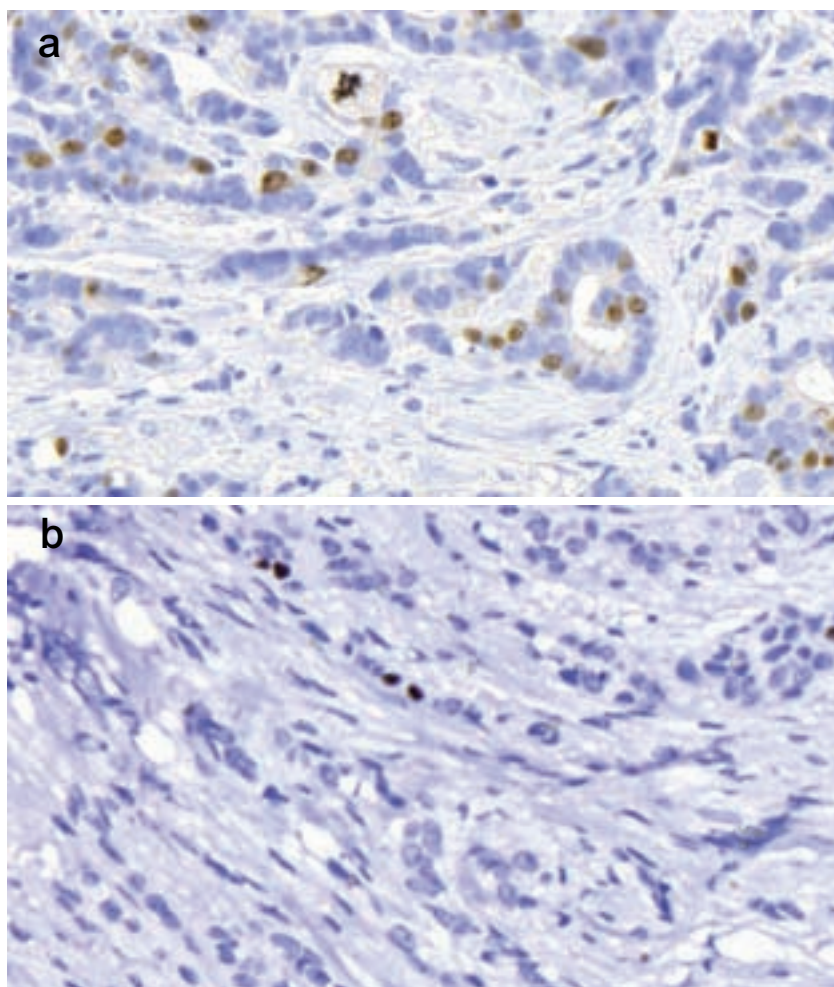
CELLCYKELKONTROLL

Cellcykeln består av ett antal väldefinierade stadier som en cell måste gå igenom för att fördubbla sitt DNA och slutligen dela sig till två identiska dotterceller. Under S-fasen syntetiseras och fördubblas DNA-mängden och i M-fasen delar sig cellen. Förutom dessa nyckelfaser finns också så kallade gap-faser, G1 och G2, där cellen avvaktar och kontrolleras innan celledelningsprocessen fortsätter.

Det har visat sig att övergången mellan G1 och S-fasen är en extremt viktig kontrollstation för en normal cell. Där tas beslutet om cellen skall påbörja fördubblingen av sitt DNA, och i praktiken oftast genomgå en celledelning. I tumörceller är däremot denna kontrollstation defekt och i stort sett alla cancerformer har något slags fel på G1/S-kontrollstationen och dess reglerande proteiner.

Effekten av en felaktig G1/S-övergång blir att cellen lättare går in i aktiv cellcykel och därför får en högre celledelningstakt. En annan viktig effekt är att

PROLIFERATION MED KI-67



Figur 1. Proliferationsanalys i a) en ductal bröstcancer och b) en lobulär bröstcancer med markören Ki-67 som uttrycks i alla aktivt cyklade celler.

cellen förlorar förmågan att stoppas i G1 om det visar sig att det finns grava DNA-skador. Detta innebär att cellen kan dela sig trots att det inte borde få ske och risken att DNA-skador ackumuleras i en population ökar.

Förutom att celler genomgår celledning i en aktiv cellcykel, finns det en stor mängd vilande G0-celler. Dessa celler behöver för tillfället inte dela sig, alternativt är terminalt differentierade och har förlorat förmågan att dela sig.

När det gäller tumörer finns det generellt en stor dominans av vilande tumörceller och den aktivt cyklade populationen kan oftast vara låg. I bröstcancer är i medel cirka 15 procent av cellerna i aktiv cellcykel. Högproliferativa bröstcancerformer kan ha uppemot 80 procent i aktiv cellcykel medan andra former har mindre än 5 procent cyklade celler (figur 1).

Vilande tumörceller svarar troligtvis sämre på sedvanliga cancerbehandlingar och representerar sammantaget ett omfattande problem för effektiva behand-

”I stort sett alla cancerformer har något slags fel på G1/S-kontrollstationen och dess reglerande proteiner.”

lingsregimer. Experimentella system använder också ofta tumörcellinjer som odlas i cellodlingsmedier med kontrollerat syretryck och värme. Dessa system är mycket viktiga för att möjliggöra olika manipulationer av tumörceller, men det är också viktigt att komma ihåg att flertalet cellinjer har uppemot 90–100 procent celler i aktiv cellcykel vilket inte alls motsvarar den proliferativa aktivite-

ten som observeras i primära tumörer *in vivo*.

Principiellt sett regleras cellcykeln av ett antal aktiverande cykliner som påverkar en familj av cyklinberoende kinaser (CDKs) som fosforylerar ett antal målproteiner som retinoblastom-proteinet (pRb). Transkriptionsfaktorer frisläpps därefter och S-fasen initieras vilket resulterar i cellcykelprogression. Förutom detta finns en stor mängd inhiberande system som kan blockera effekten av cykliner och CDK där de mest framträdande kallas CDK-inhibitorer (p21, p27, p16).

Normalt sett är det balans mellan aktiverande och inhiberande system i cellcykeln och celler slussas välkontrollerat igenom de olika faserna. Se figur 2.

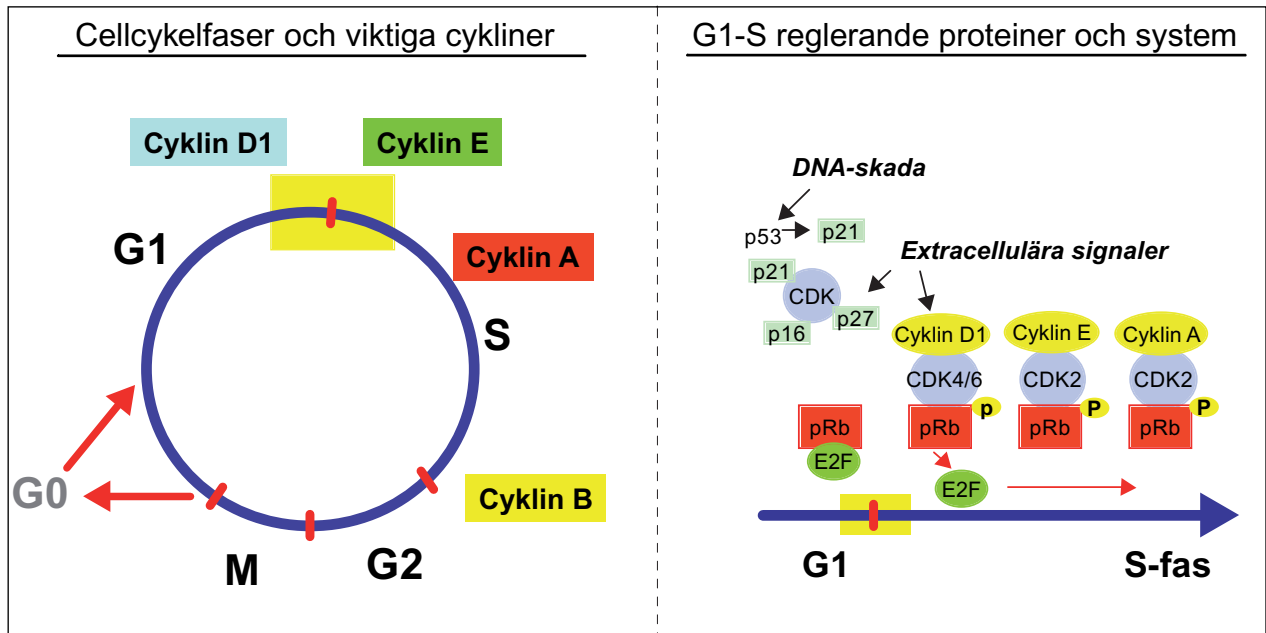
CELLCYKELFELAKTIGHETER

I många cancerformer överuttrycks olika cykliner eller CDKs och många CDK-inhibitorer såväl som CDK-substrat är nedreglerade. I bröstcancer överuttrycks exempelvis cyklin D1 i cirka 20–30 procent av alla former och cyklin E i cirka 20 procent. Vidare är p27 nedreglerat i cirka 20 procent och p16 i ytterligare 20–40 procent av alla former. Även pRb är inaktiverat i cirka 10 procent och sammantaget kan man identifiera en eller flera defekter i G1/S-reglerande proteiner i cirka 90 procent av alla bröstcancerprover¹.

Vi har sedan många år tillbaka detaljstuderat G1/S-defekter i bröstcancer och framförallt koncentrerat oss på samspelet mellan olika typer av defekter. Genom att analysera olika material av

bröstcancerprover har vi visat att bröstcancer generellt delar upp sig i olika undergrupper beroende på vilka felaktigheter som kan definieras exempelvis i cyklin D1 och cyklin E².

Som illustreras i figur 3 är det tydligt att bröstcancerformer som innehåller mycket cyklin E har lite cyklin D1, medan det finns tumörer som saknar båda dessa cykliner, alternativt överut-



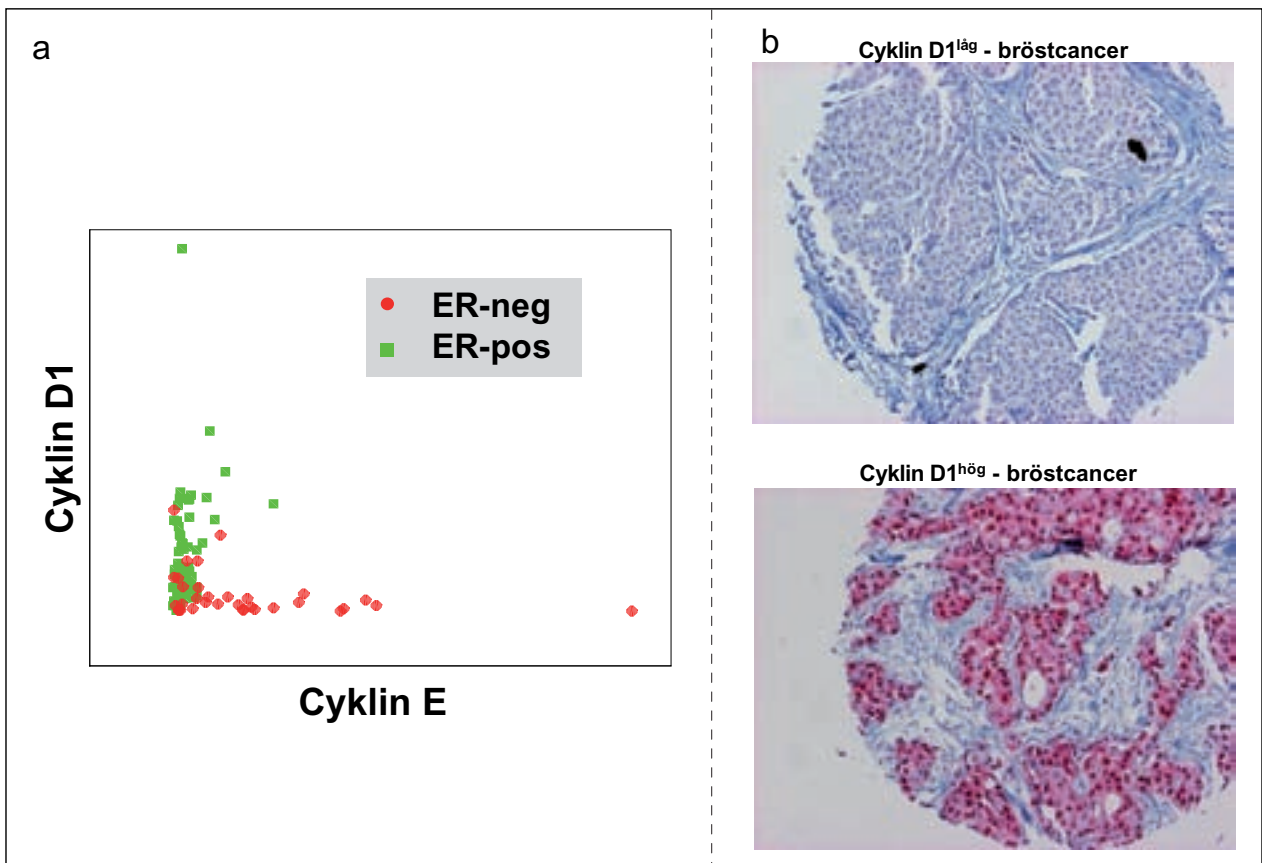
Figur 2. Principskiss av cellcykeln och viktiga G1/S-reglerande proteiner.

trycker cyklin D1, men har låga nivåer av cyklin E. Är detta då relevant för hur tumörerna uppför sig?

Som även framgår av figur 3 passar förekomsten av östrogenreptorer (ER) i tumörcellerna väl in i detta mönster och

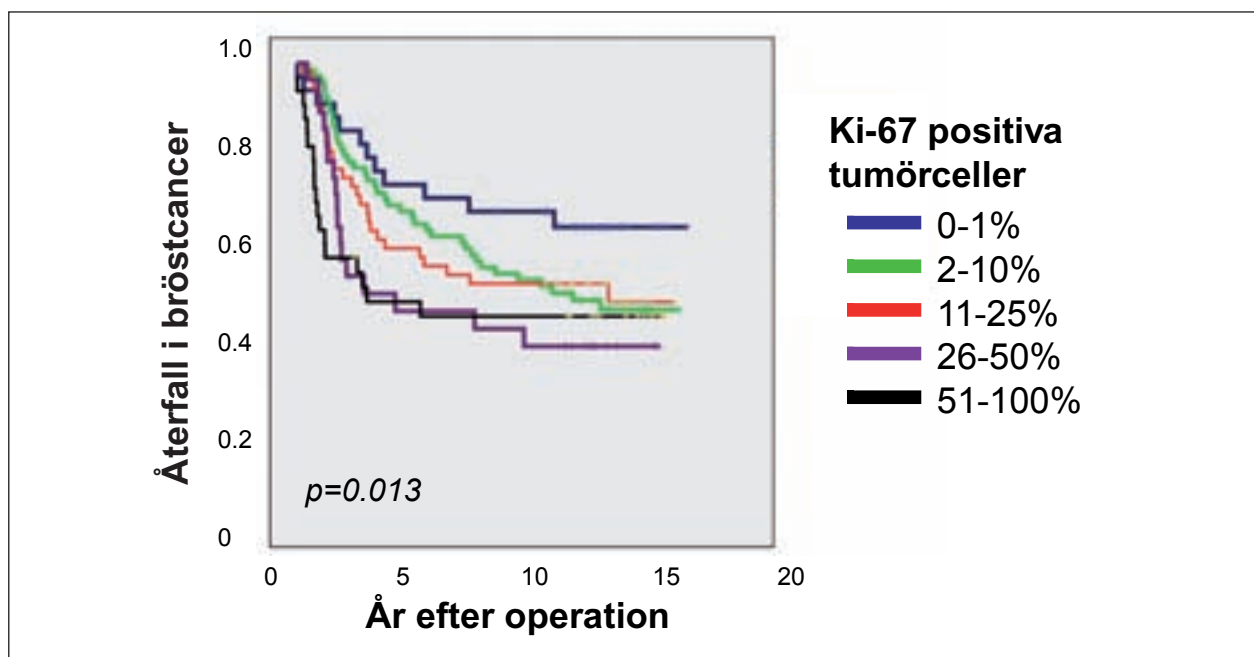
tumörer med högt cyklin D1 är oftare ER-positiva medan tumörer med högt cyklin E alltid är ER-negativa. Tumörer

SAMBANDET MELLAN CYKLIN D1 OCH CYKLIN E I BRÖSTCANCERPROVER



Figur 3. a) Scatter plot som illustrerar sambandet mellan cyklin D1- och cyklin E-proteininnehåll i ett material av 100 färskfrusna bröstcancerprover som analyserats med western blotting-teknik. b) Immunohistokemifärgningar av bröstcancer med lågt respektive högt cyklin D1.

PROLIFERATION OCH RISK FÖR ÅTERFALL I PREMENOPAUSAL BRÖSTCANCER



Figur 4. Kaplan-Meier-plot som visar risk för bröstcancerrecidiv i relation till proliferation mätt med Ki-67. Materialet består av 222 premenopausala kvinnor med grad II-tumörer som alla ingick i en större randomiserad studie³. Patienterna som redovisas fick ingen adjuvant behandling efter operation och speglar således ren prognostisk information utan påverkan av behandlingsprediktiv information.

”Det är således troligt att många olika cellcykelreglerare påverkar en tumörs förmåga att invadera och migrera vilket i sin tur naturligtvis påverkar risken för spridd sjukdom och metastasering.”

med högt cyklin E är generellt också mer aggressiva och patienter med denna typ av tumörer har en sämre prognos och ökad risk för återfall i sjukdomen. Tumörer med högt cyklin E har vidare oftare p53-mutationer, pRb-inaktivering, p27-nedreglering, BRCA1-mutationer och är oftare av den så kallade basala typen med överrepresentation av medullär bröstcancer.

Det är således uppenbart att dessa tumörer skiljer sig radikalt från andra bröstcancerformer och exemplet illustrerar väl att bröstcancer består av en rad olika sjukdomar och de olika formerna uppför sig kliniskt olika och bör också behandlas och hanteras som olika sjukdomar. Den andra ytterligheten i vårt exempel i figur 3 är tumörer med högt cyklin D1 men lågt cyklin E. Dessa tumörer skiljer ut sig genom att vara mindre aggressiva, oftast högt differentie-

rade, av den så kallade luminala typen och saknar oftast grava inaktiveringar av suppressorgener.

Olika cellcykeldefekter förefaller kunna påverka proliferationen i olika grad och exempelvis är överuttryck av cyklin E i bröstcancer starkt kopplat till hög proliferation. Även om det är svårt att veta vad som är hönan och vad som är ägget när det gäller cellcykelreglerande proteiner, som samtidigt uttrycks i aktivt cyklade celler, finns det många bevis för att cyklin E verkligen överuttrycks i vissa tumörer oberoende av proliferationsstatus. Även pRb-inaktivering i bröstcancer är kopplat till extremt hög proliferation.

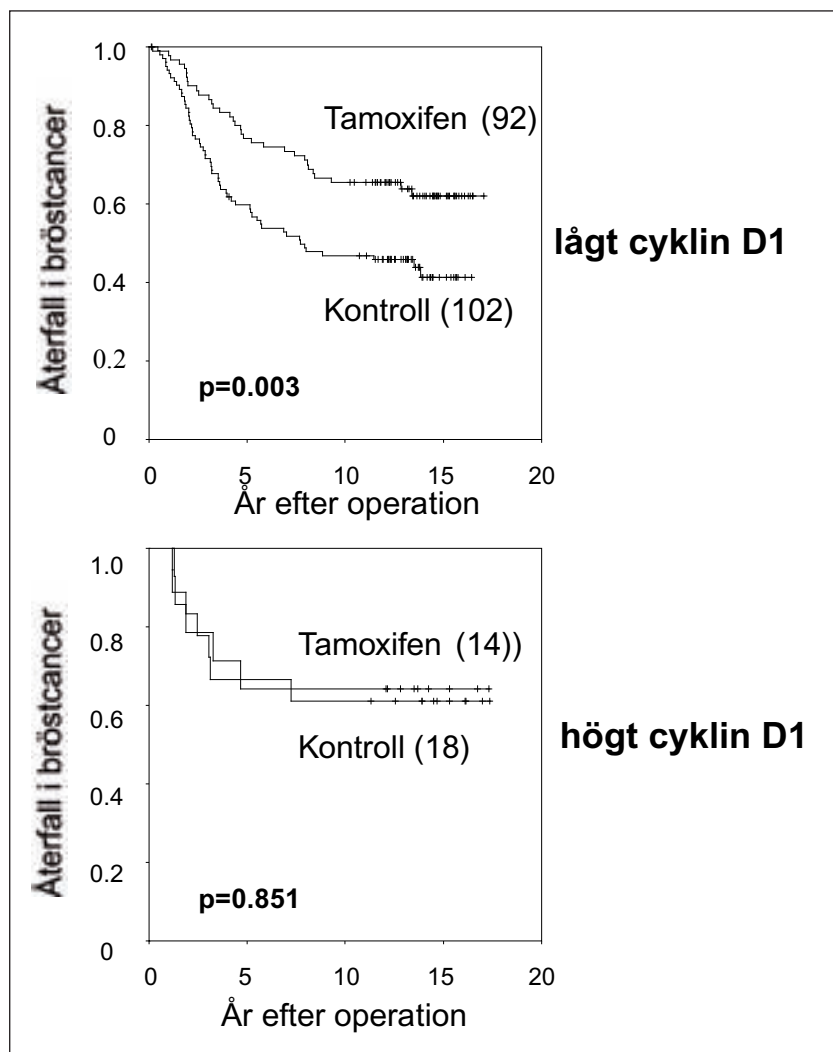
För cyklin D1 är situationen mer komplicerad. Om man undersöker bröstcancer generellt är tumörer med högt cyklin D1 kopplade till lågproliferativa tumörer vilket är överraskande med tan-

ke på att cyklin D1 borde aktivera cellcykeln och ge en ökad celledelning. Det är dock viktigt att komma ihåg att cyklin D1 är lågt i de cyklin E-höga, ER-negativa tumörerna som generellt har en mycket högre proliferation jämfört med övriga bröstcancerformer. Om man därför analyserar relationen mellan cyklin D1 och proliferation i den ER-positiva gruppen av tumörer visar det sig att det nu finns en positiv koppling mellan höga cyklin D1-proteinnivåer och hög proliferation.

Detta illustrerar ännu en gång vikten av att man måste analysera samband i tumörmaterial i så homogena grupper som möjligt.

PROLIFERATION OCH PROGNOSE

En hög andel prolifererande tumörceller är generellt en markör för dålig patientprognos för många olika former av cancer. Detta beror delvis på att en ökad celledelning snabbare resulterar i en större tumörbörda vilket naturligtvis påverkar patientens överlevnadsmöjligheter. Även om många andra processer som apoptos, invasionförmåga, migration och möjligheten att etablera dottertumörer alla starkt påverkar hur en tumör uppför



Figur 5. Cyklin D1-proteinuttryck i relation till risk för bröstcancerrecidiv i premenopausal bröstcancer. Kontrollpatienter erhöill ingen adjuvant behandling efter operation medan övriga fick två års tamoxifenbehandling. Bara ER-positiva bröstcancerfall är med i analysen.

sig förefaller proliferationsförmågan vara en egenskap som speglar tumöraggressivitet relativt oberoende av de övriga förmågorna.

Spridd sjukdom med förmåga att etablera dottertumörer är visserligen det som är mest alarmerande och ödesdigert för en cancerpatient men progressionen av dottertumörerna påverkas naturligtvis även av proliferationstakten. Som illustreras i figur 4 finns det också starka samband mellan risk för recidiv i bröstcancer och graden av tumörcellsproliferation.

Det finns också starka samband mellan differentieringsgrad och proliferation i bröstcancer och tumörer med hög proliferation är oftast lågt differentierade och vice versa. Detta gäller oberoende av

om man bedömer differentiering utifrån kärnatyp eller förmåga att bilda tubulära strukturer som båda är delvariabler i den klassificering som i dag används för att gradera bröstcancer.

I likhet med proliferation är även differentiering en generell prognostisk parameter som oftast är kopplad till tumöraggressivitet. Det finns således en samvarians mellan proliferation och differentiering i bröstcancer och det kan vara svårt att exakt säga vad som är viktigast avseende aggressivitet. Det är dock uppenbart att proliferation relativt oberoende av hur den mäts är en parameter som speglar en nyans av tumöraggressivitet och därför bör vara med i arsenalen av prognostiska markörer som analyseras på tumörer i dag.

Förutom att cyklin D1 kan aktivera cellcykeln har det visat sig att cyklin D1 kan binda till och aktivera östrogenreceptorn oberoende av om östrogen finns tillgängligt eller inte. Denna dubbelfunktion för cyklin D1 är naturligtvis intressant och stödjer att cyklin D1 verkligen är en nyckelmolekyl i bröstcancer med tanke på den starka kopplingen mellan bröstcancer och ER-signaler.

Möss som saknar cyklin D1 i bröstvävnad påvisar vidare en defekt utmognad av bröstepitel under graviditet, och musmodeller med specifikt överuttryck av cyklin D1 utvecklar i högre grad bröstcancer. Det förefaller således som om cyklin D1 är essentiell för bröstutmognad såväl som transformation av bröstepitel och den ER-aktiverande funktionen för cyklin D1 kan mycket väl vara viktig för dessa processer.

Det förefaller också vara så att den ER-aktiverande funktionen för cyklin D1 inte är beroende av CDKs utan detta är en funktion som inte kräver sedvanlig cellcykelkinas-aktivering.

Hur påverkas då effekten av endokrin behandling i bröstcancer om cyklin D1 överuttrycks i bröstcancer-celler? Överuttryck av cyklin D1 förekommer i cirka 20–30 procent av alla bröstcancerformer och dessa tumörer är dessutom oftast ER-positiva. Experimentella arbeten har bland annat påvisat att tamoxifen inte fungerar som en antagonist om cyklin D1 överuttrycks i bröstcancer-celler, och i vissa situationer kan cyklin D1 påverka ER så att tamoxifen även får en aktiverande agonisteffekt på ER.

Vi har analyserat såväl postmenopausala som premenopausala kvinnor som randomiserats till adjuvant tamoxifenbehandling alternativt ingen behandling och studerat risk för återfall i relation till cyklin D1-proteinuttryck^{4,5}. Det föreföll som om patienter med ER-positiva och cyklin D1-överuttryckande tumörer inte svarade på tamoxifen utan i princip hade samma recidivrisk som obehandlade patienter (figur 5).

Denna typ av studier som inkluderar en obehandlad kontrollarm är helt nödvändiga för att kunna avgöra vad som är prognostisk respektive vad som är prediktiv information³. Dessa data stödjer således de experimentella fynden och sammantaget verkar det som om cyklin

D1-överuttryck påverkar östrogenreceptorn och möjligheterna att blockera östrogenstimulering med tamoxifen. Det finns inga data om cyklin D1 eventuellt påverkar effekten av annan endokrin behandling för bröstcancer men det förefaller mera orimligt att aromatasinhibitorer påverkas med tanke på att dessa influerar östrogennivåer och inte ER i sig självt.

INTRESSANT KROMOSOMLOKUS

Vi har vidare analyserat hur genamplifiering av cyklin D1 är relaterat till svar på tamoxifenbehandling i premenopausal bröstcancer. Ungefär hälften av alla bröstcancerfall som överuttrycker cyklin D1 gör det på grund av amplifiering av cyklin D1-genen, vilket ger en ökad mängd protein. Cyklin D1-genen, CCND1, ligger på ett mycket intressant kromosomlokus, 11q13, som förutom cyklin D1 också innehåller andra genprodukter som teoretiskt kan påverka ER och andra bröstcancerassocierade händelser⁶. Det har visat sig att större områden av 11q13 amplifieras tillsammans med CCND1 och man kan därför förutsätta att flera genprodukter förutom cyklin D1 överuttrycks i de tumörer som har många CCND1-kopior.

Intressant nog upptäckte vi att patienter med CCND1-amplifierade tumörer föreföll ha en potentiellt ökad risk för recidiv efter tamoxifenbehandling⁵, vilket skulle stämma överens med den experimentellt och teoretiskt motiverade

agonistfunktionen för tamoxifen i vissa scenarier. Framtida forskning får påvisa vad på 11q13 som är kopplat till olika svar på tamoxifenbehandling i bröstcancer men det är helt uppenbart att cellcykelregleraren cyklin D1 även påverkar hormonell behandling i bröstcancer även om de exakta verkningsmekanismerna och subgrupperna inte är utredda.

Förutom cyklin D1 har cellcykelregleraren och CDK-inhibitorn p27 kopplats till tamoxifenbehandlingsrespons. Ungefär 20 procent av all bröstcancer har defekt lågt uttryck av p27 vilket teoretiskt borde ge en ökad proliferation och sämre möjlighet att bromsa celler i G1 vid behov. Experimentellt har man visat att p27-nedreglering i bröstcancer-celler också gör att tamoxifen fungerar sämre och celler blockeras inte som förväntat av tamoxifen om inte p27 finns.

Preliminära data från premenopausal bröstcancer visar också att tumörer med lågt p27 inte svarar på tamoxifen om man jämför obehandlade kontroller med två års tamoxifen enligt vad som beskrivits för cyklin D1 ovan. Den exakta verkningsmekanismen för varför tumörer med lågt p27 inte svarar på tamoxifen är dock inte klarlagt. Det är antagligen en kombination av problem med att bromsa cellcykeln när p27 saknas och att p27 troligen behövs för att stabilisera CDKs för att fullt ut få en östrogenberoende tillväxt i dessa tumörer. Saknas p27 är tumörerna antagligen beroende av andra

tillväxtsignaler än östrogen vilket också gör anti-hormonell behandling mindre effektiv och mindre relevant för dessa patienter.

CELDELNING OCH CELLRÖRELSE

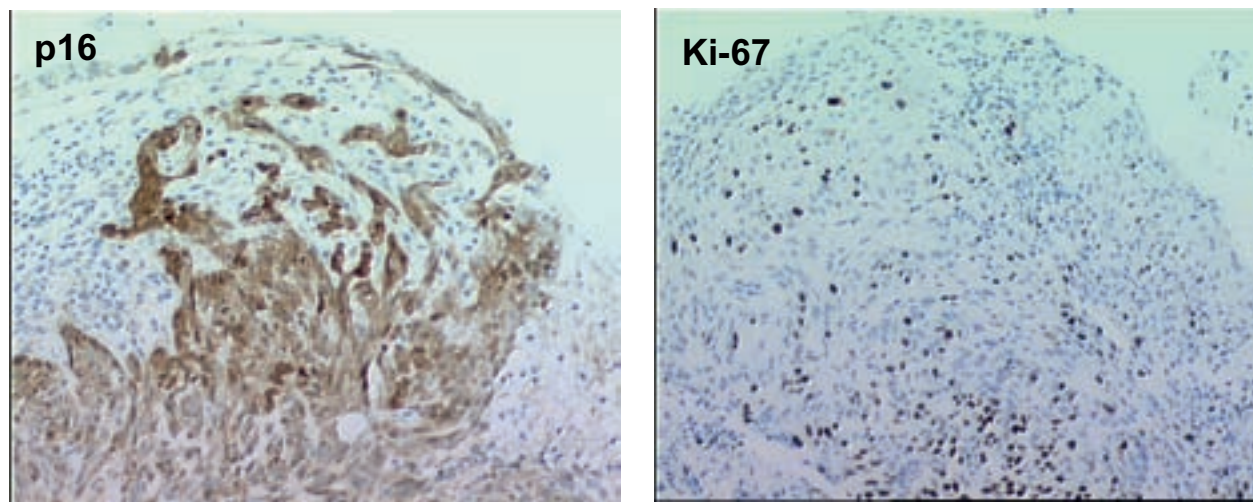
Med tanke på att proliferation är en mycket central funktion för cellen är det rimligt att cellcykelreglerare kommunicerar med andra system som reglerar nyckelsystem i en cell. Man kan tänka sig att energikrävande processer som celledelning inte bör ske samtidigt med andra energikonsumerande händelser som exempelvis cellrörelse.

För tumörbiologiska skeenden är exempelvis invasion och migration viktiga och potentiellt energibelastande processer som skulle kunna tänka sig kommunicera med proliferationskontroll.

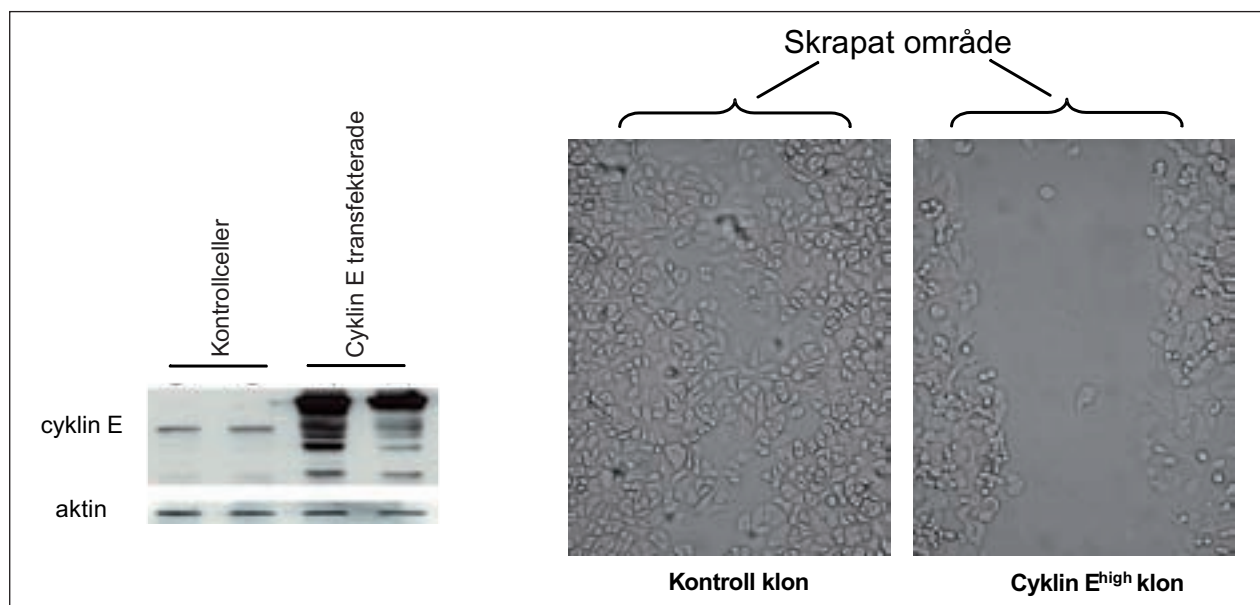
Vi har i en rad arbeten studerat denna möjliga koppling mellan proliferation och invasion. Initialt observerade vi att infiltrativa cellkluster i koloncancer var lågproliferativa och samtidigt uttryckte höga nivåer av cellcykelblockeraren p16⁷. Centrala områden och större tumörkluster var samtidigt mera proliferativa och hade lägre nivåer av p16.

Liknande fynd observerades i basalcellscancer där infiltrativa områden var kraftigt p16-positiva med låg proliferation samtidigt som övriga delar av tumören var högproliferativa men saknade p16⁸. Dessa fynd talar för att i vissa cancerformer används p16 som en "huvud-

PROLIFERATION OCH P16-UTTRYCK I INFILTRATIVT OMRÅDE AV BASALCELLSCANCER



Figur 6. Exempel på högt p16-uttryck och låg proliferation i en basalcellscancer med kraftig infiltration. Centrala områden utan infiltration har samtidigt lågt p16 men hög proliferation.



Figur 7. Nedsatt migrationsförmåga i bröstcancer celler efter överuttryck av cyklin E.

reglerare” av proliferation i anslutning till infiltrativt beteende^{8,9} vilket är av intresse med tanke på att p16 faktiskt är nedreglerat i många cancerformer (figur 6).

I andra cancerformer som exempelvis bröstcancer förefaller det inte finnas lägre proliferation i infiltrativa områden och det finns heller inga uppenbara regionala skillnader i p16-uttryck i infiltrativa områden jämfört med centrala tumörområden. Det är dock uppenbart att bröstcancer kan vara mer eller mindre infiltrativa där ytterligheten är lobulära cancrar med ett påtagligt infiltrativt växtsätt medan den andra ytterligheten är medullära bröstcancer som växer i stora sjuk med ett närmast puttande (pushing) växtsätt.

För att ytterligare undersöka kopplingen mellan proliferation och migration/invasion i bröstcancer överuttryckte vi cyklin E i en bröstcancer-cellinje och undersökte påverkan på olika beteenden inklusive invasions-/migrationsförmågan. Intressant nog fick vi i en expressionsarray-screening av 17 000 genprodukter indikationer på att invasions-/migrationssystemet påverkades genom att uttrycket av gener som grupperas inom dessa och liknande funktioner ändrades¹⁰. Vidare observerades också en nedsatt migrations-, adhesions- och invasionsförmåga i celler med högt och inducerat cyklin E jämfört med kontrollceller (figur 7).

För att validera dessa experimentella fynd gick vi tillbaka till primärtumörer och relaterade tumörens växtsätt med cyklin E-uttryck. I linje med experimentella data hade tumörer med högt cyklin E ett mera puttande växtsätt medan tumörer med lågt cyklin E oftast var infiltrativt växande¹⁰. Baserat på experimentella data och observationerna i tumörer förefaller det således som om cyklin E kan blockera infiltrativt beteende.

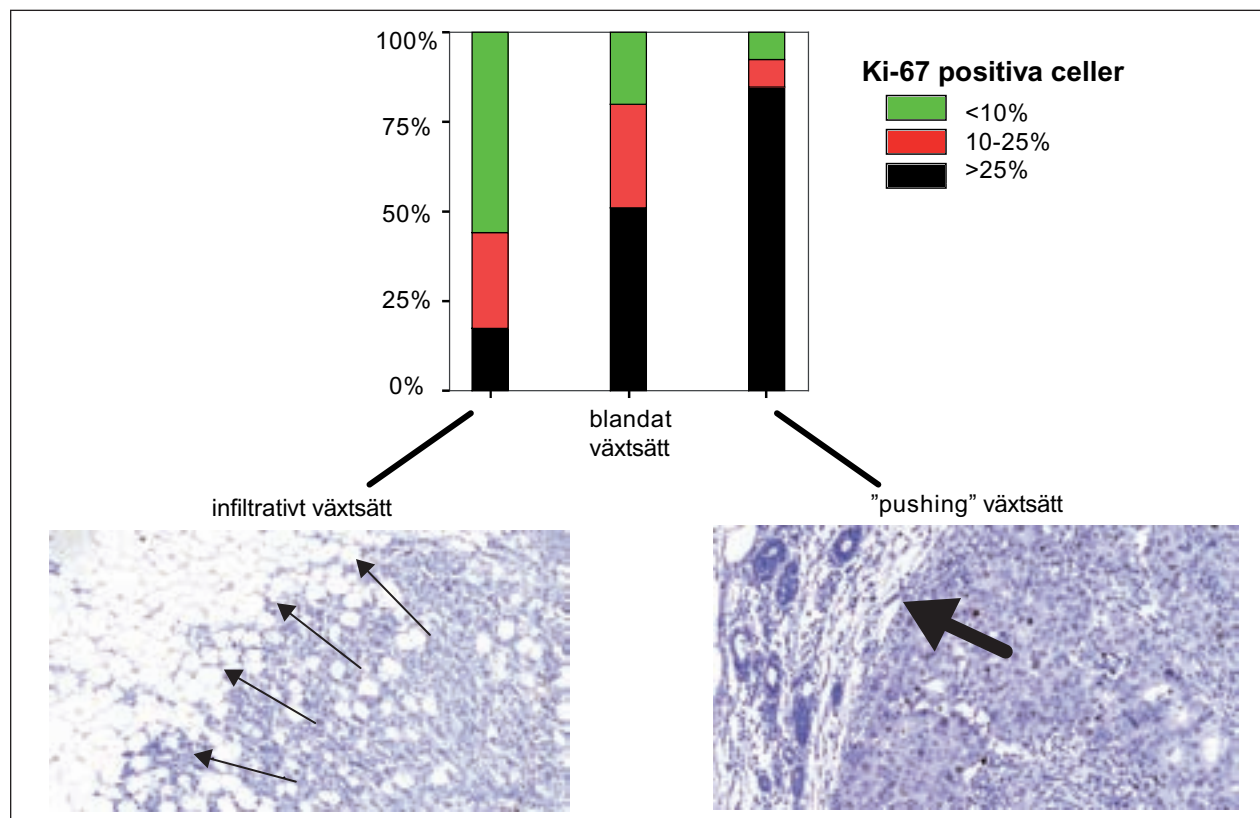
De exakta mekanismerna för hur cyklin E påverkar invasions-/migrationsmekanismerna är inte klarlagda men

fynden stödjer att cellcykelmaskineriet är kopplat till invasionsregleringen och att det således även i bröstcancer finns liknande länkar som tidigare observerats i koloncancer, basalcancers och skivepitels cancer.

Även om man relaterar växtsättet i en bröstcancer till den generella proliferationsnivån mätt med proliferationsmarkören Ki-67 finns det en tydlig koppling mellan lägre proliferation och infiltrativt växtsätt, medan högp proliferativa tumörer har ett mera puttande växtsätt (figur 8).



VÄXTSÄTT I BRÖSTCANCER I RELATION TILL PROLIFERATION



Figur 8. Illustration av kopplingen mellan proliferation och växtsätt i 407 bröstcancerfall från premenopausala kvinnor.

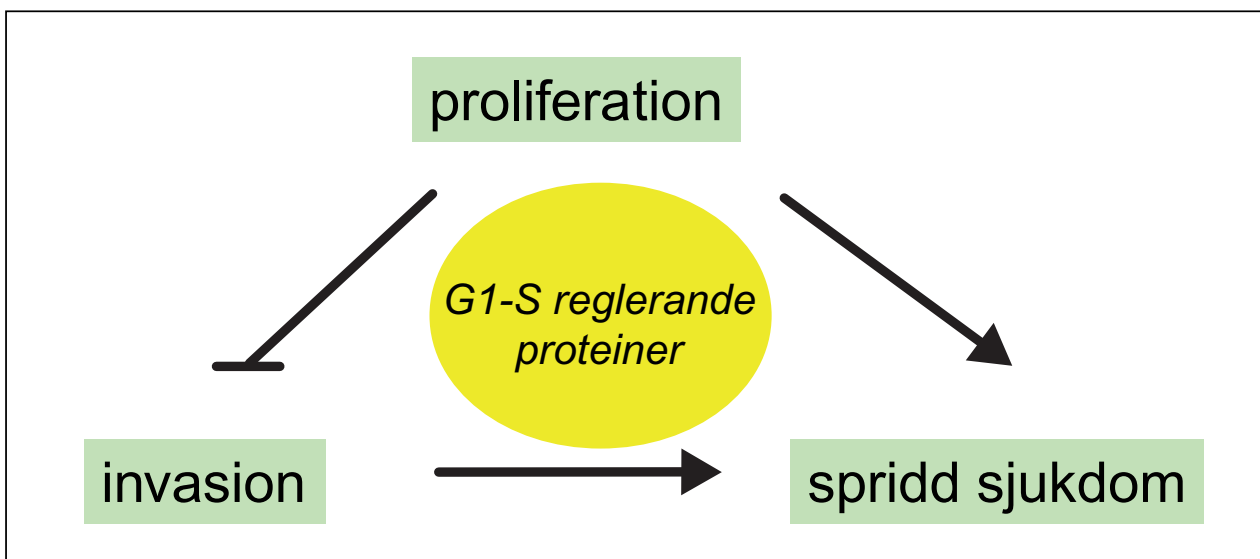
Det är således troligt att många olika cellcykelreglerare påverkar en tumörs förmåga att invadera och migrera vilket i sin tur naturligtvis påverkar risken för spridd sjukdom och metastasering, vilket naturligtvis är det största problemet för en cancerpatient. Samtidigt krävs

proliferation och celledelning för att en tumör skall kunna progrediera och etablera metastaser och slutligen skapa en ohållbar tumörbörda för patienten.

Vi arbetar nu med att designa nya behandlingsprinciper för cancer som hanterar de feed back-mekanismer som up-

penbarligen finns mellan olika regleringssystem. På så sätt kan både proliferation och invasion/migration av tumör-celler blockeras vilket borde kunna utvecklas till en mycket effektiv behandlingsprincip för cancer (figur 9).

CANCER I ETT TILLVÄXTPERSPEKTIV



Figur 9. Principskiss av hur cellcykelreglerande proteiner påverkar nyckelegenskaper i cancerceller.

Referenser

1. Landberg G. Multiparameter analyses of cell cycle regulatory proteins in human breast cancer: a key to definition of separate pathways in tumorigenesis. *Adv Cancer Res*: 84:35-56, 2002.

2. Lodén M, Stighall M, Nielsen NH, Östlund H, Roos G, Emdin SO, Landberg G. The cyclin D1 high and cyclin E high subgroups of primary breast cancer. Separate pathways in tumorigenesis based on pattern of genetic abnormalities. *Oncogene* 21: 4680-4690, 2002.

3. Rydén L, Jönsson PE, Chebil G, Dufmats M, Fernö M, Jirstrom K, Källström AC, Landberg G, Stål O, Thorstensson S, Nordenskjöld B. Two years of adjuvant tamoxifen in premenopausal patients with breast cancer. Report from a controlled, randomised trial with long-term follow-up. *European J Cancer* 41: 256-264, 2005.

4. Stendahl M, Kronblad Å, Emdin S, Bengtsson NO, Landberg G. Cyclin D1 overexpression is a negative predictive factor for tamoxi-

fen response in post-menopausal low risk breast cancer patients. *British J Cancer* 17: 1942-1948, 2004.

5. Jirstrom K, Stendahl M, Rydén L, Kronblad Å, Bendahl PO, Stål O, Landberg G. Adverse effect of adjuvant tamoxifen in premenopausal breast cancer with cyclin D1-gene amplification. *Cancer Res* 65: 8009-8016, 2005.

6. Holm C, Rayala S, Jirstrom K, Stål O, Kumar R, Landberg G. Association between Pak1 expression and subcellular localization and tamoxifen response in breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 98: 671-680, 2006.

7. Palmqvist P, Rutegård JN, Bozoky B, Landberg G, Stenling R. Human colorectal cancers with an intact p16/cyclin D1/pRb pathway have upregulated p16 expression and decreased proliferation in small invasive tumor clusters. *American Journal of Pathol* 157: 1947-1953, 2000.

8. Svensson S, Nilsson K, Ringberg A, Landberg G. Invade or proliferate? Two contrasting events in malignant behaviour governed by p16 and an intact pRb-pathway illustrated by a model system of basal cell carcinoma. *Cancer Research*, 8: 1737-1742, 2003

9. Nilsson K, Svensson S, Landberg G. Retinoblastoma protein function and p16INK4a expression in precancerous and cancerous forms of the skin and links between p16 INK4a expression and infiltrative behavior. *Mod Pathol*. 17: 1464-1474, 2004.

10 Berglund P, Stighall M, Jirstrom K, Borgquist S, Hedenfalk I, Landberg G. Cyclin E overexpression obstructs infiltrative behavior in breast cancer. A novel function for cyclin E reflected in a pushing growth pattern of medullar breast cancer. *Cancer Res* 65: 9727-9734, 2005.

GÖRAN LANDBERG, CENTER FÖR MOLEKYLÄR PATOLOGI, LUNDS UNIVERSITET, UNIVERSITETSSJUKHUSET MAS, MALMÖ



Procren Depot

Förfylld spruta 11,25 mg

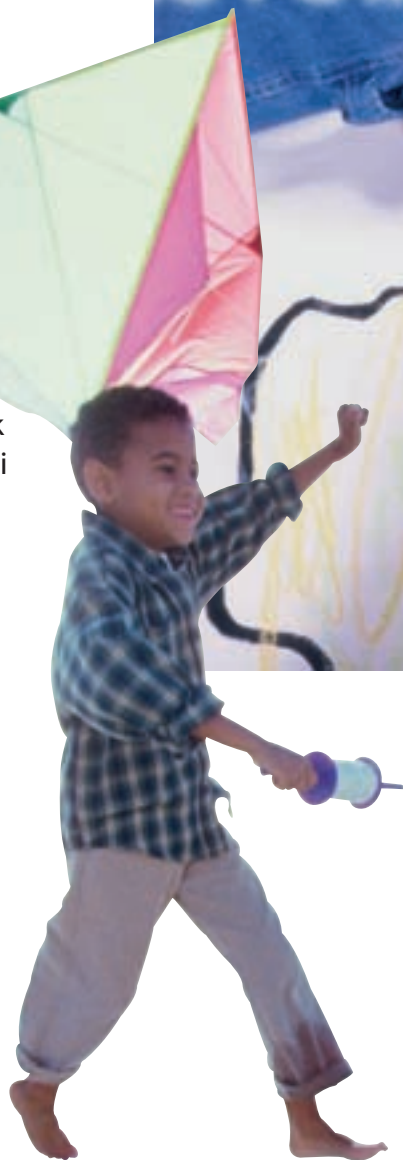
PROCREN[®]
DEPOT
LEUPRORELIN

Enkel GnRH-administrering!



100 MILJONER KRONOR ska ge samlat grepp mot HJÄRNTUMÖRER OCH NEUROBLASTOM

Barncancerfonden satsar drygt hundra miljoner kronor på ett nationellt nätverk för forskning kring tumörer i centrala nervsystemet och neuroblastom. Det betyder mer pengar till forskning men också bättre samordning och samarbete.



Den 6-7 februari hålls nätverkets första möte för intresserade forskare och kliniker inom dessa eller nära angränsande områden. Syftet med mötet är bland annat att presentera nätverkets upplägg, definiera problem och identifiera angelägna forskningsområden. Inbjudna föreläsare är Professor David Walker, Nottingham och Dr Michael Grotzer, Zürich.



- Grundtanken att vi för första gången satsar på ett helt problemområde i stället för på enstaka forskningsprojekt. Vi vill se nya lösningar inom allt från biologi till rehabilitering och hoppas att forskningen ska ta steg framåt inom alla områden, säger Barncancerfondens generalsekreterare Olle Björk.

Neuroblastom i perifera nervsystemet och tumörer i centrala nervsystemet, det som i dagligt tal kallas hjärntumörer, är vanliga tumörer hos barn. Trots det har man hittills inte lyckats

förbättra behandlingsresultaten på samma sätt som hos andra barncancersjukdomar, till exempel leukemi. Bara hälften av de barn som drabbas av högrisk neuroblastom eller maligna hjärntumörer överlever fem år efter att sjukdomen har konstaterats. Behandlingen kan också ge svåra biverkningar och livslånga handikapp.

- Barncancerfonden stöder redan i dag många forskningsprojekt inom det här området. Men ett viktigt uppdrag för det nya nätverket är att samordna och



Olle Björk



Birgitta Lannering är barncancerläkare vid Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus och forskare vid Sahlgrenska akademien vid Göteborgs universitet. Per Kogner är barncancerläkare vid Astrid Lindgrens barnsjukhus och forskare vid Karolinska institutet i Stockholm. Namnet på det nya nätverket är NBCNS, Neuralt barncancernätverk i Sverige.

stimulera forskning och forskningsutbyte. Bland annat tror man att forskare som arbetar med hjärntumörer kan lära av forskningen kring neuroblastom och tvärtom. Vi hoppas på många synergieffekter där det ena projektet kan stödja det andra med såväl kunskap och metoder som apparatur, säger Olle Björk.

Barncancerfonden har givit barncancerforskarna Birgitta Lannering i Göteborg och Per Kogner i Stockholm i uppdrag att organisera nätverket.

– Jag hoppas att nätverket ska bli en injektionsspruta och stimulera den bra

forskning som redan görs på flera håll i landet och också initiera nya projekt, säger Birgitta Lannering.

Nätverkets styrgrupp har redan dragit upp riktlinjer kring viktiga områden att stimulera.

Ett är biobanking där man för framtida forskning sparar och katalogiserar tumörprover från patienter i hela landet. Någon sådan gemensam biobank för den här typen av prover finns inte i dag men en sådan skulle underlätta mycket för forskningen.

Ett annat område är rehabilitering som är oerhört viktigt för barn som drabbas av de här typerna av tumörer. Därför vill man bilda en särskild grupp för forskare och kliniker från olika discipliner som har särskilt intresse för just rehabilitering.

Man vill också satsa på information och planerar en webbplats som ska bli tillgänglig för såväl forskare och sjukvårdspersonal som för patienter, deras familjer och annan allmänhet.

Barncancerfonden investerar 3,2 miljoner på att bygga upp nätverket och därefter cirka 100 miljoner kronor under fem till tio år på forskning inom områ-

det. Nya forskartjänster, internationellt utbyte, kurser och olika nationella och internationella samarbetsprojekt kommer att utvecklas och anslag till nya forskarprojekt utlysas.

Nätverkets arbete kommer att utvärderas regelbundet av en grupp internationella externa sakkunniga. Även forskningsansökningarna kommer att bedömas av extern expertis.

– Vi i styrgruppen bestämmer inte till vilka projekt forskningsanslagen ska gå. Vi kan visa på var vi ser ett speciellt behov. Men det är forskningens kvalitet som bedöms, säger Birgitta Lannering.

Texten har tidigare varit publicerad i Barn & Cancer nr 5-6/2007.

Tror du att du skulle kunna bidra till NBCNS:s arbete? På www.barncancerfonden.se finns information kring hur du anmäler ditt intresse.

ARTIKELFÖRFATTARE: MAJA HÖK

UPPTÄCK MÖJLIGHETERNA MED SUTENT VID FÖRSTA LINJENS METASTASERANDE NJURCANCER.

EUROPEISKA RIKTLINJER FÖR NJURCANCERBEHANDLING

- Sunitinib (Sutent) är rekommenderat som **första linjens** behandling av låg/medel risk (MSKCC) patienter (Grad A rekommendation)

Riktlinjer enligt European Association of Urology 2007.

 **SUTENT**[®] kapsel
sunitinibmalat

Sutent (sunitinibmalat). Rx. Ingår i läkemedelsförmånerna. Metastaserad njurcellscancer (mRCC): "SUTENT är indicerat för behandling av avancerad och/eller metastaserad njurcellscancer (mRCC)". Gastrointestinal stromacellstumör (GIST): "SUTENT är indicerat för behandling av ej resektabel och/eller metastaserad malign gastrointestinal stromacellstumör (GIST) efter terapivikt med imatinibmesylat på grund av resistens eller intolerans". Förpackningar och priser: kapslar 12,5 mg 30 st (12 791 kr), 25 mg 30 st (25 414, 50 kr), 50 mg 30 st (50 662 kr). Pfizer AB. Tel 08-550 520 00. www.pfizer.se
För mer information se www.fass.se. November 2007.

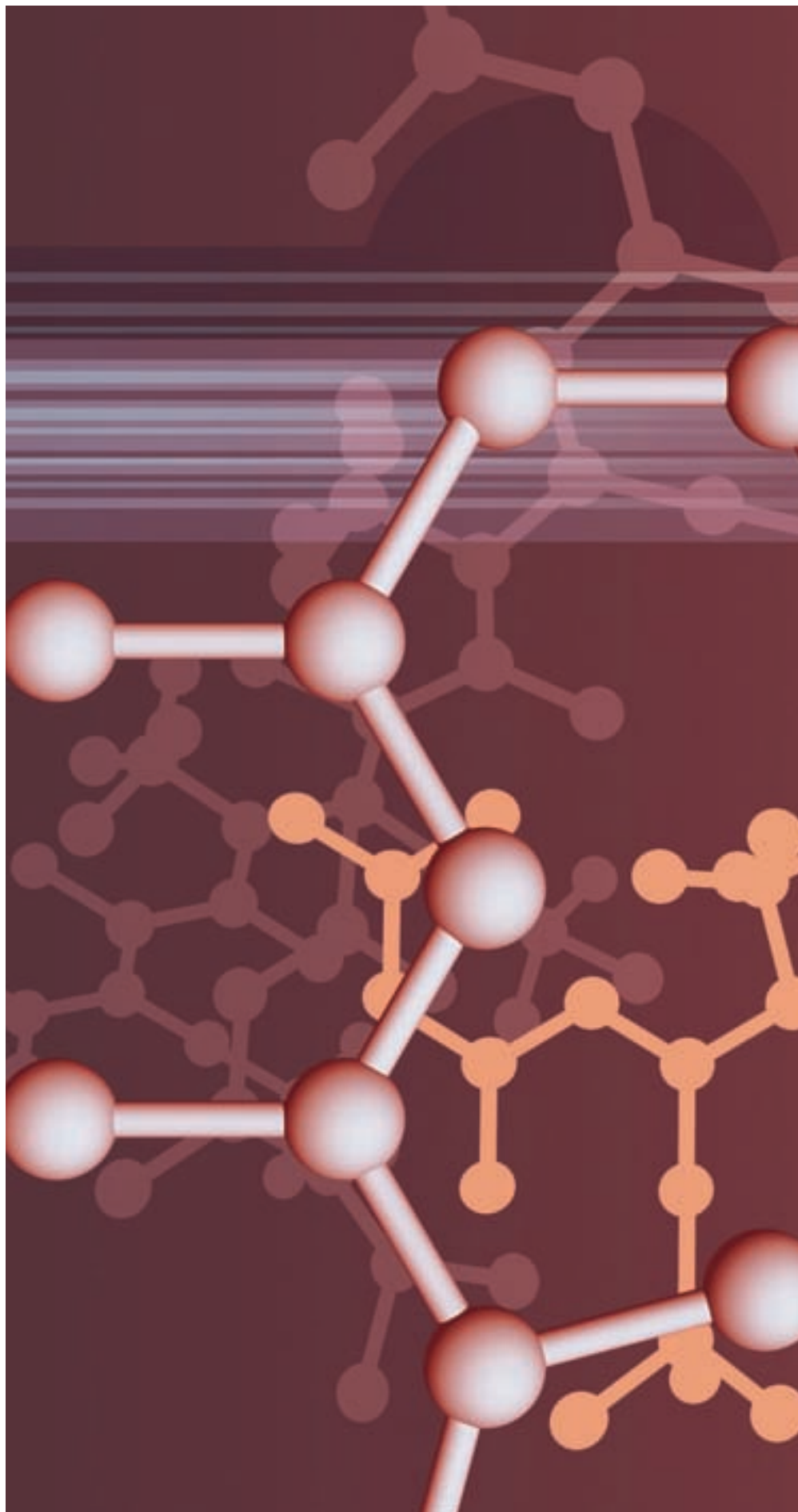
IGF-1R är en cellyte-receptor med tyrosinkinasa(TK)-aktivitet. Den tillhör insulinreceptorfamiljen, i vilken insulinreceptorn (IR) också ingår. Två ligander kan binda till IGF-1R, dessa är IGF-1 och IGF-2. IGF-2 kan också binda till IGF-2R/mannos-6-fosfat-receptorn vilken är en monomer, som saknar TK-aktivitet. Den fungerar som en "scavenger" (eng. sopetare; asätare) eftersom den nedreglerar IGF-2 som sedan bryts ned inne i cellen. Av detta skäl fungerar den som en tumörsuppressör då den minskar bindningen av IGF-2 till IGF-1R.

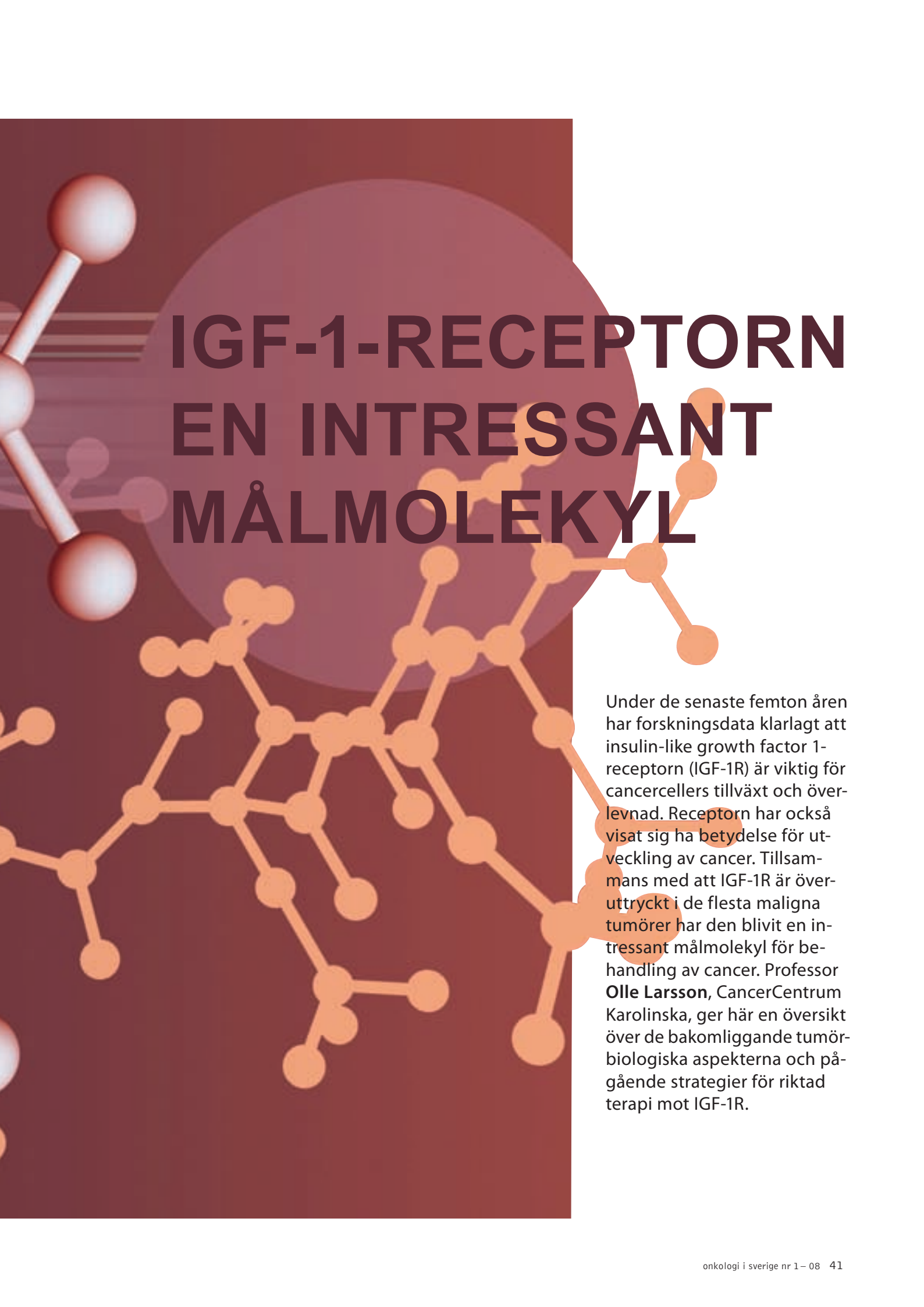
IGF-1R och IR är tetramerer uppbyggda av två extracellulära α -subenheter och två β -subenheter med en kort extracellulär, en membranös samt en intracellulär del. Den sistnämnda innehåller en TK-domän. En α - och en β -subenhet bildar ett par som binder till ett annat α/β -par. På detta sätt är IGF-1R dimeriserad eftersom den innehåller två kinaser (figur 1). IGF-1R and IR är högradigt homologa och i TK-domänen är aminosyrasekvensen till 84 procent identisk.

Emellertid, skiljer sig funktionerna av IGF-1R och IR avsevärt åt. Medan IGF-1R i huvudsak medierar cellproliferation och cellöverlevnad, reglerar IR glukosupptag och metabolism. Det finns en variant av IR som kallas isoform A (en exon 11-splice-variant) som är uttryckt under embryonalperioden. I motsats till IR påverkar isoform A (IR-A) inte glukosupptag eller metabolism utan medierar liknande funktioner som IGF-1R (det vill säga cellproliferation och cellöverlevnad). IR-A kan bara stimuleras av IGF-2 och har rapporterats vara uttryckt i vissa tumörformer. De olika receptorerna och deras ligander sammanfattas i figur 1.

KONFIRMATIONSFÖRÄNDRING

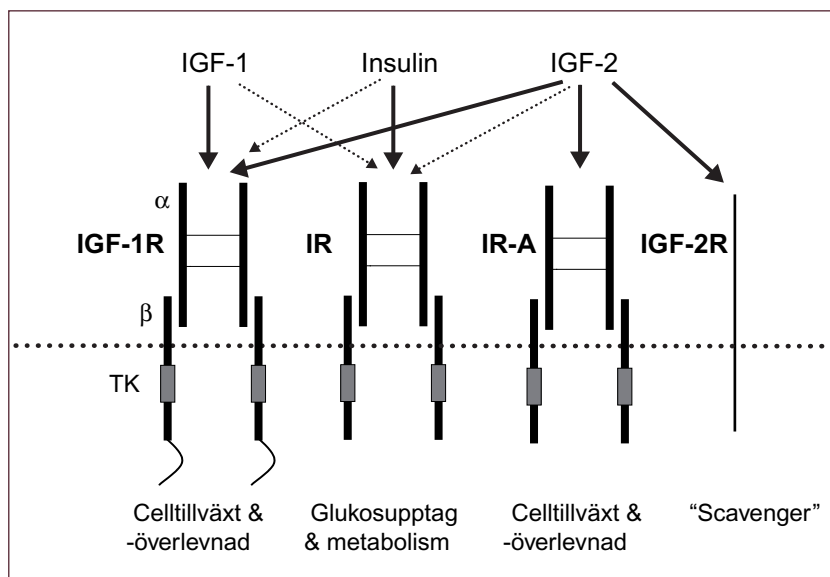
Bindningen av IGF-1 eller IGF-2 till IGF-1R leder till en konformationsför-





IGF-1-RECEPTORN EN INTRESSANT MÅLMOLEKYL

Under de senaste femton åren har forskningsdata klarlagt att insulin-like growth factor 1-receptorn (IGF-1R) är viktig för cancercellers tillväxt och överlevnad. Receptorn har också visat sig ha betydelse för utveckling av cancer. Tillsammans med att IGF-1R är överuttryckt i de flesta maligna tumörer har den blivit en intressant mål molekyl för behandling av cancer. Professor **Olle Larsson**, CancerCentrum Karolinska, ger här en översikt över de bakomliggande tumörbiologiska aspekterna och pågående strategier för riktad terapi mot IGF-1R.



Figur 1. Den principiella uppbyggnaden av IGF-1R, IR, IR-A och IGF-2R. Figuren visar också hur liganderna (IGF-1, IGF-2 och insulin) binder till dem. Feta pilar indikerar hög affinitet medan tunna pilar låg affinitet.

ändring av receptorn vilket aktiverar TK-domänerna (genom transaktivering) i β -subenheten varpå det sker en autofosforylering. I detta avseende skiljer sig IGF-1R från de flesta andra TK-receptorer som innehåller ett kinas/receptor. Dessa måste först dimeriseras innan transaktivering av TK kan ske. Den så kallade autofosforyleringen resulterar i fosforylering av adaptorproteiner i cellmembranet (IRS-1_4 och Shc) vilket sätter igång nedströmssignalering via fosfatidylinositol-3-kinaset (PI3K)/Akt, Ras/mitogenaktiverande proteinkinaset (MAPK) och fosfoproteinet 14-3-3.

Dessa signalvägar leder till ökad celltillväxt och minskad apoptos. Nyligen har det visat sig att IGF-1R också ubiquitineras och att Mdm2 i egenskap av så kallad E3-ligas medierar denna modifiering. Denna ubiquitinering påverkar uttrycket av IGF-1R på cellytan men kan också vara inblandad i moduleringen av nedströmssignaleringen^{1,2}.

Till skillnad från IR är IGF-1R uttryckt i de allra flesta vävnader och organ, och är involverad i den normala tillväxten. Detta sker genom att tillväxthormonet via bindning till dess receptor leder till frisättning av IGF-1, som i sin tur binder till IGF-1R och på detta sätt medierar tillväxt. Även om IGF-1R är involverad i normal tillväxt är den inte absolut nödvändig i detta avseende³.

Å andra sedan har IGF-1R visat sig

"IGF-1R framstår i dag som en attraktiv målmolekyl för cancerbehandling."

vara kritisk för tumörcellers tillväxt. Detta förklaras av att normala och maligna celler har olika växtsätt. Normala celler är beroende av förankring till underlag ("anchorage dependency") för att proliferera. Däremot har tumörceller förlorat denna egenskap och är alltså "anchorage independent", vilket ger dem en avsevärd tillväxtfördel.

IGF-1R har visat sig vara betydligt mer viktig för förankringsberoende tillväxt³. Experiment har visat att antalet IGF-1R på cellytan måste uppnå en viss miniminivå för att cellerna skall bli förankringsberoende. Detta tyder på att en ökning av antalet IGF-1R kan vara en viktig händelse i transformationsprocessen, och det stöds av andra experiment som visat att celler med ökat IGF-1R-uttryck tranformeras lättare och snabbare än celler med låg IGF-1R profil⁴.

UPPREGLERING AV IGF-1R VANLIG

Praktiskt taget alla maligna tumörformer uttrycker IGF-1R och oftast är receptorn överuttryckt jämfört med normala celler⁴. Därtill är det vanligt att

liganderna (IGF-1 och IGF-2) också ökar i mängd vid cancer. Syntesen av IGF-2 regleras normalt på transkriptionell nivå via så kallad parental imprinting.

För många cancertyper har man dock funnit "loss of imprinting" med förhöjda nivåer av IGF-2 som följd. Alltså är uppreglering av IGF-1R och dess två ligander vanligt förekommande i cancer.

IGF-1R-genen är uttryckt i de allra flesta celltyper. Promotorn som reglerar genuttrycket av IGF-1R innehåller regulatoriska element som är karaktäristiska för höguttryckta gener. Den basala transkriptionen av IGF-1R påverkas normalt av bland annat nutritionella och hormonella faktorer. Genexpressionen av IGF-1R är dock oftast förhöjd i cancer. IGF-1R-promotorn aktiveras av flera onkogenproteiner. c-Myb, hepatit-B-virus-X-protein och Src utgör sådana exempel.

IGF-1R-promotorn innehåller flera bindningsställen för medlemmar i trans-

kriptionsfaktorfamiljen ERG. Wilms' tumör-1-genen (WT1) är en ERG-medlem som fungerar som tumörsuppressör. WT1-proteinet undertrycker normalt transkriptionen av IGF-1R men också av IGF-2. Följaktligen, vid förlust av WT1, som sker i Wilms' tumör och en del andra maligniteter, erhålls ett förhöjt uttryck av IGF-1R- och IGF-2-genen⁵.

Tumörsuppressorn p53 har en hämmande effekt på IGF-1R promotorn. Däremot har muterad p53 (förekommer hos ca 50 procent av alla maligniteter) en aktiverande effekt på IGF-1R-transkriptionen⁶. P53 kan också påverka IGF-1R-uttrycket genom posttranskriptionella mekanismer. Framförallt muterat, men även normalt, p53 är ofta överuttryckt i tumörcellernas kärnor. Detta leder till att en ökad mängd av onkoproteinet Mdm2 (mouse double minute 2) dirigeras till cellkärnan för att ubiquitinera och bryta ned p53.

Då Mdm2 också kan ubiquitinera IGF-1R och leda till dess nedbrytning medför rekryteringen till cellkärnan att mindre Mdm2 finns tillgängligt för att

ubikvitinera IGF-1R. Som resultat av detta ökar IGF-1R-uttrycket. I ett experimentellt system visade det sig att nedtryckning av p53 ledde till omdirigering av Mdm2 från cellkärnan till IGF-1R varpå receptorn bröts ned¹.

Sammanfattningsvis beror överuttrycket av IGF-1R i cancer i första hand på ökad transkription av IGF-1R-genen, endera via onkogener eller förlust av suppressoronkogener. En minskad nedbrytning av receptorn kan också vara bidragande. Den uppreglering av IGF-1R som dessa mekanismer leder till torde ge cancercellerna betydande tillväxtfördel.

IGF-1R SOM MÅLMOLEKYL

Det faktum att IGF-1R är uttryckt/överuttryckt i de flesta maligna tumörer tillsammans med att receptorn är kritisk för cancercellers tillväxt, men inte helt nödvändig för normala celler, har resulterat i att IGF-1R i dag framstår som en attraktiv mål molekyl för cancerbehandling.

Olika sätt att blockera IGF-1R har alla resulterat i en tillväxthämning av tumörcellen eller tumören. Dock har det visat sig att sådana strategier som leder till en nedreglering (det vill säga internalisering och nedbrytning) av IGF-1R, och inte bara en hämning av receptorns TK-aktivitet, är de som ger massiv apoptos och tumörregression³. Detta innebär att nedreglering av IGF-1R är nödvändig för att uppnå en fullständig hämning av receptorns funktion (figur 2).

"Praktiskt taget alla maligna tumörformer uttrycker IGF-1R och oftast är receptorn överuttryckt jämfört med normala celler."

En mångfald olika strategier har tillämpats för att hämma IGF-1R, dels i experimentellt syfte, dels med målet att utveckla läkemedel mot cancer. Man har bland annat försökt blockera ligand-IGF-1R-bindningen, receptorsyntesen eller dess expression på cellytan, hämma receptorns TK-aktivitet eller försökt med olika kombinationer av dessa strategier.

För att förhindra ligand-receptorinteraktionen har neutraliserande antikroppar använts både för in vitro och in vivo-studier. Den mest använda är α IR-3, som dock aldrig testats på människa. Ett problem med antikropparna är att de är högmolekylära varför tillgängligheten till tumörcellerna är begränsad. Man har därför inriktat sig på att framställa antikroppsfragment som funktionellt kan ersätta den intakta antikroppen men har bättre upptag och tillgänglighet.

Man har bland annat framställt en enkelkedjad antikropp mot IGF-1R (scFv-Fc). I en djurmodell visade sig scFv-Fc resultera i full nedreglering av IGF-1R i tumörvävnaden. Till skillnad från till exempel α IR-3 hämmar scFv-Fc inte bindningen av ligand (IGF-1 och

IGF-2) till receptorn utan i stället stimulerar och nedreglerar den IGF-1R. Detta är viktigt eftersom, som nämnts ovan, nedreglering krävs för att effektivt anti-tumoralt svar skall uppnås.

Det finns också helt humaniserade antikroppar. Det pågår för närvarande flera fas 1-studier med IGF-1R-antikroppar på människa⁴.

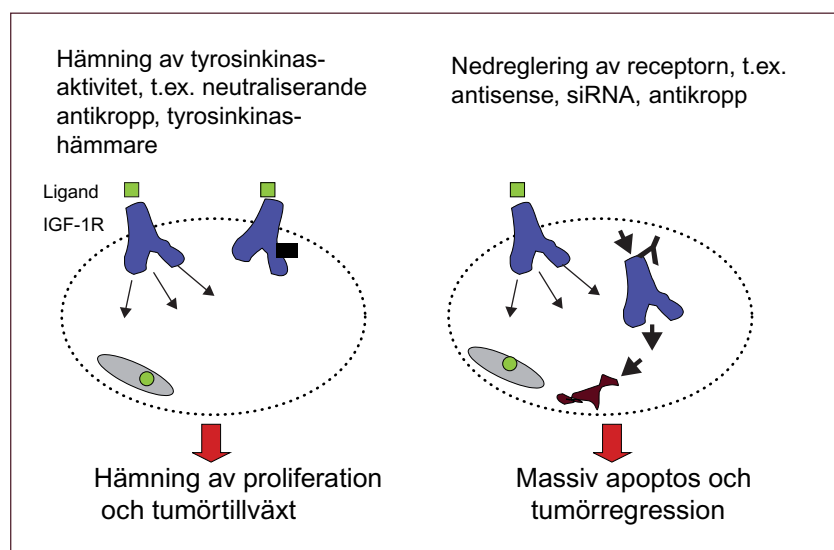
BLOCKERING SOM STRATEGI

Antisense- och siRNA-tekniker har använts mycket för att blockera IGF-1R såväl i odlade celler som i djurmodeller. Då dessa metoder också nedreglerar IGF-1R har resultaten oftast varit total tumörregression i de behandlade djuren. Denna typ av angreppspunkt lämpar sig dock inte väl för kliniskt bruk men en mindre studie med antisense riktat mot IGF-1R har faktiskt utförts.

Detta grundade sig på observationer att antisense-behandling av djur med implanterade glioblastomtumörer resulterade i ett slags immunorespons i tumören. Detta svar sågs först efter att behandlingen avbrutits och ledde till fullständig tumörregression. Man utförde därför en pilotstudie på patienter med glioblastom/astrocytom. Autologa tumörceller behandlades *ex vivo* i små semipermeabla kamrar med antisense mot IGF-1R. Dessa implanterades temporärt i patienternas bukmuskulatur. Kamrarna togs sedan bort och tumörcellerna bekräftades vara döda. Därefter följdes patienterna radiologiskt och man kunde konstatera starka behandlingseffekter på hjärntumörerna i flertalet av fallen⁸.

Mekanismen för denna effekt är fortfarande okänd men tycks vara immunogen och involvera MHC klass I. Det kommer att bli intressant att se om liknande svar observeras i pågående/framtida kliniska prövningar med anti-IGF-1R-behandling.

En annan strategi är att hämma IGF-1R:s TK-aktivitet med småmolekyler. Fördelen med småmolekyler är många,



Figur 2. Två olika strategier, TK-inhibition eller receptornedreglering, för att inaktivera IGF-1R och deras effekter.

bland annat är de enklare att administrera (kan i regel ges peroralt), har en högre biologisk tillgänglighet och tumörcellstillgänglighet jämfört med antikroppar. De är dessutom lättare att modifiera för att uppnå önskade farmakokinetiska och -dynamiska egenskaper.

Emellertid föreligger det två problem med TK-inhibitorer för klinisk användning. Det ena problemet är att TK-domänen i IGF-1R är väldigt homolog (84 procent) med den för IR. Icke desto mindre, i kinasets aktiveringsloop uppgår homologi-graden till nästan 100 procent och det är just i denna korta region man vill att hämmarna skall utöva effekten. Det har därför visat sig svårt att framställa inhibitorer som är selektiva för IGF-1R gentemot IR.

Korsbindning till IR kan inte tillåtas eftersom detta leder till diabetogena reaktioner. Det andra problemet är att TK-inhibitorer i regel inte nedreglerar IGF-1R, vilket är nödvändigt för att er hålla tumörregression. Vissa av TK-hämmarna är dock mycket potenta och selektiva för IGF-1R⁹, och har visat sig öka tumörernas känslighet för strål- och kemoterapi⁴. De har därför en klar klinisk potential. För närvarande finns inga IGF-1R-TK-inhibitorer på klinisk prövning⁴.

Vi upptäckte för några år sedan att vissa cyclolignaner hämmar fosforyle ringen av IGF-1R, men påverkade inte IR¹⁰. En av dem, PPP, gav också nedreglering av receptorn och tumörregression i flera djurmodeller, innefattande prostatacancer, bröstcancer, melanom, sarkom, glioblastoma och multipelt myelom. I en myelom-modell med etablerad sjukdom behandlades djuren dagligen med PPP upp till 150 dagar^{11, 12}. De behandlade djuren uppvisade en förlängd överlevnad på nästan tre månader i jämförelse med de icke behandlade. Några toxiska effekter noterades inte.

Även om ett stort antal experimentella och prekliniska studier har visat mycket uppmuntrande resultat krävs dock genomförande och utvärdering av kliniska prövningar innan man säkert kan bedöma nyttan och riskerna med IGF-1R-"targeting".

Referenser

1. Girnita L, Girnita A, Larsson O. (2003). Mdm2-dependent ubiquitination and degradation of the insulin-like growth factor 1 receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100: 8247-8252.
2. Girnita L, Shenoy SK, Sehat B, Vasilcanu R, Vasilcanu D, Girnita A, Lefkowitz RJ, Larsson O (2007). γ -arrestin and Mdm2 mediate IGF-1 receptor stimulated ERK activation and cell cycle progression. *J Biol Chem*. 282:11329-11338
3. Baserga R (2004). Targeting the IGF-1 receptor: from rags to riches. *Eur J Cancer*. 40: 2013-2015.
4. Clemmons DR (2007). Modifying IGF1 activity: An approach to treat endocrine disorders, atherosclerosis and cancer. *Nat Rev Drug Discov* 6: 821-833.
5. LeRoith D, Roberts Jr CT (2003). The insulin-like growth factor systems and cancer. *Cancer Lett* 195: 127-137
6. Werner H, Karnieli E, Rauscher FJ, LeRoith D. (1996). Wild-type and mutant p53 differentially regulate transcription of the insulin-like growth factor I receptor gene. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 93, 8318-8323.
7. Sachdev D, Li SL, Hartell JS, Fujita-Yamaguchi Y, Miller JS, Yee D (2003). A chimeric humanized single-chain antibody against the type I insulin-like growth factor (IGF) receptor renders breast cancer cells refractory to the mitogenic effects of IGF-I. *Cancer Res* 63: 627-635.

8. Andrews DW, Resnicoff M, Flanders AE, Kenyon L, Curtis M, Merli G, Baserga R, Iliakis G, Aiken RD (2001). Results of a pilot study involving the use of an antisense oligodeoxynucleotide directed against the insulin-like growth factor type I receptor in malignant astrocytomas. *J Clin Oncol* 19: 2189-2200.

9. Garcia-Echeverria C, Pearson MA, Marti A, Meyer T, Mestan J, Zimmermann J, Gao J, Brueggen J, Capraro HG, Cozens R, Evans DB, Fabbro D, Furet P, Porta DG, Liebetanz J, Martiny-Baron G, Ruetz S, Hofmann, F. (2004). In vivo antitumor activity of NVP-AEW541-A novel, potent, and selective inhibitor of the IGF-IR kinase. *Cancer Cell* 5: 231-239.

10. Girnita A, Girnita L, Prete Fd F, Bartolazzi A, Larsson O, Axelson M. (2004). Cyclolignans as Inhibitors of the Insulin-Like Growth Factor-1 Receptor and Malignant Cell Growth. *Cancer Res* 64: 236-242.

11. Menu E, Jernberg-Wiklund H, Stromberg T, De Raeve H, Girnita L, Larsson O, Axelson M, Asosingh K, Nilsson K, Van Camp B, Vanderkerken K (2006). Inhibiting the IGF-1 receptor tyrosine kinase with the cyclolignan PPP: an in vitro and in vivo study in the 5T33MM mouse model. *Blood* 107: 655-660.

12. Menu E, Jernberg-Wiklund H, De Raeve H, De Leenheer E, Coulton L, Van Valckenborgh E, Larsson O, Axelson M, Nilsson K, Van Camp B, Croucher P, Vanderkerken K (2007). Targeting the IGF-1R using picropodophyllin in the therapeutic 5T2MM mouse model of multiple myeloma: Beneficial effects on tumor growth, angiogenesis, bone disease and survival. *Int J Cancer* 121: 1857-1861.

OLLE LARSSON, PROFESSOR, CANCERCENTRUM KAROLINSKA, INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI OCH PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET



FORSKNINGSSTIPENDIUM 2008

Roche AB utlyser i samarbete med Svensk Förening för Hematologi ett årligt stipendium med syfte att stödja klinisk forskning inom hematologi med inriktning på lymfoproliferativa sjukdomar. Stipendiebeloppet är 200.000 kronor.

Vem kan söka?

Stipendiet är öppet att söka för forskningsinriktade yngre läkare, gärna tidigt i sin forskningskarriär som önskar genomföra forskningsprojekt med tydlig klinisk profil. För kompletterande information se stadgarna på föreningens hemsida www.sfhem.se.

En komplett ansökan inklusive curriculum vitae och resursintyg från verksamhetschef skall insändas i 6 exemplar och vara stipendiekommittén tillhanda senast den 10 maj 2008. Ansökningsblankett kan hämtas på www.sfhem.se.

Ansökan sänds till: Svensk Förening för Hematologi's sekreterare Lars Nilsson, VO Hematologi, Universitetssjukhuset, 221 85 Lund.

Stipendiekommittén består av:

Docent Mats Linderholm, föreningens ordförande, Universitetssjukhuset, Linköping

Professor Magnus Björkholm, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna

Docent Dick Stockelberg, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Professor Richard Rosenquist, Rudbecklaboratoriet, Uppsala Universitet

Docent Bo Björkstrand och Lotta Humble, Roche AB

Tillkännagivande:

Utsedd kandidat kommer att meddelas skriftligen under juni månad. Ett formellt tillkännagivande, där stipendiaten förväntas medverka, sker i samband med föreningens Fortbildningsdagar i oktober.

Har du frågor kring stipendiet är du välkommen att kontakta

Bo Björkstrand, medicinsk terapiområdeschef Roche AB (bo.bjorkstrand@roche.com),

produktchef Lotta Humble (lotta.humble@roche.com)

eller föreningens ordförande Mats Linderholm (mats.linderholm@lio.se)



Roche AB
Box 47327
100 74 Stockholm, www.roche.com

Hyperaktiv signalering via RAS-proteiner bidrar till patogenesen hos ett stort antal cancerformer. Att blockera RAS-signalering har länge varit fokus för forskare inom industrin och akademien. En serie posttranslationella modifieringar reglerar förmågan hos RAS-proteinerna att binda till insidan av plasmamembranet i celler. Tidiga försök att farmakologiskt blockera membranbindningen och signalering av RAS fokuserades på utveckling av läkemedel som hämmar farnesyltransferas, FT, men effekten av dessa läkemedel i kliniska prövningar har varit relativt dålig.

Detta har gjort att vi fokuserar på tre andra enzymer som påverkar membranbindningen hos RAS och närbesläktade proteiner (farnesyltransferas, FT; RAS converting enzyme 1, RCE1 och isoprenylcysteine carboxymetyltransferas, ICMT). Här beskrivs de senaste årens framsteg inom området.

RAS-proteiner är små GTP-bindande signalproteiner som skickar signaler från celly-

tereceptorer in i cellen genom ett antal signaleringsvägar. Tre RAS-gener producerar fyra olika RAS-proteiner: H-RAS, N-RAS, K-RAS4A och K-RAS4B.

RAS-signaleringen stimulerar celltillväxt och celledelning och hämmar apoptos. RAS-proteinerna är aktiva på insidan av cellmembranet och egenskapen att binda till cellmembranet beror av en serie posttranslationella modifieringssteg i C-terminala änden.

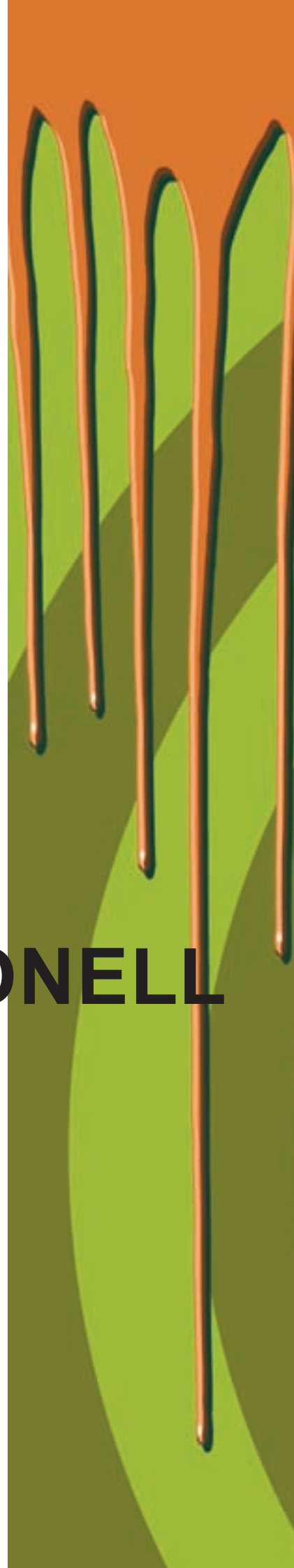
RAS-proteinerna genomgår en cykel av aktivering (stimuleras av GTP-bindning) och inaktivering (stimuleras av hydrolys av GTP till GDP). Mutationer i RAS-gener kan låsa RAS-proteinet i den aktiva GTP-bundna formen, vilket resulterar i hyperaktiv RAS-signalering och onkogen transformering. Mutationer i RAS-gener förekommer i cirka 30 procent av alla former av cancer och är särskilt vanliga vid akut myeloisk leukemi och vid cancer i kolon, lunga och pankreas.

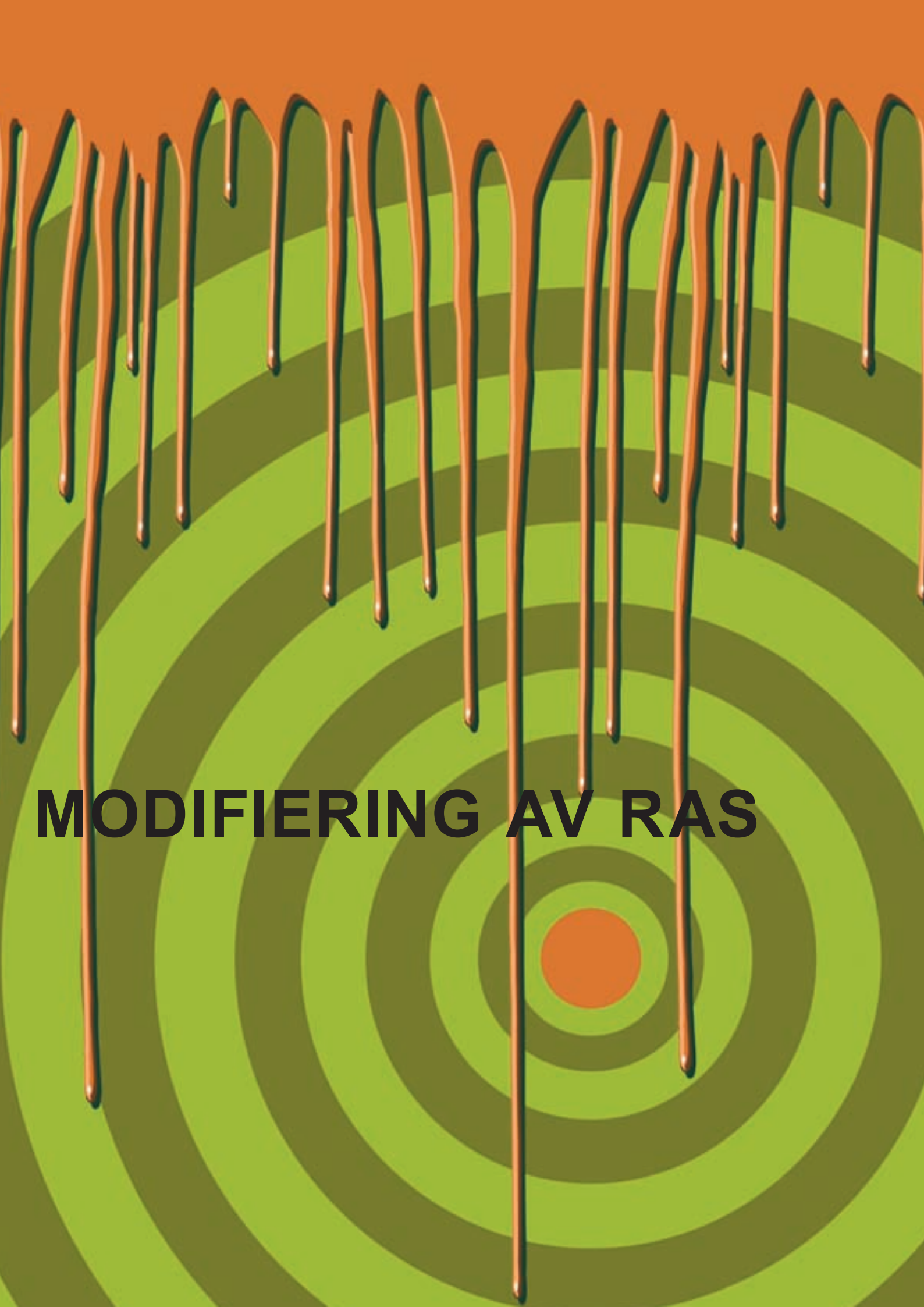
Hyperaktiv signalering via RAS-proteiner kan också åstadkommas genom mutationer i

POSTTRANSLATIONELL

-en angreppspunkt för cancerbehandling

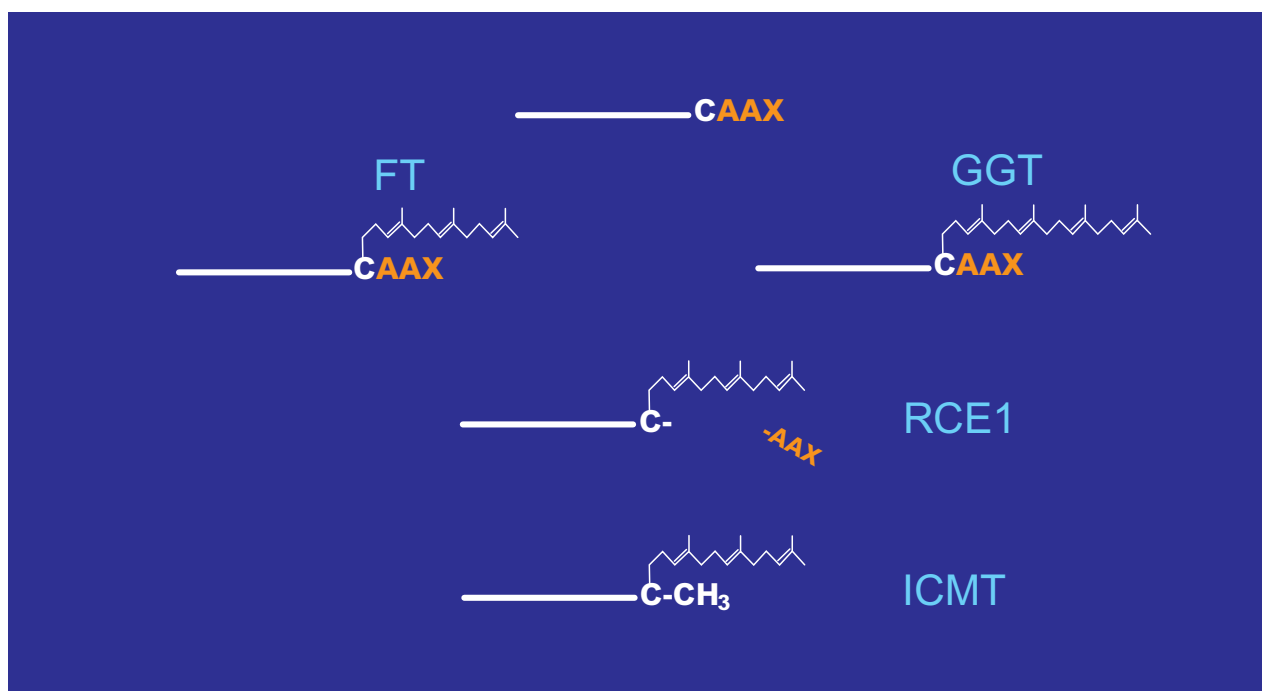
RAS-proteinerna har en mycket viktig roll i utvecklingen av cancer. Hittills har huvudfokus legat på att hämma lipideringsenzymet FT. Men effekten har varit låg. Därför fokuserar docent **Martin Bergö** och hans forskargrupp på Wallenberglaboratoriet på tre andra enzymer (GGT, RCE1 och ICMT) som påverkar membranbindningen hos RAS och närbesläktade proteiner. Men det finns många frågor kvar att besvara innan det går att förutsäga om hämning av FT och de andra enzymen kommer att vara en kliniskt gångbar strategi vid cancerbehandling.



The background features a series of concentric circles in two shades of green, creating a target-like pattern. Overlaid on this are numerous vertical, elongated drips of a bright orange color, resembling paint or liquid, which hang from the top edge of the frame. The drips vary in length and thickness, adding a dynamic, organic feel to the geometric background.

MODIFIERING AV RAS

POSTTRANSLATIONELL MODIFIERING AV CAAX-PROTEINER



FIGUR 1. CAAX-proteiner genomgår tre posttranslationella modifieringar som medieras av fyra olika enzymer; farnesylering eller geranylgeranylering av FT eller GGT, proteolys av de tre sista aminosyrorna och metylering av den lipiderade cysteinaminsyran. Modifieringarna ger CAAX-proteiner en hydrofob ände som kan binda till membraner och till andra proteiner.

proteiner som interagerar med RAS, som neurofibromatoseproteinet NF1, produkten av philadelphiakromosomen BCR/ABL och cellytoreceptorn FLT3. Detta gör RAS-proteinerna och RAS-signaleringsvägarna attraktiva måltavlor för anti-cancerläkemedel¹.

POSTTRANSLATIONELL MODIFIERING

RAS och andra GTP-bindande proteiner som RHO, RAC och CDC42 tillhör en familj av så kallade CAAX-proteiner. CAAX-proteiner modifieras med en farnesyl-lipid vid cysteinaminsyran (C i CAAX-sekvensen) av enzymet farnesyltransferas, FT, eller en geranylgeranyl-lipid av geranylgeranyltransferas (GGT) (figur 1). Alla RAS-isoformer farnesyleras av FT medan RHO, RAC och CDC42-proteiner geranylgeranyleras av GGT.

Efter lipideringen klyvs de tre sista aminosyrorna (-AAX) av ett proteas (RAS converting enzyme, RCE1) och till sist metyleras den nyexponerade lipiderade cysteinaminsyran av ett specifikt metyltransferas (isoprenylcysteine carboxylmethyltransferas, ICMT). De tre modifieringsstegen gör den C-terminala änden på proteinet mer hydrofob vilket stimulerar interaktioner med membraner

och interaktioner med andra proteiner.

Tidiga studier visade att RAS bara kan transformera celler och orsaka cancer om proteinet förankras i cellmembranet, och detta var helt beroende av de posttranslationella modifieringarna. Dessa studier drog igång utvecklingen av farnesyltransferashämmare (FTI; FT inhibitors). Flera FTI:er visade mycket lovande aktivitet i prekliniska modeller och kunde även reversera tillväxten av etablerade tumörer^{2,3}.

Men kliniska studier med FTI:er har inte gett lika positiva resultat, särskilt vid behandling av solida tumörer. Den viktigaste orsaken till den dåliga effektiviteten är med största sannolikhet att K-RAS och N-RAS (de isoformer som oftast är muterade i cancer hos människor) kan lipideras av GGT när FT är blockerat. Denna alternativa lipidering gör att K-RAS och N-RAS kan förankras till cellmembranet och motverka målet med FTI-behandlingen.

FTI:er har dock en viss effekt, även vid N-RAS- och K-RAS-inducerad cancer, trots att dessa proteiner är förankrade till cellmembranet. Den största monoterapieffekten observerades vid leukemier, framför allt akut myeloid leukemi och myelodysplastiskt syndrom, där mu-

tationer i N-RAS och i viss mån K-RAS är vanliga.

Man kan dock tänka sig att FTI:er kommer att ha störst effekt i tumörer med H-RAS-mutationer eftersom H-RAS inte kan lipideras av GGT när FT är blockerat. Cancer med H-RAS-mutationer - follikulär och odifferentierad papilläer tyroideacancer och njurcellscancer - är ovanlig och kliniska studier med FTI:er i dessa sjukdomar har inte gjorts. Sådana studier skulle dock kunna ge "proof-of-concept" för att blockering av membranbindningen av RAS-proteiner är en kliniskt användbar strategi.

Mekanismen för den antiproliferativa effekten av FTI:er verkar inte korrelera med mutationer i RAS. I stället kan ett flertal andra farnesylerade CAAX-proteiner vara inblandade. RHOB är normalt farnesylerat men kan geranylgeranyleras av GGT när FT är blockerat.

En hypotes är att geranylgeranylerat RHOB som ackumuleras i FTI-behandlade celler har anti-proliferativa egenskaper. En annan hypotes är att hämning av farnesyleringen av andra CAAX-proteiner (som RHEB1, RHEB2, HDJ-2, prelamin A, CENP) på ett eller annat sätt bidrar till den anti-proliferativa effekten av FTI:er.

Mycket arbete, både prekliniskt och kliniskt, återstår innan vi helt kan förstå effekterna av att hämma FT vid cancerbehandling.

GGT OCH KOMBINATIONSBEHANDLING

Den alternativa lipideringen av N-RAS och K-RAS vid FTI-behandling stimulerade intresse för att testa om blockering av de andra enzymen, GGT, RCE1 och ICMT, kunde vara en effektiv strategi för att behandla RAS-inducerad cancer. Läkemedel som hämmar GGT (GGTI; GGT inhibitors) kan potentiellt användas tillsammans med FTI:er för att blockera lipideringen av K-RAS och N-RAS, och hämning av RCE1 eller ICMT skulle kunna hämma RAS oavsett om RAS är farnesylerat eller geranylgeranylerat.

Att blockera GGT, RCE1 eller ICMT har en annan logisk grund eftersom flera andra CAAX-proteiner (som RHO, RAC, RAL) deltar i tumörtillväxt och metastasering.

Flera olika GGTI:er har utvecklats och testats i prekliniska modeller. Trots att GGTI:er har kraftig antiproliferativ och proapoptotisk effekt in vitro och in vivo har den kliniska utvecklingen av GGTI:er gått långsamt, framförallt på grund av problem med toxicitet. Administrering av en GGTI i en dos som blockerar lipideringen av K-RAS till-

sammans med en FTI leder till hög dödlighet i möss.

För att komma runt toxiciteten med kombinationsbehandling har substanser som hämmar både GGT och FT utvecklats. En av dessa så kallade "dual prenylation inhibitors" (DPI:er), L778123, tolererades väl i fas I- och fas II-prövningar, men enstaka fall av rubbning av hjärtrytm (QT-förlängning) gjorde att vidare försök med substansen avbröts. En annan DPI, AZD3409, uppvisade kraftig tumörhämmande förmåga i prekliniska studier och tolererades väl i de första testerna på friska kontroller. Kliniska studier med GGTI:er och DPI:er planeras och startar inom kort.

De senaste 10 åren har flera FTI:er och GGTI:er utvecklats. I många fall har olika substanser visat stora skillnader i effektivitet och spektrum av biverkningar, vilket har gjort det svårt att särskilja substans- och mekanismrelaterade effekter. För att komma runt detta krävs prekliniska modeller där uttrycket av FT och GGT kan regleras genetiskt. Med genetiska studier kan man bortse från substansrelaterade effekter och definiera effekten av att hämma enzymerna.

Vår grupp har utvecklat genetiska modeller i möss för att definiera effekten av att eliminera GGT- och FT-uttryck på cell- och tumörcellsproliferation in

vitro och på utveckling av RAS-inducerad cancer in vivo.

Vi testade först effektiviteten av att slå ut och eliminera uttrycket av GGT i dessa modeller. Vi fann att eliminering av GGT resulterade i en blockering av cellcykeln i G1-fasen och att ett antal celltyper verkar klara sig bra utan detta enzym. Benmärgsceller, fibroblaster, pneumocyter och makrofager utvecklades och fungerade normalt, åtminstone under den tid våra försök sträckte sig.

När vi eliminerade GGT-uttryck i möss med K-RAS-inducerad lungcancer, reducerades tumörutvecklingen och överlevnaden förlängdes markant⁴. Även om dessa tidiga studier visade att hämning av GGT effektivt kan reducera tumörutveckling med minimal toxicitet har vi ännu inte eliminerat GGT-uttrycket i alla vävnader samtidigt. Under de kommande två åren kommer vi att definiera effekten av att slå ut FT och GGT individuellt och samtidigt och utvärdera toxicitetsprofiler och effekten på utvecklingen av cancer i lunga, pankreas och benmärg.

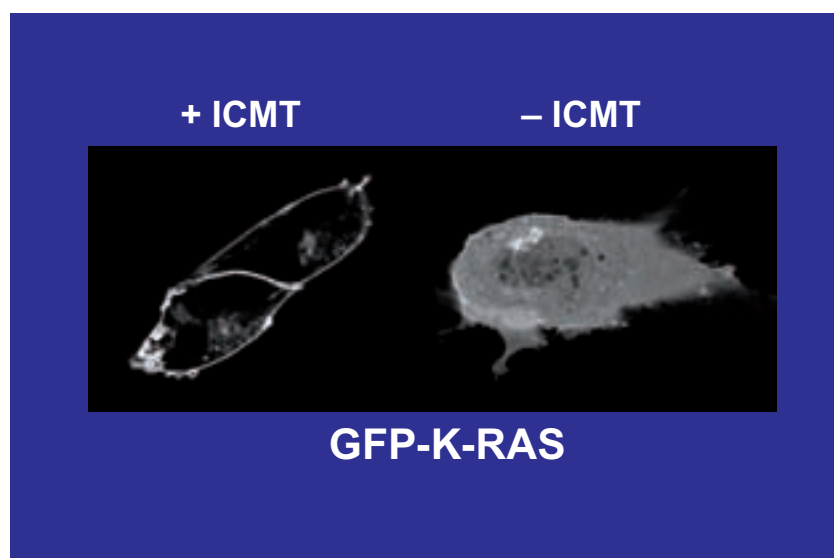
PROTEOLYS OCH METYLERING

Den alternativa lipideringen av N-RAS och K-RAS vid FTI-behandling gjorde att man började studera de efterföljande CAAX-modifieringarna, proteolys och metylering, som medieras av RCE1 och ICMT. Att hämma dessa enzymer i syfte att blockera RAS-inducerad cancer har genererat ett stort intresse eftersom både farnesylerade och geranylgeranylerade proteiner genomgår proteolys och metylering. Inga specifika substanser som hämmar dessa enzymer har utvecklats ännu, men vi har gjort en del landvinningar med genetiska studier.

Vår grupp klonade RCE1 och ICMT och genererade vävnadsspecifika och konventionella knockoutmöss. I celler som saknar RCE1 eller ICMT redistribuerades alla tre RAS-isoformer (H-, N-, och K-RAS) från plasmamembranet till cytosolen och intracellulära membran (figur 2). Elimineringen av RCE1 reducerade proliferationen av RAS-transformerade fibroblaster och förmågan att bilda tumörer efter transplantation till underhuden på immundefekta möss.

Avsaknaden av RCE1 gjorde också cellerna mycket känsliga för FTI-behandling, vilket betyder att kombina-

MISLOKALISATION AV GFP-MÄRKT K-RAS I CELLER SOM SAKNAR ICMT



Figur 2. I normala celler som uttrycker ICMT (+ICMT) transporteras det färdigprocessade K-RAS-proteinet till plasmamembranet (vit färg). När K-RAS inte metyleras av ICMT (-ICMT) redistribueras proteinet till cytosol och intracellulära membran. Detta resultat gjorde att vi blev intresserade av att testa om hämning av ICMT kan användas vid behandling av RAS-inducerade cancersjukdomar.

tionsbehandling med FTI och en substans som hämmar RCE1 skulle kunna vara en väg att gå vidare. Hypotesen att hämning av RCE1 skulle vara en effektiv strategi att behandla RAS-inducerad cancer fick dock ett abrupt slut när vi slog ut RCE1 i möss med K-RAS-inducerad myeloproliferativ sjukdom (MPD).

Avsaknaden av RCE1 gjorde att produktionen av vita blodkroppar i benmärgen ökade dramatiskt och mössen dog tidigare än kontrollmöss med MPD⁵. Att hämma RCE1 in vivo skulle alltså kunna vara direkt farligt. Mekanismen bakom denna effekt är oklar. Den enklaste förklaringen är att det i benmärgsceller finns ett CAAX-protein som normalt hämmar produktionen av vita blodkroppar och att detta protein inte fungerar när AAX-sekvensen sitter kvar (det vill säga i frånvaro av RCE1-medierad proteolys) vilket då skulle leda till ökad produktion.

Även om vi är mycket intresserade av att identifiera detta protein har vi övergivit fortsatta studier av RCE1 som måltavla vid cancerbehandling.

ICMT, däremot, verkar vara en bättre måltavla. Proliferation av RAS-transformerade fibroblaster reducerades kraftigt när vi slog ut ICMT och förmågan att

bilda tumörer i immundefekta möss så gott som eliminerades⁶. Vi har nyligen visat att utslagningen av ICMT reducerade utvecklingen av K-RAS-inducerad MPD och eliminerade den hyperkänslighet för tillväxtfaktorer som är vanlig hos maligna benmärgsceller vid MPD och leukemier hos människa.

Utslagning av ICMT reducerade också tumörutvecklingen i möss med lungcancer och förbättrade överlevnaden. En viktig observation var att normala (icke-maligna) benmärgsceller kunde både proliferera och differentiera utan ICMT⁷.

Dessa studier gör oss optimistiska att ICMT kan vara en attraktiv måltavla vid cancerbehandling, men resultaten skall tolkas med försiktighet. ICMT modifierar fler substrat än FT och GGT och metylerar även en klass av så kallade RAB-proteiner.

Även om hämning av ICMT inte påverkade benmärgsceller i denna studie är det fortfarande möjligt att hämning av ICMT kan leda till toxicitet som överstiger den som observeras med GGTI:er. Nya studier som definierar effekten av att slå ut ICMT i alla vävnader och utveckling av substanser som specifikt hämmar ICMT är på gång.

Prelamin A, ett CAAX-protein som farnesyleras av FT, är ett filamentprotein

som sitter i ett nätverk av proteiner på insidan av cellkärnans membran. En ovanlig form av accelererat åldrande, Hutchinson-Gilford progeria syndrome (HGPS), orsakas av en mutation i prelamin A. Barn med progeria dör oftast i tonåren av kardiovaskulära sjukdomar och det finns ingen effektiv behandling.

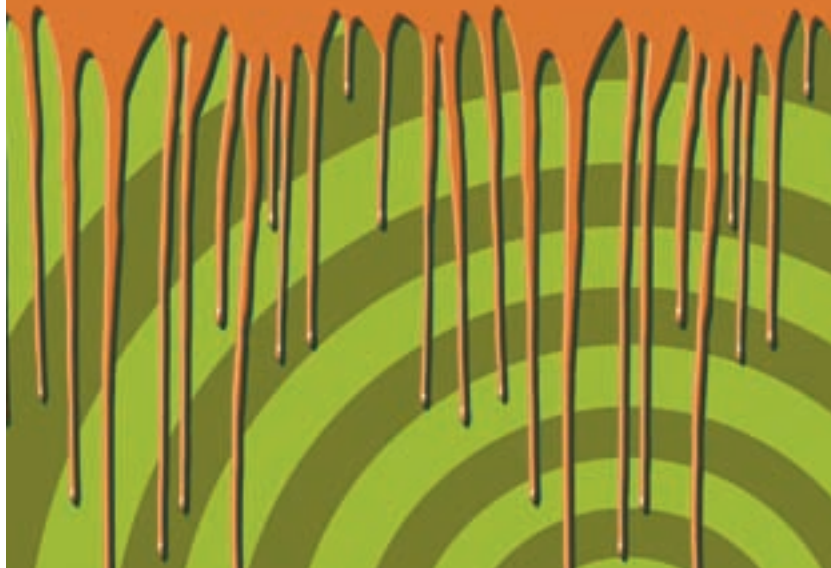
Det muterade prelamin A-proteinet är toxiskt och orsakar förändringar i cellkärnans form vilket leder till de cellulära förändringar som ses vid åldrande. Vi utvecklade musmodeller för progeria och testade om hämning av farnesyleringen av de muterade prelamin A-proteinet kunde reducera den toxiska effekten. Vi fann att behandling av progeriamöss med FTI:er normaliserade cellkärneformen, förbättrade alla åldrandesymptom hos mössen och förlängde överlevnaden⁸. Kliniska studier med FTI-behandling av barn med progeria pågår nu i USA och med genetiska metoder studerar vi om hämning av ICMT också skulle kunna användas vid behandling av progeria. Även om HGPS är en mycket ovanlig sjukdom ger den en liten insyn i vanligt fysiologiskt åldrande: De cellulära förändringar som ses vid HGPS kan identifieras i celler från gamla människor (äldre än 80 år), men sällan hos yngre⁹.

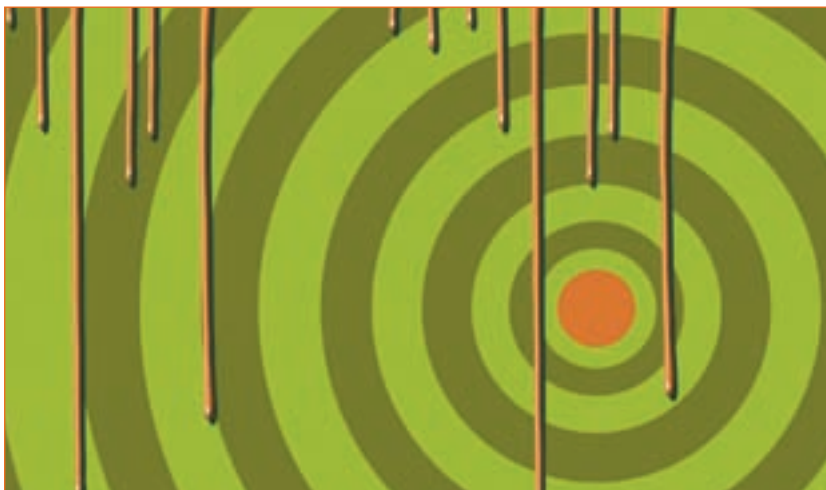
PERSPEKTIV

RAS-proteinerna har en mycket viktig roll att spela i utvecklingen av cancer. Huvudfokus har hittills legat på att hämma lipideringsenzymet FT. Ett stort antal studier har också testat effekten av att kombinera FTI-behandling med strålning och cytostatika, men även i kombination med statiner och bisfosfonater (som hämmar produktionen av farnesyl och geranylgeranyl-lipider från mevalonat).

Det är svårt att förutsäga om hämning av FT och de andra CAAX-modifierande enzymen kommer att vara en kliniskt gångbar strategi vid cancerbehandling. Å ena sidan har de kliniska studierna med FTI:er, och de tidiga studierna med GGTI:er och DPI:er inte varit särskilt framgångsrika. Men å andra sidan har genetiska studier demonstrerat potent tumörhämmande förmåga utan observerad toxicitet, både för GGT och ICMT.

”Att blockera RAS-signalering har länge varit fokus för forskare inom industrin och akademien.”





”Vad som behövs nu är mer information om vilka CAAX-proteiner som bidrar till den antiproliferativa effekten av att hämma de CAAX-modifierande enzymer.”

Vad som behövs nu är mer information om vilka CAAX-proteiner som bidrar till den antiproliferativa effekten av att hämma de CAAX-modifierande enzymer. Vi behöver också definiera konsekvensen av att hämma vart och ett av enzymer på förmågan hos CAAX-proteinerna att binda till membraner och till andra proteiner och vi behöver kunna särskilja mekanism- och substansrelaterade effekter av existerande FTI:er och GGTI:er. När dessa frågor klarnar kan man besluta om det är värt att spendera resurser på att utveckla nya och mer specifika FTI:er, GGTI:er och ICMT-hämmare.

En annan viktig utmaning är att identifiera molekylära markörer som kan förutsäga terapieffekter. Sådana markörer skulle kunna användas för att identifiera patienter som bäst kan få nytta av behandling med dessa läkemedel. För detta kommer de genetiska djurmodellerna att vara ett viktigt verktyg.

Referenser

1. Downward, J. 2003. Targeting RAS signaling pathways in cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 3:11-22.
2. Kohl, N.E., Omer, C.A., Conner, M.W., Anthony, N.J., Davide, J.P., deSolms, S.J., Giuliani, E.A., Gomez, R.P., Graham, S.L., Hamilton, K., et al. 1995. Inhibition of farnesyltransferase induces regression of mammary and salivary carcinomas in ras transgenic mice. *Nat. Med.* 1:792-797.
3. Sebt, S.M., and Hamilton, A.D. 2000. Farnesyltransferase and geranylgeranyltransferase I inhibitors and cancer therapy: Lessons from mechanism and bench-to-bedside translational studies. *Oncogene* 19:6584-6593.
4. Sjogren, A.K., Andersson, K.M., Liu, M., Cutts, B.A., Karlsson, C., Wahlstrom, A.M., Dalin, M., Weinbaum, C., Casey, P.J., Tarkowski, A., et al. 2007. GGTase-I deficiency reduces tumor formation and improves survival in mice with K-RAS-induced lung cancer. *J Clin Invest* 117:1294-1304.
5. Wahlstrom, A.M., Cutts, B.A., Karlsson, C., Andersson, K.M., Liu, M., Sjogren, A.K., Swolin, B., Young, S.G., and Bergo, M.O. 2007. Rce1 deficiency accelerates the development of K-RAS-induced myeloproliferative disease. *Blood* 109:763-768.
6. Inactivating Icmt ameliorates K-RAS-induced myeloproliferative disease. Annika M. Wahlstrom, A.M., Cutts, B.A., Lindskog, A., Karlsson, C., Andersson, K.M., Sjogren, A.K., Liu, M., Young, S.G., and Bergo, M.O. Submitted
7. Bergo, M.O., Gavino, B.J., Hong, C., Beigneux, A.P., McMahon, M., Casey, P.J., and Young, S.G. 2004. Inactivation of Icmt inhibits transformation by oncogenic K-Ras and B-Raf. *J Clin Invest* 113:539-550.
8. Yang, S.H., Meta, M., Qiao, X., Frost, D., Bauch, J., Coffinier, C., Majumdar, S., Bergo, M.O., Young, S.G., and Fong, L.G. 2006. A farnesyltransferase inhibitor improves disease phenotypes in mice with a Hutchinson-Gilford progeria syndrome mutation. *J Clin Invest* 116:2115-2121.
9. Scaffidi, P., and Misteli, T. 2006. Lamin A-dependent nuclear defects in human aging. *Science* 312:1059-1063.

MARTIN BERGÖ, DOCENT, WALLENBERGLABORATORIET, INSTITUTIONEN FÖR MEDICIN, SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET



Onkologikliniken på Centralsjukhuset i Karlstad: VI HAR BRA STÖD FRÅN LANDSTINGS- LEDNINGEN

– Vi kan erbjuda alla i Värmland den absolut bästa sjukvård som finns inom onkologins möjligheter. Detta tack vare stor förståelse från landstingsledningens sida. Verksamhetschefen **Mats Ahlberg** betonar att man tack vare detta också betraktar sig själv som en välutrustad och relativt välbemannad länsklirik.

Onkologikliniken i Karlstad har sitt ursprung i en radioterapiklinik som startade på 1950-talet. Successivt har den utvecklats till en modern onkologiklinik med en bred onkologisk verksamhet. Det finns en modern strålbehandling, en vårdavdelning med 15 vårdplatser under vardagar och tio under helgerna, en cytostatikamottagning, en klinisk provningsenhet, en öppenvårdsmottagning och en avdelning för sjukhusfysik.

Klinikens strålbehandling är utrustad med två moderna linjäracceleratorer med flerbladskollimator. Acceleratorerna är så lika att det går att flytta patienterna utan omplanering, från den ena maskinen till den andra, vilket är en mycket stor fördel.

Simuleringen sker fortfarande på det "gamla" viset med en konventionell simulator, men en CT-simulator står högt upp på önskelistan.

– I dag lånar vi röntgenavdelningens anläggning tre gånger per vecka. Från personalens sida hoppas vi verkligen att

vi snart kan få en egen CT-simulator, säger avdelningschefen på strålbehandlingen, Lotta Gustafsson.

Sex miljoner kronor har äskats för investeringen, exklusive ombyggnationer, och det är klinikledningens förhoppning att de får denna anläggning någon gång i år eller senast under första halvåret 2009.

– Med en CT-simulator kan vi också se exempelvis förändringar av tumörutbredningen under behandlingens gång och det ger oss möjligheter till bättre dosplanering, säger överläkare Britta Löden, ansvarig läkare på strålbehandlingen.

Kliniken har också utrustning för stereotaktisk strålbehandling och antalet behandlingar stiger hela tiden.

– Jag tror att vi är den enda kliniken på ett länssjukhus som förfogar över denna behandlingsmodalitet, säger Mats Ahlberg

Strålbehandlingen med IMRT-teknik startade på kliniken hösten 2007.

Till den kliniska verksamheten på strålbehandlingen och nuklearmedicin hör också avdelningen för sjukhusfysik med sex sjukhusfysiker. I deras uppdrag ingår också arbetet med strålskyddsfrågor för hela landstinget.

FINGERAVTRYCK IDENTIFIERAR

Onkologikliniken på Centralsjukhuset i Karlstad är först i landet med att använda sig av ett fingeravtryckssystem för identitetskontroll. Systemet har funnits sedan ett par år tillbaka.

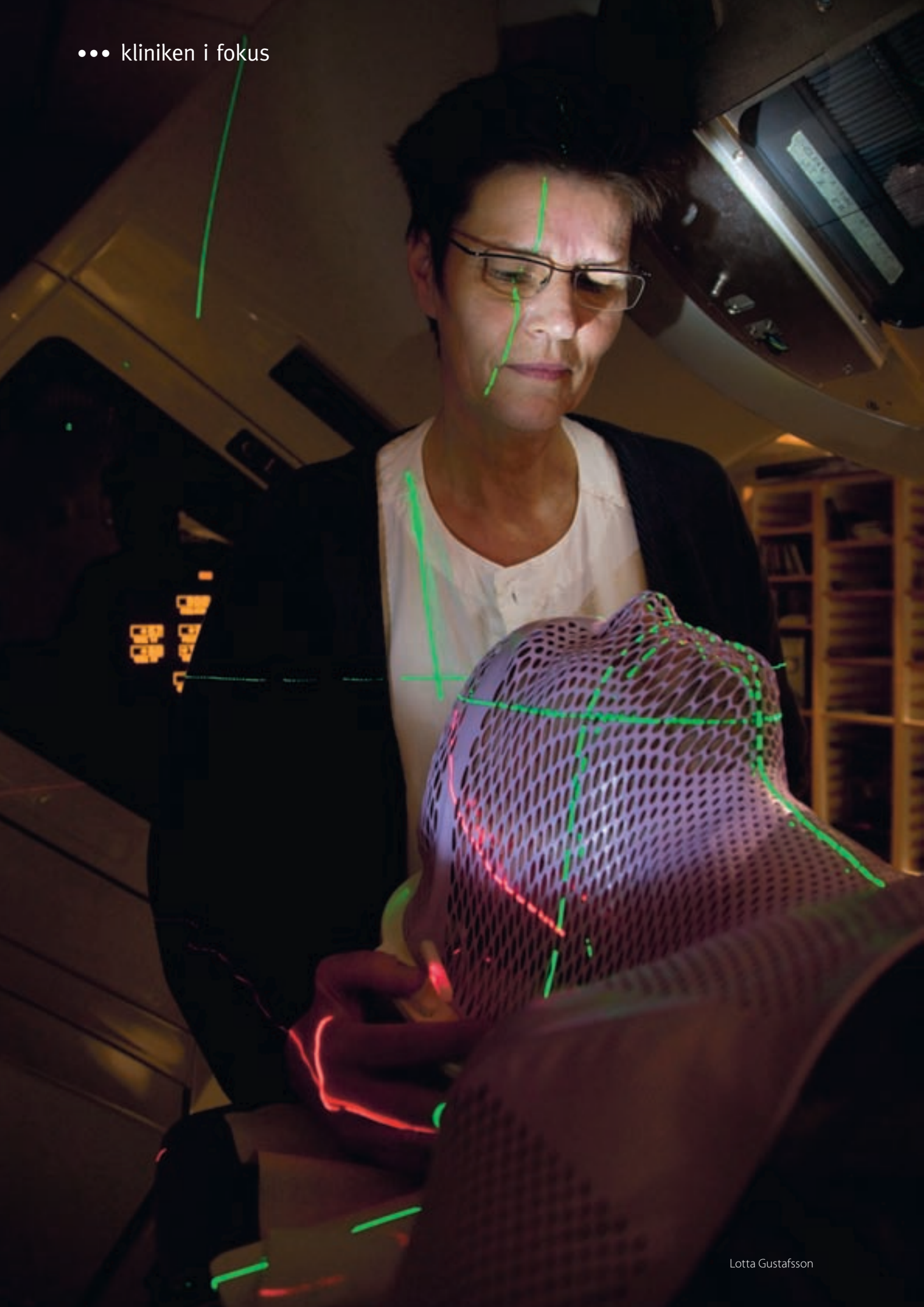
Med det nya ID-kontrollsystemet slipper nu personalen begära legitimation varje gång för att kontrollera att patienten i behandlingsrummet överensstämmer med informationen i kontrollrummet. Både patientsäkerhet och säkerheten för sjuksköterskor har på detta sätt förbättrats avsevärt.

– Tack vare denna kontroll vet vi att det alltid är rätt patient som får rätt behandling, säger Lotta Gustafsson. Det kan aldrig bli någon felbehandling, ef-



Mats Ahlberg och Jörgen Hansen

••• kliniken i fokus



Mats Ahlberg



”Onkologikliniken på Centralsjukhuset i Karlstad är först i landet med att använda sig av ett fingeravtrycks-system för identitetskontroll.”

tersom maskinen startar först sedan den avläst rätt fingeravtryck.

Anledningen till att kliniken skaffade sig detta system var en incident, där två patienter förväxlades.

När det gäller den framtida sjukvården är Mats Ahlberg övertygad om att specialistöverskridande samarbete blir allt viktigare. Han och överläkare Jörgen Hansen är glada över att de i Karlstad redan ligger långt fram på det området:

– Vi har ett toppmodernt rum för multidisciplinära ronder, där alla specialister kan sitta tillsammans och med tekniskt stöd diskutera olika sjukdomsfall. Det gör att vi får en mycket hög kvalitet på beslutsprocessen.

I rondrummet kan kirurger, patologer, onkologer och radiologer sitta runt ett bord, omgivna av mikroskop, väggskärmar med bilder på exempelvis cancersjuka bröst och datajournaler, som också finns till hands via skärmar.

– Tekniken är utan tvekan viktig och jag måste lyfta fram den prestigelösa attityden hos personalen, som hela tiden sätter patienten i centrum. Samarbetet över klinikgränserna är mycket bra och detta samarbete är vi mycket stolta över, säger Mats Ahlberg.

ENGAGERAD PERSONAL

Onkologikliniken i Karlstad har också en klinisk provningsenhet – KPE. Det finns en lång tradition för deltagande i kliniska provningar på kliniken. Den ekonomiska ersättningen från provningarna finansierar två forskningssjuksköterskor.

– De har ett övergripande administrativt ansvar för uppföljning och dokumentation av data för de patienter som inkluderas i kliniska provningarna, säger Ann-Sofie Brunzell, avdelningschef för öppenvårdsavdelningen inom kliniken. Patienter tillfrågas alltid om de vill delta i studierna och de flesta ställer upp. För många kan det kännas som en trygghet att delta, eftersom det ofta innebär tätare kontroller än vid standardbehandling.

– Just nu deltar kliniken i ett flertal studier inom ett flertal diagnosområden, säger Claes Ginman, ansvarig överläkare för KPE.

Ann-Sofie Brunzell





”I rondrummet kan kirurger, patologer, onkologer och radiologer sitta runt ett bord, omgivna av mikroskop, väggskärmar med bilder på exempelvis cancersjuka bröst och datajournaler.”

Kristina Adrian-Carlsson

För all personal inom onkologikliniken gäller att det är personer med stort intresse för sitt arbete, personer som är öppna och sätter patienterna i centrum. Detta gäller även den del av personalen som mer sällan träffar patienterna – personalen på sekretariatet.

– Det absolut viktigaste för oss är att vi har nöjda patienter, framhåller Kristina Adrian-Karlsson, avdelningschef för just sekretariatet. Att även vi är en viktig del i vårdkedjan uppmärksammas sällan på samma sätt som övriga enheter.

Gruppen har ansvar över många saker vid sidan av de traditionella arbetsuppgifterna som journalutskrifter och så vidare. Bland annat är sekretariatet inblandad i de multidisciplinära ronderna.

– Onkologikliniken var pilotklinik det digitala vårdinformationssystemet Cosmic infördes. Detta gav i början upphov till mycket svett och ibland tårar. Situationen är nu mycket bättre, men det återstår fortfarande en hel del utvecklingsarbete, påpekar Kristina Adrian-Karlsson. Att vi läkarsekreterare behövs och kommer att behövas framöver är det ingen tvekan om. Däremot kommer sannolikt våra arbetsuppgifter att förändras, något som vi ser och märker redan nu.

FLER PATIENTER

Antalet patienter ökar långsamt, liksom antalet cancerfall. En orsak till ökningen är bland annat att patienter som drabbats av någon form av cancer lever länge

re och att den medicinska kunskapen hela tiden ökar.

– Det sker hela tiden en utveckling av läkemedelsbehandlingen och denna utveckling innebär att fler patienter också kan behandlas. Rent utvecklingsmässigt ligger vi i Karlstad också bra till, betonar verksamhetschefen Mats Ahlberg.

Att antalet patienter ökar innebär även att det oftast är fullbelagt på vårdavdelning 7, där Eva-Britt Carlsson är avdelningschef:

– Vi har många som är inläggande för olika behandlingar och olika kurer. En del av vårt arbete består i att rätta till de bieffekter som uppstår på grund av behandlingarna. Ofta handlar det om att immunförsvaret försvagas och att pa-



Eva-Britt Carlsson



Fingeravtrycksläsare

tienterna därmed kan få olika infektioner, som måste åtgärdas. Det är relativt många patienter som ligger här hos oss med infektionsproblematik.

På avdelningen arbetar man med patientnära vård. En stor del av administrationen har överförts till en receptionist, och mer tid frigörs till sjuksköterskorna i det vårdnära arbetet. Personalen arbetar i mindre grupper runt patienten och försöker i möjligaste mån hålla kontinuiteten mellan patient och vårdpersonal. Detta har också, enligt Eva-Britt Carlsson, lett till en bättre kommunikation mellan personalen, en bättre kännedom om patienten och en lugnare arbetsmiljö.

– Personalen är otroligt engagerad och lägger ner ett stort arbete för att våra patienter ska få en bra vård. Det är en givande patientgrupp att arbeta med. Trots sin svåra sjukdom klarar många patienter av sin situation på ett beund-

ransvärt sätt. Det gör att vi kommer våra patienter och deras anhöriga väldigt nära och har en fin kontakt, påpekar Eva-Britt Carlsson slutligen.

PALLIATIV ENHET TILL KLINIKEN

Vård i livets slutskede – palliativ vård – är en annan viktig del av verksamheten. De flesta av dessa patienter vårdas i dag på den palliativa enheten, knuten till kirurgkliniken. Men förändringar är på gång:

– Denna verksamhet ska överföras till onkologikliniken i år, säger Mats Ahlberg.

År 2007 gjordes en översyn av den palliativa sjukvården i Värmlands län och resultatet har bland annat lett till att man genomför förändringar inom onkologikliniken.

Vårdavdelningen kommer att utökas till 20 platser totalt, varav åtta blir palliativa platser. Ett palliativt öppenvårds-

team med fem, sex sjuksköterskor kommer att bedriva konsultverksamhet i öppen vård.

– Det är lite av en utmaning att få detta att fungera, men det är fullt möjligt.

Inom kliniken pågår också en omfattande verksamhet vid cytostatikamottagningen. Dessvärre är lokalerna inte helt ändamålsenliga, vilket är ett klart hinder för ytterligare poliklinisering av cytostatikamottagningen.

– Den gamla kostymen har blivit för liten, säger ansvarig överläkare Eva Mrazek. Långt framskridna planer finns att flytta verksamheten till större lokaler, men än så länge är vi inte där.

Patientens första kontakt med kliniken sker på mottagningen, där två sjuksköterskor och en undersköterska finns till patienternas förfogande. De har hand om läkarbesöken och en stor del av arbetstiden går åt till telefonrådgivning.

DET SAKNAS PERSONAL

Det har skett en gradvis ökning av antalet anställda och en effektivisering som tidigare har genomförts inom framför allt strålbehandlingen har också gett positiva effekter. Även den tekniska utvecklingen har gett samma resultat. Men trots detta saknas det personal. Genomgående på samtliga avdelningar inom onkologin skulle man inte säga nej till ytterligare personal. Vad som saknas kanske mest av allt är specialistläkare inom onkologi.

För att råda bot på denna brist finns en specialistutbildning, som enligt verksamhetschef Mats Ahlberg, är mycket viktig.

– Utvecklingen pågår hela tiden och just nu genomgår ett antal läkare denna utbildning.

Detta har tillsammans gjort att kliniken de senaste åren lyckats anställa tre

Onkologikliniken, Centralsjukhuset i Karlstad

- Andra halvan av 1950-talet fanns en radioterapiklinik i Karlstad.
- 1965 fick kliniken en koboltapparat.
- 1979/1980 ändras namnet från radioterapikliniken till onkologikliniken.
- En vårdavdelning, som varit stängd under några år, återupptas 1985.
- 1999 flyttas vårdavdelningen till avdelning 7 inom onkologikliniken.
- Antalet vårdplatser i dag är 15 under vardagar och tio under helgerna.
- Till kliniken har anslutits cytostatiska mottagningen och en klinisk prövningsenhet – KPE.
- Kliniken har cirka 90 anställda i dag. Av dessa är 13 läkare, varav fem överläkare, tre specialister, fyra ST-läkare och en underläkare.

specialistläkare, som samtliga genomgått utbildningen i Karlstad. Man kan med andra ord säga, att kliniken anställt "egenproduktion".

Mats Ahlberg konstaterar också att det finns en regional skillnad på verksamheten inom landet. Enligt honom beror detta mycket på politiker, tjänstemän och ekonomi och på hur stark man är.

– I Karlstad strävar vi efter en nationell samsyn på verksamheten. En utredning pågår och i den kommer de regionala skillnaderna att tydliggöras.

Inför framtiden har både Mats Ahlberg och överläkare Jörgen Hansen samma förhoppning:

– Att den pågående utredningen ger oss det som vi vill ha. En nationell samsyn.

TEXT: ÖRJAN ARWIDSSON
FOTO: LASSE FORSBERG

Vaginal torrhet!

Många har besvär, få talar om det!

Vaginal torrhet kan vara ett besvärande symptom för kvinnor med bröstcancer som behandlas med anti-hormonell terapi. Nu finns Replens som rekommenderas av Svenska Bröstcancergruppen och ingår i läkemedelsförmånerna för behandling av vaginal torrhet hos kvinnor med bröstcancer som behandlas med aromatashämmare.¹⁻²

Replens är det enda läkemedlet mot vaginal torrhet som inte innehåller hormoner.

Replens är en hormonfri vattenbaserad gel som naturligt återställer den normala fuktbalansen i slidan.

Replens finns även att köpa receptfritt på apoteket.



REPLENS Indikation: Symtomatisk behandling av vaginal torrhet hos postmenopausala kvinnor.
Dosering: 3 applikatorer per vecka.
För fullständig information, se Fass.



CampusPharma

Erik Dahlbergsgatan 11B, 411 26 Göteborg
Tel 031-20 50 20
info@campuspharma.se www.campuspharma.se

1. Nationella riktlinjer för behandling av bröstcancer – lokala östrogenbristsymtom 2007.
2. LFN beslut 14 september 2007.

REPLENS™

Underliv i harmoni – utan hormoner

Betraktas den palliativa vården som en kusin från landet eller som en viktig medlem i familjen? Svenska palliativregistret, som har fyllt två år, kan bli en viktig källa för att göra vården i livets slutskede mera känd. Registerhållare **Greger Fransson** redovisar för data ur de två första åren.

PALLIATIV VÅRD

Behandlingen av cancer har de senaste åren fortsatt att utvecklas positivt. Vi fick i våras ta del av tre nationella program som inte bara gjort en grundlig genomgång av tumörbehandlingsresultat, utan också belyser värdet av olika lindrande terapier för dem som inte kan botas. De nationella kvalitetsindikatorer som rekommenderas är VAS/NRS-skalan för smärtskattning av cancerpatienter, andelen rapporterade dödsfall till Svenska palliativregistret och andelen patienter med ordi-

nation av injektion av opioid vid behov senast dygnet före dödsfallet.

Svenska palliativregistret i sin nuvarande form började med ett idéseminarium i Kalmar i november 2004 på uppdrag av Svensk förening för palliativ medicin, SFPM. I maj–aug 2005 genomfördes en pilotundersökning i fyra län, varefter en allmän spridning av registreringerna påbörjades. Registret får i dag in cirka 10 procent av samtliga dödsfall i landet (bild 1).

RELEVANT VÄRDINNEHÅLL

80 procent av samtliga dödsfall är väntade. Därav följer att det borde finnas tid för information till patient och närstående, både om det förväntade dödsfallet och om planering och erbjudande av ett relevant vårdinnehåll den sista tiden i livet. Det palliativa vårdinnehållet skall erbjudas samtliga diagnosgrupper – inte bara de onkologiska.

Då tiden från diagnos av obotlig sjukdom till dödsfall varierar från dagar till tiotals år lanserar registret också idén att



"Registret har för avsikt att skapa ett regionalt nätverk av kontaktpersoner under året. Intresserade personer är välkomna att kontakta oss."

–kusinen från landet?

DÖDSFALL PER REGISTRERINGSMÅNAD

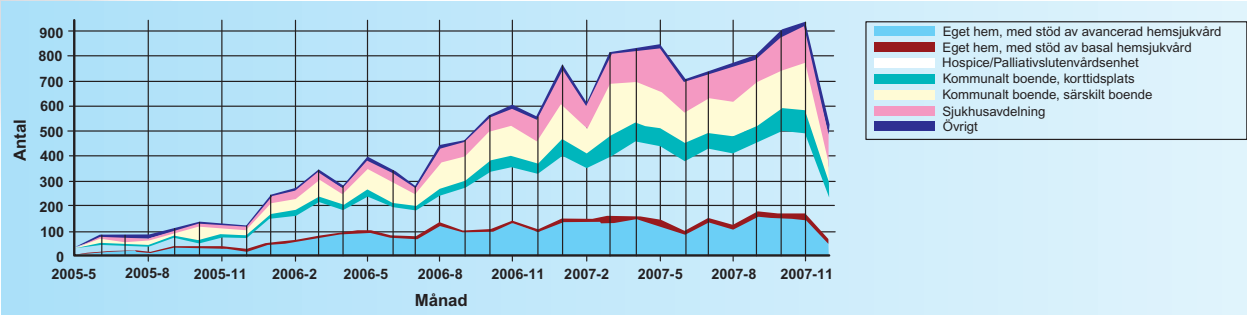


Bild 1. Antal inrapporterade dödsfallsenkäter till Svenska palliativregistret fördelat efter vårdgivartyper. 750 per månad motsvarar 10 procent av samtliga dödsfall.

••• palliativ vård

tillämpa palliativ kunskap redan under den aktiva behandlingsfasen, dels för att möta symtom i tid, dels för att avdramatisera övergången från sjukdomsspecifik behandling till enbart symtomkontroll och omvårdnad den sista tiden i livet (bild 2).

Ett palliativt vårdinnehåll skall alltså kunna erbjudas av samtliga vårdgivare under hela vårdprocessen för en obotlig sjukdom. I dag finns i Sverige ingen palliativ medicinsk specialitet men det finns både erfarenhet och kunskap, inte bara i läkargruppen. Trots denna formella avsaknad finns "specialistföreningar" och nätverk för bland annat läkare, sjuksköterskor, dietister, arbetsterapeuter, sjukgymnaster, sjukhuskyrkor och teologer, socionomer och undersköterskor.

Registret utgår från ett antal påståenden om vad god palliativ vård vid livets slut innebär. Här finns bidrag från bland annat WHO och British Geriatrics Society (se faktaruta).

LIVSLINJE EFTER DIAGNOS AV OBOTBAR SJUKDOM

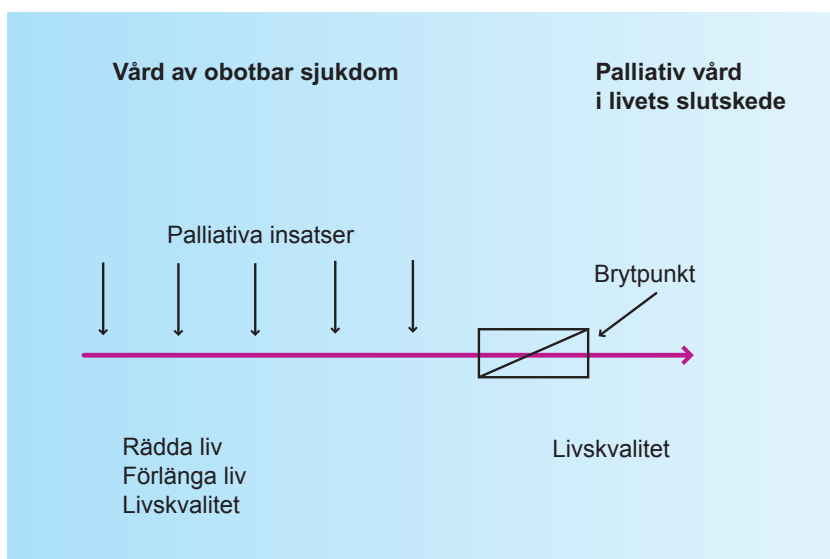


Bild 2. Livslinjen i bilden börjar med att en obotlig sjukdom diagnostiseras. Genom att tidigt ta del av ett palliativt vårdinnehåll kan vården erbjuda den sjuke en jämnare symtomlindring på många plan. Med brytpunkt menas att den medicinskt ansvariga läkaren fattar beslut om att avsluta all sjukdomsspecifik behandling.

Svenska palliativregistret

• Verksamheten leds av en styrelse som består av Greger Fransson, registerhållare, Carl-Johan Fürst, ordförande, tillika ordförande i nationella rådet för palliativ vård, Maria Olsson och Monika Eriksson, koordinatörer, Bertil Axelsson, Per-Anders Heedman, Staffan Lundström, Ulrica Melcher och Ingela Mindemark, ledamöter.

• Ulf Nilsson på Otimo Data AB i Kalmar ansvarar för merparten av programmeringen, Gunilla Dicksson är personuppgiftsombud, Christer Lindholm är systemansvarig och Ragnhild Holmberg är kontaktperson för landstinget i Kalmar län som i dagsläget är registrets huvudman.

• I den vetenskapliga referensgruppen ingår Petter Gustavsson, Per Hall och Anna Milberg.

British Geriatrics Society's 11 grundregler för att underlätta döendet.

- Att veta när döden är nära och att förstå vad som är att vänta.
- Att behålla kontrollen över vad som händer.
- Att få behålla värdighet och integritet.
- Att ha kontroll över lindring av smärta och andra symtom.
- Att ha valmöjligheter och kunna bestämma var man ska dö, det vill säga hemma eller på sjukhus.

- Att få andliga och religiösa behov tillgodosedda.
- Att ha rätt till palliativ vård, inte bara på sjukhus.
- Att ha kontroll över vem eller vilka som är närvarande på slutet.
- Att ha möjlighet att sätta upp direktiv som garanterar att önskningar respekteras.
- Att ha tid att ta farväl och få bestämma andra viktiga tidpunkter.
- Att få dö när det är dags och inte få livet förlängt när det inte längre finns någon mening.

Med dessa grundregler för ögonen har registret utformat en enkät som skall spegla den sista levnadsveckan för alla som dör, oavsett diagnos och vårdgivare. Enkäten fylls i av någon i vårdlaget i anslutning till dödsfallet. Det kan tyck-

as ge en skev bild att personalen svarar på enkäten och inte patienten eller den närstående, men metoden för det positiva med sig att den medvetandegör personalen om behovet av en ändamålsenlig dokumentation.

Denna enkät kompletteras av en årlig enkät om vårdenhetens förutsättningar. Här efterfrågas bland annat tillgång till olika personalgrupper, uppgifter om volymen patienter, förekomst av trycksår och, inte minst viktigt, förekomsten av



Campto vid avancerad kolorektalcancer.

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

CAMPTO är indicerat för behandling av patienter med avancerad kolorektal cancer. Koncentrat till infusionsvätska, lösning 20 mg/ml. För ytterligare information, se Fass.

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

ANDEL AVLIDNA MED CANCER HOS OLIKA VÄRDGIVARE

Dödsplats	Antal Diagnoser	Antal cancer	Andel cancer %
	5644	3519	62
Pall enhet	1824	1683	92
Hemsjv avanc	1168	1053	90
Sjukhus	693	401	58
Hemsjv basal	85	41	48
Kommun kort	418	178	43
Övrigt	55	11	20
Kommun säbo	1401	152	11

Tabell 1. I 2006 års årsrapport konstateras att andelen avlidna med cancer inom palliativ specialistvård är 90 procent eller mer, runt 50 procent på sjukhus, inom basal hemsjukvård och på kommunala korttidsplatser och endast drygt 10 procent i de särskilda boendeformerna.

skriftliga rutiner för olika delar av det palliativa vårddinnehållet. Nivån är medvetet lagd så att ingen enhet i landet redan har allt som efterfrågas.

RESULTAT DIREKT

Alla uppgifter matas i dag in direkt på internet vilket ger en teknisk möjlighet att presentera resultat omedelbart efter inmatning.

Registret är från början öppet vilket innebär att sammanställda data alltid kan beskådas av alla med tillgång till internet, sorterat utifrån vårdgivarens geografiska hemvist och generaliserade vårdtyp. Varje sammanställning kan jämföras med motsvarande urval nationellt.

En analyserad och bearbetad officiell årsrapport skapas årligen. Den första rapporten omfattar 2006 och publicera-

des i april 2007. 2007 års årsrapport kommer att publiceras den 23 april 2008 i samband med en nationell konferens i Stockholm.

På det här stadiet, med ett register som bara funnit i två år, är inte inkomna uppgifter fullt representativa för hela landet men i den första årsrapporten dras ändå följande slutsatser:

1. Det går att mäta parametrar runt den döende vårdtagaren/patienten oavsett dödsplats.
2. Olika vårdtyper har olika fördelning av diagnoser, kognitiv förmåga, åldrar, vårdtider och tillgång till kompetens.
3. Den döende har alltför ofta kvarvarande symtom.
4. Rutinerna för ordination av vidbehovsläkemedel i injektionsform, för lindring av oro/ångest, rosslighet och illamående, behöver förbättras.

5. Den döende har alltför ofta trycksår.

6. Informationen till den sjuke och närstående om att patienten är döende är ofta bristfällig. Detsamma gäller dokumentation om att information erbjudits.

7. Dokumentationen av patientens önskemål om var man vill dö är för ofta bristfällig.

8. Majoriteten av deltagande enheter saknar skriftliga rutiner för väsentliga moment i vården runt en vårdtagare/patient i livets slutskede.

Låt oss nu bolla lite med inkomna siffror ur hela registret avseende cancersjukdom som dominerande dödsorsak.

VÅRDEN DEN SISTA TIDEN

Av tabell 1 framgår andelen cancer som huvudsaklig dödsorsak bland de inrap-

ÅLDER OCH VÅRDTID FÖRDELAD MELLAN OLIKA VÅRDFORMER

Dödsplats	Ålder (median)	Vårdtid (dagar, median)	Andel kvinnor %
Hemsjv avanc	72	50	48
Hemsjv basal	81	59	49
Kommun kort	79	24	49
Kommun säbo	85	128	53
Pall enhet	72	15	53
Sjukhus	73	10	48
Övrigt	64	83	27

Tabell 2. I 2006 års årsrapport sammanställs karakteristika för rapporterade dödsfall från olika vårdgivare. Här presenteras ålder och sammanhängande vårdtid för olika vårdformer för endast diagnosen cancer.

porterade dödsfallen i 2006 års data. Man skall inte av dessa siffror förledas tro att cancerpatienter huvudsakligen dör inom palliativ specialistvård. I dag dör uppskattningsvis 40 procent av samtliga svenskar i kommunala boendeformer. Det ger ett totalt antal av 35–40 000 per år. Om 10–20 procent av dessa dör i cancer blir det 5–8 000 individer i runda tal vilket är betydligt fler än antalet som dör i palliativ specialistvård.

Den intressanta frågan blir då hur vi når ut med kunskap om god palliativ vård till alla vårdformer. Tittar man också på hur ålder och sammanhängande vårdtid skiljer sig åt mellan olika vårdformer inställer sig frågan huruvida denna fördelning av cancervård i första hand verkligen är ett uttryck för olika medicinska behov eller om det mer speglar vårdens organisation (tabell 2).

En fråga i dödsfallsenkäten belyser huruvida den avlidne vårdades där hon/han ville vara (bild 3). Så var fallet för 60

ENKÄTFRÅGA OM DÖDSPLATSEN

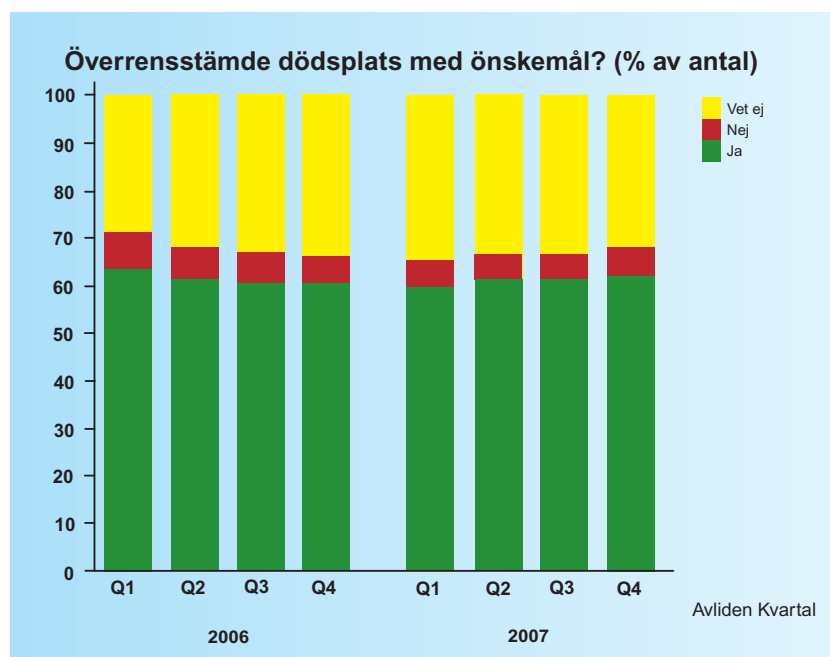


Bild 3. Bland inrapporterade avlidna cancerpatienter var önskemål om var den sista vården skulle ske känt och efterlevt i drygt 60 procent. I drygt 5 procent av fallen uppfylldes inte önskemålen. Att man i över 30 procent inte vet innebär en otvetydig förbättringsmöjlighet.

Denna symbol står för effektivitet



OxyContin® (oxikodon) är en stark opioid för effektiv behandling av långvarig svår opioidkänslig smärta såsom smärta vid cancer.¹ Nya studier visar att oxikodon kan ha bättre effekt än morfin på visceral smärta.^{2,3}

Indikation: Långvarig svår opioidkänslig smärta såsom smärta vid cancer. Narkotiskt analgetikum, NO2A A05. ♦ Beroendeframkallande medel. Iakttag största försiktighet vid förskrivning av detta läkemedel. Vid behandling med OxyContin® (oxikodon) kan reaktionsförmågan nedsättas. Detta bör beaktas då skärpt uppmärksamhet krävs, t ex vid bilkörning. OxyContin® depottabletter 5 mg, 28 st (172 kr), 10 mg, 28, 50 och 98 st (172, 270.50 resp 467.50 kr), 20 mg, 28, 50 och 98 st (298.50, 493.50 resp 885 kr), 40 mg, 28, 50 och 98 st (542.50, 926 resp 1609.50 kr) och 80 mg, 28, 50 och 98 st (1034, 1796.50 resp 3160.50 kr). R, förmån. Texten är baserad på produktresumé: 2003-07-04. ©: OxyContin är ett registrerat varumärke. För mer info se www.fass.se OxyContin® depottabletter ska sväljas hela, får ej tuggas, delas eller krossas.

Ref: 1. Mucci-LoRusso P et al. Eur J Pain 1998; 2:239-49. 2. Staahl C et al. Pain. 2006; 123:28-36. 3. Staahl C et al. Scand J Gastroenterol. 2007; 42:383-90.



Mundipharma AB • Mölndalsvägen 26 • 412 63 Göteborg
Telefon 031-773 75 30 • www.mundipharma.se

OxyContin®
oxikodon

ENKÄTFRÅGA OM SYMTOMBILD

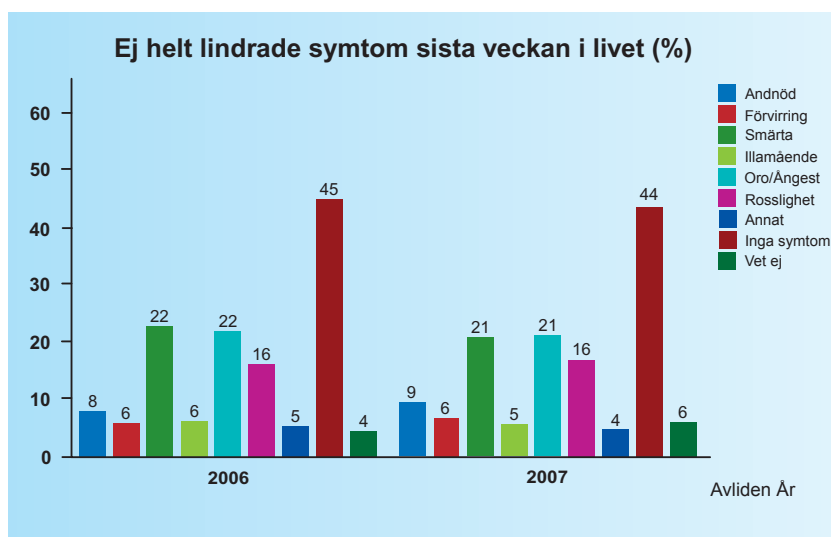


Bild 4. Personalens sammanställning av den avlidnes symtom sista levnadsveckan för avlidna i cancer. Vare sig andelen utan symtom eller respektive enskilt symtom uppvisar några påtagliga förändringar mellan år 2006 och 2007.

procent av de inrapporterade avlidna cancerpatienterna. I drygt 5 procent av fallen uppfylldes inte önskemålen. Detta kan bero på väntetider hos önskad vårdgivare, väntan på arrangemang av hjälpmedel men kanske också på grund av närståendes önskemål eller ibland på okunskap hos den ene vårdgivaren om vilken vård som kan bedrivas hos den andra vårdgivaren.

Det är ett känt faktum att man som sjuk hinner ändra uppfattning flera gånger under förloppet. Det är alltså viktigt att det finns en öppen dialog mellan personal, närstående och patient om detta.

I den individuella dödsfallsenkäten ombeds den vårdande personalen ta ställning till förekomsten av ofullständigt lindrade symtom den sista levnads-

veckan. Beroende på hur förekomsten av symtom efterfrågas och dokumenteras finns det en viss svaghet, men det är ändå en bra indikator för den enskilda enheten hur resultatet ser ut över tiden och hur den eventuellt förändras. Registret har för avsikt att under 2008 börja samla in prospektiva data kring detta. Bild 4 visar symtomförekomsten över tiden för samtliga dödsfallsenkäter oavsett vårdgivare. Det är dock viktigt att påpeka att det hela tiden kommer till nya enheter, det vill säga i 2007 års siffror ingår enheter som inte rapporterade 2006.

Svenska palliativregistret införde i maj 2007 en ny fråga om hur VAS/NRS-skalan för smärtskattning används den sista levnadsveckan. Bild 5 är en sammanställning av hittills inkomna svar som inte närmare analyserats. Den ger dock en fingervisning om att det till synes självklara inte alltid är så lätt att genomföra i praktiken.

PLANERAD FRAMTID FÖR REGISTRET

Svenska palliativregistret finansieras med medel från de nationella anslagen för kvalitetsregister och egenavgifter vid kurser och konferenser som registret anordnar. 2008 kommer registret att erhålla något större anslag än 2007, vilket gör att verksamheten kommer att bedrivas minst i samma omfattning framöver.

Det pågår också ett arbete med att förändra hemsidan för att anpassa informationen till olika kategorier av läsare.

Avsikten med registret är att nå samtliga vårdgivare. Därför har vi för avsikt att skapa ett regionalt nätverk av kontaktpersoner under året. Intresserade personer är välkomna att kontakta oss.

Årskonferens hålls den 23 april 2008 på Hilton/Slussen i Stockholm, med offentliggörande av 2007 års årsrapport. Max 285 deltagare, anmälan via hemsidan från slutet av januari.

KONTAKTUPPGIFTER SVENSKA PALLIATIVREGISTRET

Hemsida: www.palliativ.se; e-post: vu@palliativ.se; frågor om palliativ vård: q@palliativ.se; tel Greger Fransson, registerhållare: 073-704 31 69, greger@otimo.se

ENKÄTFRÅGA OM SMÄRTSKATTNING

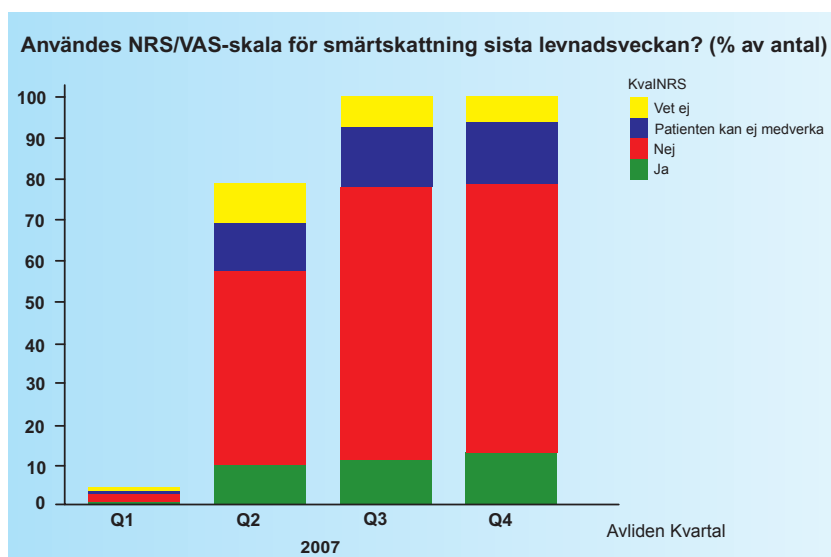


Bild 5. En första ännu ej publicerad sammanställning av hur den rekommenderade VAS/NRS-skalan för smärtskattning används vid spridd tumörsjukdom. Här ingår endast de med cancer som diagnos.

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

Dalteparin rekommenderas av ASCO¹

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

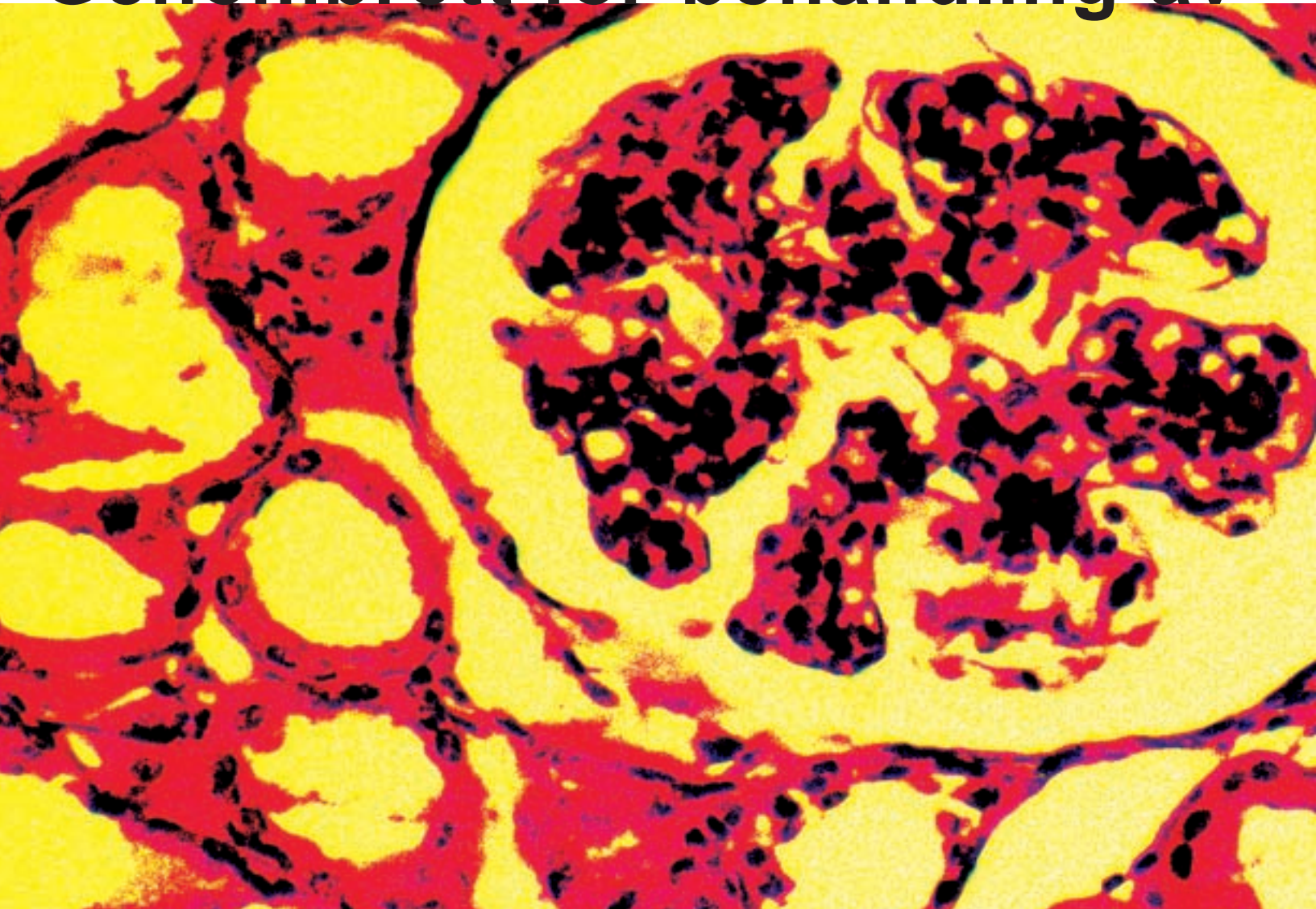


Fragmin® (dalteparinnatrium). Rx. Ingår i läkemedelsförmånen. Indikationer: 1. Behandling av akut djup ventrombos och lungemboli när trombolytisk behandling eller kirurgi inte är aktuell. 2. Behandling av djup ventrombos och lungemboli samt förlängd trombosprofylax hos cancerpatienter. 3. Trombosprofylax vid kirurgi. 4. Profylax till patienter med kraftigt ökad risk för venös tromboembolism och som är tillfälligt immobiliserade pga. akut sjukdomstillstånd som t.ex. hjärtinsufficiens, andningsinsufficiens eller allvarlig infektion. 5. Instabil kranskärlsjukdom (instabil angina och icke Q-vågsinfarkt). 6. Trombosprofylax-antikoagulation vid extrakorporeal cirkulation under hemodialys och hemofiltration. Kontraindikationer: Överkänslighet för Fragmin eller andra lågmolekylära hepariner och/eller heparin t.ex. tidigare konstaterad eller misstänkt immunologiskt medierad heparininducerad trombocytopeni (typ II). Akut gastroduodenalt ulcus och hjärnblödning eller annan aktiv blödning. Svår koagulationsrubbnings. Septisk endokardit. Skador och operationer i centrala nervsystemet, öga och öra. Punktion av spinalkanalen och samtidig behandling med höga doser Fragmin (såsom vid behandling av akut djup venös trombos, lungemboli och instabil kranskärlsjukdom). Förpackningar och priser: Nedanstående priser är Apotekets utköpspris (AUP) på recept. För gällande priser på sjukhusartiklar på rekvisition, se regionala upphandlingsavtal. Injektionsvätska, lösning, utan konserveringsmedel. Förfyllda sprutor: 2 500 IE 2 x 0,2 ml (95 kr) 10 x 0,2 ml (312 kr) 100 x 0,2 ml (2 110,50 kr), 5 000 IE 2 x 0,2 ml (123,50 kr) 10 x 0,2 ml (432,50 kr) 100 x 0,2 ml (2 781 kr), 7 500 IE 10 x 0,3 ml (580 kr), 10 000 IE 2 x 0,4 ml (171,50 kr) 5 x 0,4 ml (362,50 kr) 6 x 5 x 0,4 ml (1 940,50 kr) 12 500 IE 2 x 0,5 ml (198 kr) 5 x 0,5 ml (428 kr) 6 x 5 x 0,5 ml (2 334 kr) 15 000 IE 2 x 0,6 ml (224,50 kr) 5 x 0,6 ml (494 kr) 6 x 5 x 0,6 ml (2 727,50 kr) 18 000 IE 2 x 0,72 ml (257 kr) 5 x 0,72 ml (574 kr) 6 x 5 x 0,72 ml (3 209 kr). Injektionsflaska: 2 500 IE/ml 10 x 4 ml (626 kr), Ampull: 10 000 IE/ml 10 x 1 ml (625 kr). Injektionsvätska, lösning, med konserveringsmedel. Injektionsflaska: 10 000 IE/ml 10 ml (587 kr) 25 000 IE/ml 4 ml (502 kr). Senaste översynen av informationen: 2007-11-05. För mer information se www.fass.se.

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

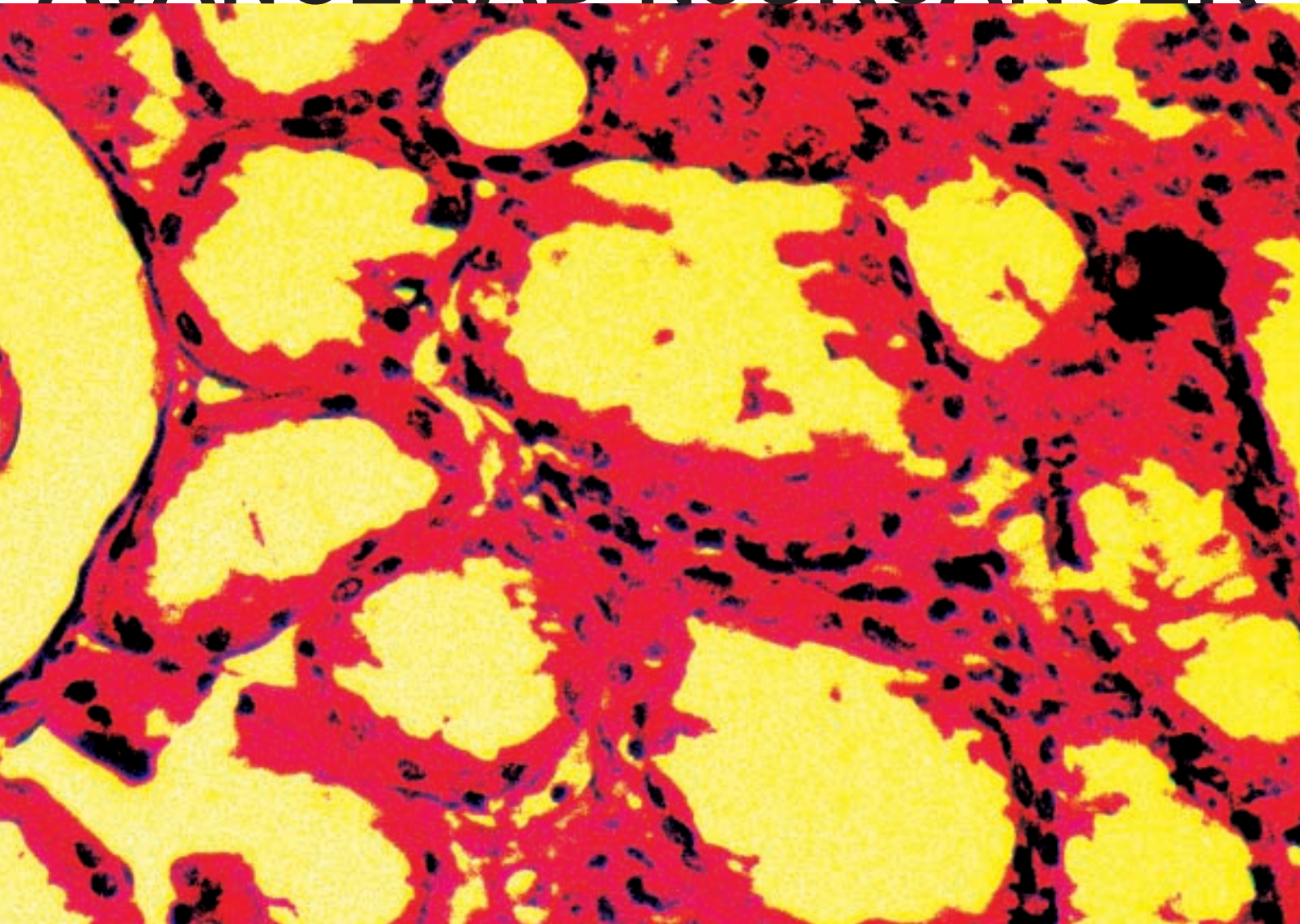
NYHET! ASCO-riktlinjer
– om profylax och behandling av venös tromboembolism hos cancerpatienter

Genombrott för behandling av



Nya indikationer gör att behandlingen av metastaserad njurcancer ser ut att bli mer framgångsrik än på länge. Sunitinib, temsirolimus och kombinationen bevacizumab och interferon- α har visat sig vara signifikant bättre än behandling med endast interferon alfa och sorafenib har visat dubblad tid till progress jämfört med placebo. Ytterligare ett stort antal substanser är på väg och vi kan förvänta oss ett tillskott av flera nya behandlingsalternativ inom de närmaste åren, skriver leg. läk. **Per Sandström**, överläkare **Ulrika Harmenberg** och överläkare **Peter Wersäll**, samtliga vid Radiumhemmet, Karolinska universitetssjukhuset i Stockholm

AVANCERAD NJURCANCER



Prognosen för patienter med metastaserad njurcancer är dålig. Femårsöverlevnaden är mindre än 10 procent. Interferon alfa (IFN- α) har varit standardbehandling fram till nyligen och endast en mindre andel av patienterna (13 procent i meta-analyser) hade objektivt någon längre nytta av denna behandling.

Upptäckten av von-Hippel-Lindau (VHL)-tumörsuppressorgen och dess associering till klarcellig njurcancer med en dysfunktionalitet i denna gen hos 70–80 procent av fallen har lett till en intensiv utveckling av nya läkemedel. Dessa läkemedel blockerar på olika ni-

våer den okontrollerade angiogenesen och proliferationen som är drivande i tumörutvecklingen vid njurcancer.

Än så länge saknas validerade prediktiva vävnads- eller serummarkörer för sannolikhet till respons för samtliga behandlingsalternativ. Målriktade läkemedel har dock inneburit ett stort genombrott för behandlingen av patienter med avancerad njurcancer.

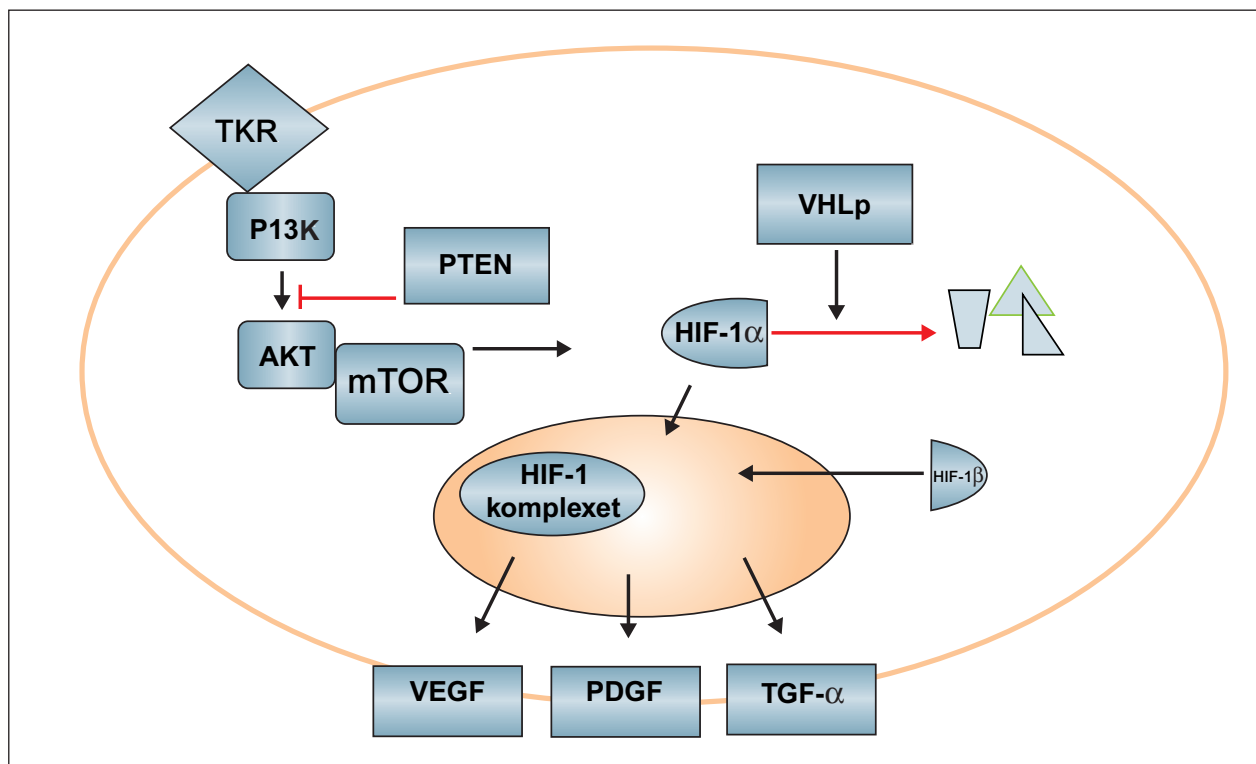
EPIDEMIOLOGI FÖR NJURCANCER

Njurcancer utgör cirka 2–3 procent av alla cancerfall bland vuxna, med den högsta incidensen i de utvecklade län-

derna. Insjuknandet sker oftast i 60–80-årsåldern. I Sverige drabbas cirka 900 personer årligen av sjukdomen. I västvärlden är incidensen stigande men Sverige och Danmark utgör undantag med en minskande incidens de sista 20 åren.

Den specifika orsaken till njurcancer är okänd. Ärftlig njurcancer utgör cirka fem procent av antalet njurcancerfall. Omgivningsfaktorer som anses öka risken för njurcancer är rökning, övervikt, hypertoni och/eller medicinering mot hypertoni, diabetes mellitus och förvärvad njurcystsjukdom (vid långvarig uremi). Det finns i dag bara belägg för att

HYPOXISIGNALVÄGEN OCH VHL-GENEN



Figur 1. Schematisk bild av VHL-signalkedjan vid klarcellig njurcancer. Normal funktion för HIF1-komplexet är att reglera uttrycket av flera gener som svar på hypoxisk stress. När VHL inte fungerar, som vid klarcellig njurcancer, och HIF-1 α ackumuleras, leder det till ett överuttryck av dessa faktorer.

Förkortn. von hippel Lindau protein (VHLp), hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α), hypoxia-inducible factor-1 β (HIF-1 β), vascular endothelial growth factor (VEGF) platelet-derived growth factor (PDGF), transforming growth factor- α (TGF- α), fosfatidylinositol 3-kinas (PI3K), subfamily of serine/threonine protein kinases (AKT), mammalian target of rapamycin (mTOR), phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10 (PTEN), tyrosinkinaser (TKR).

rökstopp (cigaretter) och undvikande av övervikt kan ge en primär prevention.

Med det ökande användandet av röntgenologiska undersökningar som dator-tomografi, ultraljud och magnetkamera ökar antalet fall av njurcancer som upptäcks incidentellt. Därmed upptäcks också ett ökande antal små tumörer som oftast har en bättre prognos då de ofta kan botas med kirurgi. Den uppskattade femårsöverlevnaden efter nefrektomi, när sjukdomen är begränsad till njuren och tumören är mindre än sju centimeter (stadium T1), är 95 procent.

Situationen är dock mycket annorlunda vid metastaserad sjukdom, med en median överlevnad på cirka tio månader.

KEMOTERAPI OCH KIRURGI

Konventionell kemoterapi och hormonbehandling har inte visats vara effektiva vid njurcancer. Fram till nyligen har behandlingsalternativen bestått av IFN- α

eller interleukin-2 (IL-2), det senare mest använt i USA, men det har använts på licens i Sverige. IFN- α är det enda som haft indikation i Sverige för behandling av metastaserande njurcancer.

Användandet av immunmodulerande behandlingar som IFN- α och IL-2 har varit omdiskuterat. Metaanalyser har visat en frekvens av objektiva responser på cirka 13 procent och en genomsnittlig överlevnadsvinst på 2,8 månader för IFN- α med ett fåtal långtidsöverlevare¹. De bästa resultaten med interferon ses hos patienter med ett gott allmän tillstånd, ett sjukdomsfritt intervall på över ett år efter primär operation och begränsad metastasering till lungorna som enda sjukdomsmanifestation.

Nefrektomi för att ta bort primärtumören är standardbehandling innan man ger immunoterapi till patienter med metastaserad njurcancer, särskilt till dem som har ett gott allmäntillstånd och begränsad metastatisk börda. I två iden-

tiska randomiserade studier i början på 2000-talet visades förlängd överlevnad för patienter som genomgick nefrektomi före behandling med IFN- α ^{2,3}.

Tyvärr är mekanismerna som ligger till grund för detta inte särskilt väl kartlagda varför vi i dag inte är säkra på om det verkligen är en fördel med nefrektomi före antiangiogen terapi och prospektiva data saknas ännu. Dock har de kliniska fas III-studierna, som beskrivs nedan, genomförts på patienter som i 95–100 procent av fallen varit nefrektomerade innan de inkluderades i studierna.

Spontan regression av njurcancermetastaser förekommer i mindre än en procent av fallen. Oftast handlar det om lungmetastaser som går i regress efter nefrektomi. Resektion av enstaka metastaser kan i vissa fall ge en lång överlevnad, särskilt gäller det enstaka lungmetastaser som uppkommer en längre tid efter operationen av primärtumören.

Det saknas evidens för systemisk behandling efter metastaskirurgi på patienter utan känd sjukdom. Man kan tänka sig neoadjuvant behandling med målriktade läkemedel vid inoperabel primärtumör, med intentionen att nå operabilitet men det är osäkert om de är tillräckligt cytotoxiska för att detta koncept skall bli framgångsrikt.

Det pågår flera stora internationella randomiserade studier med adjuvant behandling med målriktade läkemedel, men resultaten från dessa ligger många år in i framtiden.

För patienter som av någon anledning inte kan utsättas för narkos och/eller kirurgi kan man överväga behandling med andra ablativa tekniker, som stereotaktisk strålbehandling, radiofrekvensablation, cryo-ablation eller högintensivtetsultraljud^{4,5}.

KLARCELLIG NJURCANCER

Med snabbt ökande kunskaper och förbättrade teknologier inom tumörbiologi

njurcancertumörer har hypermetylering av VHL-genen⁸.

Inaktivering av VHL-genen leder till aktivering av hypoxisignalkedjan via hypoxia-inducible factor-1 α (HIF1 α) och hypoxia-inducible factor-2 α (HIF2 α), som resulterar i en ökad avkodning av gener som är inblandade i svaret på hypoxi, till exempel vascular endothelial growth factor (VEGF), epidermal growth factor receptor (EGFR), platelet-derived growth factor (PDGF), erythropoietin (EPO), transforming growth factor (TGF- α), glucose transporter (GLUT1), CXCR4, och hypoxia-inducible protein-2 (HIF-2) (se figur 1).

Den normala funktionen för HIF1-komplexet, som består av en heterodimer av alfa- och beta-subenheter, är att reglera uttrycket av flera gener som svar på hypoxisk stress. Under normala förhållanden, det vill säga med wild-type VHL och normalt syretryck, bidrar VHL-proteinet till att HIF-1 α snabbt blir ubiquitinerat och degraderat i pro-

nasreceptor, ökas nivåerna av HIF-1 α via fosfatidylinositol 3-kinas (PI3K)/subfamily of serine/threonine protein kinases (AKT)/mammalian target of rapamycin (mTOR)-signalvägen och även via Ras/Raf/mitogen-activated protein kinase-signalvägar^{8,9}.

I signalkedjan PI3K/AKT/mTOR finns det uppströms en tumörsuppressor, PTEN (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10), vars uttryck ofta saknas i patienter med spontana tumörer (Loss of PTEN). Avsaknad av PTEN leder till en uppreglering av aktiviteten i PI3K/AKT/mTOR-signal-kedjan. Tumörcell-linjer som saknar PTEN har visats vara mera känsliga för behandling med mTOR-inhibitorn temsirolimus än vild typ PTEN-tumörcell-linjer¹⁰. Nyligen har också ökad aktivitet i den här signalkedjan visats vara en negativ prognostisk faktor för överlevnad för njurcancerpatienter¹¹.

Denna kunskap är grunden för målriktad terapi mot någon eller flera komponenter som reglerar eller regleras av HIF-1-signalering och troligen förklaringen till genombrottet för behandlingar som riktar sig emot mTOR, VEGF eller VEGF-R inom klarcellig njurcancer.

AKTUELL BEHANDLINGSUTVECKLING

Ett stort antal målriktade läkemedel har prövats eller är under utveckling för behandling av metastaserad njurcancer. Det gemensamma för flertalet är att de försöker hindra signalering över tyrosinkinaserceptorer, företrädesvis VEGF-R. Det finns huvudsakligen två grupper av nya läkemedel: monoklonala antikroppar och småmolekyler (tyrosinkinashämmare) som binder till receptorer eller andra signalkedjeproteiner intracellulärt.

Monoklonala antikroppar binder antingen till själva tillväxtfaktorn och hindrar den från att aktivera tyrosinkinaserceptorerna, som bevacizumab, eller också binder de direkt till receptorerna och hindrar antingen tillväxtfaktorn att nå receptorn eller förhindrar receptordimerisering som är nödvändigt för vidare signalering.

Monoklonala antikroppar är mycket specifika och binder oftast bara till en sorts receptor. Tyrosinkinashämmare kan däremot vara mera ospecifika beroende på att de binder till ATP-bind-

och genetik de senaste årtiondena har möjligheterna till målriktad behandling öppnats. Kloningen av von-Hippel-Lindau(VHL)-genen och beskrivningen av dess betydelse för uppregleringen av flertalet tillväxtfaktorer har bidragit mycket till vår förståelse av patofysiologin för klarcellig njurcancer^{6,7}.

Vi vet i dag att VHL-tumörsuppressorgen som finns på kromosom 3p25-26 är inaktiverad hos 70–80 procent av patienterna som har njurcancer. Inaktivering sker genom somatiska mutationer, loss of heterozygosity eller hypermetylering. Vid klarcellig njurcancer har man sett förlust av den ena allelen (loss of heterozygosity) av VHL-genen i upp till 98 procent av studerade sporadiska tumörer och mutationer i den andra allelen i 34–57 procent av fallen. Ytterligare 5–19 procent av klarcelliga

teosomet och kontrollerar på detta sätt noggrant angiogenesen. När syretrycket är lågt blir HIF-1 α inte hydroxylerat och förflyttas i stället in i cellkärnan, och bildar där den aktiva transkriptionsfaktorn HIF-1 tillsammans med den konstitutivt uttryckta HIF-1 β -subenheten.

Uttrycket av angiogena faktorer med mera, som VEGF, TGF- α , EGFR, PDGF, GLUT-1, HIF-2 och erythropoietin ökar därmed som ett svar på lågt syretryck. När VHL inte fungerar, som vid klarcellig njurcancer, och HIF-1 α ackumuleras, leder det till ett överuttryck av dessa faktorer trots ett normalt syretryck.

HIF-1-aktivitet regleras förutom av VHL-komplexet även av tillväxtfaktor och celladhesionssignalvägar. När en tillväxtfaktor binder till sin tyrosinki-

”Det är mycket viktigt att vi kliniker anstränger oss för att ta fram och validera prediktiva vävnadsmarkörer i samarbete med tumörbiologiska grundforskare.”

ningsplatsen på tyrosinkinaserceptorernas intracellulära del och denna är starkt konserverad med mycket små skillnader mellan olika receptorer. För att vända denna brist på specificitet till något positivt kallas dessa tyrosinkinashämmare ofta för multi-targeted.

Ett stort antal tyrosinkinashämmare som är riktade mot PI3K/AKT/mTOR-signalkedjan och Ras/Raf/mitogen-aktiverat protein kinase-signalkedjan har utvecklats, och flera multitargeted tyrosinkinashämmare som inhiberar bland annat VEGF- och PDGF-receptorer har visat lovande antitumoral aktivitet vid metastaserande njurcancer.

Dessa läkemedel blockerar på olika nivåer den okontrollerade angiogenesen och proliferationen som är drivande i tumörutvecklingen vid njurcancer. Vid behandling i första linjen har det i tre randomiserade kliniska fas III-studier visats att sunitinib, temsirolimus och kombinationen bevacizumab och IFN- α är signifikant bättre än behandling med endast IFN- α . I andra linjens behandling har sorafenib visat dubblad tid till progress jämfört med placebo i en randomiserad fas III-studie. Sorafenib, su-

nitinib, temsirolimus och kombinationen bevacizumab och IFN- α har alla fått indikation för behandling av metastaserad njurcancer. Ytterligare ett stort antal substanser är under klinisk utveckling och vi kan förvänta oss ett tillskott av flera nya behandlingsalternativ inom de närmaste åren (se figur 2).

Dessutom provas många olika kombinationer och sekvenser av läkemedel i olika studier. Behandlingar som medför stora kostnader och ibland relativt kraftiga biverkningar innebär en stor utmaning att på ett klokt sätt selektera patienter för respektive behandling. Än så länge saknas validerade prediktiva vävnads- eller serummarkörer för sannolikhet till respons för samtliga behandlingsalternativ. Målriktade läkemedel har dock inneburit ett stort genombrott för behandlingen av patienter med avancerad njurcancer.

DE NYA LÄKEMEDLEN

Sorafenib (Bay 43-9006, Nexavar; Bayer Pharmaceuticals, West Haven, CT, USA och Onyx Pharmaceuticals, Richmond, CA, USA) hämmar flera kinaser som påverkar proliferation och

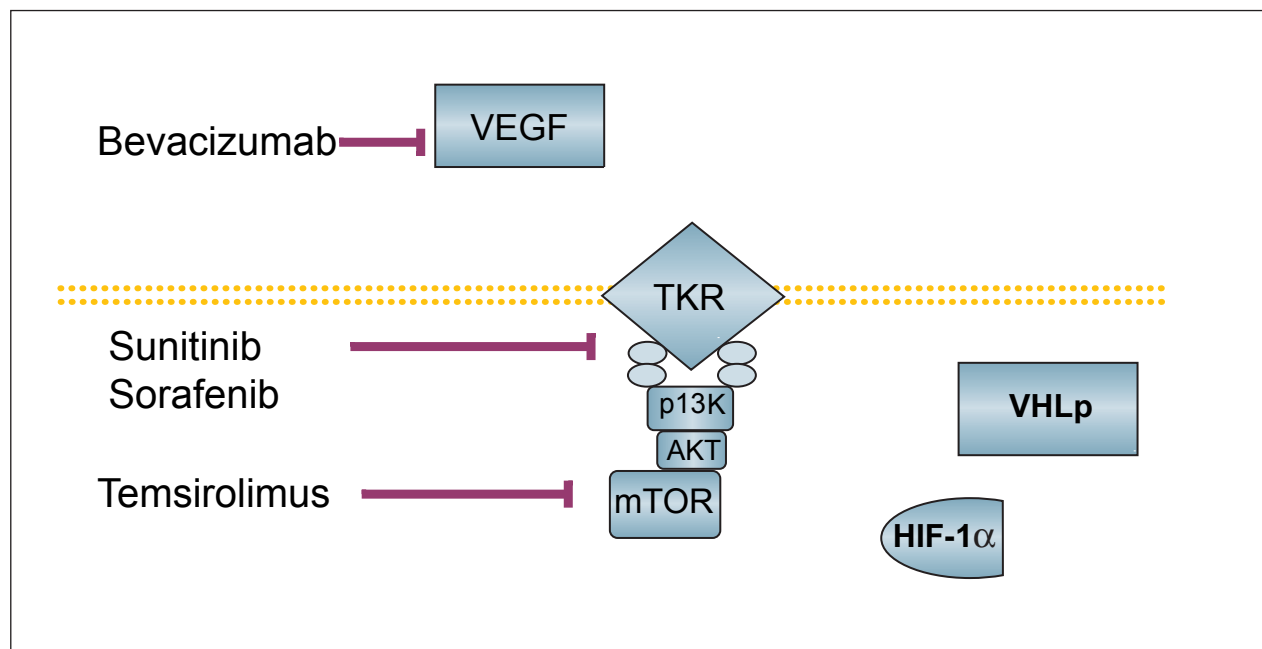
angiogenes i tumörcellerna. Substansen identifierades initialt som en Raf-kinasinhämbare men hämmar även VEGFR-2 och -3, PDGFR- β , FLT (FMS-like tyrosine kinase)-3, c-Kit (c-Kit protein) och Ret-receptortyrosinkinaser.

Sorafenib påverkar således flera VEGF- och PDGF-receptorer och den intracellulära Ras/Raf/MEK/MAPK-signalkedjan. Sorafenib är godkänt av Läkemedelsverket för behandling av avancerad njurcancer efter cytokinbehandling eller till patienter som anses olämpliga för cytokinbehandling.

I en randomiserad fas III-studie jämfördes sorafenib mot placebo hos 903 patienter med klarcellig njurcancer som var resistenta mot cytokiner. En interimanalys har visat en median progressionsfri överlevnad (PFS) på 24 veckor för sorafenibgruppen jämfört med tolv veckor för placebogruppen. Partiell respons (PR) och stabil sjukdom (SD), enligt definierade RECIST-kriterier, var 2 procent respektive 78 procent i sorafenibgruppen jämfört med 0 procent respektive 55 procent i placebogruppen.

Vid tidpunkten för interimanalysen av överlevnad (november 2005) var 367

MÅLRIKTADE LÄKEMEDEL VID NJURCANCER



Figur 2. Schematisk bild av verkningsmekanism för målriktade läkemedel vid njurcancer. Bevacizumab binder till och hindrar VEGF från att aktivera sin TKR (VEGF-R). Sunitinib och sorafenib binder till VEGF-R och förhindrar att dessa aktiveras. Temsirolimus förhindrar aktivering av mTOR komplexet.

Förkortn. von Hippel Lindau protein (VHLp), hypoxia-inducible factor-1 α (HIF1 α), vascular endothelial growth factor (VEGF), platelet-derived growth factor (PDGF), mammalian target of rapamycin (mTOR), phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10 (PTEN), fosfatidylinositol 3-kinas (PI3K), subfamily of serine/threonine protein kinases (AKT), tyrosinkinaserceptor (TKR).

döda med en median total överlevnad (OS) på 19,3 månader för sorafenib och 15,9 månader för placebo. De vanligaste biverkningarna (alla grader) av sorafenib var hand-fotsyndrom (30 procent), diarré (43 procent), alopeci (27 procent), fatigue (37 procent), illamående (23 procent) och hypertoni (17 procent)¹².

Sorafenib är ett oralt läkemedel som vanligtvis intas kontinuerligt med en normaldos på 400 mg två gånger dagligen. Hos många patienter har man observerat att biverkningarna avtar efter 2–3 veckor vilket föranledde Amato et al att göra en mycket intressant fas II-studie med en stegvis ökning av sorafenibdosen upp till 800 mg två gånger dagligen¹³.

För 41 av 44 inkluderade patienter höjdes dosen till 600 mg två gånger dagligen medan tre patienter behövde sänka dosen till 200 mg två gånger dagligen. Av de 41 patienter som ökade dosen fick nio patienter återgå till ursprungsdosen på 400 mg två gånger dagligen. 32 patienter kunde fortsätta att höja dosen ytterligare till 800 mg två gånger dagligen och av dessa kunde 25 patienter stå kvar på denna höga dos.

Resultatet av denna studie visade 16 procent (7/44) kompletta remissioner, ett resultat som tidigare aldrig påvisats med något läkemedel för behandling av metastaserande njurcancer.

En slutsats av denna studie är att det är mycket viktigt att hantera tidiga biverkningar av sorafenib eftersom många patienter som fortsätter behandlingen blir delvis toleranta mot biverkningarna med tiden.

Sunitinib (SU11248, Sutent; Pfizer, New York, NY, USA) är en peroral multikinasinhibitor med effekt mot VEGFR-1, -2, -3, PDGFR- α , - β och c-Kit. Sunitinib är godkänt av Läkemedelsverket för behandling av avancerad njurcancer.

I en randomiserad fas III-studie jämfördes behandling i första linjen med sunitinib och IFN- α i 750 patienter med metastaserande klarcellig njurcancer.

Median progressionsfri överlevnad var elva månader för sunitinibgruppen och fem månader för IFN- α -gruppen; partiell respons sågs för 31 procent jämfört med 6 procent. Median total överlevnad har inte rapporterats ännu. De vanligas-

te biverkningarna (alla grader) var hand-fotsyndrom (20 procent), diarré (53 procent), fatigue (51 procent), illamående (44 procent), hypertoni (24 procent) stomatit (25 procent) och kräkningar (24 procent).

I blodprover sågs avvikelser som leukopeni (78 procent), anemi (71 procent), trombocytopeni (65 procent) och förhöjt kreatinin (66 procent). Av dessa biverkningar var 88 procent grad I-II. De tre viktigaste prognostiska faktorerna för progressionsfri överlevnad i den här studien var performance status 0 enligt ECOG (Eastern cooperative oncology group), tid från diagnos till behandlingsstart mindre än ett år och ett normalt korregerat serum-kalcium¹⁴.

Sunitinib ges intermittent i cykler om 6 veckor, med en normal dos på 50 mg dagligen i fyra veckor följt av två veckors uppehåll. En kontinuerlig dosering på 37,5 mg har visat en liknande svarsfrekvens (RR, response rate) och jämförbar biverkningsprofil.

Houk et al. presenterade på ASCO 2007 en studie som visade en fyrfaldig variation avseende farmakokinetik/dynamik av sunitinib och dess aktiva metaboliter mellan patienter som behandlades med samma dos (15). Det fanns också ett samband mellan skillnader i läkemedelsexponering och sannolikheten till PR och förlängd PFS och OS.

Temsirolimus (CCI-779, Torisel; Wyeth Pharmaceuticals, Collegeville,

Pennsylvania, USA) är en mTOR-inhibitor som finns nedströms i PI3K/AKT-signalkedjan. Temsirolimus reglerar bland annat translation och expression av tillväxtfaktorer och proliferation. VEGF-medierad endotelcellsproliferation, angiogenes, är beroende av att denna signalkedja är intakt.

Vid njurcancer är säkerligen den viktigaste funktionen av mTOR-inhibition att expressionen av HIF1- α minskar. Temsirolimus är godkänt av Läkemedelsverket för första linjens behandling av patienter med avancerad njurcellscancer, som har minst tre av sex prognostiska riskfaktorer enligt modifierade MSKCC-kriterier (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) (se tabell 2 och 3). Temsirolimus som första linjens behandling har studerats i en randomiserad fas III-prövning med 626 patienter med metastaserad njurcancer och minst 3 av 6 modifierade MSKCC riskfaktorer.

Studien var trearmad: Den första gruppen fick temsirolimus (25 mg), den andra gruppen temsirolimus (15 mg) i kombination med IFN- α och den tredje IFN- α enbart. Medianöverlevnaden för dem som fick enbart temsirolimus var 10,9 månader jämfört med 8,4 månader för kombinationsbehandlingen och 7,3 månader för enbart IFN- α . Total överlevnad var signifikant bättre för patienter som behandlats med temsirolimus jämfört med dem som behandlats med IFN- α ($p=0,0069$ och ett hazard ratio på 0,73 till fördel för temsirolimus). De

Prognostiska riskfaktorer enligt MSKCC*

- Ej nefrektomi
- Lågt Karnofskyperformance status (< 80%)
- Högt lactat dehydrogenas (>1.5 gånger övre normalvärde)
- Lågt serum hemoglobin (< nedre normalvärde)
- Högt korregerat serum kalcium (>2,5)

Låg risk: inga riskfaktorer

Intermediär risk: 1-2 risk faktorer

Hög risk: ≥ 3 riskfaktorer

*Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

Tabell 2

Modifierade riskfaktorer för behandling med temsirolimus

(minst 3 av 6 faktorer krävs för behandling enligt indikation)

- Mindre än ett år från det att diagnosen njurcellscancer först ställdes till randomisering
- Karnofskyindex på 60 eller 70
- Hemoglobin under nedre normalgränsen
- Korrigerat kalcium över 2,5
- Laktatdehydrogenas > 1,5 gånger övre normalgränsen
- Metastasering till mer än ett organ

Tabell 3

vanligaste biverkningarna var anemi, asteni, dyspné och hudbiverkningar⁶.

Studien kan kritiseras för valet av behandling i kontrollgruppen, som för den här patientgruppen snarare skulle ha varit placebo (best supportive care), då en stor del av patienterna som inkluderades hade ett Karnofskyindex på 60 eller 70 och multipla metastaslokaler.

Dock är den tidiga svenska erfarenheten att behandling med temsirolimus är mildare med avseende på biverkningar än behandling med tyrosinkinashämmare som sunitinib och sorafenib.

Bevacizumab (Avastin; Genentech, South San Francisco, CA, USA) är en rekombinant humaniserad monoklonal antikropp som binder till VEGF och därigenom inhiberar angiogen signalering över VEGFR-2-receptorn. Bevacizumab i kombination med IFN- α är godkänt av läkemedelsverket för behandling av metastaserad njurcancer.

I en randomiserad fas II-studie jämfördes bevacizumab som monoterapi mot placebo hos 116 patienter med klarcellig njurcancer som tidigare behandlats med IL-2 eller för vilka IL-2-behandling var kontraindicerat. Två doser av bevacizumab, tre eller tio mg/kg, gavs intravenöst var fjortonde dag.

Vid tiden för en planerad interimanalys var den progressionsfria överlevnaden signifikant förlängd för dem som erhölet bevacizumab (4,8 månader) jämfört med dem som fått placebo (2,5 månader). Andelen med objektiv respons var liten och uppnåddes bara hos 4 av 39

patienter i gruppen som fått den högre dosen bevacizumab¹⁷.

Detta resultat stödjer att man trots en liten andel objektiva responser vid hämning av VEGF kan uppnå en förlängning av tiden till progression. Möjligheten att bedöma antitumoral och klinisk effekt av givet medel genom att bara mäta tumörstorlek är klart begränsad.

Nyligen presenterades AVOREN-studien, en multicenter randomiserad fas III-studie. IFN- α (9 MIE) tre gånger per vecka plus placebo jämfördes med en kombination med bevacizumab (10 mg/kg) var fjortonde dag och IFN- α (9 MIE) tre gånger per vecka. Alla inkluderade 649 patienter var nefrektomerade, hade Karnofsky index över 70, var

Andelen med objektiv respons var 31 procent i kombinationsgruppen jämfört med 13 procent för bara IFN- α . Kompletta responser beräknades till 1 procent och 2 procent och partiella responser till 30 procent och 11 procent i respektive grupp. Den progressionsfria överlevnaden var 10,2 månader för IFN- α plus bevacizumab jämfört med 5,4 månader för bara IFN- α . I gruppen med dålig prognos fann man ingen skillnad i progressionsfri överlevnad mellan singelbehandling med interferon och kombinationsbehandling med bevacizumab.

Patienter med god prognos som fått kombinationsbehandling hade en median progressionsfri överlevnad på 12,9 månader jämfört med 7,7 månader för dem med god prognos som bara fick IFN- α . Hos patienter med intermediär prognos var den mediana progressionsfria överlevnaden 10,2 och 4,5 månader i respektive grupp. I studien hade 60 procent av patienterna grad 3-biverkningar i kombinationsgruppen jämfört med 45 procent i IFN- α -gruppen¹⁸.

LOVAND E LÄKEMEDELSKANDIDATER

Utöver sorafenib och sunitinib finns det flera tyrosinkinashämmare mot VEGFR under klinisk utveckling för behandling av metastaserad njurcancer (tabell 1). En är **pazopanib** (GW786034; GlaxoSmithKline, London, UK), för vilken en fas III-studie pågår. Pazopanib är en peroral multitargeted hämmare av VEG-

"Vikten av att kunna välja bästa behandling till respektive patient ökar med det stora antalet tillgängliga terapier, då progressen ibland är mycket snabb för de patienter som inte svarar på given behandling."

utan cerebrala metastaser och utan speciell blödningsrisk.

Enligt MSKCC-kriterier var prognosen god för 27 procent, intermediär för 56 procent och dålig för 8 procent. 9 procent var inte klassificerade.

FR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR- α , PDGFR- β , och c-kit. **Axitinib** (AG 13736, Pfizer, New York, NY, USA) är en peroral multitargeted tyrosinkinashämmare mot VEGFR-1, VEGFR-2, och PDGFR- β . För axitinib har en fas



Diagnos: AVANCERAD ICKE-SMÅCELLIG
LUNGCANCER

Överlevnad utan Tarceva: CA 4,7 MÅNADER*

Överlevnad med Tarceva: CA 6,7 MÅNADER*

SVART PÅ VITT.

DEN HÄR PATIENTEN KAN LEVA LÄNGRE MED TARCEVA.

Den patient som fått diagnosen avancerad icke småcellig lungcancer kan leva längre med Tarceva. Tarceva är den första HER 1/EGFR-hämmare som i kliniska studier visat sig förlänga överlevnaden i den här patientgruppen, som har sviktat på minst en tidigare cytostatikabehandling.

BR.21 studien* visade att Tarceva ökade medianöverlevnaden signifikant med 42,5 % (från 4,7 månader i

placebogruppen till 6,7 månader i Tarcevagruppern) och ettårsöverlevnaden med 45 % (från 21,5 % med placebo till 31,2 % med Tarceva).

Ge patienter med diagnosen icke småcellig lungcancer chansen att leva längre med Tarceva.

Läs mer på www.tarceva.se

* Shepherd FA et al. NEJM 2005;353:123-132.

Tarceva® (Erlotinib) EGFR-tyrosinkinashämmare L01XE03 (Rx, F). Produktresumé uppdaterad 2007-07-24. Indikationer: Behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer som har sviktat på minst en tidigare kemoterapibehandling. När Tarceva förskrivs bör hänsyn tas till faktorer som är förknippade med förlängd överlevnad. Någon överlevnadsfördel eller andra relevanta effekter av behandlingen har inte påvisats hos patienter med EGFR-negativa tumörer. Förpackningar och priser (AUP): Filmträgerad tablett 30 st 25 mg (4 698 kr), 100 mg (16 125 kr), 150 mg (19 829 kr). För mer information se www.fass.se



Läkemedel	Typ	Target	Utvecklingsfas
Sorafenib	TKi	VEGFR, PDGFR, Ras	II, III, Godkänd
Sunitinib	TKi	VEGFR, PDGFR, c-Kit	II, III, Godkänd
Temsirolimus	TKi	mTOR	II, III, Godkänd
Bevacizumab	Mab	VEGF	II, III, Godkänd*
Pazopanib	TKi	VEGFR, PDGFR, c-Kit	II, III
Everolimus	TKi	mTOR	II, III
Axitinib	TKi	VEGFR, PDGR	II
Vatalanib	TKi	VEGFR, PDGFR	I

TKi – Tyrosinkinashämmare, Mab – Monoklonal antikropp

* I kombination med interferon- α

Tabell 1

II-studie visat ett 40-procentigt svar på patienter med cytokinrefraktär njurcancer. I en annan fas II-studie med patienter som hade progredierat på sorafenib sågs en 50-procentig klinisk nytta (partiell respons plus stabil sjukdom). Ytterligare ett sådant läkemedel är **vatalanib** (PTK787/ZK222584; Novartis, Basel, Switzerland), som blockerar alla VEGF-receptorer och som har visat lovande resultat i en fas I-studie, men ingen fas II-prövning har publicerats. **Everolimus** (Novartis, Cambridge, MA, USA) är en oralt administrerbar mTOR-inhibitor, som i en fas II-studie har visat antitumoral aktivitet och en förlängd tid till progression av sjukdomen hos njurcancerpatienter som erhållit flera linjers tidigare behandling.

En fas III-studie med everolimus pågår.

VEGENSKAPLIGT GENOMBROT

För patienter med avancerad njurcancer är prognosen dystert. Ända fram till 2006

har ingen behandling funnits som har kunnat påverka sjukdomen hos en majoritet av patienterna.

Endast en mindre andel av redan selekterade patienter fick en substantiell effekt av cytokinbehandling. För patienter med solitära eller ett fåtal metastaser är kirurgi, stereotaktisk strålbehandling eller andra lokala behandlingstekniker av värde och skall provas när det är möjligt.

Vi är nu entusiastiska över de nya behandlingsalternativ som erbjuds med målriktade terapier. De resultat som presenterats i flera väl genomförda fas III-studier måste anses som stora vetenskapliga och medicinska genombrott inom det här fältet men många frågor återstår. Ett stort antal intressanta studier har initierats både av läkemedelsföretag och akademiska samarbetsorganisationer, detta innebär att behandlingsrekommendationer kommer att behöva uppdateras kontinuerligt de närmaste åren.

Enligt EAU:s riktlinjer (European as-

sociation of urology) rekommenderas i första linjen sunitinib för patienter med bra och intermediära prognostiska faktorer (se tabell 2), temsirolimus till dem som har sämre prognostiska faktorer (se tabell 3) och i andra linjen rekommenderas sorafenib. De här rekommendationerna är baserade på de publicerade fas III-studierna som har beskrivits ovan.

Nu har även kombinationen bevacizumab och IFN- α godkänts och är lämplig för gruppen med bra och intermediär prognos. Det optimala användandet av samtliga dessa läkemedel är inte känt ännu. Studierna från Amato et al och Houk et al som presenterades på ASCO 2007 tyder på att dositrering måste ske individuellt i större utsträckning och hänsyn måste tas till både läkemedelskoncentration/-exponering och toxicitet. Konceptet med doseskalering av sorafenib måste valideras i större multicenter studier men är intressant.

En signifikant förlängd medianöverlevnad visades för temsirolimus, 10,9

månader jämfört med 7,3 månader för dem som fick IFN- α . Detta resultat är entydigt men man kan diskutera valet av behandling i kontrollgruppen då patienterna i denna studie var de med sämre prognostiska faktorer och en klar majoritet hade metastaser i flera organ. För sorafenib har den slutliga överlevnadsanalysen från fas III-studien presenterats, och eftersom det efter interimsanalysen i maj 2005 var tillåtet med crossover från placebo till sorafenib efter progress ses ingen statistiskt säker överlevnads-vinst för den ursprungliga sorafenib-gruppen.

En planerad sekundär analys där man censurerar händelser för de patienter som genomgått crossover visar en statistiskt säker skillnad i överlevnad, 17,8 månader för sorafenibgruppen mot 14,3 månader för placebogruppen. För sunitinib och bevacizumab/IFN- α har man inte sett signifikanta överlevnadsvinster vid interimsanalyser och slutliga analyser är ännu inte presenterade. Sorafenib, sunitinib och bevacizumab/IFN- α förlänger samtliga progressionsfri överlevnad signifikant. Baserat på det har de godkänts att användas för behandling av metastaserad njurcancer i Sverige.

MÅLRIKTADE KOMBINATIONER

För att bemästra proliferation och angiogenes vid metastaserad njurcancer räcker det troligen inte att hämma bara VEGF eller VEGFR. Tumörcellerna bildar tillsammans med endotelceller och stromaceller ett komplext nätverk med både autokrin och parakrin signalering i olika signalkedjor som är sammankopplade på flera olika nivåer.

Om man blockerar en tillväxtfaktor finns feedbacksystem som uppreglerar både dess receptor och andra tillväxtfaktorer. Detta har visats elegant bland annat av Casanovas et al 2005 som använde en RIP-Tag2-musmodell. När man hämmade tumörtillväxt i denna modell med en monoklonal antikropp mot VEGFR-2 såg man initialt en tillväxthämning av tumörerna som varade under någon vecka. När tumörerna därefter åter började växa trots VEGFR-2-hämmande behandling kunde man se en uppreglering av flera andra angiogena substanser som tillhör bland annat FGF (fibroblast growth factor), Ephrin- och angioetinfamiljena.

I ytterligare ett försök i denna musmodell inledde man med VEGFR-2-hämmare och såg en tillväxthämning av tumörerna och efter 10 dagar lade man även till behandling med en löslig FGFR, en så kallad FGF-trap, och kunde med detta avsevärt förlänga tidsperioden med tillväxthämning.

Sammantaget ger de initiala erfarenheterna med målriktade terapier vid njurcancer och ökade tumörbiologiska kunskaper som den ovan en stark rational för att försöka behandla med kombinationer av flera selektivt hämmande läkemedel och/eller nya multitargeted tyrosinkinashämmare.

Med en dysfunktionell VHL-gen, ett överskott av HIF1- α och det följande överuttrycket av VEGF, PDGF, TGF- α och andra faktorer, är det troligt att behandlingar som kombinerar läkemedel riktade mot olika proangiogena signalsubstanser på olika nivåer i signalkedjorna kommer att leda till bättre resultat. Till exempel skulle mTOR-inhibitorer kunna ge en synergistisk effekt med VEGF-hämmare. En intressant peroral kombination skulle till exempel vara everolimus och axitinib. Fas II-studier med många olika kombinationer pågår.

Självklart kan kombinationer av läkemedel även leda till ökade biverkningar, vilket man måste vara observant på och väga emot eventuell nytta. I en fas II-prövning på patienter med metastaserad njurcancer med tillägg av erlotinib till bevacizumab fick man ökade biverkningar utan att vinna någon behandlingseffekt. Kombinationsbehandling bör bara ske inom ramen för kliniska studier i nuläget.

PATIENTSELEKTION OCH PREDIKTIVA MARKÖRER

Prognostiska faktorer som validerats och publicerats av MSKCC (tabell 2) har använts för att identifiera patienter som är lämpliga för behandling med cytokiner.

I en nyligen publicerad retrospektiv analys av 120 patienter som behandlats med olika målriktade terapier (bevacizumab, axitinib, sunitinib eller sorafenib, i första eller andra linjen) kunde man identifiera fem oberoende negativa prediktiva faktorer för progressionsfri överlevnad. Dessa var ECOG performance status (mer än 1 jämfört med 0), tid från

diagnos till behandling (mindre än 2 år jämfört med mer än 2 år), onormalt korrigerat serumkalcium vid start av behandling, förhöjda trombocytnivåer eller förhöjda neutrofilnivåer. I genomsnitt var den progressionsfria överlevnaden 13,8 månader och påverkades inte av tidigare given behandling.

Om man beräknade den progressionsfria överlevnaden för grupper med olika antal negativa prediktiva faktorer hade patienter med 0–1 riskfaktorer (53 procent) en median på 20,1 månader, patienter med 2 riskfaktorer (23 procent) en median på 13 månader och patienter med mer än 2 riskfaktorer (25 procent) hade en median på 3,9 månader. Tolkningen av detta är att patienters allmäntillstånd och labbstatus är avgörande för chansen till nytta av behandling med ovan nämnda målriktade läkemedel och att de med sämre allmäntillstånd företrädesvis bör behandlas med temsirolimus.

Dessa parametrar hjälper oss dock inte att välja vilket läkemedel som är mest lämpligt i övrigt. Vikten av att kunna välja bästa behandling till respektive patient ökar med det stora antalet tillgängliga terapier, då progressen ibland är mycket snabb för de patienter som inte svarar på given behandling.

Det finns ofta inte tid att pröva olika behandlingsalternativ på måfå och biverkningarna kan vara avsevärda under en mycket utsatt tid i patientens liv. Det är mycket viktigt att vi kliniker anstränger oss för att ta fram och validera prediktiva vävnadsmarkörer i samarbete med tumörbiologiska grundforskare.

TERAPIUTVÄRDERING

Ett annat angeläget område är utvecklingen av bättre metoder för behandlingsutvärdering. Antiangiogen terapi som främst stabiliserar och bromsar sjukdomsutvecklingen är svår att utvärdera med datortomografi och tumörstorleksmätning. Det tar ofta ganska lång tid innan responser kan påvisas. I många fall kan man se att tumörer efter en tids behandling är lika stora men att en större del av tumören ser nekrotisk ut på röntgen.

I studier har man sett att patienter med stabil sjukdom röntgenologiskt i många fall hade lika lång progressionsfri överlevnad som de som erhöll objektiva

responser. Vid flera andra tumörtyper har man kunnat visa att funktionella avbildningsmetoder som påvisar metabola förändringar eller blodflödesförändringar i tumörerna tidigare kan visa om behandlingen är effektiv.

Exempel på funktionella metoder som bör utvärderas är PET (positron emission tomography), DCE-MRI (dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging) och kontrastförstärkt ultraljud.

Referenser

1. Coppin, C., et al., Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005(1): p. CD001425.
2. Flanigan, R.C., et al., Nephrectomy Followed by Interferon Alfa-2b Compared with Interferon Alfa-2b Alone for Metastatic Renal-Cell Cancer. *N Engl J Med*, 2001. 345(23): p. 1655-1659.
3. Mickisch, G.H.J., et al., Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *The Lancet*, 2001. 358(9286): p. 966-970.
4. Wersall, P.J., et al., Extracranial stereotactic radiotherapy for primary and metastatic renal cell carcinoma. *Radiother Oncol*, 2005. 77(1): p. 88-95.
5. Klingler, H.C., Kidney cancer: energy ablation. *Curr Opin Urol*, 2007. 17(5): p. 322-6.
6. Latif, F., et al., Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science*, 1993. 260(5112): p. 1317-20.
7. Kaelin, W.G., Molecular basis of the VHL hereditary cancer syndrome. *Nat Rev Cancer*, 2002. 2(9): p. 673-682.
8. Rini, B.I. and E.J. Small, Biology and Clinical Development of Vascular Endothelial Growth Factor-Targeted Therapy in Renal Cell Carcinoma. 2005. p. 1028-1043.
9. Jones, J. and T.A. Libermann, Genomics of Renal Cell Cancer: The Biology Behind and the Therapy Ahead. *Clin Cancer Res*, 2007. 13(2): p. 685s-692.
10. Neshat, M.S., et al., Enhanced sensitivity of PTEN-deficient tumors to inhibition of FRAP/mTOR. 2001. p. 10314-10319.
11. Pantuck AJ, D.B.S.T.K.H.Y.J.T.L.L.M.T.O.T.J .G.A.S.B.R.A.F., Prognostic relevance of the mTOR pathway in renal cell carcinoma. 2007. p. 2257-2267.
12. Escudier, B., et al., Sorafenib in Advanced Clear-Cell Renal-Cell Carcinoma. 2007. p. 125-134.
13. Amato, R.J., P. Harris, M. Dalton, M. Khan, R. Alter, Q. Zhai, J. R. Brady, J. Jac, R. Hauke, S. Srinivas, A phase II trial of intra-patient dose-escalated sorafenib in patients (pts) with metastatic renal cell cancer (MRCC). *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I., 2007. Vol 25(No. 18S (June 20 Supplement)): p. 5026.
14. Motzer, R.J., et al., Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. 2007. p. 115-124.
15. Houk, B., C. L. Bello, M. D. Michaelson, R. M. Bukowski, B. G. Redman, G. R. Hudes, G. Wilding, R. J. Motzer, Exposure-response of sunitinib in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): A population pharmacokinetic/pharmacodynamic (PKPD) approach. *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I., 2007. Vol 25(No. 18S (June 20 Supplement)): p. 5027.
16. Hudes, G., et al., Temsirolimus, Interferon Alfa, or Both for Advanced Renal-Cell Carcinoma. 2007. p. 2271-2281.
17. Yang, J.C., et al., A Randomized Trial of Bevacizumab, an Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Antibody, for Metastatic Renal Cancer. *N Engl J Med*, 2003. 349(5): p. 427-434.
18. Escudier, B., et al., Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *The Lancet*. 370(9605): p. 2103-2111.

PER SANDSTRÖM, LEG LÄKARE, RADIUMHEMMET, ONKOLOGISKA KLINIKEN, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET



ULRIKA HARMENBERG, ÖVERLÄKARE, RADIUMHEMMET, ONKOLOGISKA KLINIKEN, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET



PETER WERSÄLL, ÖVERLÄKARE, DOCENT, RADIUMHEMMET, ONKOLOGISKA KLINIKEN, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET



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

Fortsatt

goda nyheter

Arimidex är statistiskt signifikant bättre än tamoxifen
vad gäller:

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

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

Arimidex[®]
anastrozol

Arimidex, den mest dokumenterade aromatashämmaren

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

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

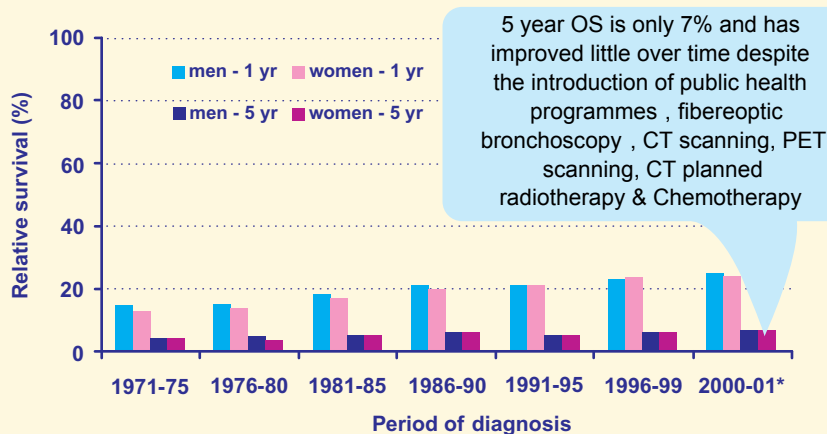
AstraZeneca Sverige AB • Terapiområde onkologi • 151 85 Södertälje
Telefon 08-553 260 00 • www.cancer.nu

Svensk onkologisk förenings höstmöte

BOTAD TILL ETT LIV MED BÄSTA MÖJLIGA LIVSKVALITET

Survival is poor with lung cancer - so QoL is the focus

Figure 3.1: relative survival for lung cancer, England and Wales, 1971-2001



Coleman, M.P., et al. Br J Cancer, 2004. 90(7): p. 1367-73

Figur 1. För Paul Cornes är livskvaliteten för lungcancerpatienter så mycket viktigare eftersom prognosen är så dålig. Överbehandling sänker livskvaliteten men den kurativt syftande behandlingen ger bara ett fåtal patienter verklig bot.



I Stockholmskt slaskigt novemberväder gick 2007 års läkarstämma av stapeln. Området utanför entrén till Älvsjömässan har förändrats. Där finns nu ett stort hotell och framför hotellet en märklig fontän som dånar och sprutar vatten i olika neonbelysta färger. Även denna gång höll Svensk onkologisk förening, SOF, sitt höstmöte inom ramen för Läkaresällskapets riksstämma.

De onkologiskt inriktade utställningarna fanns just utanför föreläsningssalen och frukost, lunch och kvällsmingel tilldrog sig i detta område. Möjligheterna till avslappnat samtal med kollegor och representanter för industrin blev på detta sätt rikt och varierat. Mötet var glädjande nog välbesökt och kvaliteten på föreläsningarna var genomgående mycket hög.

LIVSKVALITET OCH LUNGCANCER

Att få inleda mötet med att lyssna på Paul Cornes, Bristol, var verkligen stimulerande. Han höll en lite ovanlig föreläsning om livskvalitet och lungcancer. Lungcancer blir i allt större utsträckning en kvinnosjukdom. Dödligheten i lungcancer hos kvinnor i USA överstiger dödligheten i bröstcancer sedan 1987.

I USA röker fyra gånger fler kvinnor än män och man räknar med att hälften av alla rökande kvinnor dör i förtid av rökinducerade sjukdomar. En undersökning av tolv stora kvinnotidningar i USA (Vogue, Cosmopolitan, Elle med flera) visade att artiklar om hälsa förekom rikligt, men färre än en procent handlade om rökning och alla tidningarna hade cigarettreklam.

Paul Cornes syn på gängse behandling av lungcancer var delvis kritisk. Överbehandling förekommer frekvent, den ger mycket toxicitet och sänkt livskvalitet och bara ett fåtal patienter har verklig nytta av den intensiva kurativt syftande behandlingen.

Lungcancerprognosen är fortfarande usel även om den blivit bättre, med tanke på att man botar så få blir det ännu viktigare att behandlingarna gör ett liv med den allra bästa livskvalitet möjligt (figur 1).

Paul Cornes diskuterade svårigheterna med användningen av olika livskvalitetsinstrument. Många studier rapporterar om toxicitet men beskriver inte hur livskvaliteten varit. I en undersökning av 128 onkologer framkom att bara 13 procent regelbundet använde sig av livskvalitetsformulär. Anledning till att de avstod var tidspress och en bristande tro på att det var till någon nytta.

Bengt Glimelius, Onkologiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala, höll en synnerligen pedagogisk och intressant föreläsning om state of the art vid kolorektal cancer. Cancerformen är den tredje vanligaste canceren i världen. I Sverige diagnostiseras 5 500 fall årligen och 2 200 avlider varje år. Prognosen har förbättrats och fler än hälften botas.

Baserat på ökad molekylärgenetisk kunskap kan fem olika typer av koloncancer identifieras och troligen kan man snart särskilja dessa med histopatologi. Denna typ av klassificering av koloncancer kommer att förbättra möjligheten att prognostisera sjukdomen och att finna nya målriktade läkemedel.

Lokalrecidivfrekvensen vid rektalcancer har glädjande nog minskat kraftigt i Sverige som resultat av förbättrad kirurgi och bättre strålbehandling från 30 procent till 8 procent.

Skall man stråla kort eller långt? 5 gånger 5 Gy före operation eller 25 gånger 2 Gy med fördröjd operation. Studien Stockholm 100 skall besvara denna viktiga fråga och rekryterar fortfarande i sakta mak. Adjuvant cytotatikabehand-



Ljusorgel utanför entrén.

ling har sitt klara värde vid koloncancer. Det minskar risken för återfall med 40-45 procent där 25 procent av vinsten tillskrivs 5FU och capecitabin och 20 procent tillägget med oxalipatin.

Fria föredrag inleddes av ST-läkaren Mia Karlberg, Radiumhemmet, som berättade vilken omfattande behandling med flera linjers kemoterapi i kombination med trastuzumab som ges till kvinnor med spridd HER2-positiv bröstcancer. Att det lönar sig att fortsätta med trastuzumab och byta typ av kemoterapi vid progredierande sjukdom förefaller uppenbart.

Kvinnor med avancerad spridning kan leva länge och sjukdomen kan svara på både andra och tredje linjens kemoterapi med kvarstående trastuzumabbehandling. Avsaknaden av randomiserade studier är dock stort.



Varför är det så svårt att få tillbaka kvinnor i arbete efter genomgången bröstcancerbehandling? Elham Hedayati, Onkologiska kliniken, Karolinska universitetssjukhuset, redogjorde för ONKONG-studien där bröstcancerkvinnor som fått cytostatika undersökts med avseende på kognitiva funktioner. Studien är inte färdig men så här långt har man funnit en tendens till nedsatt bearbetningsförmåga, uppmärksamhet och minnesfunktion efter behandling. Det är en viktig forskning där vi vet alldeles för lite.

INSPIRATION FÖR INFORMATION

Pia Dellson, läkare på psykosociala enheten, Onkologen, Lund, beskrev sin ränkvärda forskning där hon undersökt hur patienter uppfattar den patientinformation som ges om olika studier. Vi är nog naiva om vi inbillar oss att våra patienter begriper våra studieinformationer. En del goda råd fick vi med oss från föredraget, som att den medicinska texten ska föregås av en förklaring. Texten

ska ha korta stycken, rubriker och underrubriker. Lång text är okej om den är enkel och begriplig.

Generell cancerinformation skall ges separat. Biverkningar blir mindre skrämmande om man samtidigt beskriver hur de kan behandlas. Skrämmande information skall undvikas. Som exempel på skrämmande information nämndes "om sjukdomen inte kan kontrolleras" "läkaren kan inte kontrollera valet av behandling". Föredraget gav inspiration till att göra bättre patientinformationer.

Kan vi lita på graviditetstester? Jan Tennvall, Onkologen, Lund, framförde en riktig rysare. En kvinna med flera negativa graviditetstester fick en utslagsdos av radiojod, men det visade sig tyvärr att hon var gravid i vecka 20. Barnet dog intrauterint. Av föredraget lärde vi oss

hade erbjudits fem barn med neuroblastom av refraktär typ och med upptag av radiojodkopplat MIBG i metastaserna. Man gav högdos av radiojodkopplat MIBG följt av mesenchymala stamceller från föräldrar (så kallad haploidentisk stamcellstransplantation). Man fann ingen uttalad toxicitet och tre av de fem barnen fick komplett remission av sin sjukdom. Onekligen lovande resultat för denna ytterst refraktära sjukdom.

Gustaf Ullenhag, Onkologiska kliniken, Uppsala, redogjorde för en vaccinationsprövning. De hade mätt T-cells-svaret hos patienter med osteosarkom som vaccinerats med en anti-ideotyp antikropp till CD55. Man fann att immunsvaret mot vaccinet inducerades i en majoritet av patienterna (79 procent). Resultaten stöder användandet av CD55 som en måltavla för cancerbehandling.

ETT SÄKERT ALTERNATIV

Calin Radu, Onkologiska kliniken, Uppsala gjorde en tillbakablick på rektalcancerpatienter med lokalt avancerad sjukdom som fått preoperativ strålbehandling 5 gånger 5 Gy. Av de 49 patienter som strålats opererades 40. Operationen skedde i genomsnitt 48 dagar efter strålbehandlingen. En patient avled i komplikationer av strålbehandlingen. Sammanfattningsvis tolererade majoriteten behandlingen och strålbehandling 5 gånger 5 Gy kan sägas vara ett säkert alternativ till preoperativ konventionell lång radiokemoterapi. Stor försiktighet rekommenderas dock för de allra äldsta och minskad targetvolym anbefalles för dessa patienter.

Innebär fördröjd start av adjuvant cytostatikabehandling utebliven effekt vid koloncancer Dukes B? Ett av sjukvårdens stora problem är väntetider och både läkaren och patienten ställer ofta frågan: Spelar det någon roll för risken för återfall om behandlingen med cytostatika kommer igång senare än rekommenderat?

Åke Berglund, också från Onkologen i Uppsala, kunde inte säga vilken tidsgräns man måste ha. Men han visade att i en subgruppsanalys på 523 patienter från den nordiska adjuvanta studien hade patienter som fick starta sin behandling inom åtta veckor signifikant bättre femårsöverlevnad (63 procent) än de som startade efter åtta veckor (41 procent).

Efter denna session med fria föredrag redogjorde professor Jean Bourhis, Villejuif, Frankrike, för vad man lärt sig om behandling av huvud-halstumörer de senaste 25 åren. Slutklämmen på föreläsningen var att strålbehandling i kombination med cytostatika har bättre effekt än enbart strålbehandling, men mer biverkningar:

- Hyperfraktionerad strålbehandling är bättre än konventionell strålbehandling.
- Hyperfraktionerad strålbehandling i kombination med kemoterapi blir tro- ligen för toxiskt.
- Erbitux i kombination med strålbe- handling är bättre än enbart strålbe- handling.
- Framtidens prövningar kommer bland annat att handla om IMRT och kombinationer av Erbitux, kemoterapi och strålbehandling.

Finns det något samband mellan me- tabolt syndrom och cancer? Att frågan inte låter sig så lätt besvaras blev uppen- bart efter detta symposium som Anders Eklund höll i. Maj Lis Hellenius, Insti- tutionen för medicin, Karolinska institu- tet, berättade om den skrämmande ut- vecklingen i Sverige med ökad BMI, ökat bukmängd och ökat antal män, kvinnor och barn med metabolt syndrom. Hon betonade också hur många olika defi- nitioner av metabolt syndrom som an- vänds, vilket försvårar forskningen.

Kurt Svärdsudd, Institutionen för folkhälso- och vårdvetenskap, Linkö- pings universitetssjukhus, hade gått ige- nom ett stort material på prostatacancer

Johannes Järhult gav sin syn på användningen av nya dro- ger. Han myntade begreppet 'halmstråbehandling'”

men kunde inte finna något säkert sam- band mellan denna tumörform och me- tabolt syndrom. En slutsats som han drog var att mer än 2 600 personer som följts i 13 år inte räcker för att påvisa ef- fekter av metabolt syndrom på cancerin- sjuknande, emedan det räcker gott och väl att följa 800 individer med metabolt syndrom för att påvisa traditionella risk- faktorer för hjärtsjukdom.

Sista ordet från symposiet blev att det ännu så länge inte finns något säkert be- visat samband mellan metabolt syndrom och cancer.

EVIDENSBASERAD BEHANDLING

Som alltid är det både roligt och stimu- lerande att lyssna på Roger Henriksson, Umeå universitet, och Kjell Asplund, Socialstyrelsen. Nu handlade det om ett stundtals intensivt symposium om att passera den evidensbaserade medicinens gränser. Kjell Asplund gav en bra defi- nition av begreppet evidensbaserad me- dicin (figur 2).

Ann Christin Tauberman, Läkeme- delsförmånsnämnden, beskrev gången för ett läkemedel att bli godkänt. Avsikten med att man har ett subventionssystem för läkemedel är att få ut så mycket hälsa som möjligt för de 21,5 miljarder som

staten betalar. Man skall erbjudas samma läkemedel oavsett var man bor i landet. I reglerna för subventioner gäller solidari- tetsprincipen, det vill säga de med de största medicinska behoven skall ha mest av resurserna. Sist men inte minst gäller kostnadseffektivitetsprincipen.

Johannes Järhult gav sin syn på an- vändningen av nya droger. Han myntade begreppet ”halmstråbehandling”. Som exempel på sådan behandling beskrev han data för Avastin. En förlängd medi- anöverlevnad ses hos patienter med spridd kolorektal cancer. Kostnaden för denna förlängda överlevnad i Jönköpings län är 10 miljoner. Johannes ställde den laddade frågan till publiken, vad skulle man kunna göra för dessa 10 miljoner i stället?

Frågan väckte kraftigt reaktion, näst intill upprörda känslor, i den animerade diskussion som följde.

POSTRAR AV GOD KVALITET

Bengt Tholander och Marie Louise Fjäll- skog höll i posterpresentationen. Det fanns 14 postrar av genomgående god kvalitet. Christoffer Lagerros, RAH, Karolinska sjukhuset, visade en poster om ledtider för snabbare start av cancer- behandling. Med hjälp av ett datapro- gram kan man synliggöra ledtiderna i processen för en patient med huvud- halscancer. Förhoppningsvis kan sådana system minska de allt för långa vänteti- derna för cancerpatienter.

Mia Bergenmars poster, också hon från RAH, handlade om ett datorpro- gram som gav mätetal för kontinuitet. På sikt skulle programmet kunna bidra till en förbättring.

Frida Kasteng, Master of Science, i3 Innovus, visade att underhållsbehand- ling med Rituximab till patienter med follikulärt lymfom i remission är kost- nadseffektiv; bättre klinisk effekt till en rimlig kostnad.

En av juryns utvalda posterpriser gick till Lina Dahlberg, farm mag, Onkolo- giska kliniken, Uppsala, som visade att

EVIDENSBASERAD SJUKVÅRD: NÅGRA NYCKELPUNKTER

1. Större vikt vid utfall av direkt betydelse för patienten än vid intermediär- utfall.
2. Större vikt vid randomiserade prövningar än vid observationsstudier.
3. Större vikt vid absoluta än relativa riskskillnader.
4. Hänsyn till såväl klinisk som statistisk signifikans.
5. Större vikt vid meta-analyser än icke-systematiska kunskapssamman- ställningar (till exempel lärobokskapitel).

Figur 2



Lunchsmörgås mellan föredragen.

kostnaderna för ett bröstcancerrecidiv är överraskande 3-10 gånger högre än vad tidigare analyser visat. Något att tänka på när kostnaderna för nya läkemedel som kan rädda liv i den adjuvanta situationen diskuteras.

Lina hade ytterligare en poster om kvinnor som avlidit i spridd bröstcancer. En intressant siffra från denna undersökning var att 90 procent av dem som var trastuzumabbehandlade hade utvecklat hjärnmetastaser.

Mårten Fernö, Onkologiska kliniken, Lund hade tittat på reproducerbarheten av HER2-analysen. Glädjande nog var överensstämmelsen stor mellan olika laboratorier både för IHC och för FISH-test. Hans undersökning visade också att de flesta primära bröstcancrar i Sverige testas med avseende på HER2.

Anna von Wachenfeldt, Onkologiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, fick också pris för sin vackra poster med motiv från Södersjukhuset i bakgrunden. Hon visade att kvinnor med hög utbildning, gifta kvinnor och kvinnor med bra ekonomi oftare söker onkogenetisk rådgivning än de som är ogifta, dåligt utbildade och som har dålig ekonomi. Kanske inte förvånande men en riktig utmaning om man vill ändra på förhållanden.

Susanne Magnussons, Onkologikliniken, Lund, visade i sin poster på ett sannolikt samband mellan barntumörer och

germlinemutationerna BRCA I och BRCA II, MMR-generna och CDKN2A. Hon var noggrann med att påpeka att fyndet måste bekräftas i större studier innan genetisk rådgivning är aktuell.

En genomgång av biverkningarna vid kombinationsbehandling med cisplatin av testiscancer hade gjorts av Johanna Repu, Onkologiska kliniken, Umeå. Majoriteten av patienterna hade fått BEP (bleomycin, etoposide, cisplatin) men under 80-talet gavs mest CVB (cisplatin, vinblastin, bleomycin). 2,8 procent av patienterna fick bestående hörselnedsättning av CVB-behandlingen men ingen utvecklade njurskada.

OVÄNTAD TUMÖRTILLVÄXT

Att rekombinant erythropoetin kan stimulera tillväxten av en huvud-halstumörcellinje som inte uttrycker den klassiska EPO-receptorn visade Lars Ekblad, Onkologiska kliniken, Lund. Skrämmande tanke! Författarens hypotes var att det möjligen finns fler typer av EPO-receptorer och att effekten av erythropoetin på blodbildning och cancerceller medieras via olika receptorer. Detta skulle på sikt kunna möjliggöra utveckling av ett erythropoetin som enbart stimulerar blodbildning. Framtiden får utvisa om det verkligen är möjligt.

Hanna Carstens, Onkologiska kliniken, Södersjukhuset, presenterade i sin poster en randomiserad studie där pa-

tienter med primärt resektabel esophaguscancer randomiserats till radiokemoterapi, alternativt kirurgi. Överlevnaden i bägge grupperna skiljde sig inte åt. För patienter som inte vill eller kan opereras kan radiokemoterapi vara ett alternativ till kirurgi.

Carina Nord, RAH, Karolinska Universitetssjukhuset, fick pris för sin fina poster om infertilitet efter modern behandling av testiscancer.

Streptozotocin och liposomalt doxorubicin är en effektiv och säker behandling vid metastaserande endokrina pankreas-tumörer visade Marie-Louise Fjällskog, Onkologiska kliniken, Uppsala. Behandlingen förefaller lika bra som den gängse standardbehandlingen streptozotocin och doxorubicin och man behöver inte oroa sig för hjärttoxicitet.

En intressant fallbeskrivning fanns bland postrarna. Åse Nilsson, Onkologiska kliniken, Norrlands universitetssjukhus, beskrev ett fall med en 38-årig man med primärt hjärtsäcksmesoteliom med fatal utgång. Det är en extremt ovanlig sjukdom, som leder till döden inom några månader.

Från Universitetssjukhuset i Örebro, Onkologiska kliniken, presenterades en poster av Cecilia Ahlin. Cyklin E är ett protein som reglerar cellcykeln. Cyklin A är en markör för S- och G2-fasen. I det lilla material som presenterades här fann man ett högt uttryck av cyklin E

och A hos dem med lymfkörtelpositiv bröstcancer som avled av sin sjukdom, vilket indikerar att det möjligen kan vara av värde som prognostisk faktor. Värt att studera vidare!

Ola Brodin, Onkologiska kliniken, Karolinska universitetssjukhuset, väckte förhoppning om att intensifierad behandling av småcellig lungcancer kan förbättra prognosen för denna svåra sjukdom. Behandlingen, som skedde inom ramen för en fas II-prövning, gick ut på att studiegruppen fick cytostatika varannan vecka i stället för var tredje som var standardbehandlingen.

Studien bröts på grund av låg inklusionshastighet och man fann ingen statistisk skillnad i överlevnad mellan grupperna, men författarnas slutsats var att resultaten ändå såg lovande ut. Svenska lungcancergruppen planerar nu en fas III-studie med samma upplägg. Hoppas att de får in de 130 patienter som behövs under en fyraårsperiod.

IMMUNTERAPI VID CANCER

Sektionssymposiet handlade om immunterapi vid cancer. Britta Wahren var moderator. De stora framsteg som gjorts de senaste åren beskrevs: microarraytekniken som kommer att hjälpa oss att ge mer målriktade behandlingar framöver, antikroppar som har betytt så mycket för vissa sjukdomar som till exempel trastuzumab för bröstcancer och tillägget av rituximab till kemoterapi för högmaligna B-cellslymfom.

Enligt beräkningar från NICE är rituximab det mest kostnadseffektiva (QALY) av nya läkemedel. Trastuzumab ligger också bra till. Det minst kostnadseffektiva är bevacicumab och cetuximab. Många nya antikroppar finns i pipeline. Hur kostnaderna för nya immunterapier skall hanteras framöver berördes dock inte i detta symposium.

Håkan Mellstedt redogjorde för senaste nytt om vacciner mot cancer. De stora framstegen saknas fortfarande. Vaccinets plats är vid tidig sjukdom och hör inte hemma vid avancerad sjukdom. Intressanta studier pågår, som exempelvis telomerasvaccinering av pankreascancerpatienter.

Största nyttan för mänskligheten har dock ett vanligt virusvaccin möjlighet att ge. Gardasil och Cervarix skyddar mot HPV-infektion och de kan med rätt användning radikalt minska cervixcancerincidensen.

Radioterapiens utveckling 1895–2007 var verkligen Bo Littbrands ämne. Tänk att få förmånen att lyssna på en radioterapeut som har varit med så länge och som har sådan förmåga att dela med sig av sina kunskaper och erfarenheter. Förhoppningsvis håller Bo denna föreläsning igen någonstans så att fler får njuta av att blicka tillbaka på den enorma utvecklingen inom radioterapi.

Fredagsmorgonen startade okristligt tidigt. Fågelboet kallas sessionen med presentation av årets avhandlingar. Gunnar Wagenius, Onkologiska kliniken, Uppsala, var på plats som moderator och lät tre unga forskare presentera sina utmärkta avhandlingar. Thomas Wahlgren, Onkologiska kliniken, Karolinska universitetssjukhuset, presenterade några viktiga slutsatser från sin avhandling om kombinationsstrålbehandling (både brachy- och extern) vid prostatacancer. Livskvaliteten minskar den första tiden efter kombinationsbehandling, men den normaliseras efter 18 månader. Risken för tarmsymtom på lång sikt är låg men risken för kvarstående urinvägsbesvär är hög. Impotensproblematiken är avsevärd både på både kort och lång sikt. Behandlingsresultaten är lovande även för dem med större tumörer.

Från Örebro onkologiska klinik kom Kenneth Willman, vars avhandling handlade om bröstcancer. Slutsatser från hans arbete var att topo II-alfa har betydelse för effekten av antracyclinbehandling, att HER-2 status inte kan förutsäga effekt av cytostatika, att FMCA kan förutsäga cytostatikaresistens och att cyklin A kan förutsäga risk för återfall men inte cytostatikakänslighet.

Ärftlig äggstockscancer var ämnet för Susanne Malanders avhandling. Hon kommer från Onkologiska kliniken i Lund. Ny och viktig information från hennes arbete var bland annat att 10 procent av kvinnor med äggstockscancer har BRCA I- eller BRCA II-mutationer

och fyra av 13 har samtidig metakron bröstcancer.

MÅLRIKTAD BEHANDLING

En visionär föreläsning om framtidens möjligheter till optimering av radioterapi med målriktade substanser hölls av Daniel Zips, Departement of radiation oncology, Dresden.

Björn Strander, gynmottagningen, Kungsbacka, en strålende pedagog som trollband audiotriet, höll en tankeväckande föreläsning om HP-infektioner och de enorma möjligheter som vaccinerna Gardasil och Cervarix innebär för att kunna minska incidensen av cervixcancer.

I Sverige skulle vaccinering av alla tolvåriga flickor från 2010 innebära att man från år 2030 räddade sju liv årligen. Nyttan av vaccinering skulle dock vara oändligt större i högriskländer för cervixcancer.

Nina och Jerzy Einhorn-föreläsningen är en högtidsföreläsning. Ulrik Ringborg, Radiumhemmet, Karolinska universitetssjukhuset var moderator och berättade inledningsvis om Nina och Jerzy Einhorn.

Gillian Thomas, Toronto, Canada, som personligen kände både Jerzy och Nina Einhorn, höll en utmärkt föreläsning där hon berörde den kontroversiella frågan om man skall göra lymfkörtelutrymning eller inte och om man skall strålbehandla lymfkörtlarna profylaktiskt eller inte, Hennes egen inställning till kirurgi är mer konservativ än gängse framför allt i USA.

Ett trevligt inslag i mötet var fallpresentationerna. Hanjing Xie, Radiumhemmet, Karolinska universitetssjukhuset redogjorde för ett fall av bröstcancerbehandling som komplicerats av pneumocystis carinii. Lena Cederblad, Onkologiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala beskrev en fingermetastas hos en man med larynxcancer

Efter detta gedigna program avslutades mötet med stipendieutdelning och utdelning av posterpriser.

ELISABET LIDBRINK, VICE ORDFÖRANDE, SVENSK ONKOLOGISK FÖRENING



Till patienter med KML eller Ph+ ALL

I was
resistant or intolerant

I am
turning to SPRYCEL®

SPRYCEL®
dasatinib

SPRYCEL® Indikation¹

För behandling av vuxna med KML i kronisk, accelererad eller blastfas med resistens eller intolerans mot tidigare behandling inklusive imatinib.

Sprycel är också indicerat för behandling av vuxna med Ph+ ALL och KML i lymfoid blastfas med resistens eller intolerans mot tidigare behandling.

SPRYCEL® (dasatinib) filmdragerade tabletter innehållande 20 mg, 50 mg respektive 70 mg dasatinib. ATC-kod: L01XE06.

För fullständig indikationstext och övrig produkt- och förskrivningsinfo, se www.fass.se

¹ Produktresumé november 2006



Bristol-Myers Squibb

Box 15200, 167 15 Bromma www.bms.se

Innovativ samarbetspartner inom onkologi – Nu och i framtiden



Vi bedriver forskning inom följande områden

Bröstcancer
Cervixcancer
Ovarialcancer
Lungcancer
Njurcancer
Prostatacancer
Huvud-halscancer
Skelettmetastaser
Trombocytopeni
Illamående